

РЕСПИРАТОРЕН ДИСТРЕС-СИНДРОМ ПРИ ВЪЗРАСТНИ – СЪВРЕМЕННИ ТЕНДЕНЦИИ В ЛЕЧЕНИЕТО

Р. Анастасова¹, В. Захариев², В. Найденов³

¹Катедра „Пропедевтика на вътрешните болести“, Медицински университет – София

²Катедра „Социална медицина и здравен мениджмънт“, Медицински университет – София

³Медицински институт – МВР

ADULT RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME – CURRENT TREATMENT TENDENCIES

R. Anastasova¹, V. Zachariev² and V. Naydenov³

¹Department of Propedeutic of Internal Diseases, Medical University – Sofia

²Department of Social Medicine and Health Management, Medical University – Sofia

³Medical Institute – Ministry of Interior – Sofia

Резюме: Статията разглежда основните тенденции в лечението на острия респираторен дистрес-синдром (ОРДС) при възрастни. Обсъждат се новите методи на лечение, като се акцентира върху необходимостта от по-активно и детайлно изучаване на патогенезата, имунологичните и патофизиологичните промени с цел въвеждане на нови подходи в терапията. Обръща се внимание и на етиологията, патофизиологичните и патоанатомичните промени, диагностичните критерии и честотата на ОРДС според клиничния риск.

Ключови думи: ОРДС, диагностични критерии, клиничен риск, лечение

Адрес за кореспонденция: Д-р Ралица Анастасова, КПВБ – Клиника по пулмология, УМБАЛ „Александровска“, ул. „Г. Софийски“ № 1, 1431 София, тел. 92 30 470; 92 30 604, e-mail: ralitza1@yahoo.com

Summary: The article presents main tendencies in the treatment of the acute respiratory distress syndrome (ARDS). The new treatment methods are discussed with an emphasis on the necessity of a more active and elaborate research on ARDS pathogenesis, immunological and pathophysiological changes in order to introduce new approaches to the therapy. The etiology, pathophysiological and pathoanatomical changes are also viewed as well as the diagnostic criteria and ARDS frequency in terms of the clinical risk.

Key words: ARDS, diagnostic criteria, clinical risk, treatment

Address for correspondence: Ralitsa Anastasova, MD, Department of Propedeutics of Internal Diseases, Clinic of Pulmology, UMHAT „Aleksandrovskа“, 1 Sv. G. Sofiyski Str., Bg – 1431 Sofia, tel. +359 2 92 30 470; +359 2 92 30 604, e-mail: ralitza1@yahoo.com

Понятието остър респираторен дистрес-синдром при възрастни е въведено за първи път през 1967 година. С развитието на медицината и натрупването на повече данни за патогенезата и патофизиологията на синдрома неговата дефиниция претърпява развитие и доуточняване, като определението според Американско-Европейския консенсус от 1994 г. включва: ниско съотношение на pO_2 спрямо $FiO_2 \leq 200$ и двустранни белодробни инфилтрати, изключващи белодробен оток от кардиогенен произход (табл. 1).

Въпреки че смъртността при ОРДС намалява през последните 10-15 години, тя остава все още висока – от 30-40 до 50%. Етиологичните причини и патогенезата за възникването на синдрома са различни и поради това клиничната кар-

тина е многообразна. Факторите, водещи до развитието на ОРДС, могат да бъдат свързани с директно увреждане на белите дробове – напр. при белодробна контузия, пневмония или аспирация на стомашно или орофарингеално съдържимо, мастен емболизъм, инхалация на токсични вещества, даване. Също така етиологичните причини могат да бъдат от индиректно засягане на белия дроб – медиатори в резултат на извънбелодробно заболяване – тежка негръдна травма, сепсис, метаболитни нарушения (диабетна кетоацидоза, уремия), хематологични нарушения (масивна хемотрансфузия, дисеминирано интравазално съсирване), неврогенен белодробен едем, остър панкреатит, свръхдоза от наркотични вещества (табл. 2).

Таблица 1. Диагностични критерии за ОРДС

Автори	Оксигенация	Рентгенография	Други критерии
Petty и Ashbaugh, 1971 г.	Рефрактерна на кислородотерапия цианоза	Дифузни алвеоларни инфилтрати на фасовата графия	Влошен белодробен кмплайънс. Голяма разлика между кислорода във вдишванията
Murray и сътр., 1988 г.	Хипоксемия (PaO_2/FiO_2)	Брой на квадрантите с алвеоларна консолидация на фасова графия	РЕЕР и белодробен кмплайънс. Предишно директно или индиректно белодробно увреждане. Дисфункция на останалите органи
Bernard и сътр., 1994 г.	ОБУ, $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ независимо от стойностите на РЕЕР ОРДС, $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ независимо от стойностите на РЕЕР	Двустранни инфилтрати на фасовата графия	Пулмокапилярно налягане ≤ 18 mm Hg, ако е изследвано, или липса на клинични белези за левокамерна недостатъчност

Таблица 2. Честота на ОРДС според клиничния риск

Риск	Честота %	
	Fowler и сътр., 1983 г.	Hudson и сътр., 1995 г.
Бактериемия	3,8	–
Сепсис	–	41,2
Травма	–	25,5
Чести кръвопреливания	–	36,4
Счупвания	5,3	11,1
Контузия на белите дробове	–	21,8
Вътреболнична пневмония	11,9	–
ДИК синдром	22,2	–
Аспирация	35,6	22,0
Свърхдоза на наркотични вещества	–	8,5
Неизвестни фактори	22,7	21,1

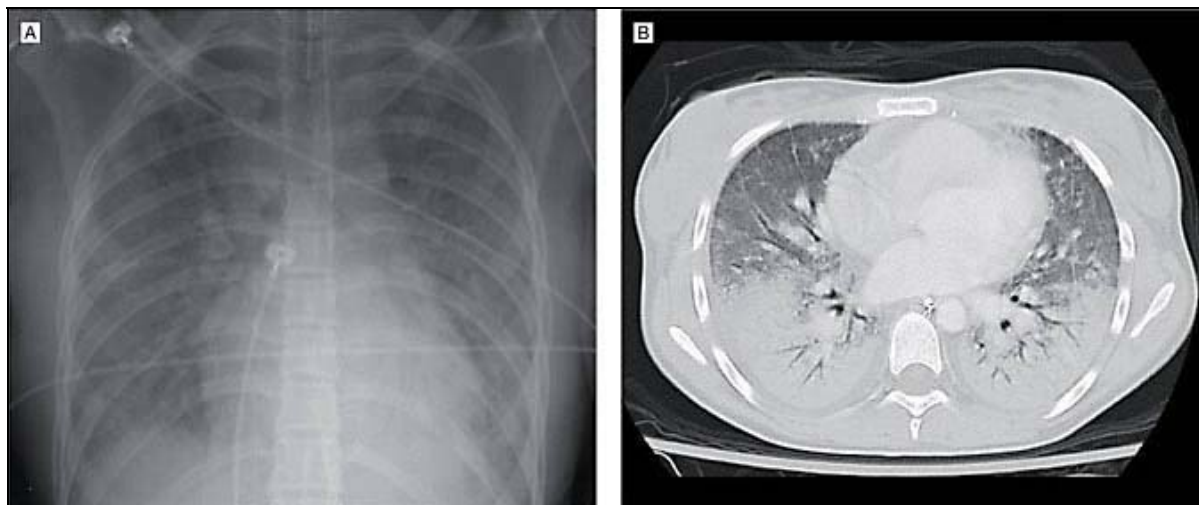
Патологичните промени, свързани със синдрома, включват: поява на богат на протеини белодробен оток в резултат на ексудация на течност в интерстициалното и въздушното пространство с вторично повишаване на пермеабилитета на кръвногазовата бариера, инфилтриране на алвеоларните пространства от активирани неутрофили, повишен оксидативен стрес и активност на протеазите. Тези промени водят до намалена продукция на сурфактант, инактивация на наличния сурфактант и развитие на широко разпространени ателектази. Наблюдават се също така и тромбози на алвеоларните капилляри, свързани с повишаване на прокоагулантни тъканни фактори и

антифибринолитични протеини – плазминоген-активаторен инхибитор-1.

Няма специфично медикаментозно лечение, което да е доказало ефективността си при лечението на ОРДС. Необходимо е провеждане на комплексна терапия, включваща основно **механична вентилация и етиопатогенетично лечение**. В процеса на проучванията, проведени при пациентите с ОРДС, се установи, че механичната вентилация, въпреки че е основна в поддържането на жизнените функции, благоприятства директното увреждане на белите дробове чрез баротравма, ателектатични участъци и активирание на системен възпалителен отговор. Белите дробове при пациентите с ОРДС са засегнати предимно в задните сегменти и тази

хетерогенност на промените се доказва от проведените компютър-томографски изследвания

(фиг. 1).



Фиг. 1. Типични рентгенография на белите дробове и КАТ на белите дробове на пациент с респираторен дистрес-синдром

А. Рентгенографията представя двустранни белодробни инфилтрати, които изглеждат дифузни. **В.** Компютърната томография на същия пациент показва, че разпределението на двустранните инфилтрати е предимно в задните белодробни сегменти с нормално изглеждащи предни белодробни области

Като резултат от патофизиологичните и патоанатомичните промени част от белодробните полета (предимно в задните сегменти) са уплътнени с ателектаза и поради това са с по-малък къмплайънс и са по-малко достъпни за вентилиране в сравнение с другите части от белите дробове. По-задълбоченото разбиране на клиниката и патогенезата на респираторния дистрес-синдром и уврежданията, свързани с механичната вентилация, са свързани с въвеждане на **протективна механична вентилация**, минимализираща белодробните увреждания и подобряваща крайния изход. Редица проучвания при пациенти с ОРДС или ОБУ (остро белодробно увреждане) доказват, че провеждането на механична вентилация с малък дихателен обем – 5-6 ml/kg, е свързано в по-малка степен с инспираторно прерастягане на белодробните структури и намаление на белодробните увреждания, и независимо че през първите два дни съотношението PaO_2/FiO_2 е ниско, крайният изход е по-добър и нивото на инфламаторните цитокини също е по-ниско.

Основни тенденции в лечението:

1. Поддържане на добра артериална оксигенация с протективна вентилация.

1.1. Интермитентна мандаторна вентилация – представлява смесена форма между спонтанна и механична вентилация и има допълнителна възможност вдишването от

респиратора да се синхронизира с вдишването на пациента.

1.2. РЕЕР (повишено ендекспираторно налягане) традиционно се използва, за да се подобри оксигенацията, без да се достига до токсични кислородни концентрации. Проучвания при експериментални остри белодробни увреждания и ОРДС при хора показват намаление на възпалителните цитокини при изследване на БАЛ, когато при механичната вентилация е приложено високо РЕЕР. Важно е да се отбележи, че при това проучване е използвано не само високо РЕЕР, но и малък дихателен обем на обдишване и други мерки, които намаляват вентилаторно свързаните белодробни увреждания.

1.3. IRV (вентилация с обърнато съотношение) е тип вентилация, която е алтернатива на РЕЕР и е начинът да се повиши средното налягане в дихателните пътища, за да се стабилизируют алвеолите и да се подобри оксигенацията. Подобренията оксигенация се осъществява в резултат от подобряването на вентилацията на предимно увредени алвеоларни участъци.

1.4. Неинвазивна вентилация с положително налягане.

1.5. Високочестотна вентилация, като се използват честоти с над 60 вдишвания за минута.

1.6. Инсуфлация на газ в трахеята.

1.7. Пропорционално асистирана вентилация.

2. Контрол на хемодинамиката – вливания, вазопресорни медикаменти, вазодилатори, кислородотерапия. Вливанията и лечението с вазопресорни медикаменти трябва да се определят от клиничните белези на органа перфузия – диуреза, АКР.

Вазодилатори – хидралазин – с този препарат обаче не са провеждани рандомизирани проучвания. Простагландин Е и простаглицин имат странични ефекти върху системното кръвообращение. Азотният окис също е мощен ендogenous вазодилатор.

3. Лечение на инфекциозните усложнения при пациенти с ОРДС.

Необходимо е да се подчертае, че инфекциозните усложнения могат да бъдат първопричината за развитие на ОРДС – напр. септично състояние, или да са резултат от нозокомиална инфекция – вътреболнична пневмония или сепсис, вследствие интравенозни катетри. Независимо че доказването на вътреболнична пневмония при пациенти на механична вентилация с ОРДС е трудно и в малък процент се установява със сигурност (от 15 до 55 % в различните проучвания), е уместно бързо започване на съответна емпирична антибактериална терапия, докато се изчакват резултатите от културалното изследване на взетия материал (ендотрахеален аспират, БАЛ).

4. Парентерално и ентерално хранене.

Целта на адекватното провеждане на храненето е да се доставят необходимите белтъчини, въглехидрати, мазнини и микроелементи. Препоръчва се ентералният начин на хранене поради по-малката честота на инфекциозни усложнения и по-добрата толерантност в сравнение с парентералния начин. Прилагани са различни типове хранене с масти с високо относително тегло, с ниско въглехидратно съдържание, за които се смята, че биха могли да намалят продължителността на механична вентилация. Друг подход е въвеждането на имуномодулаторни хранителни вещества като аминокиселини – глутамин, аргинин; рибонуклеотиди, омега-3 мастни киселини. До момента обаче липсват големи мултицентрови проучвания по този проблем, поради което се препоръчва стандартният начин на парентерално и/или ентерално хранене.

5. Нови методи при лечението на острия респираторен дистрес-синдром.

5.1. Нови подходи при провеждане на механичната вентилация.

➤ Механична вентилация с високо РЕЕР.

РЕЕР традиционно се използва, за да се подобри оксигенацията, без да се достига до токсични кислородни концентрации. Проучвания при експериментални остри белодробни увреждания и ОРДС при хора показват намаление на възпалителните цитокини при изследване на БАЛ, когато при механичната вентилация е приложено високо РЕЕР. Важно е да се отбележи, че при това проучване е използвано не само високо РЕЕР, но и малък дихателен обем на обдишване и други мерки, които намаляват вентилаторно свързаните белодробни увреждания.

➤ Неинвазивна вентилация с положително налягане.

➤ Високочестотна вентилация.

➤ Инсуфлация на газ в трахеята.

➤ Пропорционално асистирана вентилация.

➤ IRV тип вентилация.

➤ Инхалиране на азотен окис.

5.2. Заместителна терапия със сърфактант.

Сърфактантът се произвежда от пневмоцити тип II. Той намалява повърхностното налягане на въздушно-течната среда на малките дихателни пътища и алвеолите. При неговата липса алвеолите колабират и трудно се отварят дори при високо налягане във въздушните пътища. Заместващата терапия със сърфактант при недоносени деца е с благоприятен ефект. При респираторния дистрес-синдром при възрастни засегнатите пневмоцити II тип произвеждат по-малко количество сърфактант, а също така и плазмените протеини дезактивират произведения сърфактант, който е с променен липиден състав. Всички тези фактори водят до влошена функция, ателектази и намален белодробен кмплайънс с възможност да се увеличи и образуването на оток. Първите проучвания със заместителна терапия с екзогенен сърфактант са окуражаващи, независимо че при едно мултицентрово рандомизирано, плацебо-контролирано проучване включването на екзогенния сърфактант не е оказало влияние върху сатурацията, продължителността на механичната вентилация и преживяемостта. Възможни са редица причини, които да обяснят тези резултати. От значение е начинът на приложение на сърфактанта чрез аерозол. Смята се, че само 5% от аерозолираната доза достигат до алвеоларните пространства. Предполага се също и че

изкуственият сърфактант не е толкова ефективен, колкото естественият и белтъчно свързаният. Възпалителните изменения при пациентите с ОРДС често водят до развитието на белодробна фиброза, която няма да се повлияе от заместителната терапия със сърфактант. Освен това много често пациентите с ОРДС умират от мултиорганна дисфункция. Провеждат се някои проучвания с рекомбинантен сърфактант, който се инстилира в белите дробове директно чрез ендотрахеалната тръба или чрез бронхоскоп. Смята се, че приложението на сърфактанта е по-ефективно при ранното му приложение и също така зависи от етиологичната причина за ОРДС – с по-добър ефект е при пациенти с директно увреждане на белодробния паренхим за разлика от тези с индиректно увреждане, напр. при травма и сепсис.

5.3. Екстракорпорална газова обмяна.

Екстракорпорална мембранна оксигенация (ЕКМО). Това е методика, която се използва при пациенти с рефрактерна на лечението хипоксемия. Необходимо е през устройството да премине кръв, която е > 50% от сърдечния минутен обем, за да се достигне ефективна артериална оксигенация. Друга методика е въвеждането на екстракорпорално извличане на въглеродния диоксид. Проучванията, включващи използването на тези методики, не доказват краен положителен резултат.

5.4. Позиция на тялото.

Поставянето на пациентите с ОРДС по корем подобрява приблизително в 65% артериалната оксигенация. Предполага се, че тази позиция подобрява вентилацията на дорзално разположените области от белите дробове. Пелози и сътр. са анализирали белодробната механика и находката при компютър-томографско изследване при позиция на пациентите с ОРДС по гръб и по корем. Смята се, че позицията по корем води до намаляване на ателектазата на задните части на белите дробове и така се подобрява оксигенацията. Все пак поставянето на пациента в подобна позиция затруднява обслужването му (интравенозни пътища, ендотрахеална тръба). Трябва да се подчертае, че липсват клинични проучвания, които да уточнят продължителността на престой по този начин с цел да се осигури най-добрият ефект при болния.

5.5. Течна флуорокарбон-асистирана газова обмяна. Както бе споменато по-горе, нарушената функция на сърфактанта и

повишеното повърхностно налягане водят до колапс на малките дихателни пътища и алвеолите при пациентите с ОРДС. Повишеното повърхностно налягане би могло да се намали с инстилирането на течност, напр. физиологичен разтвор. Установено е, че органичните флуорокарбонни течности могат да разтворят 17 пъти повече кислорода в сравнение с водата, имат ниско повърхностно налягане и се разпространяват бързо върху дихателния епител. Те са нетоксични, с минимална абсорбция и се елиминират чрез изпарение през белите дробове. Намаленото по този начин повърхностно налягане може да подобри алвеоларното възстановяване и да повиши белодробния кмплайънс. Този подход изисква наличието на течна газова устройство за доставка на кислород и отделяне на въглеродния двуокис. Все още няма достатъчно натрупани данни за резултатите от този нов метод на лечение, за да бъде въведен в рутинната клинична практика.

5.6. Противовъзпалителна стратегия.

5.6.1. Кортикостероиди.

Възпалителният отговор при ОРДС е свързан с натрупването на голямо количество неутрофили и моноцити, които отделят проинфламаторни молекули, включващи цитокини, кислородни радикали и протеази. За съжаление очакванията от приложението на високи дози кортикостероиди не се оправдават. При пациенти със сепсис те не предотвратяват развитието на острите белодробни промени, освен при някои пациенти в късната фаза на ОРДС, когато има персистиращо възпаление, фибропролиферация и отделяне на инфламаторни цитокини и тяхното приложение би могло да моделира тези процеси и да подобри възстановяването на белите дробове.

5.6.2. Антиоксиданти.

Убедителна изглежда ролята на свободните радикали при наличие на ендотоксини, сепсис и хипероксичен бял дроб в развитието на ОРДС. Антиоксидантната терапия се оказва полезна при животински модели. Във второфазови клинични проучвания при пациенти със сепсис резултатите от приложението на *n*-ацетилцистеин и процистеин са окуражаващи, но все пак са необходими по-мощни рандомизирани плацебо-контролирани изследвания.

5.6.3. Простагландининови агонисти/инхибитори.

Независимо че е патофизиологично обосновано, приложението на протагландин Е1 не е показало статистически значимо намаление на смъртността при многоцентрово

проучване на 100 пациенти. Провеждани са и изследвания с инхибитори на циклооксигеназата – ибупрофен. Въпреки намалението на нивото на простаноидите на 89% смъртността при палцебо-групата е била 40%, а при групата с ибупрофен – 37%. Проучван е бил и кетоконазолът, като potentен инхибитор на тромбоксана и синтеза на левкотриени, но отново не е установено статистически значимо намаление на смъртността в групата с кетоконазол (35%) спрямо палцебо-групата при мултицентрово третофазово проучване върху 234 пациенти с ОРДС.

5.6.4. Лизофилин и пентоксифилин.

Те са фосфодиестеразни инхибитори, които потискат химиотаксиса и активирането на неутрофилите, като лизофилинът инхибира освобождаването на свободните мастни киселини от клетъчните мембрани под влияние на оксидативния стрес. За съжаление не е установен положителен ефект от приложението им при пациентите с ОРДС.

5.6.5. Лечение с анти-IL-8 и други мощни противовъзпалителни препарати.

Уместно е освен повлияване мигрирането на неутрофилите в екстраваскуларното пространство и намаляване отделянето на химиотаксични фактори, и употреба на моноклонални антитела, които неутрализират IL-8, установен във висока концентрация в БАЛ. Други потенциални медикаменти са инхибиторите на тромбоцит-активиращия фактор, антипротеази, антицитокени, но в момента все още липсват задълбочени клинични проучвания при пациенти с ОРДС. От значение за бързото овладяване на ОРДС е резорбцията на алвеоларния оток, който зависи от активния транспорт на натриевите йони през алвеоларния епител. Установено е, че β -адренергичната стимулация значително повишава клирънс на алвеоларната течност, като данните от проучване от 1997 г. сочат, че приложеният чрез аерозол през интубационната тръба β_2 -агонист би повишил алвеоларния клирънс. Възстановяването на алвеолокапиллярната мембрана има голямо значение за по-нататъшното възстановяване на белодробния паренхим, потискането на по-значителната пролиферация на пневмоцитите тип II.

ИЗВОДИ:

1. До този момент са изследвани различни медикаменти и методики за лечение на ОРДС,

но въпреки тяхното приложение смъртността при този синдром остава висока.

2. Необходимо е активно изследване на патогенезата, имунологичните и патофизиологичните промени при респираторния дистрес с цел въвеждане на нови подходи в терапията. По-детайлното разбиране на молекулярните механизми и клетъчните взаимодействия на алвеоларните епителни клетки, апоптозата, некрозата и фиброзата при белодробния ендотел, влиянието на факторите на кръвосъсирване и възпаление върху ендотелните и епителните увреждания ще бъде от огромна полза за въвеждане на нови стратегии в лечението, използвайки съвременните генно-молекулярни технологии. Целта е намаление на високата смъртност в острия фаза и значително ограничаване на фиброзата на белите дробове, която се развива в късната фаза и определя функционалния капацитет и прогнозата при пациента.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Anzuetto, A. Exogenous surfactant in acute respiratory distress syndrome: more is better. – *Eur. Respir. J.*, **19**, 2002, 787-789.
2. Ashbaugh, D. G. et al. Acute respiratory distress in adults. – *Lancet*, **2**, 1967, 319-323.
3. Bernard, G. R. Acute respiratory distress syndrome. – *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **172**, 2005, 798-806.
4. Bernard, G. R. et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. – *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **149**, 1994, 818-824.
5. Brower, R. G. et al. Treatment of ARDS. – *Chest*, **120**, 2001, 1347-1367.
6. Davidson, W. J. et al. Meta-analysis of exogenous pulmonary surfactant therapy. – *Crit. Care*, **10**, 2006, R41.
7. Fan, E., D. M. Needham et T. E. Stewart. Ventilatory management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. – *JAMA*, **294**, 2005, 2889-2896.
8. Gattioni, L. et al. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease: different syndromes? – *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **158**, 1998, 3-11.
9. Goodman, L. R. et al. Adult respiratory distress syndrome due to pulmonary and extrapulmonary causes: CT, clinical, and functional correlations. – *Radiology*, **213**, 1999, 545-552.
10. Matthay, M. A. et al. Future research directions in acute lung injury. – *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **167**, 2003, 1027-1035.
11. Pelosi, P. et al. Sigh in acute respiratory distress syndrome. – *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **159**, 1999, 872-880.
12. Pelosi, P., P. Caironi et L. Gattioni. Pulmonary and extrapulmonary forms of acute respiratory distress syndrome. – *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **22**, 2001, 259-268.

13. Pelosi, P. et al. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. – Eur. Respir. J., **22**, 2003, 48S-56S.
14. Villar, J., L. Perez-Mendez et R. M. Casmarek. Current definitions of acute respiratory distress syndrome do not

reflect their true severity and outcome. – Intensive Care Med., **25**, 1999, 930-935.

Постъпила – 4.06.2009 г.