

## Обзор журнала «Critical Care Medicine» за 2008 год

## Overview of the Journal «Critical Care Medicine» over 2008

Среди зарубежных периодических изданий «Critical Care Medicine» занимает одну из лидирующих позиций в области медицины критических состояний. Журнал выпускается в США с 1973 г. Ассоциацией по медицине критических состояний (Society of Critical Care Medicine). Он адресован анестезиологам-реаниматологам, хирургам, педиатрам, фармакологам и врачам других специальностей. Ежегодно выходит 12 номеров, содержащих оригинальные статьи, обзоры и рекомендации по лечению больных в критическом состоянии. Импакт-фактор «Critical Care Medicine» составляет 6,283.

В настоящее время иностранные медицинские журналы малодоступны для российских читателей, не только в силу языкового барьера, но и ввиду высокой стоимости подписки и отсутствия полнотекстовых статей в свободном доступе. К сожалению, «Critical Care Medicine» не стал исключением из печального правила. НИИ общей реаниматологии остается одним из немногих отечественных учреждений, имеющих подписку на данный журнал. Желая сделать общедоступными материалы «Critical Care Medicine», мы начинаем серию тематических обзоров его статей. Предлагаем вниманию читателей обсуждаемую в 2008 г. в «Critical Care Medicine» тему острого респираторного дистресс-синдрома.

**Острый респираторный дистресс-синдром**

За текущий год в журнале «Critical Care Medicine» вышло уже 30 статей, посвященных острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС) и его ранней стадии — острому повреждению легких (ОПЛ). Высокий интерес к данной проблеме имеет очевидное объяснение: ОРДС, несмотря на все усилия по его лечению, остается одной из главных причин летальности. Так, в статье C.V. Shah и соавт. показано, что те пациенты с тяжелой травмой, у которых возникает ОПЛ, погибают в 3,36 раза чаще (23,9% vs. 8,4%). Даже после того, как авторы ввели поправки на разницу групп по возрасту, тяжести состояния (APACHE II) и механизму травмы, ОПЛ оставалось независимым фактором, влияющим на летальность — отношение рисков 2,87 (95% доверительный интервал 1,29–6,37,  $p=0,01$ ) [1].

**Причины и профилактика**

Среди причин развития ОРДС важное место занимает вентилятор-индуцированное повреждение легких. Хорошо известно, что искусственная вентиляция легких (ИВЛ) с использованием высоких объемов и давлений приводит к травме альвеол. В августовском номере журнала T. C. Bailey и соавт. [2] показали, что ИВЛ с оптимальными параметрами оказывает повреждающее воздействие на легкие. Исследователи проводили ИВЛ у крыс в течение суток объемом 8 мл/кг с положительным давлением в конце выдоха 5 см вод. ст. и частотой дыхания 60 в минуту. Фракцию кислорода во вдыхае-

мом воздухе устанавливали на уровне 21 или 100%. Крысы контрольной группы дышали самостоятельно смесью с 21 или 100% концентрацией кислорода. У животных экспериментальных групп увеличивалась концентрация нейтрофилов, общего белка и интерлейкина-6 в жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже. При этом концентрация сурфактанта возрастала, но его функция нарушалась — отмечалось снижение поверхностной активности. Механические свойства и оксигенирующая функция легких не изменялись в результате эксперимента. Фракция кислорода во вдыхаемой смеси не влияла на измеряемые показатели. Представленные авторами данные свидетельствуют о том, что проведение ИВЛ даже в «щадящих» режимах приводит к повреждению альвеол. Вполне вероятно, что подобные изменения имеют место и у людей, однако остаются незамеченными при рутинном мониторинге.

Как и искусственная вентиляция легких, переливание компонентов крови порою является жизненно спасающей мерой, от которой нельзя отказаться. Описаны случаи развития после гемотрансфузий — TRALI (Transfusion-Related Acute Lung Injury). По этой причине, наряду с сужением показаний к гемотрансфузиям, предпринимаются попытки сделать их максимально безопасными. Поскольку установлено, что у рожавших женщин имеются антитела к HLA, провоцирующие развитие TRALI [3, 4], возможным решением может стать использование крови только от мужчин-доноров. В Великобритании в 2003 году: национальная служба крови прекратила использовать плазму женщин-доноров для заготовки свежемороженой плазмы (СЗП). В июньском номере «Critical Care Medicine» был опубликован ретроспективный анализ частоты развития TRALI после операций по поводу разрыва аневризмы брюшной аорты, требовавшего переливания большого количества компонентов крови. S. E. Wright и соавт. показали, что до запрета на заготовку СЗП от женщин частота TRALI составляла 36%, а после 2003 г. снизилась до 21% ( $p=0,04$ ). Однако нельзя исключить, что наблюдаемое улучшение показателя, помимо использования СЗП от мужчин-доноров, обусловлено и другими факторами [5].

Предлагаются и другие меры по уменьшению частоты TRALI, такие как переливание крови со сниженным содержанием лейкоцитов. T. R. Watkins и соавт. провели двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование на 268 больных с травмой, которые нуждались в гемотрансфузии. Авторы продемонстрировали, что переливание эритроцитарной массы со сниженным содержанием лейкоцитов не приводит к уменьшению частоты TRALI по сравнению с обычной гемотрансфузией. Возможно, что отсутствие положительного результата связано с относительно небольшой

выборкой. Кроме того, использовалась эритроцитарная масса, хранившаяся не более 25 дней, в то время как предполагается, что TRALI обусловлено биологически активными веществами, которые лейкоциты выделяют при длительном хранении [6].

Помимо внешних факторов, на формирование ОПЛ влияет генетическая предрасположенность. Обобщив данные экспериментальных работ, N. J. Meyer и соавт. выделили более десятка генов, которые могут играть важную роль в повреждении лёгких [7]. Однако клинических исследований на эту тему очень мало. Одна из последних таких работ была опубликована в сентябрьском номере «Critical Care Medicine». P. F. Currier и соавт. показали, что при наличии полиморфизма гена белка сурфактанта В — тандемного повтора в интроне 4, летальность от ОРДС выше в 3,51 раза по сравнению с диким типом (95% доверительный интервал 1,39–8,88,  $p=0,008$ ) [8]. Не менее интересна работа M. Adamzik и соавт., впервые обнаруживших, что мутация Лейдена в гене фактора свертывания V ассоциирована с лучшей выживаемостью при ОРДС [9]. Практическое значение таких исследований заключается в возможности дифференцированного подхода к лечению пациентов с различным генотипом.

Продолжаются и лабораторные исследования по выявлению генетических факторов, влияющих на патогенез ОПЛ. С. С. dos Santos и соавт. показали, что физические (ИВЛ с объемом 12 мл/кг) и химические (липополисахарид) факторы вызывают повреждение легких путем воздействия на разные гены: в первом случае активируется экспрессия генов, участвующих в органогенезе, морфогенезе, пролиферации и дифференциации клеток, а во втором — экспрессия генов, ответственных за метаболизм, иммунный ответ и клеточную смерть [10].

#### Методы диагностики и мониторинга

Прогресс в области понимания патогенеза ОРДС и оптимизации его лечения неразрывно связан с разработкой новых методов диагностики и мониторинга. Одним из относительно недавних достижений стало использование электроимпедансной томографии лёгких, основанной на измерении электрического сопротивления тканей. Недостатком метода по сравнению с рентгеновской компьютерной томографией (РКТ) является большая толщина среза — 10–15 см. Однако импедансная томография имеет и огромное преимущество — возможность использования у постели больного для рутинного мониторинга воздушности различных отделов лёгких. В мартовском номере «Critical Care Medicine» H. Wrigge и соавт. [11] опубликовали результаты экспериментального исследования на 16 свиньях по изучению импедансной томографии легких. У 10 свиней моделировалось первичное (аспирация кислоты) или вторичное (сочетание внутрибрюшной гипертензии и инъекции масляной кислоты) ОПЛ. Шесть животных составили контрольную группу — в интактных легких было вызвано ателек-

тазирование путем снижения давления в трахее. После 4-х часов ИВЛ всем свиньям проводили постепенное раздувание лёгких под одновременным контролем импедансной томографии и РКТ. Показания двух методик относительно регионарной вентиляции и рекрутмента альвеол хорошо согласовались, особенно при вторичном ОПЛ. Авторы продемонстрировали, что импедансная томография может использоваться для оценки воздушности легких в динамике.

Продолжаются исследования и уже используемых в клинической практике методик. Среди них особое положение занимает транспульмонарная термодилуция, позволяющая косвенно измерять содержание внесосудистой воды в легких (ВСВЛ). За текущий год в «Critical Care Medicine» появились две работы, в которых изучалась клиническая ценность данного показателя. С. R. Philips и соавт. [12] в проспективном исследовании на 19 пациентах с сепсис-индуцированным ОПЛ показали, что повышение ВСВЛ, индексирующей на расчетную (predicted) массу тела<sup>1</sup>, более 16 мл/кг в течение 3-х дней со 100% специфичностью и 86% чувствительностью позволяет предсказать летальный исход. При этом авторы особо отметили, что предпочтительно использование именно индексирующего показателя ВСВЛ, поскольку он имеет большее прогностическое значение. D. M. Berkowitz и соавт. [13] ретроспективно сопоставили неиндексируемую ВСВЛ и ВСВЛ, индексируемую на фактическую, расчетную или скорректированную (adjusted) массу тела<sup>2</sup>, с оксигенацией артериальной крови и оценкой по шкале Lung Injury Scale. По данным авторов, индексирование на расчетную или скорректированную массу тела позволяет снизить число больных с ОРДС, имеющих нормальные значения ВСВЛ (<10 мл/кг), и не приводит к увеличению количества больных без ОРДС с повышенными значениями ВСВЛ. Таким образом, авторам удалось повысить чувствительность методики без ущерба для специфичности. Исходя из этих двух работ, при использовании показателя ВСВЛ с прогностической целью предпочтительно индексирование на расчетную массу тела.

В статье, опубликованной в третьем номере «Critical Care Medicine», M. Cressoni и соавт. [14] сопоставили фракцию шунта, вычисленную на основании газового состава крови (венозное смешивание), с количеством неентируемых альвеол, выявленным при РКТ. При этом первый показатель авторы обозначили как функциональный, а второй — как анатомический шунт. Работа представляла собой ретроспективный анализ данных ранее опубликованного исследования, в котором пациентам с ОРДС выполняли РКТ легких при положительном давлении в конце выдоха (ПДКВ) 5 и 15 см вод. ст. [14]. Вычисленные значения «функционального» и «анатомического» шунта выявили слабую корреляцию ( $r=0,174$ ). Авторы сделали вывод о том, что «функцио-

<sup>1</sup> Расчетная масса тела (predicted body weight), используемая для оценки массы лёгких, составляет  $(50+0,91 \cdot (\text{рост в см} - 152,4))$  для мужчин и  $(45,5+0,91 \cdot (\text{рост в см} - 152,4))$  — для женщин.

<sup>2</sup> Скорректированная масса тела (adjusted body weight) составляет  $IBM + 0,4$  (фактическая масса — IBM), где IBM (ideal body weight) у мужчин =  $50 \text{ кг} + 2,3 \text{ кг}$  на каждые 2,54 см выше 152,4 см, а у женщин =  $45,5 \text{ кг} + 2,3 \text{ кг}$  на каждые 2,54 см выше 152,4 см.

нальный» шунт плохо отражает «анатомический». Другие исследователи поставили под сомнение корректность терминологии, использованной М. Cressoni и соавт. Так, С. Нег заметил, что при измерении анатомического шунта нужно учитывать не только вентиляцию альвеол, но и их перфузию, поэтому проведения РКТ для вычисления данного показателя недостаточно [15]. Т. Busch указал на то, что расчет функционального шунта на основании газового состава артериальной и венозной крови верен только тогда, когда для вентиляции легких используется 100% кислород, в то время как в исследовании М. Cressoni фракция кислорода во вдыхаемом воздухе составляла  $51 \pm 15\%$  [16].

В августовском номере журнала было опубликовано исследование Е. К. Vajwa [17] о прогностической значимости концентрации N-терминального промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у пациентов с ОРДС. Идея исследования кардиомаркера основывалась на физиологических предпосылках: при ОРДС повышение сопротивления в малом круге приводит к увеличению нагрузки на миокард, что может привести к его дисфункции и негативно сказаться на исходе заболевания. Действительно, авторы обнаружили у пациентов с ОРДС повышение концентрации NT-proBNP, коррелировавшее с тяжестью заболевания. При пороговом значении уровня маркера 6813 нг/л чувствительность предсказания исхода составляет 80%, а специфичность — 51%. NT-proBNP — не первый маркер, для которого выявлена прогностическая значимость при ОРДС, однако его преимуществом является доступность: определение концентрации NT-proBNP широко используется в кардиологии, и данная методика во многих зарубежных клинических лабораториях уже поставлена на поток.

### Лечение

Исследования в области лечения ОРДС направлены на оценку уже используемых методов с точки зрения доказательной медицины и на уточнение показаний к их применению, а также на разработку новых терапевтических мероприятий. К первой категории относится работа А. Н. Alsaghir и соавт. [18], опубликованная в февральском номере «Critical Care Medicine». Авторы провели мета-анализ исследований по использованию прон-позиции (положение на животе) при ОРДС. Оказалось, что применение прон-позиции повышает оксигенацию артериальной крови, но не влияет на летальность и количество дней нахождения больного на ИВЛ. Однако, по данным post hoc анализа, в группе с наибольшей тяжестью заболевания использование прон-позиции приводит к снижению летальности (отношение рисков 0,29, 95% доверительный интервал 0,12–0,70).

Несмотря на отсутствие доказательных исследований, прон-позиция остается популярным методом лечения ОРДС. Усилия исследователей направлены на оптимизацию способа ее применения в сочетании с другими методами терапии. J.-C. Richard и соавт. [19] в эксперименте на поросятах (повреждение легких вызывали инъекцией масляной кислоты) исследовали изолированное и сочетанное влияние прон-позиции и ПДКВ 10 см вод.

ст. на перфузию и вентиляцию легких. Результаты оценивали методом позитронно-эмиссионной томографии, вводя радиоактивно меченую воду (внутривенно) и азот (ингаляционно). Было показано, что в положении на спине ПДКВ увеличивало вентиляцию преимущественно дорзальных альвеол, а в прон-позиции рекрутмент вследствие ПДКВ отмечался во всех участках легких. Таким образом, ПДКВ оказывало различное воздействие на легкие поросят, лежавших на спине и на животе. Если отмеченная закономерность справедлива и у больных с ОРДС, то можно предположить, что после переворота в прон-позицию нужно обязательно проводить дополнительную настройку параметров ИВЛ.

В текущем году в «Critical Care Medicine» были опубликованы две работы, в которых авторы на экспериментальных моделях обосновывают необходимость дифференцированного подхода к лечению первичного и вторичного ОПЛ. Были изучены два терапевтических мероприятия — назначение глюкокортикоидов и проведение рекрутмент-маневров. При исследовании на мышцах с ОПЛ, вызванным интратрахеальным (первичное ОПЛ) или интраперитонеальным (вторичное ОПЛ) введением раствора соли или липополисахарида оказалось, что метилпреднизолон улучшает механические свойства легких и снижает выраженность воспалительного ответа преимущественно при первичном ОПЛ [20]. На аналогичной модели у крыс было показано, что рекрутмент-маневры, наоборот, более эффективны при вторичном ОПЛ [21].

Все еще остаются сомнения касательно эффективности наиболее обоснованного метода лечения ОРДС — стратегии, сберегающей легкие. Предполагается, что гиперкапнический ацидоз, возникающий при ограничении дыхательного объема, сам по себе предохраняет легкие от повреждения и может, во всяком случае частично, обуславливать улучшение исходов, наблюдаемое при применении стратегии, сберегающей легкие [22]. F. J. Halbertsma и соавт. опубликовали в «Critical Care Medicine» данные, подтверждающие эту гипотезу. Они вентилировали здоровых мышей смесью, содержащей 0,06%, 2% или 4% углекислого газа (дыхательный объем 8 мл/кг). В первой группе рН и  $\text{PaCO}_2$  оставались в пределах нормальных значений, а во второй и третьей составили  $7,23 \pm 0,6$  и  $59,2 \pm 10,5$  мм рт. ст. и  $7,15 \pm 0,04$  и  $81,0 \pm 5,25$  мм рт. ст., соответственно. Мышей контрольной группы забивали сразу после индукции анестезии. При микроскопии было обнаружено, что после нормокапнической вентиляции содержание лейкоцитов в легких возрастает в  $4,7 \pm 3,7$  раза ( $p < 0,005$ ). Добавление 2% и 4% углекислого газа снижало приток лейкоцитов на  $57 \pm 32\%$  и  $67 \pm 22\%$  соответственно ( $p < 0,01$ ). Аналогичные данные были получены для интерлейкинов 1-бета, 6 и 10, фактора некроза опухоли альфа и хемокина, выделяемого кератоцитами: гиперкапнический ацидоз частично нивелировал провоспалительное действие ИВЛ [23].

Противовоспалительное действие гиперкапнического ацидоза, с одной стороны, может защищать легкие от вентилятор-индуцированного повреждения, однако,

с другой стороны, может иметь и негативные последствия. D. F. O'Croinin и соавт. [24] исследовали течение легочной инфекции (*Escherichia coli*) у крыс, содержащихся в нормо- или гиперкапнической атмосфере в течение 48 часов. Оказалось, что гиперкапнический ацидоз приводит к более высокому бактериальному обсеменению, более тяжелому нарушению структуры легких и более выраженному снижению их комплайенса по сравнению с нормокапнией. У нейтрофилов, выде-

ленных от крыс группы гиперкапнии, было выявлено нарушение фагоцитоза. Во второй серии экспериментов авторы проводили всем животным антибиотикотерапию. На этом фоне различий в исследуемых показателях между группами обнаружено не было.

член-корреспондент РАМН,  
профессор В. В. Мороз,  
О. Р. Добрушина

## Литература

1. Shah C. V., Localio A. R., Lanken P. N. et al. The Impact of Development of Acute Lung Injury on Hospital Mortality in Critically Ill Trauma Patients. Crit. Care Med. 2008; 36 (8): 2309–2315.
2. Bailey T. C., Maruscak A. A., Martin E. L. et al. The Effects of Long-Term Conventional Mechanical Ventilation on the Lungs of Adult Rats. Crit. Care Med. 2008; 36 (8): 2381–2387.
3. Popovsky M. A., Chaplin H. C. Jr., Moore S. B. Transfusion-Related Acute Lung Injury: A Neglected, Serious Complication of Hemotherapy. Transfusion 1992; 32 (6): 589–592.
4. Densmore T. L., Goodnough L. T., Ali S. et al. Prevalence of Hla Sensitization in Female Apheresis Donors. Transfusion 1999; 39 (1): 103–106.
5. Wright S. E., Snowden C. P., Athey S. C. et al. Acute Lung Injury after Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm Repair: The Effect of Excluding Donations from Females from the Production of Fresh Frozen Plasma. Crit. Care Med. 2008; 36 (6): 1796–1802.
6. Watkins T. R., Rubenfeld G. D., Martin T. R. et al. Effects of Leukoreduced Blood on Acute Lung Injury after Trauma: A Randomized Controlled Trial. Crit. Care Med. 2008; 36 (5): 1493–1499.
7. Meyer N. J., Garcia J. G. Wading into the Genomic Pool to Unravel Acute Lung Injury Genetics. Proc. Am. Thorac. Soc. 2007; 4 (1): 69–76.
8. Currier P. F., Gong M. N., Zhai R. et al. Surfactant Protein-B Polymorphisms and Mortality in the Acute Respiratory Distress Syndrome. Crit. Care Med. 2008; 36 (9): 2511–2516.
9. Adamzik M., Frey U. H., Riemann K. et al. Factor V Leiden Mutation Is Associated with Improved 30-Day Survival in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Crit. Care Med. 2008; 36 (6): 1776–1779.
10. dos Santos C. C., Okutani D., Hu P. et al. Differential Gene Profiling in Acute Lung Injury Identifies Injury-Specific Gene Expression. Crit. Care Med. 2008; 36 (3): 855–865.
11. Wrigge H., Zinslerling J., Maders T. et al. Electrical Impedance Tomography Compared with Thoracic Computed Tomography During a Slow Inflation Maneuver in Experimental Models of Lung Injury. Crit. Care Med. 2008; 36 (3): 903–909.
12. Phillips C. R., Chesnut S. S., Smith S. M. Extravascular Lung Water in Sepsis-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome: Indexing with Predicted Body Weight Improves Correlation with Severity of Illness and Survival. Crit. Care Med. 2008; 36 (1): 69–73.
13. Berkowitz D. M., Danaei P. A., Eaton S. et al. Accurate Characterization of Extravascular Lung Water in Acute Respiratory Distress Syndrome. Crit. Care Med. 2008; 36 (6): 1803–1809.
14. Cressoni M., Caironi P., Polli F. et al. Anatomical and Functional Intrapulmonary Shunt in Acute Respiratory Distress Syndrome. Crit. Care Med. 2008; 36 (3): 669–675.
15. Her C. Anatomical Intrapulmonary Shunt. Crit. Care Med. 2008; 36 (9): 2713; author reply 2714–2715.
16. Busch T., Laudi S., Kaisers U. Anatomical and Functional Intrapulmonary Shunt in Acute Respiratory Distress Syndrome. Crit. Care Med. 2008; 36 (9): 2713–2714; author reply 2714–2715.
17. Bajwa E. K., Januzzi J. L., Gong M. N. et al. Prognostic Value of Plasma N-Terminal Probrain Natriuretic Peptide Levels in the Acute Respiratory Distress Syndrome. Crit. Care Med. 2008; 36 (8): 2322–2327.
18. Alsaghir A. H., Martin C. M. Effect of Prone Positioning in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Meta-Analysis. Crit. Care Med. 2008; 36 (2): 603–609.
19. Richard J. C., Bregeon F., Costes N. et al. Effects of Prone Position and Positive End-Expiratory Pressure on Lung Perfusion and Ventilation. Crit. Care Med. 2008; 36 (8): 2373–2380.
20. Leite-Junior J. H., Garcia C. S., Souza-Fernandes A. B. et al. Methylprednisolone Improves Lung Mechanics and Reduces the Inflammatory Response in Pulmonary but Not in Extrapulmonary Mild Acute Lung Injury in Mice. Crit. Care Med. 2008; 36 (9): 2621–2628.
21. Riva D. R., Oliveira M. B., Rzezinski A. F. et al. Recruitment Maneuver in Pulmonary and Extrapulmonary Experimental Acute Lung Injury. Crit. Care Med. 2008; 36 (6): 1900–1908.
22. O'Croinin D. F., Ni Chonghaile M., Higgins B. et al. Bench-to-Bedside Review: Permissive Hypercapnia. Crit. Care. 2005; 9 (1): 51–59.
23. Halbertsma F. J., Vaneker M., Pickkers P. et al. Hypercapnic Acidosis Attenuates the Pulmonary Innate Immune Response in Ventilated Healthy Mice. Crit. Care Med. 2008; 36 (8): 2403–2406.
24. O'Croinin D. F., Nichol A. D., Hopkins N. et al. Sustained Hypercapnic Acidosis During Pulmonary Infection Increases Bacterial Load and Worsens Lung Injury. Crit. Care Med. 2008; 36 (7): 2128–2135.

Поступила 10.11.08

**Диссертации на соискание ученой степени доктора наук, защищенные после 01 июля 2004 года без опубликования основных научных результатов в ведущих журналах и изданиях, перечень которых утвержден Высшей аттестационной комиссией, будут отклонены в связи с нарушением п. 11 Положения о порядке присуждения ученых степеней.**

Перечень журналов ВАК, издаваемых в Российской Федерации по специальности 14.00.37 «Анестезиология и реаниматология», в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата медицинских наук:

- Анестезиология и реаниматология;
- Общая реаниматология.