

## Современная концепция применения иммуноглобулинов для внутривенного введения при сепсисе и септическом шоке

*В.Б.Белобородов, И.М.Ветвицкая  
Российская медицинская академия  
последипломного образования, Москва*

### Введение

Несмотря на появление новых методов диагностики и лечения, применение новейших антибактериальных препаратов, сепсис и септический шок остаются важнейшими причинами смерти пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии. В Германии ежегодно гибнет от сепсиса около 70 000 пациентов, в США – более 100 000 [1, 2]. Современные представления о патогенезе этих состояний свидетельствуют о необходимости применения лечебных методов, направленных на снижение уровня микробных токсинов и медиаторов генерализованного воспаления. Поэтому применение препаратов, способных удалять или нейтрализовать микробные токсины и медиаторы воспаления, патогенетически обосновано и направлено на улучшение результатов лечения.

Актуальность таких подходов подтверждается созданием и клинической апробацией новых препаратов. Логика применения таких препаратов исходит из современных представлений о механизмах развития генерализованной воспалительной реакции организма и роли в ней конкретных метаболитов. Однако многоцентровые клинические контролируемые исследования показали, что использование в комплексной терапии сепсиса кортикостероидов [3-5], антагониста фактора активации тромбоцитов (PAF) BN 52021 [6], рецепторного антагониста интерлейкина-1 [7-8], антител к фактору некроза опухолей (ФНО)-альфа [9] не привело к снижению летальности. Считается, что клиническая эффективность указанных препаратов на сегодня не доказана и их не следует применять в повседневной практике для лечения сепсиса [10].

Имеется значительный опыт применения в клинической практике препаратов иммуноглобулинов. Проведенные более 15 лет назад клинические испытания гипериммунной плазмы, содержащей высокие титры антител к эндотоксину грамотрицательных бактерий, показали достоверное снижение летальности у пациентов с грамотрицательной бактериемией и септическим шоком [11-12]. Однако для реализации специфического действия антител необходимо точно установить этиологию возбудителя. Эмпирическое применение этих препаратов может оказаться неэффективным. В начале 90-х годов была предпринята попытка использования другого препарата – гипериммунной плазмы, содержащей в высоком титре антитела, перекрестно связывающие антигенную детерминанту в центральной части эндотоксина, которая является общей для всех грамотрицательных бактерий. Предполагалось, что эти антитела будут способны связывать эндотоксины различных грамотрицательных бактерий. Клинические испытания были проведены с поликлональными IgG (из плазмы доноров) и моноклональными IgG и IgM (генноинженерными) антителами. В процессе испытания были получены противоречивые результаты, не позволившие рекомендовать их к широкому клиническому применению [13-15].

Неудачи в создании новых иммунных препаратов способствовали пересмотру перспектив иммунозаместительной терапии с помощью естественных иммунных препаратов – иммуноглобулинов основных классов, предназначенных для внутривенного введения. В значительной степени это связано с более высоким технологическим уровнем изготовления препаратов и надежной защитой реципиента от опасности передачи, в первую очередь вирусной инфекции.

### Предполагаемые механизмы действия поливалентных антител

Современные препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения обычно изготавливают из пула плазмы доноров. Контакты нормальных людей с окружающей флорой чаще всего не сопровождаются развитием инфекционных заболеваний, но приводят к выработке специфических антител. Из-за контакта с множеством микроорганизмов иммуноглобулины представляют собой гетерогенный пул антител. Эти антитела способны прикрепляться к поверхности микробных клеток (опсонизация) или нейтрализовать их компоненты (антигены, эндотоксин). Прикрепление к клеткам или антигенным детерминантам осуществляется с помощью Fab-фрагмента антител. Связывание антигена и антитела имеет характер не ковалентного, а комплиментарного, т.е. за счет пространственной гомологии взаимодействующих фрагментов.

На противоположном свободном Fc-фрагменте антител располагаются области связывания комплемента и фагоцитов. При прикреплении Fab-фрагмента антитела к поверхности клетки становится доступной область Fc-фрагмента, где располагаются области активации комплемента и связывания фагоцитов. В процессе активации комплемента происходит выделение в окружающую среду C3a- и C5a-компонентов комплемента, которые способны привлекать фагоциты в эту область по градиенту концентрации. Таким образом, сам процесс активации системы комплемента представляет собой

систему наведения фагоцитов на микробные клетки и усиливает фагоцитоз. Результатом активации комплемента на поверхности микробной клетки является формирование мембраноатакующего комплекса комплемента, представляющего собой воронкообразную пору, способную пенетрировать через все слои оболочки некоторых микроорганизмов. На поверхности одной микробной клетки могут формироваться десятки и сотни таких комплексов. Поры, образующиеся в наружной мембране микробных клеток, могут приводить к повреждению оболочки, осмотическому набуханию и лизису клеток.

Таким образом, прикрепление молекулы антитела к поверхности клетки активирует каскад комплемента, что приводит к усилению фагоцитоза и цитолитической активности комплемента.

Благодаря наличию нейтрализующих и опсонизирующих антител в препаратах иммуноглобулинов для внутривенного введения (ИВВ) увеличивается бактерицидная активность сыворотки, стимулируется фагоцитоз, нейтрализуются некоторые бактериальные токсины.

Существуют предположения о способности иммуно-глобулинов действовать синергидно с бета-лактамами антибиотиками вследствие того, что они содержат антитела к бета-лактамазам и повышают чувствительность грамотрицательных бактерий к повреждению в результате дезорганизации внешней оболочки клеток [15]. Однако трудно себе представить попадание высокомолекулярной структуры антитела в периплазматическое пространство микробных клеток, где находятся бета-лактамазы. Тем не менее нарушение функции внешней оболочки клетки под воздействием антител и связанных с ними иммунных реакций является важным механизмом эрадикации микробных клеток.

### **Обоснование профилактического применения ИВВ**

Уровень иммуноглобулинов основных классов у здоровых людей является величиной относительно постоянной. При развитии инфекционных заболеваний или осложнений уровень иммуноглобулинов может существенно повышаться, что связано с развитием гуморальной иммунологической реакции. Однако при кровопотере, тяжелых и повторных операциях, обширных ожогах, травмах, алиментарной дистрофии, нарушении функции желудочно-кишечного тракта уровень иммуноглобулинов, как правило, снижается. Снижение уровня иммуноглобулинов и лимфоцитов в результате кровопотери происходит из-за физической потери иммуноглобулинов, части лимфоцитов и нарушения процесса антителообразования. Некоторые препараты (кортикостероиды, хлорамфеникол) могут нарушать процесс дифференцировки лимфоцитов.

Низкий уровень IgG является фактором риска развития послеоперационных инфекционных осложнений [16]. Поэтому целью профилактического внутривенного введения иммуноглобулинов у лиц с врожденной или транзиторной гипогаммаглобулинемией является достижение нормального или слегка повышенного уровня их в крови в течение нескольких суток. Это достигается введением определенного количества иммуноглобулинов с целью профилактики или лечения инфекционного осложнения.

### **Обоснование лечебного применения ИВВ**

Совершенно иная ситуация возникает при попытке применения ИВВ у пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком. В основе современной концепции патогенеза сепсиса лежит представление о синдроме генерализованного воспаления (SIRS).

Массивная бактериемия сопровождается активацией систем, обеспечивающих противомикробную резистентность. Рост и разрушение бактерий приводят к быстрому возрастанию уровня эндотоксина в крови, активации макрофагов и выработке большого количества цитокинов. Взаимодействие цитокинов с различными клетками организма приводит к генерализованной воспалительной реакции. Многие авторы склонны объяснять развитие неблагоприятных исходов сепсиса именно с точки зрения развития неконтролируемого генерализованного воспалительного процесса. Однако некоторые авторы указывают, что именно концентрация свободного эндотоксина (ЛПС) является независимым прогностическим признаком неблагоприятного исхода грамотрицательного септического шока. Необходимо отметить, что высокий уровень ЛПС в крови может быть только тогда, когда его образование существенно превышает связывание и выведение физиологическими акцепторами (ЛПС-связывающий белок, липопротеины высокой плотности, клеточные рецепторы, антитела).

Известно, что высокомолекулярный полимер, каковым является ЛПС, способен неспецифически связываться с клетками эндотелия сосудов. В этом случае в области прикрепления ЛПС к эндотелиальным клеткам происходит активация комплемента по альтернативному пути (без участия антител) с развитием воспаления и повреждения эндотелия. Именно обширное повреждение эндотелия с формированием пристеночных микротромбов является основой нарушения транскапиллярного обмена и формирования полиорганной недостаточности при тяжелом сепсисе. Очень сходный по патогенезу феномен развития органной недостаточности возникает в случае развития отторжения трансплантированного органа или развития аутоиммунного заболевания, поражающего эндотелий сосудов. Поэтому перспективным подходом к профилактике и лечению полиорганной недостаточности у больных сепсисом является предупреждение или уменьшение повреждения эндотелия, вызванного комплементом.

### Предупреждение эндотелиальных повреждений собственным комплементом

В ряде исследований было показано, что внутривенное введение IgG предупреждает комплементарное повреждение эндотелия с помощью связывания C3- и C4-компонентов комплемента. Однако степень связывания иммуноглобулинов различных классов с C4 оказывается существенно различной. Так, при равных весовых и молярных концентрациях IgG, IgM, IgA степень связывания с C4 составила 1,0, 20,8, 236,3 и 1,0, 24,0, 1382,9 соответственно [17]. Это исследование позволило расположить иммуноглобулины по степени связывания C4-компонента в следующем порядке: IgA>IgM>IgG. Учитывая тот факт, что именно степень активации каскадной системы связана с молярной концентрацией компонента, то, по-видимому, активность профилактического применения иммуноглобулинов различных классов будет соответствовать их степени связывания с компонентами комплемента.

Недавние экспериментальные исследования подтвердили способность IgM и IgG не только связывать C3- и C4-компоненты комплемента, но способствовать элиминации отложений C3 в мезангиальных клетках гломерул почек. При этом активность IgM оказывалась намного выше IgG [18]. Связывание иммуноглобулинов с компонентами комплемента не приводило к снижению фагоцитоза грамотрицательных бактерий. Этот факт свидетельствует о более высокой степени связывания C3-компонента иммуноглобулинами, чем тканевыми рецепторами, и потенциальной обратимости процесса повреждения почечных, а возможно, и других микрососудов.

### Применение иммуноглобулинов в клинической практике для лечения сепсиса

Оценка эффективности препаратов для лечения сепсиса в клинических условиях крайне затруднительна. Это связано с рядом объективных обстоятельств: сложностью оценки эффекта одного из компонентов комплекса медикаментозных препаратов, необходимости проведения многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований, высокой стоимостью препарата. Поэтому в последние годы стали активно использовать возможность проведения метанализа совокупности отдельных исследований. Особенностью этого подхода к клинической оценке эффективности препарата является необходимое условие однотипного проведения отдельных исследований. Наличие консенсуса в определении пациентов с сепсисом позволило в последние годы провести два крупных исследования эффективности иммуноглобулинов для внутривенного введения. Одно из этих исследований проведено в педиатрической клинике [19], другое – во взрослой [20].

В педиатрической практике суммированы результаты применения иммуноглобулинов у 4933 новорожденных, включенных в 12 крупнейших исследований. Было показано достоверное снижение частоты развития сепсиса у новорожденных с низкой массой тела при проведении профилактического применения ИВВ. При лечении 110 случаев неонатального сепсиса показано достоверное снижение летальности в группе детей, которым вводили ИВВ. При применении взрослым пациентам с сепсисом и септическим шоком (три исследования) поликлональных ИВВ доказано достоверное снижение летальности у пациентов с септическим шоком. При изучении летальности пациентов с сепсисом (8 исследований, 369 пациентов) выявлено достоверное снижение летальности при применении поликлонального препарата ИВВ.

При оценке сравнительной эффективности препаратов, содержащих только IgG или IgGM и A, было показано, что наибольшее снижение летальности получено в группах пациентов, получивших ИВВ с высоким содержанием IgM. Именно этот препарат обладал наиболее высокой антибактериальной активностью по сравнению со стандартным ИВВ, содержащим только IgG. Это объясняется нейтрализацией эндотоксина в кровотоке, предупреждающей опасные осложнения, связанные с липидным компонентом эндотоксина.

Метанализ позволил подтвердить обоснованность таких практических рекомендаций, как включение поликлональных ИВВ в комплекс терапии пациентов с сепсисом. Дозировки препаратов иммуноглобулинов для применения с профилактической и лечебной целью различные (табл. 1).

Современная технология производства иммуноглобулиновых препаратов позволяет получать препараты, содержащие различные классы иммуноглобулинов: только класса G, классов G, M и A, иммуноглобулины класса G с преобладанием подкласса 7S или 5S, IgG с высоким титром антител к некоторым микроорганизмам (*Ps.aeruginosa*) или токсинам (стафилококковому токсину, эндотоксину грамотрицательных бактерий) и др. Проведено большое количество контролируемых исследований применения различных препаратов иммуноглобулинов для профилактики и лечения различных категорий пациентов (см. табл. 1). Однако особенности технологии производства и исходное сырье каждого из этих препаратов не позволяют экстраполировать данные, полученные при исследовании одного из препаратов, на другие.

Таблица 1. Применение препаратов иммуноглобулинов для профилактики и лечения сепсиса

Цель	Препарат	Доза (г/кг)	Кратность	Продолжительность
Профилактика инфекции после операции [21]	IgG	0,4	1 раз в неделю	Не более 4 нед
Лечение сепсиса [22]	IgG	0,75-1	1 раз в день	2-4 дня
	IgGMA	60 г/курс	30 г в 1-е сутки	По 15 г во 2-е и 3-и
	IgGMA	5 мл/кг 5% раствора	1 раз в день	сутки 3 дня

В табл. 2 представлены результаты отдельных исследований профилактического и лечебного применения иммуноглобулиновых препаратов.

**Таблица 2. Данные литературы о применении различных препаратов иммуноглобулинов с профилактической или лечебной целью (контроль – плацебо)**

Группа пациентов	N	Препарат	Цель	Летальность		p	Источник
				опыт (%)	контроль(%)		
Политравма	150	IgG	П	30	20	Нд	23
Интенсивная терапия	104	IgGMA	Л	44	41	Нд	24
Разлитой перитонит	288	IgG, IgGMA	Л	46	41	Нд	25
Тяжелый сепсис	24	IgG	Л	58	75	Нд	26
Тяжелый сепсис	50	IgGMA	Л	24	44	Нд	27, 28
Ожоги	60	IgG	П	30	30		29
Тяжелая травма или операция	40*	IgG	П	13	24	Нд	30
Пневмония Ps.aeruginosa	45	Ps.aeruginosa - IgG	Л	0	15	Нд	31
Интенсивная терапия	97	IgG	П	20	19	Нд	32
Абдоминальная хирургия	221	IgG	П	14	20	Нд	33
Хирургический сепсис SOFA > 20	62	IgG	Л	38	67	< 0,05	34
Пациенты с эндотоксемией	55	IgGMA	Л	4	32	< 0,05	35

Примечание. N – количество пациентов; Цель – цель применения препарата (П-профилактика, Л-лечение); p – достоверность различий (Нд – различия недостоверны); \* - 8 пациентов исключены из исследования из-за смерти раньше 48 ч лечения (опытная группа – 5, контроль – 3); Ps.aeruginosa – IgG – антипсевдомонадный иммуноглобулин.

### Заключение

Анализ мирового опыта применения препаратов ИВВ в клинической практике для профилактики и лечения сепсиса свидетельствует об эффективности этих препаратов. Однако необходимо помнить, что для профилактики развития сепсиса в неонатальной практике с заместительной целью могут быть использованы любые препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения, позволяющие нормализовать уровень IgG в крови. Для лечения сепсиса и септического шока преимущество имеют иммуноглобулиновые препараты, несущие в своем составе IgM, IgA и IgG. Эффект этих препаратов в плане профилактики и лечения сепсиса и септического шока реализуется более сложными путями – связыванием эндотоксина грамотрицательных микроорганизмов и определенных компонентов комплемента, которые осуществляют непосредственное цитолитическое действие в отношении эндотелия сосудов. Учитывая обширность поражения сосудистого русла, дозировка препарата должна соответствовать той, которая была испытана в клинических условиях. Адекватное количество и периодичность введения являются основой эффективного применения препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения.

### Литература

1. Werdan K., Pilz G. Supplemental immune globulins in sepsis: a critical appraisal. Clin Exp Immunol 1996; 104 (Suppl.1): 83-90.
2. Kreger B.E., Craven D.E., W.R.McCabe. Gram-negative bacteremia IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. Am J Med, 1980; 68: 344-55.
3. Sprung C.L., Caralis P.V., Marcial W.R. et al. The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock - a prospective, controlled study. N Engl J Med 1984; 311: 1137-43.
4. Bone R.C., Fisher R.C., Clemmer R.C. et al. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 1987; 317: 653-8.
5. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. N Engl J Med 1987; 317: 659-65.
6. Dhainaut J-F.A., Tenailon A., Tulzo Y.Le et al. Platelet-activating factor receptor antagonist BN 52021 in the treatment of severe sepsis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. Crit Care Med 1994; 22: 1720-28.
7. Fisher C.J., Dhainaut J-F.A., S.M.Opal et al. Recombinant human interleukin 1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome – results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Am Med Assoc 1994; 271: 1836-43.
8. Fisher C.J., Opal S.M., Lowry S.F. et al. Role of interleukin-1 and the therapeutic potential of interleukin-1 receptor antagonist in sepsis. Circ Shock 1994; 44: 1-8.

9. Abreham E., Winderink E., Silverman H. et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis syndrome – a randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Am Med Assoc* 1995; 273: 934-41.
10. Sibbald W.J., Vincent J-L. Roundtable conference on clinical trials for the treatment of sepsis. *Chest* 1995; 107: 522-7.
11. Baumgartner W.J-D., Glauser M.P., McCutchan J.A. et al. Prevention of Gram-negative shock and death in surgical patients by antibody to endotoxin core glycolipid. *Lancet* 1985; ii: 5963.
12. Ziegler E.J., McCutchan J.A., Fierer J. et al. Treatment of Gram-negative bacteremia and shock with human antiserum to a mutant *Escherichia coli*. *N Engl J Med* 1982; 307: 1225-30.
13. Calandra T., Baumgartner J.D. Anti-endotoxin therapy. In : Sibbald WJ, Vincent J-L, eds. *Clinical trials for the treatment of sepsis (Update in Intensive Care and Emergency Medicine 19)*. Berlin Heidelberg: Springer, 1995: 237-50.
14. Ziegler E.J., Fisher C.J., Sprung C.L. et al. Treatment of Gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin – a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1991; 324: 429-36.
15. Greenman P.L., Scheun R.M.N., Martin M.A. et al. A controlled clinical trial of E5 murine monoclonal IgM antibody to endotoxin in the treatment of Gram-negative sepsis. *J Am Med Assoc* 1991; 266: 1097-102.
16. Cafiero F., Gipponi M., Bonalumi U. et al. Prophylaxis of infection with intravenous immunoglobulins plus antibiotic for patients at risk for sepsis undergoing surgery for colorectal cancer: results of a randomized, multicenter clinical trial. *Surgery* 1992; 112: 24-31.
17. Miletic V.D., Hester C.G., Frank M.M.. Regulation of complement activity by immunoglobulin. I. Effect of immunoglobulin isotype on C4 uptake on antibody-sensitized sheep erythrocytes and solid phase immune complexes. *J.Immunol* 1996, 156: 749-57.
18. Rieben R., Roos A., Muizert Y. et al. Immunoglobulin M – Enriched human intravenous immunoglobulin prevents complement activation in vitro and in vivo in a rat model of acute inflammation. *Blood* 1999; 93 (3): 942-51.
19. Jenson H.B., Pollock B.H. Meta-analyses of the effectiveness of intravenous immune globulin for prevention and treatment of neonatal sepsis. *Pediatrics*; 1997; 99 (2): e2.
20. Alejandria M.M., Lansang M.A., Dans L.F., Mantaring J.B.V.. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *Cochrane Library Document*. E-mail: [info@update.co.uk](mailto:info@update.co.uk).
21. The Intravenous Immunoglobulin Collaborative Study Group. Prophylactic intravenous administration of standard immune globulin as compared with core-lipoplysaccharide immune globulin in patients at high risk of postsurgical infection. *N Engl J Med* 1992; 327: 234-40.
22. Schedel I., Dreickhausen U., Nentwig B. et al. Treatment of Gram-negative septic shock with an immunoglobulin preparation. A prospective, randomised clinical trial. *Crit Care Med* 1991; 19: 1004-13.
23. Glinz W., Grob P.J., Nydegger U.E. et al. Polyvalent immunoglobulins for prophylaxis of bacterial infections in patients following multiple trauma - a randomized, placebo-controlled study. *Intensive Care Med* 1985; 11: 288-94.
24. Just H-M., Metzger M., Vogel W., Pelka R.B. Einfluss einer adjuvanten Immunglobulintherapie auf Infektionen bei Patienten einer operativen Intensiv-Therapie-Station - Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie. *Klin Wochenschr* 1985; 64: 245-56.
25. Jesdinsky H.J., G.Tempel, Castrup J.H., Seifert J. Cooperative group of additional immunoglobulin therapy in severe bacterial infections: results of a multicenter randomized controlled trial in cases of diffuse fibrinopurulent peritonitis. *Klin Wochenschr* 1987; 65: 1132-8.
26. De Simone C., Delogu G., Corbetta G. Intravenous immuno-globulins in association with antibiotics: a therapeutic trial in septic intensive care patients. *Crit Care Med* 1988; 16: S23-6.
27. Vogel G. Bewertung der intravenösen IgM-Therapie bei schweren nosokomialen Infektionen (Ergebnisse einer kontrollierten randomisierten Studie). In: Deicher H, Schoeppe W, eds. *Klinisch angewandte Immunologie - Sepsistherapie mit IgM-angereicher-tem Immunglobulin*. Berlin: Springer, 1988: 30-41.
28. Spannbrucker N., Miinch H.G., Kunze R., Vogel F.. Auswirkungen von Immunglobulinsubstitution bei Sepsis. *Intensivmed* 1987; 24: 314.
29. Stuttmann R., Hartert M., Coleman J.E. et al. Prophylaxe mit einem Pseudomonas-Immunglobulin bei Brandverletzten. *Intensivmed* 1989; 26 (Suppl.1): 130-7.
30. Mao P., Enrichens F., Olivero G. et al. Early administration of intravenous immunoglobulins in the prevention of surgical and post-traumatic sepsis: a double blind randomized clinical trial. *Surg Res Comm* 1989; 5: 93-8.
31. Class I., Schorer R. Adjuvante Therapie mit Pseudomonas-Immunglobulin bei beatmeten Patienten einer operativen Intensivstation. *Anasth Intensivther Notlallmed* 1989; 24: 167-71.
32. Lehmkuhl P., Jeck-Thole S., Pichlmayr I. Score-Systeme zur Kontrolle einer frühzeitigen Immunglobulintherapie bei Intensivpatienten. *Intensivmed* 1991; 28: 256-61.
33. The Intravenous Immunoglobulin Collaborative Study Group. Prophylactic intravenous administration of standard immune globulin as compared with core-lipoplysaccharide immune globulin in patients at high risk of postsurgical infection. *N Engl J Med* 1992; 327:234-40.
34. Dominioni L., Dionigi R., Zanella M. et al. Effects of high-dose IgG on survival of surgical patients with sepsis scores of 20 or greater. *Arch Surg* 1991; 126: 236-40.
35. Schedel I., Dreickhausen U., Nentwig B. et al. Treatment of Gram-negative septic shock with an immunoglobulin preparation. A prospective, randomized clinical trial. *Crit Care Med* 1991; 19: 1104-13.