

СУРФАКТАНТНЫЙ ПРОТЕИН А (SP-A) – ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ МОЛЕКУЛЯРНЫЙ БИОМАРКЕР ПРИ ОСТРОМ РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМЕ

В. В. Мороз¹, А. М. Голубев¹, А. Н. Кузовлев¹, В. М. Писарев^{1,2,3},
С. Г. Половников¹, А. К. Шабанов⁴, М. А. Голубев¹

¹ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН, Москва

² ФГБУ Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

³ ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева

⁴ НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗ г. Москвы

Surfactant Protein a (SP-A) Is a Prognostic Molecular Biomarker in Acute Respiratory Distress Syndrome

V. V. Moroz¹, A. M. Golubev¹, A. N. Kuzovlev¹, V. M. Pisarev^{1,2,3},
S. G. Polovnikov¹, A. K. Shabanov⁴, M. A. Golubev¹

¹ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

² Central Institute for Epidemiology, Rospotrebnadzor, Moscow

³ Federal Research and Clinical Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology

⁴ N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow

Проблема прогнозирования развития и исходов острого респираторного дистресс-синдрома остается нерешенной. *Цель исследования.* Оценить информативность содержания сурфактантного протеина А (SP-A) в плазме в качестве прогностического биомаркера развития и исхода ОРДС у больных с тяжелыми гнойно-септическими осложнениями критических состояний. *Материалы и методы.* Исследование было проведено в НИИ ОР РАМН в 2010–2012 гг. В исследование было включено 80 больных (из 25 проанализированных) в соответствии с критериями включения и исключения, а также 30 практически здоровых доноров. Диагностика ОРДС и его стадий проводилась по критериям НИИ ОР РАМН. Содержание SP-A в плазме определяли с помощью иммуноферментного метода, используя набор Human Surfactant Protein A ELISA, RD191139200R, BioVendor, США. Статистический анализ полученных данных производили при помощи пакета Statistica 7,0. Для определения чувствительности и специфичности SP-A был проведен ROC-анализ. Достоверным считалось различие при $p < 0,05$. *Результаты.* Содержание SP-A в плазме больных ОРДС было в течение всех суток исследования выше, чем у больных без ОРДС. Не было выявлено достоверных различий между содержанием SP-A в плазме больных 1-й и 2-й стадиями ОРДС. Содержание SP-A в плазме умерших больных ОРДС было достоверно выше, чем у выживших больных ОРДС. Содержание SP-A в 1-е сутки исследования $\geq 24,5$ нг/мл обладает чувствительностью 60,0% и специфичностью 85,7% в отношении прогнозирования развития ОРДС на 4–5-е сут. госпитализации в отделение реаниматологии (площадь под кривой 0,74; 95% доверительный интервал 0,527–0,872; $p = 0,0031$). Содержание SP-A в 1-е сутки исследования $\geq 38,8$ нг/мл обладает чувствительностью 65,0% и специфичностью 80,0% в отношении прогнозирования летального исхода у больных ОРДС (площадь под кривой 0,74; 95% доверительный интервал 0,577–0,866; $p = 0,0026$). *Заключение.* Содержание SP-A $\geq 24,5$ нг/мл в день диагностики тяжелого гнойно-септического осложнения является чувствительным и специфичным прогностическим биомаркером развития ОРДС на 4–5-е сут. пребывания больного в отделении реаниматологии. Содержание SP-A в плазме крови в первые сутки (в день диагностики ОРДС) $\geq 38,8$ нг/мл – чувствительным и специфичным прогностическим биомаркером летального исхода при ОРДС. *Ключевые слова.* Острый респираторный дистресс-синдром, сурфактантный протеин А, биомаркер, прогнозирование, исходы.

The problem of predicting the development and outcomes of acute respiratory distress syndrome (ARDS) remains to be solved. *Objective:* to estimate the informative value of the plasma levels of surfactant protein A (SP-A) as a prognostic biomarker for the development and outcome of ARDS in patients with severe pyoseptic complications in critical conditions. *Subjects and methods.* This investigation was conducted at the Research Institute of General Reanimatology (RIGR), Russian Academy of Medical Sciences, in 2010–2012. It enrolled 80 patients (including 25 analyzed ones) in accordance with the inclusion and exclusion criteria, as well as 30 apparently healthy donors. ARDS and its stages were diagnosed using the RIGR criteria. Plasma SP-A levels were determined by enzyme immunoassay using a Human Surfactant Protein A ELISA, RD191139200R kit (BioVendor, USA). The findings were statistically analyzed using a Statistica 7.0 package. Sensitivity and specificity of SP-A testing were determined by ROC analysis. The difference between groups at $p < 0.05$ was considered significant. *Results.* In patients with ARDS plasma SP-A level was higher than in those without ARDS within the whole study independent on a day of testing. There were no significant differences between plasma SP-A levels in the patients with Stages 1 and 2 ARDS. On day 1, the plasma SP-A content of ≥ 24.5 ng/ml had a sensitivity of 60.0% and a specificity of 85.7% in predicting the development of ARDS on days 4–5 of intensive care unit admission (the area under the curve 0.74; 95% confidence interval, 0.527–0.872; $p = 0.0031$). On study

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Кузовлев Артем Николаевич (Kuzovlev A. N.):
E-mail: artem_kuzovlev@mail.ru

On study

day 1, the SP-A level of ≥ 38.8 ng/ml had a sensitivity of 65.0% and a specificity of 80.0% in predicting a fatal outcome in patients with ARDS (the area under curve 0.74; 95% confidence interval, 0.577–0.866; $p=0.0026$). **Conclusion.** On a day when a severe pyoseptic complication was diagnosed, the SP-A level of ≥ 24.5 ng/ml served as a sensitive and specific prognostic biomarker for the development of ARDS on days 4–5 of an intensive care unit stay. Within the first 24 hours (on the day when ARDS was diagnosed), the plasma SP-A content of ≥ 38.8 ng/ml was a sensitive and specific prognostic biomarker for death prediction in ARDS. **Key words:** acute respiratory distress syndrome, surfactant protein A, biomarker, prediction, outcomes.

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) — частое осложнение критических состояний, обусловленное развитием некардиогенного отека легких в результате повреждения (дистрофия, некроз, апоптоз) эндотелия, альвеолярного эпителия, их базальных мембран (включая структуры аэрогематического барьера) и повышения проницаемости сосудов гемомикроциркуляции при воздействии экзогенных или эндогенных факторов агрессии [1–5].

В НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского РАМН, на основании научных исследований разработан алгоритм дифференциальной диагностики и дифференцированного лечения ОРДС [3–5]. Своевременное лечение ранней стадии ОРДС позволяет снизить летальность до 23% [3–7]. Но актуальной остается проблема диагностики ранней стадии ОРДС на основании выявления маркеров повреждения структур аэрогематического барьера, а также выработка критериев прогнозирования развития и исходов ОРДС, что необходимо для выбора тактики лечения. Известно, что повышение в динамике индекса внесосудистой воды легких коррелирует с плохим прогнозом у больных ОРДС [3–8].

Значительным потенциалом в отношении прогнозирования исходов ОРДС обладают биомаркеры. В качестве кандидатных биомаркеров прогнозирования исходов ОРДС рассматриваются различные вещества: компоненты мембран эндотелиоцитов и альвеолоцитов, элементы системы комплемента и фибринолиза, цитокины и др. По данным ряда исследований, содержание в крови межклеточной молекулы адгезии 1 типа, интерлейкинов 1, 6 и 8 коррелирует с большей продолжительностью искусственной вентиляции легких и неблагоприятным прогнозом при ОРДС, а на фоне лечения ОРДС содержание данных белков в крови снижается [9–11]. Кроме того, с летальностью больных ОРДС ассоциированы высокие уровни ингибитора активатора плазминогена и более низкие уровни протеина С [12]. Содержание в крови и бронхоальвеолярной лаважной жидкости гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и ангиопоэтина-2 коррелирует с большим риском развития ОРДС и худшими его исходами, а также снижается на фоне искусственной вентиляции легких в безопасных режимах [13].

Сурфактант является важным компонентом иммунной системы легких, участвует в мукоцилиарном клиренсе и обмене жидкости в легких. 10% сурфактанта состоит из сурфактантных протеинов — SP-A, SP-B, SP-C, SP-D [14–15]. Сурфактантные протеины А и D — крупные, гидрофильные гликопротеины из семейства коллектинов, участвующие в неспецифической иммунной защите против бактерий, вирусов и грибов. Эта функция реализуется посредством связывания с пато-

геном, увеличения проницаемости его оболочек, агглютинации (в случае вирусов) и последующей нейтрализации макрофагами. Сурфактантный протеин А является одним из важнейших активаторов альвеолярных макрофагов. В отличие от SP-D, сурфактантный протеин А связывается с А-доменом липополисахарида. Механизмы опсонизации микробов при участии SP-A также отличаются от SP-D: сурфактантный протеин А связывается с внеклеточными адгезинами на клетке бактерии (SP-D — с пептидогликаном и липотейхоевой кислотой), и практически не взаимодействует с *Pseudomonas aeruginosa*, но стимулирует ее фагоцитоз альвеолярными макрофагами. Сурфактантный протеин А значительно эффективнее связывается с *Mycoplasma pneumoniae* и ингибирует рост ее колоний. Сурфактантные протеины А и D участвуют также в регуляции воспаления (ингибируют высвобождение провоспалительных цитокинов) и апоптоза (ускоряют удаление апоптотических телец) [15–17].

Имеются отдельные исследования на небольших выборках больных и с противоречивыми результатами относительно информативности SP-A в диагностике и прогнозировании исходов ОРДС [18–19].

Цель исследования — оценить информативность содержания SP-A в плазме крови в качестве прогностического биомаркера развития и исхода ОРДС у больных с тяжелыми гнойно-септическими осложнениями критических состояний.

Материал и методы

Многоцентровое наблюдательное исследование было проведено на клинических базах НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН в 2010–2012 гг. Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом и проведено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации, Национальными стандартами и рекомендациями НИИОР РАМН.

Восемьдесят больных было включено в исследование (рис. 1) в соответствии с критериями включения и исключения. Характеристики больных представлены в таблице. Перитонит развивался у онкологических больных (рак пищевода, рак желудка, рак ободочной кишки) в послеоперационном периоде.

Критерии включения:

- возраст 30–65 лет;
- наличие тяжелых гнойно-септических осложнений (пневмония, перитонит и др.);
- проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ);
- наличие показаний для инвазивного мониторинга центральной гемодинамики.

Больных включали в исследование в день диагностики тяжелого гнойно-септического осложнения и ОРДС (для группы «ОРДС»).

Критерии исключения:

- тяжесть состояния по АРАСНЕ II > 26 баллов;
- травматологические больные;
- тяжелый иммунодефицит;
- клинически значимая гипопротеинемия (общий белок < 65 г/л, альбумин < 20 г/л);

Характеристики групп больных на момент включения в исследование

Характеристики групп	Группа «ОРДС»		Группа «НЕТ ОРДС» (n=30)
	подгруппа ОРДС 1 ст. (n=30)	подгруппа ОРДС 2 ст. (n=20)	
Число больных	30	20	30
Пол (мужчины/женщины)	25/5	17/3	20/10
Средний возраст (лет, $M \pm \sigma$)	46,7 $\pm$ 5,5	53,3 $\pm$ 6,7	55,8 $\pm$ 4,7
Нозологическая структура	ВнеПн (8) Панкреонекроз (15) Перитонит (7)	ВнеПн (5) Панкреонекроз (10) Перитонит (5)	ВнеПн (10) Панкреонекроз (13) Перитонит (7)
APACHE II (баллы, $M \pm \sigma$)	17,3 $\pm$ 4,2	18,8 $\pm$ 3,7	12,3 $\pm$ 2,8 * ($p=0,003$)
SOFA (баллы, $M \pm \sigma$)	8,9 $\pm$ 2,5	10,0 $\pm$ 3,3	7,5 $\pm$ 2,4
Шкала Murray (баллы, $M \pm \sigma$)	1,67 $\pm$ 0,60 ** ($p=0,004$)	2,98 $\pm$ 1,85	0,68 $\pm$ 0,32 * ($p=0,002$)
Длительность пребывания в отделении реаниматологии, сут.	27,2 $\pm$ 3,2	25,4 $\pm$ 3,6	20,6 $\pm$ 3,4
30-дневная летальность (число больных)	7	5	8

Примечание. ВнеПн — внебольничная пневмония. * — достоверность различий между группами (Newman-Keuls тест); ** — достоверность различий между подгруппами (Newman-Keuls тест).

- противопоказания к катетеризации бедренной артерии (тяжелое атеросклеротическое поражение магистральных артерий, гипокоагуляция (АЧТВ > нормы в 2 раза, МНО > 2), тромбоцитопения менее $50 \cdot 10^9/\text{л}$);
- недостаточность левого желудочка (клинические данные, оценка индексов внутригрудного объема крови и глобального конечно-диастолического объема по данным транспульмональной термодилуции);
- беременность;
- параллельное участие в других клинических исследованиях.

В группу сравнения были отобраны практически здоровые доноры, давшие свое согласие на участие в данном исследовании ($n=30$; средний возраст $35,9 \pm 2,7$ лет; 25 мужчин, 5 женщин; не страдающих хроническими заболеваниями органов дыхания и не курящих). В группе сравнения был выполнен однократный забор 8 мл венозной крови для исследования физиологического уровня SP-A.

Распределение больных по группам (рис. 1) производилось в соответствии с диагностическими критериями ОРДС. Диагностика ОРДС и его стадий проводилась в день включения больных в исследование по критериям НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН [1–2]. Диагностика гнойно-септических осложнений (внебольничная пневмония, перитонит) осуществлялась по общепринятым критериям в момент поступления больного в отделение реаниматологии (перевод из других отделений стационара или из других лечебных учреждений). Характеристики больных в исследованных группах представлены в таблице.

Для исследования содержания SP-A производился забор 8 мл венозной крови в стандартные пробирки с этилендиаминтетраацетатом, при включении в исследование, на 3-и, 5-е и 7-е сут. Кровь центрифугировали в течение 10 мин. со скоростью 2000 об/мин. Плазму крови в количестве 3–4 мл отделяли и замораживали в отдельных пробирках без консерванта при температуре -20°C . Образцы бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛ) отбирали при выполнении санационной бронхоскопии или при аспирации санационным катетером в стандартные пробирки. Образцы БАЛ в десятикратном разведении замораживали при температуре -20°C . Все замороженные образцы хранили не более 20 сут.

Измерение содержания SP-A в образцах крови и БАЛ проводили независимые лаборанты, не владеющие информацией о больных, включенных в исследование. Концентрацию SP-A определяли в плазме крови в соответствии с рекомендациями производителя с помощью набора Human Surfactant Protein A ELISA, RD191139200R, BioVendor, США (иммуноферментный метод).

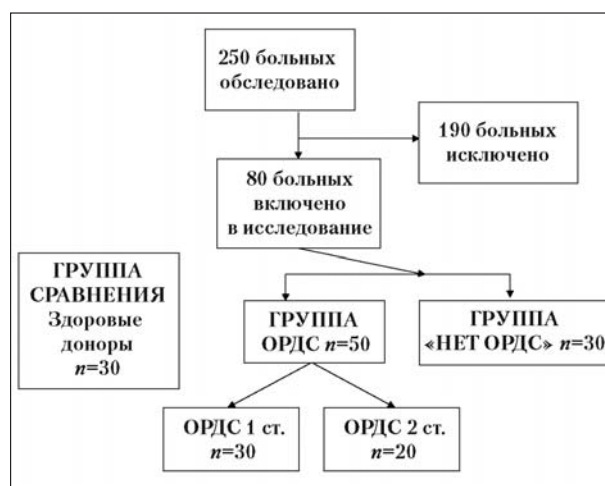


Рис. 1. Схема включения больных в исследование.

Лечение ОРДС и сепсиса проводилось в соответствии с международными, Национальными рекомендациями и научными разработками НИИ ОР РАМН. Респираторная поддержка проводилась на аппаратах Puritan Bennett 840 (Puritan-Bennett Corporation, США). Применялись вспомогательные режимы вентиляции SIMV и BiLevel в режиме с контролем по объему или по давлению. У больных с ОРДС респираторная поддержка проводилась в соответствии с концепцией безопасной ИВЛ. По показаниям использовали приемы «открытие легких».

Больные всех групп были обследованы (день включения в исследование, 3-и, 5-е и 7-е сут.) по следующему алгоритму:

- оценка по шкале APACHE II и Murray;
- физикальное обследование;
- оценка газов крови;
- оценка центральной гемодинамики;
- оценка индекса внесосудистой воды легких и индекса проницаемости легочных сосудов;
- общий анализ крови;
- рентгенография органов грудной клетки.

Анализ газового состава артериальной и смешанной венозной крови осуществлялся на газовом анализаторе Bayer 865 Blood Gas Analyzer (Bayer, Германия). Общий анализ крови выполняли на автоматическом гематологическом анализаторе Advia 60 (Bayer, Германия). Параметры центральной гемодинамики и индекс внесосудистой воды легких измеряли по мето-

дике транспульмональной термодилуции с использованием модуля инвазивного мониторинга M1012A#C10 «Pulsion PiCCO Plus» (Pulsion Medical Systems, Германия). Для осуществления инвазивного мониторинга производили пункцию и катетеризация бедренной артерии (набор Pulsio cath PV2015L20 + PiCCO Monitoring kit 5µV/V/mmHg PV8115). Длительность нахождения катетера в бедренной артерии не превышала 10 сут. Промывание артериальной линии выполняли периодическими болюсами физиологического раствора с добавлением гепарина 1 ЕД/мл. Перед первой калибровкой измеряли рост и вес больного с помощью кроватных электронных весов (Seca, Vogel & Halke, Германия). В качестве холодового индикатора использовали 15 мл физиологического раствора натрия хлорида, охлажденного до t 00С. При калибровке прибора выполняли три последовательных холодовых термодилуции. Калибровку прибора проводили 2 раза в сут. или чаще при нестабильном состоянии больного. Измеряли следующие параметры: частота сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление систолическое ($AD_{\text{сист}}$), артериальное давление диастолическое ($AD_{\text{диаст}}$), артериальное давление среднее ($AD_{\text{ср}}$), центральное венозное давление (ЦВД), ударный объем (УО), сердечный выброс (СВ), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), глобальный конечно-диастолический объем (ГКДО), внутригрудной объем крови (ВГОК), внесосудистая вода легких (ВСВЛ) и соответствующие индексированные показатели, а также индекс проницаемости легочных сосудов (ИПЛС).

Статистический анализ полученных данных производили при помощи пакета Statistica 7.0. Использовали общепринятые параметрические методы статистического анализа (Newman-Keuls тест), данные были представлены в виде медианы $\pm$ 25–75 перцентилей (25–75 IQR). Для определения чувствительности и специфичности кандидатного биомаркера был проведен ROC-анализ. Достоверным считалось различие при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По результатам анализа основных клинико-лабораторных признаков достоверных различий между группами выявлено не было, за исключением ожидаемых различий по индексу оксигенации (ИО, рис. 2, а) и ИВСВЛ (рис. 2, б).

Содержание SP-A у здоровых доноров. Медиана SP-A в плазме здоровых доноров составила 11,2 нг/мл (25–75 IQR 7,2–15,0 нг/мл). Содержание SP-A в плазме здоровых доноров отражает, вероятно, физиологический процесс проникновения данного вещества в кровь через аэрогематический барьер.

Диагностическая значимость содержания SP-A в плазме крови.

Содержание SP-A у больных ОРДС. Содержание SP-A в плазме больных ОРДС было в течение всех суток исследования выше, чем у больных без ОРДС (1 сут. 32,6, 25–75 IQR 18,2–60,7 vs. 23,4, 25–75 IQR 17,8–28,6; 3 сут. 31,5, 25–75 IQR 20,9–31,5 vs. 24,6, 25–75 IQR 19,7–24,6; 5 сут. 32,5, 25–75 IQR 17,3–66,4 vs. 22,5, 25–75 IQR 13,4–29,5 $p < 0,05$), и выше, чем у здоровых доноров. Содержание SP-A у больных без ОРДС было выше, чем у здоровых доноров, но ниже, чем у больных с ОРДС (рис. 3).

Содержание SP-A в зависимости от стадии ОРДС. Не было выявлено достоверных различий по содержанию SP-A в плазме крови между стадиями

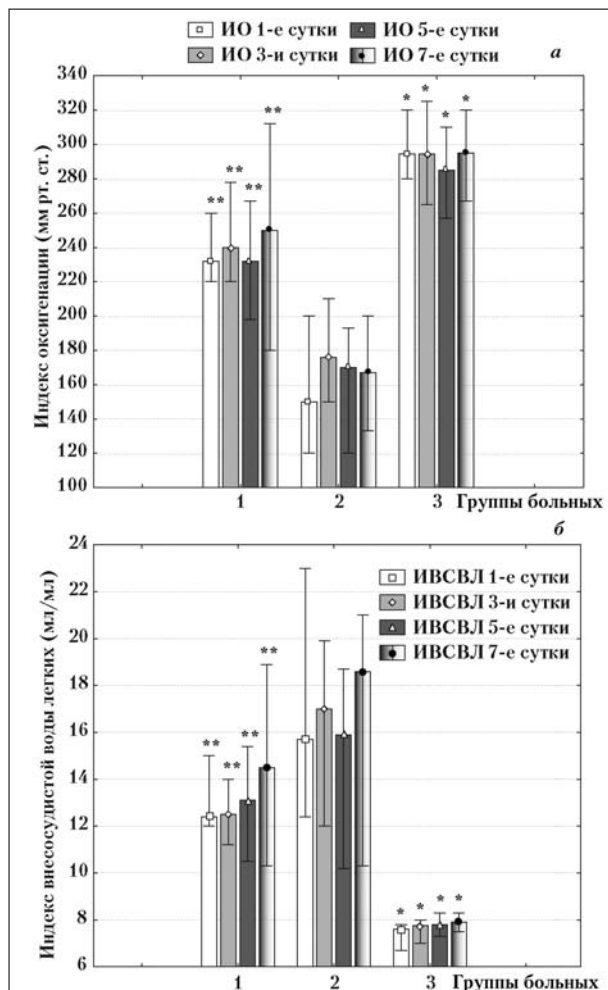


Рис. 2. Динамика индекса оксигенации (а) и индекса внесосудистой воды легких (б) в группах больных.

Примечание. Группы больных (1 – ОРДС 1 ст.; 2 – ОРДС 2 ст.; 3 – НЕТ ОРДС). * – достоверность различий между группами «НЕТ ОРДС» и «ОРДС» (Newman-Keuls тест, $p < 0,05$); ** – достоверность различий между подгруппами «ОРДС 1 ст.» и «ОРДС 2 ст.» (Newman-Keuls тест, $p < 0,05$). Данные представлены в виде медианы $\pm$ 25–75 перцентилей (25–75 IQR). ИО – индекс оксигенации; ИВСВЛ – индекс внесосудистой воды в легких.

ОРДС (рис. 4) (1 сут. 34,9, 25–75 IQR 20,0–51,8 vs. 21,6, 25–75 IQR 15,2–63,4; 3 сут. 35,4, 25–75 IQR 23,5–58,3 vs. 30,5, 25–75 IQR 18,6–69,3; 5 сут. 32,4, 25–75 IQR 14,3–65,3 vs. 32,6, 25–75 IQR 20,3–72,4 $p < 0,05$).

Как показано в ряде исследований [16–17], повышение содержания SP-A в крови больных в критических состояниях связано либо с повреждением структур аэрогематического барьера и повышением его проницаемости для сурфактантных протеинов, либо с усилением синтеза SP-A в альвеолоцитах II типа. Усиление синтеза SP-A связано, вероятно, с участием SP-A в иммунологических процессах в легких. Кроме того, показано, что бактериальный липополисахарид стимулирует синтез SP-A альвеолоцитами II типа [20]. В модельном эксперименте Gnadt M. et al. доказано повышение содержания SP-A параллельное степени нарастания отека легких в изолированном легком [21].

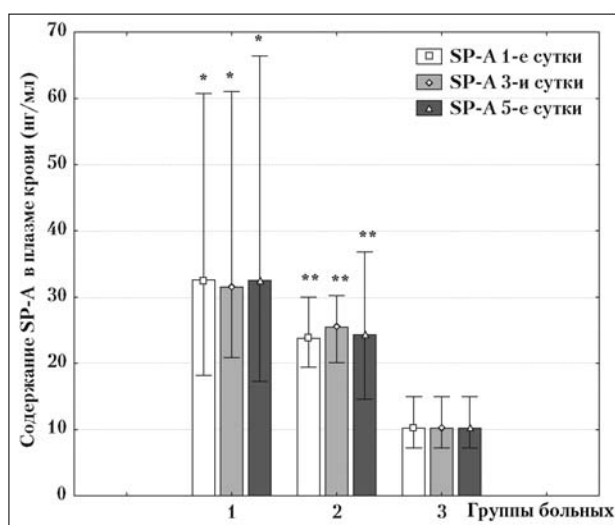


Рис. 3. Динамика содержания SP-A в плазме больных ОРДС и без ОРДС.

Примечание. Группы больных (1 – ОРДС; 2 – нет ОРДС; 3 – доноры). * – достоверность различий между группами «ОРДС» и «нет ОРДС» и «ОРДС» и здоровые доноры (Newman-Keuls тест, $p < 0,05$); ** – достоверность различий между группами «нет ОРДС» и здоровыми донорами (Newman-Keuls тест, $p < 0,05$). Данные представлены в виде медианы $\pm$ 25–75 перцентилей (25–75 IQR).

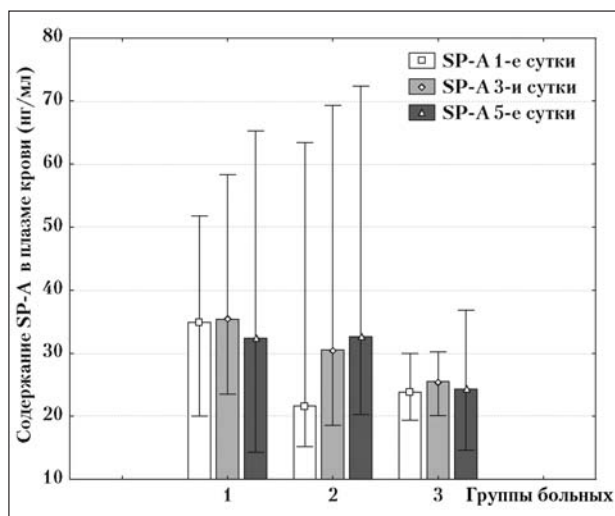


Рис. 4. Динамика содержания SP-A в плазме больных ОРДС первой и второй стадии.

Примечание. Группы больных (1 – 1-я стадия ОРДС; 2 – 2-я стадия ОРДС; 3 – нет ОРДС). Данные представлены в виде медианы $\pm$ 25–75 перцентилей (25–75 IQR).

Таким образом, повышение содержания SP-A в плазме больных без ОРДС связано, вероятно, с повышением его синтеза. Повышение содержания SP-A в плазме больных ОРДС вероятнее всего можно связать с повреждением структур аэрогематического барьера. Но, в отличие от сурфактантного протеина D, содержание сурфактантного протеина A в плазме крови не коррелирует с индексом оксигенации, ИВСВЛ, ИПЛС. Проведенный ROC-анализ показал низкую чувствительность и специфичность содержания SP-A в плазме крови в качестве диагностического биомаркера ОРДС

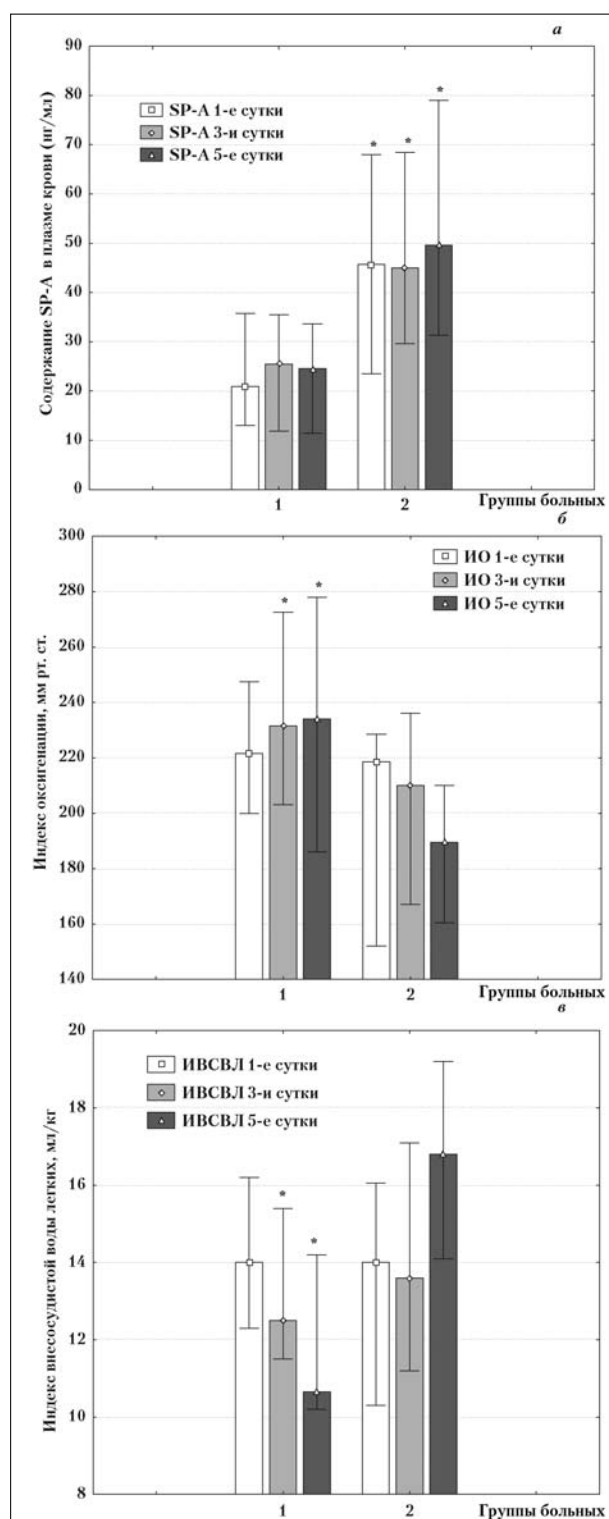


Рис. 5. а – динамика содержания SP-A у умерших и выживших больных ОРДС; б – динамика индекса оксигенации у умерших и выживших больных ОРДС; в – динамика индекса внесосудистой воды легких у умерших и выживших больных ОРДС.

Примечание. Больные ОРДС – выжившие (1) и умершие (2). * – достоверность различий между группами (Newman-Keuls тест, $p < 0,05$). Данные представлены в виде медианы $\pm$ 25–75 перцентилей (25–75 IQR).

или его стадий. Таким образом, по результатам проведенного исследования, SP-A в плазме крови не может

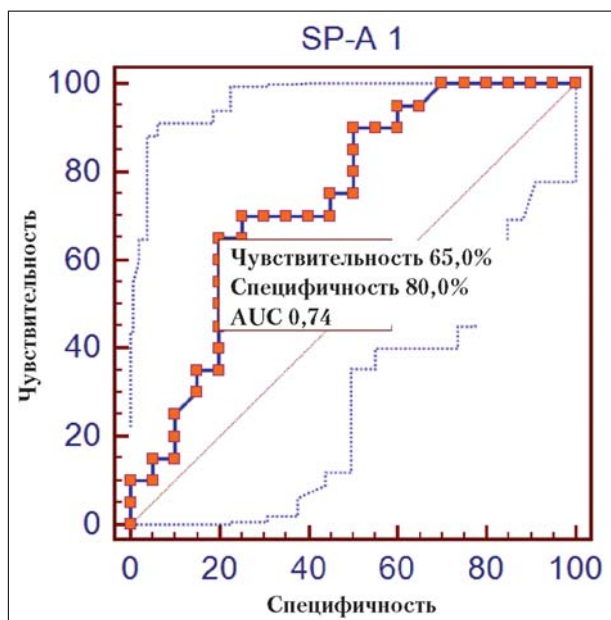


Рис. 6. Чувствительность и специфичность SP-A в первые сутки исследования в отношении прогнозирования исходов ОРДС.

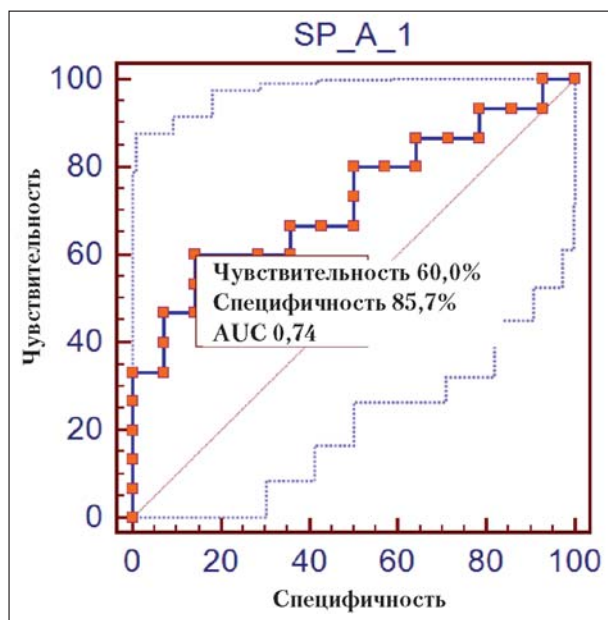


Рис. 8. Чувствительность и специфичность SP-A в первые сутки исследования в отношении прогнозирования развития ОРДС на 4–5-е сутки пребывания больного в отделении реаниматологии.

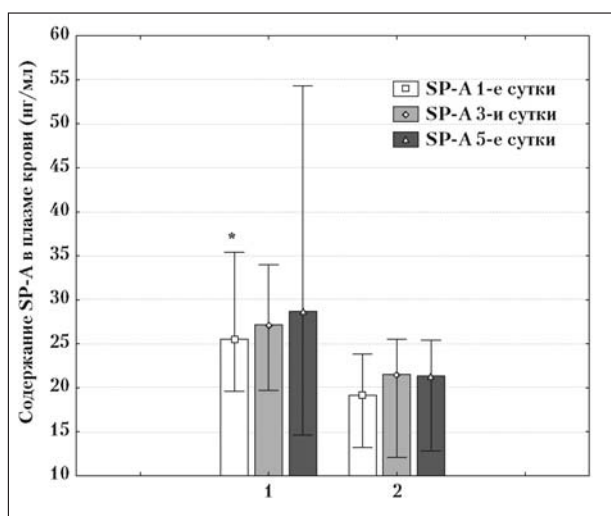


Рис. 7. Динамика содержания SP-A в подгруппах больных 1 и 2 (1 – ОРДС развился на 4–5-е сут. исследования; 2 – ОРДС не развился в течение исследования).

Примечание. Подгруппы больных: с ОРДС на 3–5-е сутки (1), без ОРДС на 3–5-е сутки (2). * – достоверность различий между группами (Newman-Keuls тест, $p < 0,05$). Данные представлены в виде медианы $\pm$ 25–75 перцентилей (25–75 IQR).

использоваться в качестве диагностического маркера ОРДС или его стадий.

Содержание SP-A и тяжесть состояния больных ОРДС.

У больных ОРДС были выявлены средние положительные корреляции между содержанием SP-A в плазме и баллами по шкале APACHE II в 1-е, 3-и и 5-е сут. ($r +0,57, +0,51, +0,40$ соответственно, $p < 0,05$). Таким образом, содержание SP-A в плазме крови отражает тяжесть состояния больных, но требуются дальней-

шие исследования в этом направлении для получения более достоверных результатов.

Прогностическая значимость SP-A в плазме крови.

Содержание SP-A в плазме умерших больных ОРДС было в течение всех суток исследования достоверно выше, чем у выживших больных ОРДС (рис. 5, а) (1 сут. 20,9, 25–75 IQR 13,0–35,7 vs. 45,7, 25–75 IQR 23,5–67,9; 3 сут. 25,5, 25–75 IQR 11,8–35,5 vs. 45,0, 25–75 IQR 29,6–68,4; 5 сут. 24,5, 25–75 IQR 11,4–33,6 vs. 49,6, 25–75 IQR 31,3–79,0, $p < 0,05$). Были выявлены достоверно большие нарушения оксигенации и большая выраженность некардиогенного отека легких на 3-и и 5-е сутки у умерших больных ОРДС (рис. 5, б, в).

Проведенный ROC-анализ показал, что содержание SP-A в первые сутки исследования (т. е. в день диагностики ОРДС у больных с гнойно-септическими осложнениями) $\geq 38,8$ нг/мл обладает чувствительностью 65,0% и специфичностью 80,0% в отношении прогнозирования летального исхода у больных ОРДС (площадь под кривой 0,74; 95% доверительный интервал 0,577–0,866; $p = 0,0026$). Прогностическая ценность положительного результата данного теста составила 76,5%, отрицательного результата – 69,6% (рис. 6).

Участьем SP-A в иммунологических и воспалительных процессах в легких и вне данного органа можно объяснить связь динамики его содержания в плазме и исходов лечения [22–23]. Сурфактантный протеин А способен связываться с толл-подобными рецепторами поверхности легочных макрофагов TLR2 и TLR4, модифицируя тем самым в клетках альвеолярного эпителия и альвеолярных макрофагах реакции врожденного иммунитета, вызываемые бактериальными или вирусными лигандами TLR [23–30]. Препятствуя связыванию естественных провоспалительных лигандов TLR на поверхности клеток, SP-A

снижает степень выраженности локального иммунного ответа против патогена. Это происходит, как предполагается, вследствие ограничения уровня клеточной активации в условиях подавления сигнального пути TLR. При ОРДС на фоне повышения проницаемости альвеолярного барьера отмечается повышение содержания SP-A в крови и снижение его содержания в БАЛ [23–31]. Это, в свою очередь, может обуславливать меньшую защиту альвеолярного эпителия от чрезмерной активации бактериальными продуктами и гибель альвеолоцитов. Не исключено, что увеличение содержания SP-A в плазме крови может вызвать снижение ответа клеток иммунной системы на естественные лиганды TLR2 и TLR4, что приводит к снижению уровня иммунной защиты при гнойно-воспалительных осложнениях, увеличивая летальность. Данная гипотеза о возможном TLR-зависимом механизме участия молекул SP-A, проникающих в кровь при ОРДС, в неблагоприятном исходе при гнойно-септических осложнениях критических состояний нуждается в дальнейшем изучении. Но существующие данные указывают, что это не единственный механизм снижения иммунореактивности. Было показано, что иммуносупрессорный цитокин, трансформирующий фактор роста бета (TGFβ), взаимодействует с молекулами SP-A, делая их способными снижать пролиферативную реакцию CD4⁺ Т-клеток на различные стимулы [23–31].

Был проведен дополнительный анализ прогностической значимости содержания SP-A в плазме крови. В пределах группы больных без ОРДС были выделены две подгруппы: в одной подгруппе ОРДС не развивался в течение 7 сут. исследования ($n=14$), в другой подгруппе ОРДС развивался на 4–5-е сут. исследования ($n=16$). Содержание SP-A в плазме крови в первые сутки исследования было выше у больных, у которых в последующем развился ОРДС (рис. 7). Также были получены ожидаемые достоверные различия по ИО и ИВСВЛ на 5-е сут. исследования — ИО был достоверно ниже (248,0, 25–75 IQR 220,0–278,0 vs. 288,0, 25–75 IQR 240,0–324,0, $p<0,05$), а ИВСВЛ достоверно выше (9,6 мл/кг, 25–75 IQR 8,2–10,6 мл/кг vs. 7,3 мл/кг, 25–75 IQR 6,7–7,8 мл/кг, $p<0,05$) у больных ОРДС.

Проведенный ROC-анализ показал, что содержание SP-A в первые сутки исследования (т. е. в день диа-

гностики тяжелого гнойно-септического осложнения) $\geq 24,5$ нг/мл обладает чувствительностью 60,0% и специфичностью 85,7% в отношении прогнозирования развития ОРДС на 4–5-е сут. госпитализации в отделение реаниматологии (площадь под кривой 0,74; 95% доверительный интервал 0,527–0,872; $p=0,0031$). Прогностическая ценность положительного результата данного теста составила 81,8%, отрицательного результата — 66,7% (рис. 8).

В доступной нам литературе имеется ограниченное число исследований по проблеме прогностической роли SP-A у больных ОРДС. По данным Eisner R. et al. [22], Greene K. et al. [23], Cheng I. et al. SP-A неинформативен в прогнозировании исходов ОРДС [32]. Но в работе Doyle I. et al. показана прогностическая значимость определения содержания SP-A у больных ОРДС [33].

Полученные нами данные свидетельствуют о прогностической значимости содержания SP-A в плазме крови у больных ОРДС. Прогнозирование развития летального исхода при ОРДС, а также прогнозирование развития ОРДС у больных с тяжелыми инфекционными осложнениями критических состояний принципиально важно, поскольку дает возможность персонализации лечения ОРДС в зависимости от стадии: проведение искусственной вентиляции легких в безопасном режиме, использование кортикостероидов, N-ацетилцистеина, препаратов сурфактантов, ограничение инфузий и трансфузий, использование экстракорпоральных методов детоксикации [4]. Это, вероятно, позволит улучшить исходы лечения больных. Требуется продолжение исследований в данном направлении на большей выборке больных.

Выводы

Содержание SP-A $\geq 24,5$ нг/мл в день диагностики тяжелого гнойно-септического осложнения является чувствительным и специфичным прогностическим биомаркером развития ОРДС на 4–5-е сут. пребывания в отделении реаниматологии, а содержание SP-A в плазме крови в первые сутки (в день диагностики ОРДС) $\geq 38,8$ нг/мл — чувствительным и специфичным прогностическим биомаркером летального исхода при ОРДС.

Литература

1. Мороз В.В., Голубев А.М. Классификация острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология*. 2007; 3 (5–6): 7–9.
2. Мороз В.В., Голубев А.М. Принципы диагностики ранних проявлений острого повреждения легких. *Общая реаниматология*. 2006; 2 (4): 5–7.
3. Мороз В.В., Власенко А.В., Голубев А.М., Яковлев В.Н., Алексеев В.Г., Булатов Н.Н., Смеляя Т.В. Патогенез и дифференциальная диагностика острого респираторного дистресс-синдрома, обусловленного прямыми и непрямыми этиологическими факторами. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (3): 5–13.
4. Мороз В.В., Власенко А.В., Голубев А.М., Яковлев В.Н., Алексеев В.Г., Булатов Н.Н., Смеляя Т.В. Дифференцированное лечение острого респираторного дистресс-синдрома, обусловленного прямыми и непрямыми этиологическими факторами. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (4): 5–15.
5. Голубев А.М., Мороз В.В., Сундуков Д.В. Патогенез острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 13–22.
6. Кузюков В.В., Мороз В.В., Голубев А.М., Половников С.Г., Смеляя Т.В. Диагностика острого респираторного дистресс-синдрома при нозокомиальной пневмонии. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (6): 5–12.
7. Марченков Ю.В., Власенко А.В., Мороз В.В., Яковлев В.Н. Эволюция диагностики и лечения острого респираторного дистресс-синдрома на основе новейших медицинских технологий. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 22–30.
8. Кузюков В.В., Киров М.Ю. Инвазивный мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии. Архангельск: Правда Севера; 2008.
9. Flori H.R., Ware L.B., Glidden D., Matthay M.A. Early elevation of plasma soluble intercellular adhesion molecule-1 in pediatric acute lung injury identifies patients at increased risk of death and prolonged mechanical ventilation. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2003; 4 (3): 315–321.
10. Parsons P.E., Eisner M.D., Thompson B.T., Matthay M.A., Ancukiewicz M., Bernard G.R., Wheeler A.P.; NHLBI Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network. Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. *Crit. Care Med.* 2005; 33(1): 1–6.

11. Agrawal A., Zhuo H., Brady S., Levitt J., Steingrub J., Siegel M.D., Soto G., Peterson M.W., Chesnut M.S., Matthay M.A., Liu K.D. Pathogenetic and predictive value of biomarkers in patients with ALI and lower severity of illness: results from two clinical trials. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2012; 303 (8): L634–L639.
12. Ware L.B., Matthay M.A., Parsons P.E., Thompson B.T., Januzzi J.L., Eisner M.D.; The National Heart, Lung and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Pathogenetic and prognostic significance of altered coagulation and fibrinolysis in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.* 2007; 35 (8): 1821–1828.
13. Suratt B.T., Eisner M.D., Calfee C.S., Allard J.B., Whittaker L.A., Engelken D.T., Petty J.M., Trimarchi T., Gauthier L., Parsons P.E. Plasma granulocyte colony-stimulating factor levels correlate with clinical outcomes in patients with acute lung injury. *Crit. Care Med.* 2009; 37 (4): 1322–1328.
14. Proudfoot A., Hind M., Griffiths M. Biomarkers of acute lung injury: worth their salt? *BMC Med.* 2011; 9: 132–140.
15. Грүнну М. Патифизиология легких. М.: БИНОМ; 2001.
16. Ware L., Koyama T., Billheimer D., Wu W., Bernard G., Thompson B., Brower R., Standiford T., Martin T., Matthay M. Prognostic and pathogenetic value of combining clinical and biochemical indices in patients with acute lung injury. *Chest.* 2010; 137 (2): 288–296.
17. Galsser J., Mallampalli R. Surfactants and its role in the pathology of pulmonary infection. *Microbes Infect.* 2012; 14 (1): 17–25.
18. Calfee C.S., Ware L.B., Glidden D.V., Eisner M.D., Parsons P.E., Thompson B.T., Matthay M.A. Use of risk reclassification with multiple biomarkers improves mortality prediction in acute lung injury. *Crit. Care Med.* 2011; 39 (4): 711–717.
19. Doyle I.R., Bersten A.D., Nicholas T.E. Surfactant proteins-A and -B are elevated in plasma of patients with acute respiratory failure. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 1997; 156 (4 Pt 1): 1217–1229.
20. Wu T.T., Chen T.L., Loon W.S., Tai Y.T., Cherng Y.G., Chen R.M. Lipopolysaccharide stimulates syntheses of toll-like receptor 2 and surfactant protein-A in human alveolar epithelial A549 cells through upregulating phosphorylation of MEK1 and ERK1/2 and sequential activation of NF- κ B. *Cytokine.* 2011; 55 (1): 40–47.
21. Gnadt M., Kardziej B., Schmidt M., Högger P. Surfactant protein A (SP-A) and angiotensin converting enzyme (ACE) as early biomarkers for pulmonary edema formation in ventilated human lung lobes. *Lung.* 2012; 190 (4): 431–440.
22. Eisner M., Parsons P., Matthay M., Ware L., Greene K. Plasma surfactant protein levels and clinical outcomes in patients with acute lung injury. *Thorax.* 2003; 58 (11): 983–988.
23. Greene K., Wright J., Steinberg K., Ruzinski J., Caldwell E., Wong W., Hull W., Whitsett J., Akino T., Kuroki Y., Nagae H., Hudson L., Martin T. Serial changes of surfactant-associated proteins in lung and serum before and after onset of ARDS. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 1999; 160 (6): 1843–1850.
24. Cross L., Matthay M. Biomarkers of acute lung injury: insights into the pathogenesis of acute lung injury. *Crit. Care Clin.* 2011; 27 (2): 355–377.
25. Wright J.R. Immunoregulatory functions of surfactant proteins. *Nat. Rev. Immunol.* 2005; 5 (1): 58–68.
26. Pastva A.M., Wright J.R., Williams K.L. Immunomodulatory roles of surfactant proteins A and D: implications in lung disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2007; 4 (3): 252–257.
27. Lin P.M., Wright J.R. Surfactant protein A binds to IgG and enhances phagocytosis of IgG-opsonized erythrocytes. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2006; 291 (6): L1199–L1206.
28. Goto H., Ledford J.G., Mukherjee S., Noble P.W., Williams K.L., Wright J.R. The role of surfactant protein A in bleomycin-induced acute lung injury. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2010; 181 (12): 1336–1344.
29. Mukherjee S., Giamberardino C., Thomas J., Evans K., Goto H., Ledford J.G., Hsia B., Pastva A.M., Wright J.R. Surfactant protein A integrates activation signal strength to differentially modulate T cell proliferation. *J. Immunol.* 2012; 188 (3): 957–967.
30. Henning L.N., Azad A.K., Parsa K.V., Crowther J.E., Tridandapani S., Schlesinger L.S. Pulmonary surfactant protein A regulates TLR expression and activity in human macrophages. *J. Immunol.* 2008; 180 (12): 7847–7858.
31. Kovach M.A., Standiford T.J. Toll like receptors in diseases of the lung. *Int. Immunopharmacol.* 2011; 11 (10): 1399–1406.
32. Cheng I.W., Ware L.B., Greene K.E., Nuckton T.J., Eisner M.D., Matthay M.A. Prognostic value of surfactant protein A and D in patients with acute lung injury. *Crit. Care Med.* 2003; 31 (1): 20–27.
1. Moroz V.V., Golubev A.M. Klassifikatsiya ostrogo respiratornogo distress-sindroma. [Classification of acute respiratory distress syndrome]. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2007; 3 (5–6): 7–9. [In Russ.]
2. Moroz V.V., Golubev A.M. Printsipy diagnostiki rannikh proyavleniy ostrogo povrezhdeniya legkikh. [Principles in the diagnosis of early manifestations of acute lung injury]. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2006; 2 (4): 5–7. [In Russ.]
3. Moroz V.V., Vlasenko A.V., Golubev A.M., Yakovlev V.N., Alekseyev V.G., Bulatov N.N., Smelaya T.V. Patogenez i differentsialnaya diagnostika ostrogo respiratornogo distress-sindroma, obuslovlennogo pyramymi i nepryamymi etiologicheskimi faktorami. [Pathogenesis and differential diagnosis of acute respiratory distress syndrome caused by direct and indirect etiological factors]. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2011; 7 (3): 5–13. [In Russ.]
4. Moroz V.V., Vlasenko A.V., Golubev A.M., Yakovlev V.N., Alekseyev V.G., Bulatov N.N., Smelaya T.V. Differentsirovanoe lechenie ostrogo respiratornogo distress-sindroma, obuslovlennogo pyramymi i nepryamymi etiologicheskimi faktorami. [Differential treatment for acute respiratory distress syndrome induced by direct and indirect etiological factors]. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2011; 7 (4): 5–15. [In Russ.]
5. Golubev A.M., Moroz V.V., Sundukov D.V. Patogenez ostrogo respiratornogo distress-sindroma. [Pathogenesis of acute respiratory distress syndrome]. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2012; 8 (4): 13–22. [In Russ.]
6. Kuzovlev A.N., Moroz V.V., Golubev A.M., Polovnikov S.G., Smelaya T.V. Diagnostika ostrogo respiratornogo distress-sindroma pri nozokomialnoi pnevmonii. [Diagnosis of acute respiratory distress syndrome in nosocomial pneumonia]. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2009; 5 (6): 5–12. [In Russ.]
7. Marchenkov Yu.V., Vlasenko A.V., Moroz V.V., Yakovlev V.N. Evolyutsiya diagnostiki i lecheniya ostrogo respiratornogo distress-sindroma na osnove noveishikh meditsinskikh tekhnologii. [Evolution of the diagnosis and treatment of acute respiratory distress syndrome on the basis of up-to-date medical technologies]. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2012; 8 (4): 22–30. [In Russ.]
8. Kuzkov V.V., Kirov M.Yu. Invazivnyi monitoring gemodinamiki v intensivnoi terapii i anesteziologii. [Invasive hemodynamic monitoring in intensive care and resuscitation]. Arkhangelsk: Pravda Severa; 2008. [In Russ.]
9. Flori H.R., Ware L.B., Glidden D., Matthay M.A. Early elevation of plasma soluble intercellular adhesion molecule-1 in pediatric acute lung injury identifies patients at increased risk of death and prolonged mechanical ventilation. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2003; 4 (3): 315–321.
10. Parsons P.E., Eisner M.D., Thompson B.T., Matthay M.A., Ancukiewicz M., Bernard G.R., Wheeler A.P.; NHLBI Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network. Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. *Crit. Care Med.* 2005; 33(1): 1–6.
11. Agrawal A., Zhuo H., Brady S., Levitt J., Steingrub J., Siegel M.D., Soto G., Peterson M.W., Chesnut M.S., Matthay M.A., Liu K.D. Pathogenetic and predictive value of biomarkers in patients with ALI and lower severity of illness: results from two clinical trials. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2012; 303 (8): L634–L639.
12. Ware L.B., Matthay M.A., Parsons P.E., Thompson B.T., Januzzi J.L., Eisner M.D.; The National Heart, Lung and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Pathogenetic and prognostic significance of altered coagulation and fibrinolysis in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.* 2007; 35 (8): 1821–1828.
13. Suratt B.T., Eisner M.D., Calfee C.S., Allard J.B., Whittaker L.A., Engelken D.T., Petty J.M., Trimarchi T., Gauthier L., Parsons P.E. Plasma granulocyte colony-stimulating factor levels correlate with clinical outcomes in patients with acute lung injury. *Crit. Care Med.* 2009; 37 (4): 1322–1328.
14. Proudfoot A., Hind M., Griffiths M. Biomarkers of acute lung injury: worth their salt? *BMC Med.* 2011; 9: 132–140.
15. Grippi M. Patofiziologiya legkikh. [Pulmonary pathophysiology]. Moscow: BINOM; 2001. [In Russ.]
16. Ware L., Koyama T., Billheimer D., Wu W., Bernard G., Thompson B., Brower R., Standiford T., Martin T., Matthay M. Prognostic and pathogenetic value of combining clinical and biochemical indices in patients with acute lung injury. *Chest.* 2010; 137 (2): 288–296.
17. Galsser J., Mallampalli R. Surfactants and its role in the pathology of pulmonary infection. *Microbes Infect.* 2012; 14 (1): 17–25.
18. Calfee C.S., Ware L.B., Glidden D.V., Eisner M.D., Parsons P.E., Thompson B.T., Matthay M.A. Use of risk reclassification with multiple biomarkers improves mortality prediction in acute lung injury. *Crit. Care Med.* 2011; 39 (4): 711–717.
19. Doyle I.R., Bersten A.D., Nicholas T.E. Surfactant proteins-A and -B are elevated in plasma of patients with acute respiratory failure. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 1997; 156 (4 Pt 1): 1217–1229.
20. Wu T.T., Chen T.L., Loon W.S., Tai Y.T., Cherng Y.G., Chen R.M. Lipopolysaccharide stimulates syntheses of toll-like receptor 2 and surfactant protein-A in human alveolar epithelial A549 cells through upregulating phosphorylation of MEK1 and ERK1/2 and sequential activation of NF- κ B. *Cytokine.* 2011; 55 (1): 40–47.
21. Gnadt M., Kardziej B., Schmidt M., Högger P. Surfactant protein A (SP-A) and angiotensin converting enzyme (ACE) as early biomarkers for pulmonary edema formation in ventilated human lung lobes. *Lung.* 2012; 190 (4): 431–440.

References

- monary edema formation in ventilated human lung lobes. *Lung*. 2012; 190 (4): 431–440.
22. Eisner M., Parsons P., Matthay M., Ware L., Greene K. Plasma surfactant protein levels and clinical outcomes in patients with acute lung injury. *Thorax*. 2003; 58 (11): 983–988.
 23. Greene K., Wright J., Steinberg K., Ruzinski J., Caldwell E., Wong W., Hull W., Whitsett J., Akino T., Kuroki Y., Nagae H., Hudson L., Martin T. Serial changes of surfactant-associated proteins in lung and serum before and after onset of ARDS. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1999; 160 (6): 1843–1850.
 24. Cross L., Matthay M. Biomarkers of acute lung injury: insights into the pathogenesis of acute lung injury. *Crit. Care Clin*. 2011; 27 (2): 355–377.
 25. Wright J.R. Immunoregulatory functions of surfactant proteins. *Nat. Rev. Immunol*. 2005; 5 (1): 58–68.
 26. Pastva A.M., Wright J.R., Williams K.L. Immunomodulatory roles of surfactant proteins A and D: implications in lung disease. *Proc. Am. Thorac. Soc*. 2007; 4 (3): 252–257.
 27. Lin P.M., Wright J.R. Surfactant protein A binds to IgG and enhances phagocytosis of IgG-opsonized erythrocytes. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol*. 2006; 291 (6): L1199–L1206.
 28. Goto H., Ledford J.G., Mukherjee S., Noble P.W., Williams K.L., Wright J.R. The role of surfactant protein A in bleomycin-induced acute lung injury. *Am. J. Resp. Crit. Care Med*. 2010; 181 (12): 1336–1344.
 29. Mukherjee S., Giamberardino C., Thomas J., Evans K., Goto H., Ledford J.G., Hsia B., Pastva A.M., Wright J.R. Surfactant protein A integrates activation signal strength to differentially modulate T cell proliferation. *J. Immunol*. 2012; 188 (3): 957–967.
 30. Henning L.N., Azad A.K., Parsa K.V., Crowther J.E., Tridandapani S., Schlesinger L.S. Pulmonary surfactant protein A regulates TLR expression and activity in human macrophages. *J. Immunol*. 2008; 180 (12): 7847–7858.
 31. Kovach M.A., Standiford T.J. Toll like receptors in diseases of the lung. *Int. Immunopharmacol*. 2011; 11 (10): 1399–1406.
 32. Cheng I.W., Ware L.B., Greene K.E., Nuckton T.J., Eisner M.D., Matthay M.A. Prognostic value of surfactant protein a and D in patients with acute lung injury. *Crit. Care Med*. 2003; 31 (1): 20–27.

Поступила 05.02.13

Уважаемые коллеги!
Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи
имеет честь пригласить Вас для участия в работе
11-й Республиканской научно-практической конференции
«Актуальные проблемы организации экстренной медицинской помощи:
вопросы анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии
при критических состояниях в экстренной медицине»,
которая состоится 26 октября 2013 г. в г. Джизаке.

Основная тематика конференции:

1. Вопросы организации, анестезиологических пособий, реанимационной помощи и интенсивной терапии при критических состояниях в экстренной медицине.
2. Критические состояния в экстренной хирургии, при травмах, ожогах и отравлениях — реанимация и интенсивная терапия.
3. Реанимация и интенсивная терапия при критических состояниях в экстренной терапии и неврологии.
4. Критические состояния в педиатрии, при хирургических заболеваниях и травмах у детей — анестезиология и реанимация
5. Конкурс молодых ученых.

Требования к публикациям:

Объем тезисов должен быть не более 2-х машинописных листов формата А 4, шрифт Times New Roman, 12 с интервалом 1,5 с обязательным наличием электронного варианта. В конце тезиса необходимо указать почтовый адрес, телефон, факс и E-mail, а также отметить, желаете ли Вы выступить с докладом на конференции, предоставить его в виде Постера или лишь опубликовать тезис в сборнике. Фамилия одного автора может публиковаться в качестве первого не более чем в трех тезисах.

В рамках конференции будет проведен конкурс молодых ученых в моноавторстве (не старше 35 лет на момент подачи тезисов). Ранее опубликованные работы к

рассмотрению не принимаются. Оценивается ясность формулировки целей и задач работы, весомость доказательств (личные данные, статистические данные, данные литературы и т. д.), логичность и доказательность выводов, стиль и оформление работы в целом. Занявшие в конкурсе первые 3 места премируются. Принимаемые работы «на конкурс молодых ученых» должны сопровождаться биографическими данными о возрасте, образовании, опыте работы, победах на научных конкурсах.

Крайний срок подачи тезисов

1 августа 2013 г.

Поступившие после указанного срока и оформленные без соблюдения вышеперечисленных условий тезисы рассматриваться не будут.

Адрес: г. Ташкент, 100107, ул. Фархадская, 2. Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи. Оргкомитет конференции.

Тел.: (998-71) 277-95-70, 150-46-19, 150-46-01.

Факс: (998-71) 150-46-01, 150-46-05.

E-mail: uzmedicine@mail.ru (тема письма «11-я конференция»).

Регистрационные формы будут высланы дополнительно после получения тезисов.

Более подробная информация — см. на сайте: www.niioramn.ru