



Intensive Care Med (2025) 51:137–139
<https://doi.org/10.1007/s00134-024-07760-6>

EDITORIAL

Gattinoni's Legacy: Personalizing ARDS Management Through Physiology



Richard Greendyk^{1,2,3} , Ewan C. Goligher^{1,2,4,5} and Arthur S. Slutsky^{4,6*}

Наследие Гаттинони: персонализация лечения ОРДС
через физиологию

Перевод В.С. Гороховский



Наследие Гаттинони: персонализация лечения ОРДС через физиологию

Richard Greendyk, Ewan C. Goligher, Arthur S. Slutsky

Во время написания этой редакционной статьи мы узнали, что не стало профессора Лучано Гаттинони — гиганта в нашей области. Хотя слово «гигант» кажется неподходящим словом для врача-ученого, чьи глубокие прозрения в корне изменили наше понимание интенсивной терапии в целом и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) в частности. Его непреходящее наследие продолжит влиять на исследователей, врачей и, что самое важное, пациентов во всем мире. Для нас большая честь предложить комментарий к некоторым из его последних вкладов в область ОРДС.

С тех пор, как Ashbaugh и его коллеги впервые описали ОРДС в 1967 году [1], были предприняты попытки классифицировать ОРДС по тяжести заболевания для руководства прогнозом и лечением [2–5]. Нарушение оксигенации, определяемое по соотношениям $P_{aO_2}:F_{iO_2}$ (P:F) или $S_{aO_2}:F_{iO_2}$ (S:F), является основной основой для классификации тяжести в Берлинском определении [4] и в новом Глобальном определении ОРДС [5]. Однако появляются и другие подходы к стратификации ОРДС, основанные на наблюдениях за дифференциальным риском и дифференциальным ответом на лечение, включая биологическое субфенотипирование [6] и респираторную механику [7]. В этом выпуске *Intensive Care Medicine* Catozzi и др. [8] сообщают о результатах исследования, в котором они предполагают, что гипоксемия может быть не самым значимым параметром для руководства стратегиями вентиляции легких, защищающими легкие, при ОРДС. Они провели ретроспективный анализ компьютерной томографии, респираторной механики и газообмена у 228 пациентов с ОРДС с соотношением P:F < 200 мм рт. ст. Они не обнаружили связи между гипоксемией и давлением драйва (ΔP) или механической энергией аппарата и пришли к выводу, что респираторная механика и вентиляционное отношение (суррогат мертвого пространства), а не тяжесть гипоксемии, могут быть более значимыми маркерами риска повреждения легких, вызванного респиратором. На этом основании они



предположили, что интенсификация терапии ОРДС на основе тяжести гипоксемии может быть ошибочной.

Эти результаты дополняют растущий объем работ, демонстрирующих, что нарушение оксигенации неадекватно отражает спектр риска и ответ на лечение при ОРДС. В предыдущих отчетах не было обнаружено корреляции между соотношением P:F и ΔP или механической энергией [9]. Повторный анализ испытаний вентиляции с более низким и высоким дыхательным объемом показал, что улучшение показателя смертности от вентиляции с более низким дыхательным объемом увеличивалась с более высокой эластичностью дыхательной системы, но не менялась с соотношением P:F [10]. В исследовании EOLIA [Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome - Экстракорпоральная мембранная оксигенация при остром респираторном дистресс-синдроме В.Г.] ранней экстракорпоральной поддержки жизни при ОРДС улучшение показателя смертности наблюдалась у пациентов, которым требовалась ЭКМО при тяжелой гиперкапнии и высоком давлении плато, а не у пациентов с тяжелой гипоксемией [11]. Многочисленные повторные анализы клинических испытаний при ОРДС предполагают, что снижение смертности от различных вмешательств (например, статинов) варьируется в зависимости от биологического субфенотипа (гипервоспалительный или гиповоспалительный) [6]. Действительно, два панельных исследования, PRACTICAL (practicalplatform.org; clinicaltrials.gov/study/NCT05440851) и PANTHER (panthertrial.org), в настоящее время оценивают дифференциальный эффект лечения при ОРДС или острой гипоксической дыхательной недостаточности в зависимости от эластичности и биологического субфенотипа.

Это не означает, что соотношение P:F не имеет значения. Catozzo и соавторы обнаружили, что соотношение P:F очень хорошо коррелировало с различными маркерами тяжести КТ, включая общую массу легочной ткани, процент хорошо вентилируемой ткани, процент нераздутой ткани, общий объем газа и рекрутируемость. Последнее представляет особый интерес, поскольку предполагает, что нарушение оксигенации может быть значимым предиктором пользы или вреда от более высокого положительного давления в конце выдоха



(ПДКВ), в соответствии с метаанализом по этой теме [12]. Кроме того, в повторном анализе исследования SUPERNOVA [Feasibility and Safety of Extracorporeal CO₂ Removal to Enhance Protective Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome: The SUPERNOVA Study - Возможность и безопасность экстракорпорального удаления CO₂ для улучшения защитной вентиляции при остром респираторном дистресс-синдроме: исследование SUPERNOVA] экстракорпорального удаления углекислого газа для облегчения вентиляции со сверхнизким дыхательным объемом более серьезное нарушение оксигенации предсказывало вред от вмешательства (возможно, из-за риска ателектаза и дерекруитации при использовании очень низких дыхательных объемов) [13]. С клинической точки зрения, на основе исследования PROSEVA [Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome – Прон-позиция при тяжелом остром респираторном дистресс-синдроме], соотношение P:F используется для определения того, получают ли пациенты пользу от положения лежа на животе [14], и врачи регулярно используют нарушение оксигенации для принятия решений о лечении, таких как использование нервно-мышечной блокады или ингаляции оксида азота (хотя польза для смертности от обоих вмешательств остается неопределенной). С эпидемиологической точки зрения, исходное соотношение P:F является предиктором смертности [15].

Как же тогда следует включить эти соображения в клиническую практику и дизайн испытаний? Во-первых, клиницисты и исследователи должны признать, что гетерогенность эффекта лечения при ОРДС возникает по нескольким осям тяжести заболевания в зависимости от механизма эффекта. Например, эффект ПДКВ зависит от рекрутабельности легких, как предсказывается оксигенацией [12], тогда как эффект снижения дыхательного объема (для снижения нагрузки на легкие) зависит от механики легких, как оценивается эластичностью дыхательной системы [10]. Соответствующая ось будет зависеть от механизма, на который воздействует данное лечение. Вмешательства, нацеленные на биологические механизмы или воспаление легких, могут быть изменены биологическим субфенотипом [6, 7]. Появление искусственного интеллекта также предполагает возможность выявления подтипов, определяемых моделью (которые, учитывая сложность моделей,



полученных с помощью машинного обучения, не могут быть легко связаны с механизмом). Будущие рамки для стратификации управления ОРДС должны будут учитывать все эти измерения (рис. 1).

Недавние достижения в анализе неоднородности эффекта лечения подчеркивают необходимость учитывать многомерные подходы для многих источников вариации эффекта лечения, а не подход «один размер подходит всем» [7]. Профессор Лучано Гаттинони был хорошо известен тем, что высказывал обеспокоенность по поводу традиционного подхода к доказательной медицине, который не может адекватно учитывать индивидуальные различия среди пациентов. С публикацией работы Catozzo и соавторов профессор Гаттинони завещает нам громкий призыв неустанно стремиться к большей персонализации в лечении ОРДС. Этот подход должен объединять физиологию, биологию, визуализацию и передовой дизайн и анализ испытаний, чтобы гарантировать, что у каждого пациента есть наилучшие возможные шансы на выздоровление от этой разрушительной болезни.



Рисунок 1. Персонализированное управление ОРДС на основе множественных доменов тяжести заболевания. В будущем выбор лечения при ОРДС может зависеть от многомерной оценки тяжести ОРДС, где каждый домен отражает различные соответствующие механизмы действия и различные терапевтические цели (например, рекрутирование легких vs стресс легких vs гипервоспалительное состояние)



1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE (1967) Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 2(7511):319–323
2. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR (1988) An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 138(3):720–723
3. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL et al (1994) The American-European Consensus Conference on ARDS definitions mechanisms relevant outcomes and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 149(3):818–824
4. Definition Task Force ARDS, Ranieri VM, Rubenfeld GD et al (2012) Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA* 307(23):2526–2533
5. Matthay MA, Arabi Y, Arroliga AC et al (2024) A new global definition of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 209(1):37–47
6. Sinha P, Meyer NJ, Calfee CS (2023) Biological phenotyping in sepsis and acute respiratory distress syndrome. *Annu Rev Med* 74:457–471
7. Gordon AC, Alipanah-Lechner N, Bos LD et al (2024) From ICU syndromes to ICU subphenotypes: consensus report and recommendations for developing precision medicine in the ICU. *Am J Respir Crit Care Med* 210(2):155–166
8. Catozzi C, Pozzi T, Nocera D, Donati B et al (2024) Rethinking ARDS classification: oxygenation impairment fails to predict VILI Risk. *Intensive Care Med*. <https://doi.org/10.1007/s00134-024-07712-0>
9. Goligher EC, Combes A, Brodie D et al (2019) Determinants of the effect of extracorporeal carbon dioxide removal in the SUPERNOVA trial: implications for trial design. *Intensive Care Med* 45(9):1219–1230
10. Goligher EC, Costa ELV, Yarnell CJ et al (2021) Effect of lowering Vt on mortality in acute respiratory distress syndrome varies with respiratory system elastance. *Am J Respir Crit Care Med* 203(11):1378–1385
11. Combes A, Hajage D, Capellier G et al (2018) Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 378(21):1965–1975
12. Briel M, Meade M, Mercat A et al (2010) Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 303(9):865–873
13. Dianti J, McNamee JJ, Slutsky AS et al (2023) Determinants of effect of extracorporeal CO₂ removal in hypoxemic respiratory failure. *NEJM Evid*. 2(5):2200295
14. Guérin C, Reignier J, Richard JC et al (2013) Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 368(23):2159–2168
15. Bellani G, Laffey JG, Pham T et al (2016) Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA* 315(8):788–800