

G. Conti, A.A. Cogliati, M. Antonelli, D. Dell'utri, A. Lappa, R.A. de Blasi, M. Bui, A. Gasparetto

Институт анестезии и интенсивной терапии, Университет Рима «La Sapienza», Италия

Доксофиллин ослабляет сопротивление дыхательных путей у пациентов с респираторным дистресс-синдромом взрослых

Введение

На протяжении длительного периода времени пульмональная реакция на диффузионные повреждения, такие как респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ), рассматривалась строго с точки зрения нарушения пластичности респираторной системы, при этом уделялось совсем немного внимания изменению сопротивления дыхательных путей [1–3].

Тем не менее, роль изменения сопротивления дыхательных путей является центральной при определении механических свойств дыхательной системы [4].

Недавно было показано, что у пациентов с РДСВ имеет место как понижение показателей пластичности дыхательной системы, так и повышение сопротивления дыхательных путей [6, 7]. Такое увеличение сопротивления процессу

дыхания у пациентов с РДСВ вполне закономерно, поскольку необходимо принимать во внимание как диффузное воспаление легких, включая сокращение объема легких и бронхостеноз, так и уменьшение площади поперечного сечения дыхательных путей из-за неоднородности легких; однако имеется лишь небольшое количество данных о влиянии бронхолитических средств на увеличенное сопротивление дыханию у пациентов с РДСВ.

Целью настоящего **исследования** было изучение воздействия доксофиллина (метилксантина последнего поколения) на резистентные свойства дыхательной системы в группе пациентов с механической вентиляцией легких, применяемой в связи с РДСВ, для точного определения этиологии увеличения сопротивления дыхательных путей при данной патологии.

Основные данные пациентов с РДСВ

Таблица 1

Пациент, №	Пол	Возраст, лет	FiO ₂	PaO ₂ , мм рт.ст.	PaCO ₂ , мм рт.ст.	Диагноз
1	М	56	0,8	79	46	Пневмония, вызванная Pneumocystis C.
2	М	42	0,5	62	42	Сепсис
3	Ж	50	0,7	81	48	Микоплазменная пневмония
4	М	19	0,6	70	41	Абдоминальный сепсис
5	Ж	32	0,6	74	38	Абдоминальный сепсис
6	М	38	0,7	69	45	Бактериальная пневмония
7	М	43	0,8	65	43	Цитомегаловирусная (ЦМВ) пневмония

Материалы и методы

Авторы проводили исследование в группе из 7 пациентов (5 мужчин, 2 женщины) с РДСВ (табл. 1), которые были выбраны по стандартным клиническим, радиологическим и лабораторным критериям:

- 1) сходный клинический анамнез;
- 2) общая статическая эластичность < 30 мл/см H_2O ;
- 3) $PaO_2 < 55$ мм рт.ст. при вдыхании $FiO_2 0,5$ с положительным давлением в конце выдоха (ПДКВ) 5 см H_2O ;
- 4) подобные результаты рентгенографии органов грудной клетки;
- 5) окклюзионное давление в легочной артерии < 16 мм рт.ст.

Оценка повреждения легких рассчитывалась по методике Muga и соавторов. Ее значение было $> 2,5$; что указывало на серьезную степень повреждения легких у всех пациентов.

Все пациенты были обследованы на протяжении периода в среднем $2 \pm 0,5$ дня ($X \pm CO$ — среднее квадратическое отклонение) после диагностирования РДСВ. Ни у одного из пациентов в анамнезе не было случаев заболевания астмой или хроническими заболеваниями легких; также никому из пациентов не назначался прием никаких бронхолитических средств как минимум за 21 час до начала исследования. Стероиды и противовоспалительные препараты также не назначались. Четыре пациента были некурящими, трое пациентов были умеренными курильщиками. Ни у кого из них не было респираторных заболеваний.

Это исследование было одобрено комитетом по этике Института анестезии и интенсивной терапии, было получено информированное согласие пациентов и их опекунов.

При проведении исследования все пациенты находились в лежачем положении. Всем пациентам была сделана интубация при помощи эндотрахеальных катетеров (внутренний диаметр [ВД] = $8,0-8,5$ мм). Все пациенты подверглись воздействию седативных средств (непрерывная внутривенная инфузия флунидразепама) и были обездвижены при помощи постоянной внутривенной инфузии панкурония бромида. Эти процедуры являлись частью их стандартного клинического лечения.

Пациентам была назначена механическая вентиляция легких, которая осуществлялась при помощи аппарата искусственной вентиляции легких (Servo Ventilator 900 C, Siemens Elema, Швеция) в контролируемом режиме при постоянном потоке инспирации с параметрами: частота дыхания — $12-14$ в минуту, $V_t = 8-10$ мл/кг, $I:E=1:2$, $FiO_2 = 0,5-0,8$, ПДКВ = 5 см H_2O . Этот уровень ПДКВ был выбран в данном исследовании с целью минимизации его воздействия на сопротивление дыханию [7].

У каждого пациента были установлены внутриартериальный катетер и катетер центральной вены для постоянного мониторинга системного давления и давления в правом предсердии (Sirecust 604, Siemens Elema, Швеция). На протяжении исследования также постоянно контролировались показатели электрокардиограммы, сердечный ритм и проводилась оксиметрия пульса

(Biox, Ohmeda, Франция). Во время исследования трем пациентам был введен постоянный артериальный катетер.

Авторы измеряли переменные респираторной механики при контролируемой вентиляции до применения доксофиллина (T_0), через 15 (T_1) и через 30 минут (T_2) после его введения в дозировке 200 мг путем внутривенной инфузии в течение 10 минут. Эта ударная доза была определена и постоянно применялась в виде однократного приема у взрослых пациентов с бронхоспазмом для достижения терапевтической концентрации.

У каждого пациента поток дыхания (V) измерялся при помощи нагреваемого пневмотахографа (Fleisch n. 2), который вставлялся между эндотрахеальной трубкой и трубкой с бифуркацией аппарата искусственной вентиляции легких. Давление в дыхательных путях (P_{aw}) измерялось на расстоянии 2 см от дистального конца эндотрахеальной трубки при помощи катетера (ВД = $1,5$ мм) с несколькими дистальными отверстиями, соединенными с датчиком давления (Stachatt P50). Значение объема определялось при помощи интегрирования сигнала потока.

Все сигналы фиксировались при помощи многоканального самописца (Gould, Франция) при скорости подачи бумаги 25 мм/с.

Респираторная механика оценивалась при помощи относящейся к концу вдоха и выдоха окклюзионной техники с непрерывной подачей [4, 5, 7, 9] путем использования клавиши временной остановки аппарата искусственного дыхания Servo 900 C. В соответствии с этим статическая податливость дыхательной системы (C_{stat}) рассчитывалась как отношение выдыхаемого дыхательного объема к разнице между давлением плато в конце вдоха и выдоха. Также делалась необходимая коррекция для газовой компрессии и увеличения обращения [9].

Динамическая эластичность (C_{dyn}) рассчитывалась как отношение объема вдоха к разности между пиковым давлением на вдохе (PIP) и давлением плато в конце выдоха.

Исходя из методики, описанной выше, после окклюзии в конце вдоха следовало понижение давления в дыхательных путях, поскольку снижение давления от значения PIP до давления плато было двухфазным; фиксировалось значение давления в конце периода начального быстрого снижения P_{aw} (P_1), за которым следовало медленное понижение давления до значения давления плато (P_{plat}), которое представляло собой давление статической эластической тяги на конце вдоха респираторной системы. Поскольку давление в дыхательных путях измерялось на килевом уровне, то в значениях RR не учитывалось сопротивление эндотрахеальной трубки.

Значения максимального сопротивления дыхательных путей ($R_{rs_{max}}$) рассчитывались как отношение разницы между PIP и P_{plat} к величине инспираторного потока, а значения минимального сопротивления дыхательных путей ($R_{rs_{min}}$) определялись как отношение разности PIP и P_1 к величине постоянного инспираторного потока. Значение представляло собой «омическое» сопротивление

дыхательной системы, тогда как R_{rs_max} включало в себя R_{rs_min} плюс респираторное сопротивление из-за вязкоупругих свойств дыхательной системы и эффекта Пендельюфта. Разность между R_{rs_max} и R_{rs_min} обозначалась как DR_{rs} . Согласно Kochi и соавторам [10] были внесены соответствующие поправки в значения времени окклюзии при окклюзии в конце вдоха.

Также с помощью пролонгированной окклюзии в конце выдоха постоянно определялось значение ПДКВ в соответствии с методикой, описанной Bergasconi и соавторами [4].

Все измерения проводились троекратно.

Все данные представлены в виде среднего значения $\pm$ ДИ и сравнивались при помощи дисперсионного анализа для повторяющихся значений. При необходимости использовался t-критерий Стьюдента для парных данных; значения $p < 0,05$ расценивались как значимые.

Результаты исследования

Базальные измерения показали «классическую» картину ухудшения дыхательной механики, которая наблюдалась в первые дни после диагностирования РДСВ и характеризовалась низкой статической эластичностью, возрастанием сопротивления дыханию и низкими значениями ПДКВ (табл. 2) [9].

Более детально, R_{rs_max} усредненное значение составляло $17 \pm 3,7$ см H_2O /л в секунду и значительно увеличилось по сравнению с упомянутыми в литературе значениями R_{rs_max} у обычных лиц, находящихся под анестезией ($4,2$ см H_2O /л в секунду) при экспериментальных установках, подобных нашим [11], и полученными в нашей лаборатории при тех же условиях значениями ($4,1 \pm 0,4$ см H_2O /л в секунду; $n=7$). Это увеличение сопротивления дыханию было вызвано как возрастанием «омического» сопротивления (т.е. сопротивлением дыхательных путей), так и увеличением вязкоупругого сопротивления легких и различием во времени.

Назначение доксофилина не вызывает значительных изменений податливости дыхательной системы (C_{stat}), DR_{rs} и ПДКВ; и наоборот — значения пикового давления

на вдохе (PIP) и R_{rs_min} значительно снизились, а C_{dyn} — значительно возросли (табл. 2).

Хотя целью настоящего исследования и не являлось выяснение воздействия доксофилина на газы крови, авторы не зафиксировали значительных изменений уровней PaO_2 и $PaCO_2$ после инфузии препарата.

Авторы также не изучали побочные эффекты доксофилина на сердечно-сосудистую систему в течение всего периода исследования. В частности, не было зафиксировано никаких серьезных изменений сердечного ритма, общего артериального давления и давления в правом предсердии.

Обсуждение

Проведенные исследования подтвердили, что увеличение сопротивления дыханию вместе со снижением податливости дыхательной системы могут рассматриваться как специфические признаки респираторной механики при РДСВ [7, 9, 12].

Такое увеличение сопротивления дыхательных путей (R_{rs_min}) можно объяснить отдельными патофизиологическими механизмами. Первым является уменьшение площади поперечного сечения из-за неомогенности заболевания [13–15]. Если сделать допущение, что РДСВ является неомогенным заболеванием легких (т.е. так называемая модель «легкого ребенка»), то возможно предположить, что наличие большого числа дыхательных путей, ведущих к невентилируемым альвеолам, которые образуются из-за коллапса отдельных участков легких, приводит к увеличению сопротивления дыхательных путей потоку воздуха. Однако если бы это было единственной причиной, то возрастание R_{rs_min} не являлось бы фармакологически обратимым.

Другой возможной причиной увеличения сопротивления дыхательных путей является присутствие отека жидкости не только в альвеолах, но и в дыхательных путях, вследствие чего возникает анатомический сужающий эффект: этот механизм похож на тот, что описан выше для ранних стадий РДСВ. В этом случае назначение бронходилататоров не вызовет значительных эффектов.

Воздействие однократного приема доксофилина (200 мг) на респираторную механику у семерых пациентов с РДСВ

Таблица 2

Показатель	Базальные значения	Через 15 минут	Через 30 минут
PIP, см H_2O	$36,8 \pm 5,5$	$34,0 \pm 7,1^{**}$	$33,7 \pm 7,2^{**}$
C_{stat} , мл/см H_2O	$27,4 \pm 8,6$	$26,4 \pm 6,6$ (нз)	$26,1 \pm 6,8$ (нз)
C_{dyn} , мл/см H_2O	$17,0 \pm 3,9$	$19,8 \pm 5,9^*$	$19,8 \pm 5,9^*$
R_{rs_max} , см H_2O /л в 1 с	$17,0 \pm 3,7$	$14,2 \pm 3,8^*$	$14,1 \pm 3,6^*$
R_{rs_min} , см H_2O /л в 1 с	$7,1 \pm 1,6$	$4,1 \pm 1,1^{**}$	$4,1 \pm 1,1^{**}$
DR_{rs} , см H_2O /л в 1 с	$9,9 \pm 2,4$	$10,2 \pm 2,5$ (нз)	$10,2 \pm 2,8$ (нз)
ПДКВ, см H_2O	$0,8 \pm 0,4$	$0,8 \pm 0,1$ (нз)	$0,8 \pm 0,1$ (нз)

Примечания: * — $p < 0,005$; ** — $p < 0,01$ по сравнению с базальными значениями; нз — не значимо; при сравнении результатов через 15 и 30 минут не было выявлено никаких существенных отличий.

Открывая
дыхание...

Новый уровень безопасности
в лечении бронхообструкции



Третьей возможной причиной увеличения сопротивления дыхательных путей при РДСВ является функциональный и, следовательно, только частично обратимый бронхоспазм, который возникает из-за наличия большого количества медиаторов воспаления, обладающих бронхостенозирующими свойствами, которые высвобождаются в легкие во время РДСВ [16, 17].

Авторами также были отмечены высокие уровни лейкотриенов В₄ и С₄ (потенциальный бронхоконстриктор), а также их изомеров в артериальной, смешанной венозной крови и в жидкости бронхоальвеолярного лаважа у пациентов с РДСВ, соответствующие уровням, которые наблюдаются у больных на этой стадии [18].

Существует гипотеза о том, что некоторые медиаторы РДСВ вызывают также бронхиальное сужение, и, таким образом, обратимость этого эффекта при помощи бронхолитических средств является терапевтически значимой.

Результаты наших исследований дают основание полагать, что этот последний механизм, возможно, является важным при РДСВ, поскольку назначение доксифиллина вызвало значительное уменьшение Rrs_{min} до более ощутимо низких значений. Более того, поскольку назначение бронхолитического средства не нормализовало, а только снизило уровень Rrs_{min} до значений, соразмерных со значениями Rrs_{max} , что мы наблюдали в нашей лаборатории и что отмечали другие исследователи у обычных пациентов во время механической вентиляции легких, можно сделать вывод, что это явление связано также с уменьшением числа дыхательных путей, ведущих к вентилируемым участкам, и наличием в них жидкости.

Отсутствие у наших пациентов ранее заболеваний легких подтверждает гипотезу о том, что значительную роль при повышении сопротивления дыхательных путей, которое наблюдается на ранних стадиях РДСВ, играют как функциональные, так и анатомические факторы.

В некоторых исследованиях отмечается увеличение сопротивления дыхательных путей (и параллельное уменьшение C_{dyn}) у обезьян с острой дыхательной недостаточностью, которая вызвана введением им эндотоксина. Эти изменения вызываются дегрануляцией лейкоцитов и могут быть подвергнуты обратному развитию с помощью ингибиторов циклооксигеназы [16–18].

Поскольку метилксантин улучшает эффект воздействия ингибиторов синтеза простагландинов, блокирует

воздействие простагландинов на гладкомышечные клетки и уменьшает высвобождение гистамина и лейкотриенов из тучных клеток [19–21], то можно говорить о прямом воздействии доксифиллина на гуморальные медиаторы бронхиального сужения при РДСВ. Однако прямое влияние на увеличение тонуса гладких мышц бронхов также связывают с уменьшением времени начала применения препарата.

Что касается клинического значения полученных результатов, можно отметить следующее. Авторы пришли к выводу, что коррекция увеличения сопротивления дыхательных путей и снижения динамической податливости имеет несущественное клиническое значение во время полной вспомогательной искусственной вентиляции легких (когда дыхание полностью осуществляется при помощи аппарата искусственной вентиляции легких), однако может быть полезной для пациентов, которым необходима лишь частичная вентиляция легких. Существует лишь незначительное количество данных о значениях сопротивления дыхательных путей на поздних стадиях развития РДСВ, и это интересное направление требует дальнейшего изучения.

В заключение следует отметить: авторы обнаружили, что в группе пациентов с РДСВ сопротивление дыханию увеличивается как по параметрам «омического», так и по параметрам «не омического» (т.е. вязкоупругого) сопротивления. В то время как увеличение вязкоупругого сопротивления не может быть подвергнуто обратному развитию фармакологическими методами, возрастание «омического» сопротивления может быть приостановлено однократным введением доксифиллина без кардиореспираторных побочных эффектов. Эти данные подтверждают тот факт, что увеличение сопротивления дыхательных путей на достаточно большую величину, что наблюдалось при РДСВ только на ранних стадиях заболевания, происходит по причине бронхоспазма и может быть достаточно легко приостановлено. Однако анатомические факторы (уменьшение поперечного сечения дыхательных путей и наличие отечной жидкости в дыхательных путях), возможно, также играют дополнительную роль и, к сожалению, не могут быть подвергнуты обратному развитию фармакологическими методами.

*Статья была впервые представлена
в журнале Acta Anaesth. Italica.
Перевод Дмитрия Квитчастого.
