

## **ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА ПАТОЛОГОАНАТОМА**

*Городское клиническое патологоанатомическое бюро, г. Минск, Беларусь*

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) — острое диффузное воспалительное поражение легких, в основе которого лежит повреждение капилляров альвеолярной стенки или первичное повреждение альвеолоцитов, с последующим нарушением аэро-гематического барьера и быстрым развитием тяжелой дыхательной недостаточности.

ОРДС впервые описан в журнале *The Lancet* в 1967 году. В публикации описаны 12 наблюдений пациентов с выраженной острой дыхательной недостаточностью, резистентной к стандартным методам интенсивной терапии, которая развивалась по разным причинам (7 наблюдений ассоциированы с тяжелой травмой, 4 — с вирусной инфекцией, 1 — с острым панкреатитом). С конца 60-х годов название синдрома неоднократно изменялось, изучался патогенез процесса, разрабатывались новые диагностические критерии и методы интенсивной терапии. В 1994 году Европейско-Американской согласительной конференцией приняты основные критерии ОРДС: остро развившаяся гипоксия ( $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ ), инфильтрация на рентгенограмме ОГК, отсутствие признаков гипертензии в левом предсердии. За годы применения данных критериев, выявился ряд недостатков, что требовало их пересмотра. В 2011 г. создана согласительная комиссия экспертов Европейского общества интенсивной терапии и Американского торакального общества. Результатом работы согласительной комиссии стали новые (Берлинские) критерии ОРДС, опубликованные на сайте *The Journal of the American Medical Association* в мае 2012 года [1]. Берлинские критерии ОРДС представлены в табл. 1.

Пациенты с ОРДС составляют около 5 % среди всех нуждающихся в ИВЛ [3]. Заболеваемость ОРДС колеблется в широких пределах. Например, в США часть исследований демонстрирует заболеваемость от 64,2 до 78,9 случаев на 100 000 населения в год, в то время как в Северной Европе — 17 случаев на 100 000, в Испании — 7,2 случая на 100 000, в Австралии и Новой Зеландии — 34 случая на 100 000 [3]. Причины столь существенных различий в заболеваемо-

сти ОРДС до сих пор не ясны. Масштабного эпидемиологического анализа случаев ОРДС в Республике Беларусь не проводилось. На наш взгляд, точная эпидемиологическая оценка ОРДС в Республике Беларусь затруднена из-за отсутствия единообразного подхода к данному процессу, разнородности причин и клинического течения. Смертность при ОРДС достигает 40 % [2], уровень её варьирует, в зависимости от выраженности нарушений оксигенации. По данным «Берлинского» исследования, смертность составляла 27 % при лёгком нарушении оксигенации, 32 % — при умеренном и 45 % — при тяжелом ОРДС [1].

Таблица 1

#### Берлинские критерии ОРДС

Временной интервал	Развитие синдрома происходит (новые симптомы или усугубление симптомов поражения легких) не позднее 7 дней от момента воздействия установленного этиологического фактора.
Диагностические методы визуализации органов грудной клетки	Двусторонние тени, наличие которых не обусловлено плевральным выпотом, ателектазом, узловыми образованиями.
Механизм отёка	Дыхательная недостаточность не обусловлена сердечной недостаточностью или перегрузкой жидкостью. При отсутствии факторов риска развития сердечной недостаточности, необходимы дополнительные исследования, прежде всего эхокардиография.
Нарушение оксигенации (гипоксия)	Легкая: $200 \text{ мм рт. ст.} < PaO_2/FiO_2 \leq 300 \text{ мм рт. ст.}$
	Умеренная: $100 \text{ мм рт. ст.} < PaO_2/FiO_2 \leq 200 \text{ мм рт. ст.}$
	Тяжелая: $PaO_2/FiO_2 \leq 100 \text{ мм рт. ст.}$

**Цель исследования:** проанализировать случаи с острым респираторным дистресс-синдромом на аутопсийном материале, выявить нозологические единицы индуцированных ОРДС, оценить изменения, выявленные при гистологическом исследовании, и выделить ведущие фазы процесса.

#### Материалы и методы

Проанализированы 14895 аутопсийных случаев за 2009–2013 гг. из архива УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро» г. Минска. Критерием отбора послужило указание в заключительном патологоанатомическом диагнозе острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС, РДСВ). Также отобраны протоколы умерших с выраженной респираторной недостаточностью (по клиническим данным) и наличием макроскопических и (или) гистологических признаков, отвечающих морфологическим критериям ОРДС. Согласно описанным критериям отобран 291 протокол вскрытия. Во всех отобранных случаях проводился пересмотр готовых микропрепаратов, а также изготовление новых препаратов (в части случаев) с применением дополнительных гистохимических методов (MSB, ван Гизон). Причины развития ОРДС приведены в табл. 2. Средний возраст умерших составлял 40,3 (ДИ 95 % 29–53). Мужчин 167, женщин 124.

Таблица 2

#### Распределение материала по этио-нозологическим группам

Причина развития ОРДС	Число наблюдений	Процент наблюдений
Сочетанная вирусно-бактериальная инфекция	112	38,6 %
Грипп тип А H1/N1-swine	67	23,02 %

Причина развития ОРДС	Число наблюдений	Процент наблюдений
Вирусная инфекция (Грипп А Н3/Н2, грипп В, парагрипп, РС-вирус, герпетическая инфекция и др.)	46	15,8 %
Острая хирургическая патология, хирургическая (операционная) травма, трансплантация органов, геморрагический шок	42	14,45 %
Злокачественные опухоли, в том числе лимфопролиферативные заболевания	13	4,47 %
Системные (аутоиммунные) заболевания	6	2,0 %
Акушерская патология	1	0,35 %
Туберкулёз	1	0,35 %
Другая патология	3	1,04 %
<b>Всего</b>	<b>291</b>	<b>100 %</b>

### Результаты и обсуждение

В нашем исследовании распределение по преобладающей фазе ОРДС выглядит следующим образом: экссудативная — 174 наблюдения, пролиферативная — 86, фиброзная — 31. В экссудативную фазу (1–7 дней) макроскопически легкие уплотнены, увеличены в объёме, вес каждого лёгкого около 1000 г, с поверхности разреза жидкость не выделяется, что обусловлено высоким содержанием белка в экссудате. Микроскопически отмечается: выраженный белковый, нередко, геморрагический, интерстициальный и альвеолярный отек, с формированием характерных гиалиновых мембран, которые часто сохраняются и в пролиферативной фазе. Межалвеолярные перегородки отечны, с участками некроза альвеолоцитов, базальная пластинка, как правило, остается интактной. Отмечается резкое полнокровие альвеолярных перегородок, в просвете части сосудов определяются мелкие фибриновые тромбы. В большинстве случаев преобладает повреждение альвеолоцитов над повреждением эндотелия. В экссудативной фазе нейтрофильный инфильтрат обнаруживается преимущественно в межалвеолярных перегородках. При вирусно-бактериальных пневмониях сегментоядерные лейкоциты обнаруживаются в альвеолярных пространствах значительно чаще. В других случаях морфологические изменения экссудативной фазы были стереотипные и легко трактовались патологами. Проллиферативная фаза (со второй недели) характеризуется организацией экссудата и начальными признаками фиброза. Макроскопически легкие остаются «тяжелыми» и «плотными». При гистологическом исследовании отмечается более выраженное, чем в экссудативной фазе, нарушение строения лёгочной ткани. Капиллярная сеть значительно повреждена, отмечается облитерация части капилляров. В расширенных альвеолярных пространствах определяется обилие эритроцитов, лейкоцитов. Некрозы альвеолоцитов I типа обширные. В то же время отмечается пролиферация альвеолоцитов II типа. Межалвеолярные перегородки отёчны, утолщены, в них появляются фибробласты. В части случаев отмечается выход фибробластов в альвеолярные пространства. При окраске MSB и ван Гизон выявлялись коллагеновые волокна (преимущественно интерстициальные очаги), формирующиеся уже в пролиферативной фазе. Фиброзная фаза, по данным литературы, может начинаться с 10 дня после начала острого повреждения [5]. В наших наблюдени-

ях фиброзные изменения выявляются не ранее 16 суток искусственной вентиляции легких. Данная фаза является наименее изученной и вызывает наибольшие сложности в интерпретации морфологической картины. В 17 случаях из 31 изменения, выявленные в ткани легкого, не были распознаны патологами как фиброзная фаза ОРДС, а подменялись иными терминами и понятиями. В типичном случае легкие плотные, имеют бугристый вид. При гистологическом исследовании отмечается смена клеточного состава инфильтрата на макрофагально-лимфоцитарный как в интерстиции, так и в альвеолярных пространствах. Наблюдается значительное утолщение межальвеолярных перегородок с резким увеличением количества коллагеновых волокон, что подтверждено окраской MSB и ван Гизон. Регулярно встречаются очаги облитерации просветов альвеол с пролиферацией фибробластических элементов в таких зонах. В других участках, напротив, наблюдается резкое расширение просвета альвеол с формированием микрокистозных структур. В ряде публикаций представлены данные о том, что гистологические изменения, характерные для различных фаз ОРДС, могут встречаться одновременно и как бы «перекрывают» друг друга, создавая более разнообразную морфологическую картину, чем считалось ранее [5]. Все это позволяет предположить, что фиброз при ОРДС может формироваться на очень ранней стадии.

#### **Выводы:**

1. Данные, полученные при анализе протоколов аутопсийного исследования, не позволяют судить о реальной распространённости ОРДС в популяции РБ, так как не учитывают результаты судебно-медицинских исследований (ожоговая травма, отравления наркотическими и лекарственными средствами, прочие причины), и случаи успешной терапии.

2. В структуре патологоанатомического диагноза ОРДС во всех распознанных случаях был обозначен как осложнение.

3. Данное осложнение в ряде случаев (28 (9,62 %)), не было интерпретировано в заключительном диагнозе, даже при наличии чётких признаков ОРДС/РДСВ и, зачастую, подменялось иными понятиями, что требует дополнительной проработки морфологических критериев ОРДС для обеспечения единого подхода к данному состоянию и определению его места в структуре патологоанатомического диагноза.

4. Инфекционная патология (вирусная инфекция, в том числе Грипп А(H1/N1-swine) и смешанные вирусно-бактериальные инфекции) выступает ведущим этиологическим фактором, индуцировавшим развитие ОРДС (77,42 % среди выявленных случаев ОРДС).

5. Морфологические изменения, выявленные в ряде случаев (31), характерные для фибротической фазы ОРДС, в том числе с «грубым фиброзом» и соотвидной трансформацией лёгочной ткани, указывают на «высокий инвалидизирующий потенциал» ОРДС.

6. Раннее развитие при ОРДС фиброзирующих процессов с ремоделированием ткани лёгкого требует раннего начала таргентной антифибротической терапии.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. *The ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome. The Berlin definition of ARDS // JAMA. Published online. May 21, 2012.*

2. *Incidence and outcomes of acute lung injury* / G. D. Rubenfeld [et al.] // N. Engl. J. Med. 2005. № 353(16). P. 1685–1693.

3. *Acute respiratory distress syndrome : epidemiology and management approaches* / A. J. Walkey [et al.] // Clinical Epidemiology. 2012. № 4. P. 159–169.

4. *Bellingan, G. J. The pulmonary physician in critical care c 6 : The pathogenesis of ALI/ARDS* / G. J. Bellingan // Thorax. 2002. № 57. P. 540–546.

5. *Marshall, R. The acute respiratory distress syndrome : fibrosis in the fast lane* / R. Marshall, G. Bellingan, G. Laurent // Thorax. 1998. № 53. P. 815–817.