

ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС СИНДРОМ

Доцент
Вадим Альбертович Мазурок

Терминология

- ❑ Острый респираторный дистресс синдром
- ❑ Некардиогенный отек
- ❑ Легкое Дананга
- ❑ Посттрансфузионное, постперфузионное легкое
- ❑ Шоковое легкое
- ❑ Травматическое легкое
- ❑ Влажное легкое



Авторы термина

- ▣ **Ashbaugh D.G., Bigelow D.B., Petty T.L. et al.** Acute respiratory distress in adults. // Lancet – 1967. – V. 2 – P. 319-323
 - ▣ 12 пациентов
 - ▣ Патология похожая на болезнь гиалиновых мембран у новорожденных

Ранние определения

- Острый респираторный дистресс
- Цианоз, устойчивый к кислородотерапии
- Сниженный легочный комплајнс
- Распространенные инфильтраты на рентгенограммах легких
- ☹ *Трудности:*
 - ☹ *Отсутствие специфических критериев*
 - ☹ *Разногласия по распространенности и летальности*

Пересмотр определений

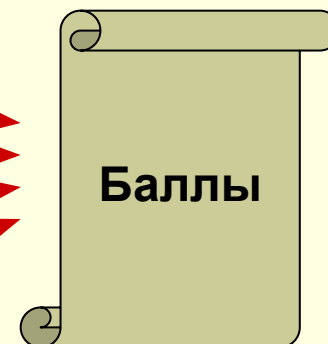
☞ 1988: четырехступенчатая шкала повреждения легких (Murray J.F. 1988)

☞ Уровень РЕЕР

☞ PaO_2/FiO_2 отношение

☞ Статический компляйнс

☞ Степень инфильтративных изменений

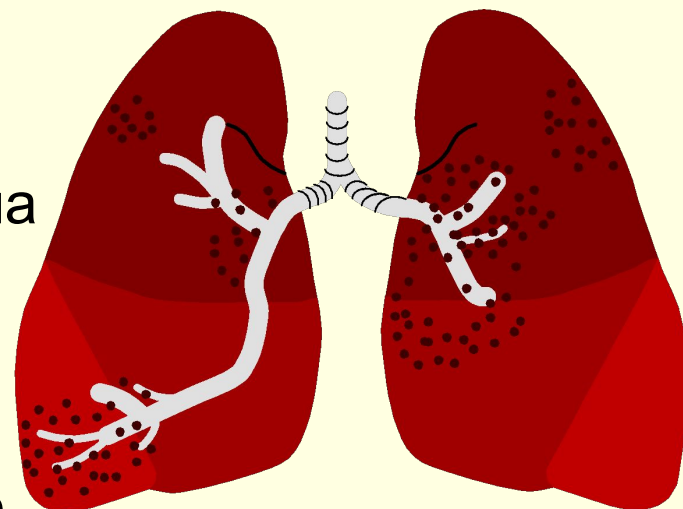


☞ 1992: Американско-Европейская согласительная конференция по РДСВ (США, май 1992 г; Испания, октябрь 1992 г.)

☞ материалы опубликованы в 1994 г.

Соглашение 1994 года

- ✓ Острое начало
 - ✓ Возможно следствие катастрофических событий
 - ✓ Двухсторонние инфильтраты на рентгенограммах
- ✓ ДЗЛК < 18 mm Hg
- ✓ Две категории тяжести:
 - ✓ Острое легочное повреждение (СОПЛ) – P_{aO_2}/F_{iO_2} отношение ≤ 300
 - ✓ РДСВ – P_{aO_2}/F_{iO_2} отношение ≤ 200



Провоцирующие факторы



Шок



Аспирация желудочного содержимого



Травма



Инфекции



Вдыхание токсических газов и дыма



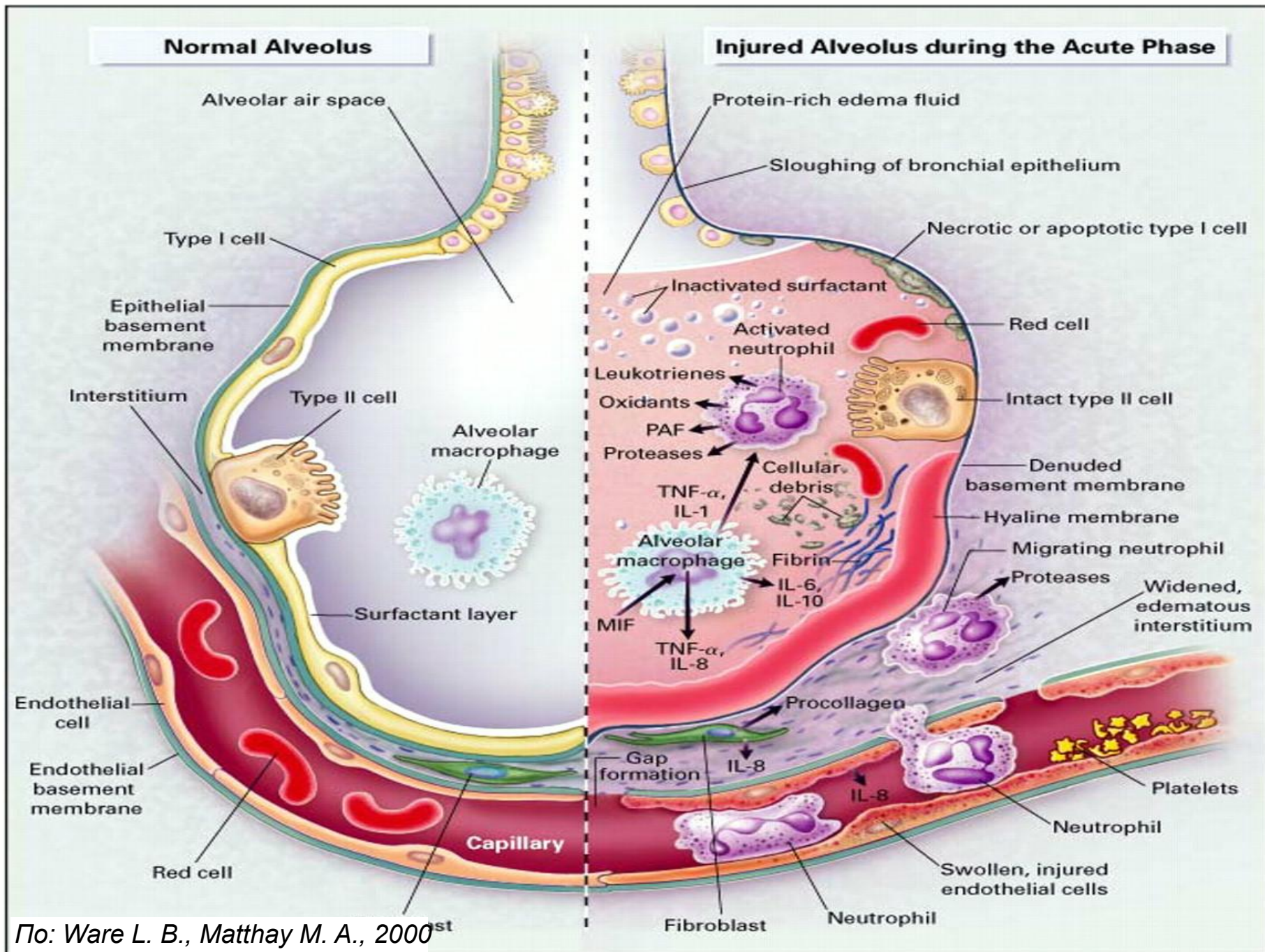
Влияние лекарственных препаратов и отравления

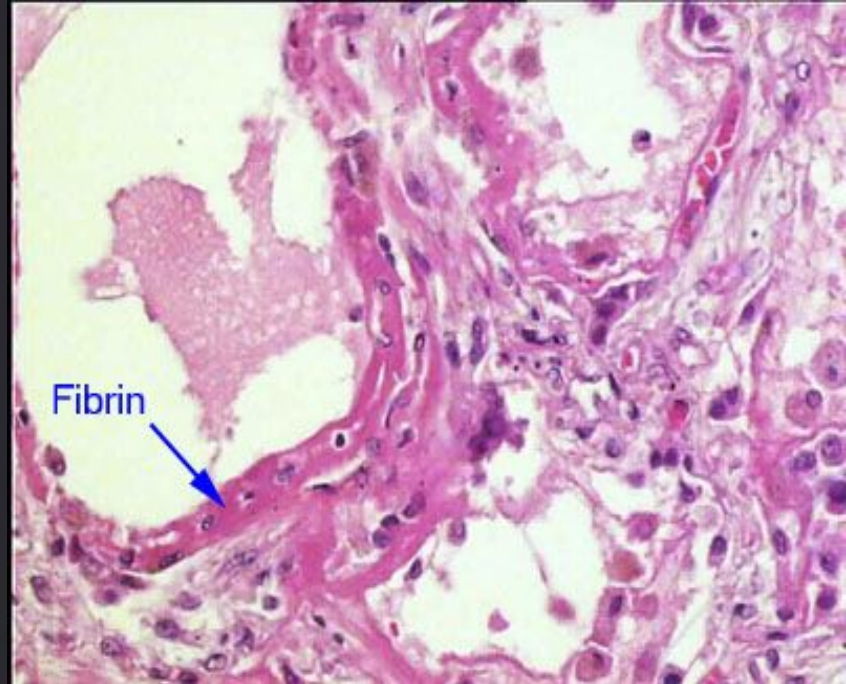
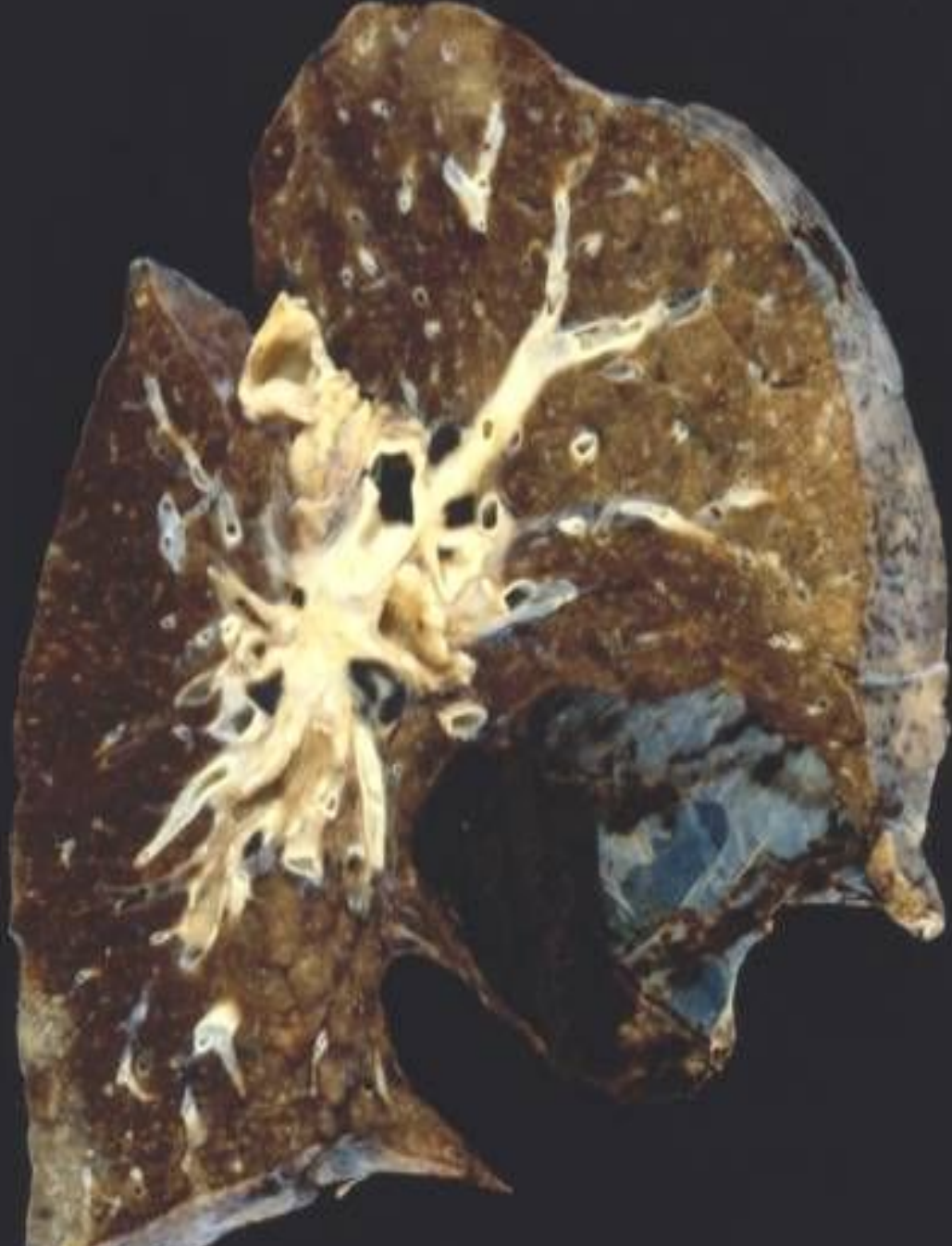


Смешанные

Патогенез

- ➡ Повреждение вследствие неконтролируемого выброса медиаторов воспаления
- ➡ Локальное проявление ССВР
- ➡ Нейтрофилы и макрофаги играют важную роль
- ➡ Активация системы комплемента
- ➡ Цитокины: TNF- α , IL-1 β , IL-6
- ➡ Фактор активации тромбоцитов
- ➡ Эйкозаноиды: простагландин, лейкотриены, тромбоксан
- ➡ Свободные радикалы
- ➡ NO





Стадии

- *Острая, экссудативная фаза:*
 - Быстрое развитие ДН после триггера
 - Диффузное повреждение альвеол с воспалительной клеточной инфильтрацией
 - Формирование гиалиновых мембран
 - Повреждение капиллярного русла
 - Затопление альвеол отечной жидкостью с большим количеством белка
 - Нарушение целостности альвеолярного эпителия

Стадии

- ▣ *Подострая, пролиферативная фаза:*
 - ▣ Устойчивая гипоксемия
 - ▣ Развитие гиперкапнии
 - ▣ Фиброз альвеол
 - ▣ Прогрессирующее снижение компляйнса
 - ▣ Легочная гипертензия



Стадии

□ Хроническая фаза:

- Облитерация альвеол, бронхиол и легочных капилляров

□ Фаза восстановления:

- Постепенное разрешение гипоксемии
- Повышение компляйнса
- Разрешение рентгенологических изменений



Летальность

☹️ 40-60%

☹️ Смерть вследствие:

☹️ Полиорганной недостаточности

☹️ Сепсиса

😐 Некоторое снижение летальности в последние годы вследствие:

😐 *Оптимизации респираторной терапии*

😐 *Ранней диагностики и лечения*

Патофизиология

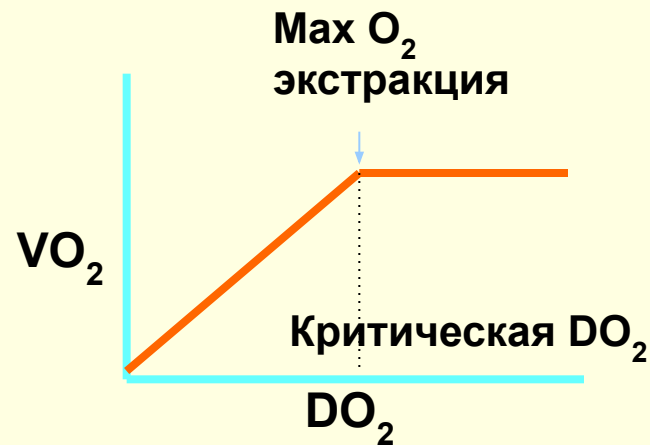
- 👉 Нарушение диффузии газов
- 👉 Несоответствие доставки и потребления кислорода
- 👉 Сердечно-легочные взаимодействия
- 👉 Вовлечение других органов

Нарушение газообмена

- ☹️ Гипоксемия: признак РДСВ
- ☹️ Повышение капиллярной проницаемости
 - 👉 Интерстициальный и альвеолярный отек
 - 👉 Повреждение сурфактанта
 - 👉 Снижение ФОЕ
 - 👉 Нарушение диффузии и шунтирование справа налево

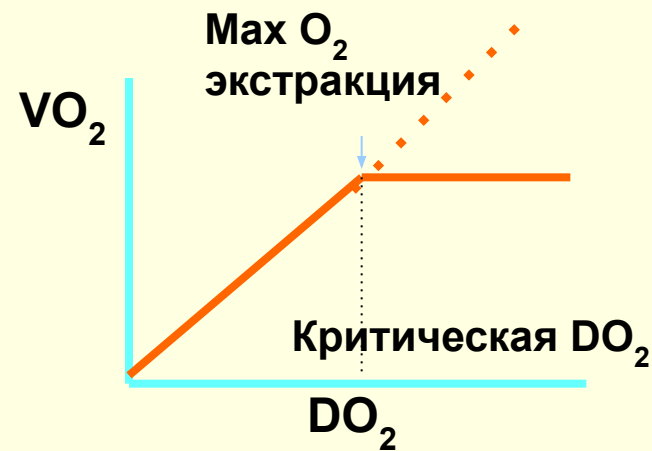
Сердечно-легочные взаимодействия

- Патологическая зависимость потребления кислорода от скорости перфузии



Норма

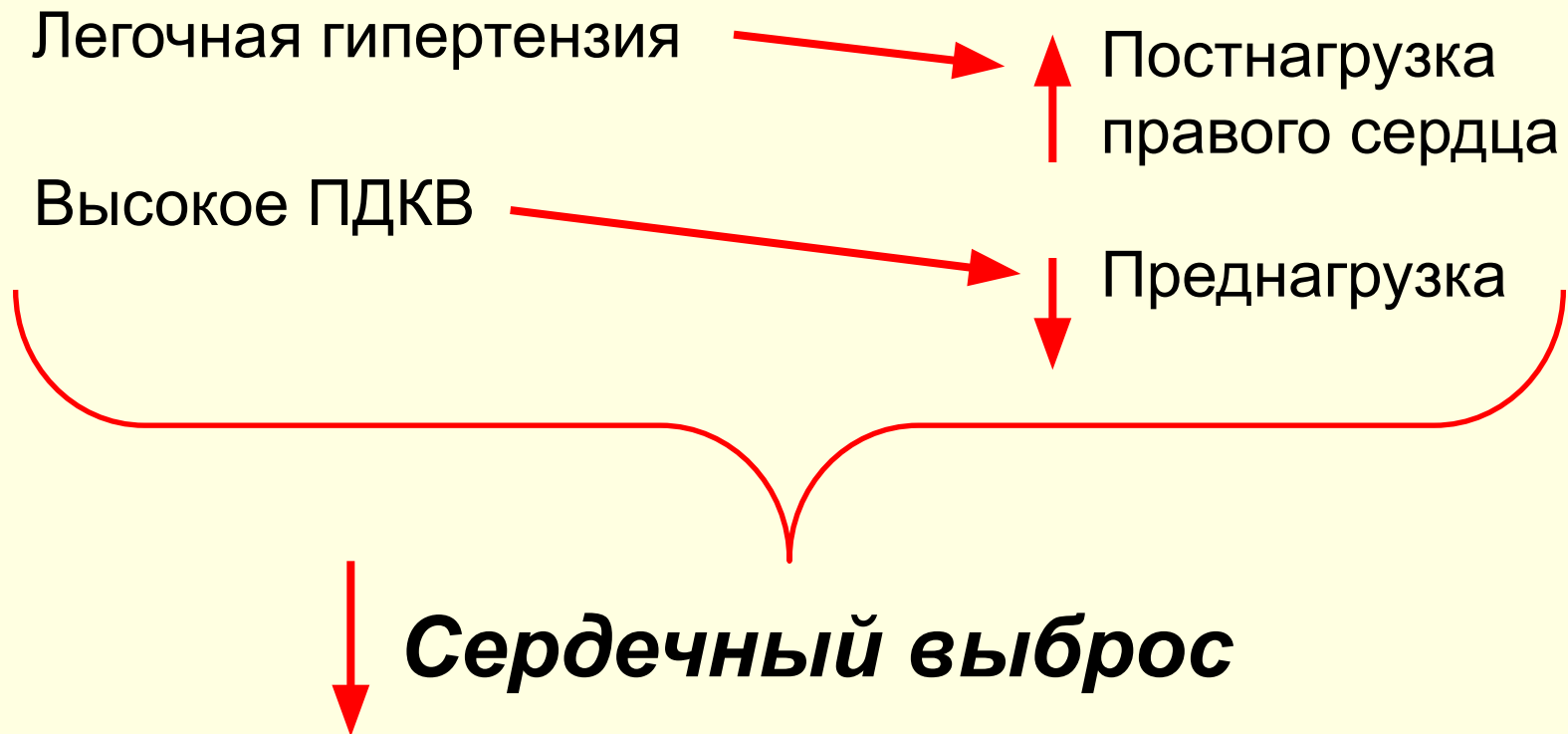
$$VO_2 = DO_2 \times O_2ER$$



Септический шок/РДСВ

Зависимость от потока

Сердечно-легочные взаимодействия



Генеральная задача



Оптимизировать
 DO_2/VO_2 соотношение



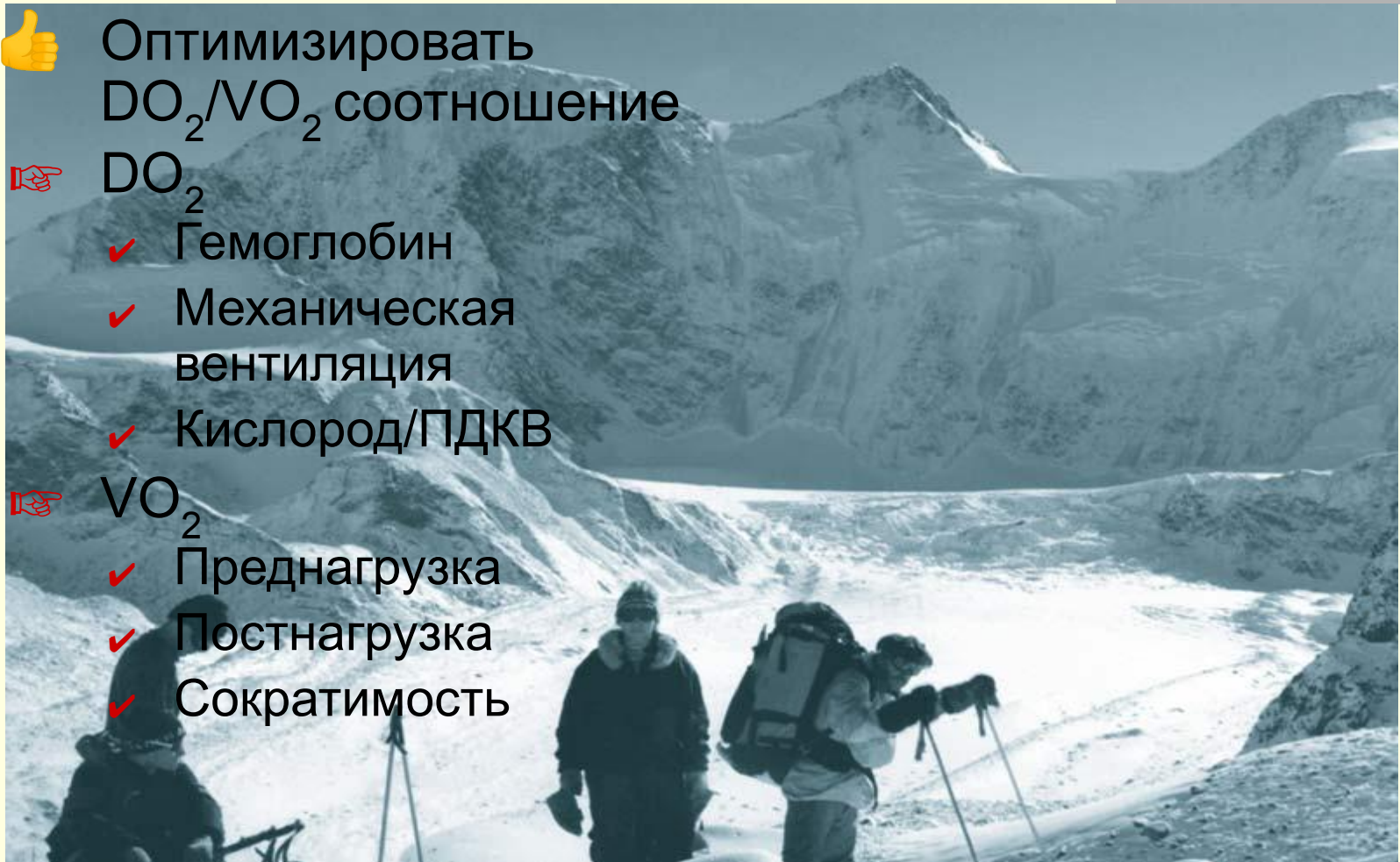
DO_2

- ✓ Гемоглобин
- ✓ Механическая вентиляция
- ✓ Кислород/ПДКВ



VO_2

- ✓ Преднагрузка
- ✓ Постнагрузка
- ✓ Сократимость



МРП

- ➡ Традиционная механическая вентиляция
- ➡ Новые модели:
 - ➡ Высокочастотная вентиляция
 - ➡ ЭКМО
- ➡ Инновационные стратегии:
 - ➡ Оксид азота (NO)
 - ➡ Жидкостная вентиляция
 - ➡ Экзогенное введение сурфактанта

МРП – Цель:

- 👍 Поддержание достаточной оксигенации и вентиляции
- 👍 Минимизировать осложнения вентиляционной поддержки ?

МРП – Средства

☞ РЕЕР

☞ Обратное соотношение I:E

☞ Кислород

☞ Низкий объем вдоха

☞ Вентиляция в положении на животе






ПДКВ: преимущества

- 😊 Повышает оксигенацию
- 😊 Уменьшает шунтирование крови справа налево
- 😊 Перемещает отечную жидкость в интерстиций
- 😊 Уменьшает ателектазирование
- 😐 Увеличивает транспульмональное давление

ПДКВ: профилактика

- Pape PE et al. NEJM 1984;311:281-6.
 - Проспективная случайная выборка интубированных пациентов с риском развития РДСВ
 - Вентиляция без ПДКВ против ПДКВ 8 см H₂O в течение 72 часа
 - ☹ Нет отличий в частоте развития РДСВ, осложнений, длительности вентиляции и нахождения в ОРИТ, времени госпитализации, тяжести течения заболевания и летальности

Вентиляция по давлению с инверсией I:E

-  Инверсия времени вдоха–выдоха 1,1:1 – 4:1
-  Очередной вдох начинается до полного удаления газа из грудной клетки →
→ auto-PEEP с раскрытием альвеол
-  Возможно падение сердечного выброса вследствие повышенного среднего альвеолярного давления

Осторожно!



ИВЛ с жесткими параметрами следует проводить при наличии адекватного мониторинга

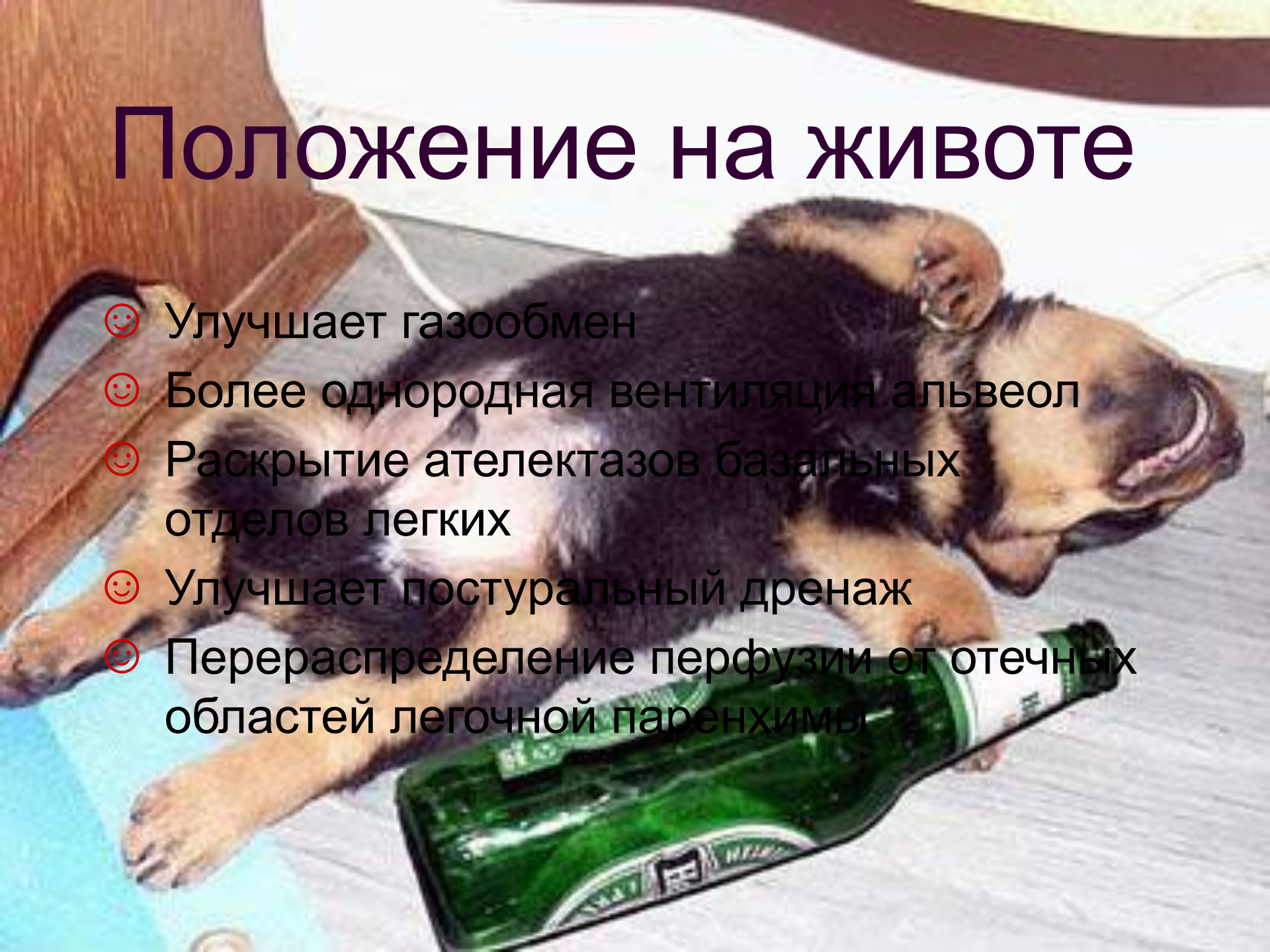


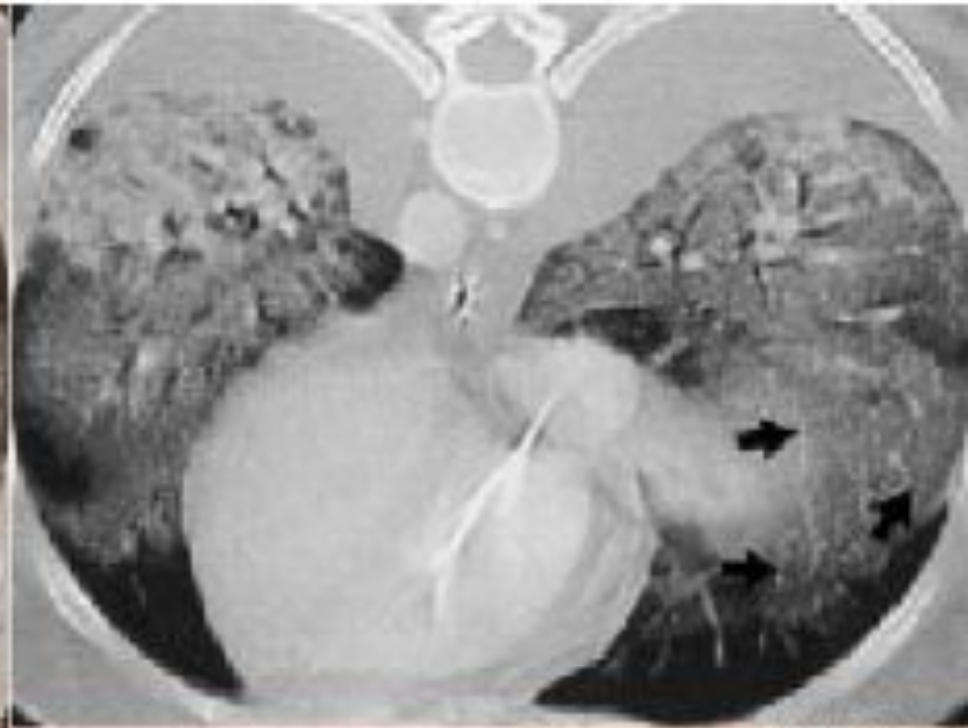
Инверсия вдоха/выдоха более, чем 1,5:1 при отсутствии контроля параметров давления в дыхательных путях **может быть опасна**



Положение на животе

- 😊 Улучшает газообмен
- 😊 Более однородная вентиляция альвеол
- 😊 Раскрытие ателектазов базальных отделов легких
- 😊 Улучшает постуральный дренаж
- 😊 Перераспределение перфузии от отечных областей легочной паренхимы





По: Schubert J, 2005 г.

Положение на животе

- NEJM 2001;345:568-73
 - Prone-Supine Study Group
 - Многоцентровое рандомизированное клиническое исследование
 - 304 взрослых пациента случайно выбраны для 10-дневной вентиляции на спине против 6 часов вентиляции в день на животе
 - ☹ *Нет улучшения в выживаемости*

ИВЛ при септическом СОПЛ/РДСВ

(Dellinger, et. al. Crit Care Med 2004, 32: 858-873)

- Высокий ДО > 6 мл/кг, вместе с высоким давлением плато > 30 см Н₂О, следует избегать Ступень В
- Гиперкапния может быть хорошо переносима пациентами с СОПЛ/РДСВ если это необходимо для снижения ДО и давления плато Ступень С
- Минимальное ПДКВ следует установить для предотвращения легочного коллапса в конце выдоха Ступень Е

ARDSNet. N Eng J Med 2000;342:1301-1308.



ИВЛ при септическом СОПЛ/РДСВ

(Dellinger, et. al. Crit Care Med 2004, 32: 858-873)

- В условиях хорошего технического оснащения и подготовленного персонала положение на животе следует использовать у пациентов с РДСВ, требующих высокого FiO_2 или давления плато, в случае если нет высокого риска при изменении положения тела
- При отсутствии противопоказаний пациенты на ИВЛ должны лежать с приподнятым на 45° головным концом кровати для предотвращения пневмонии, связанной с вентиляцией

Ступень E

Ступень C

Drakulovic M. Lancet 1999;354:1851-1858.



ИВЛ при септическом СОПЛ/РДСВ

(Dellinger, et. al. Crit Care Med 2004, 32: 858-873)

- Необходимо иметь протокол отлучения от вентилятора; пациентам следует доверять самостоятельное дыхание при соблюдении следующих критериев: Ступень А
- ☞ Бодрствование
- ☞ Низкое пиковое давление и ПДКВ
- ☞ Отсутствие тяжелой сопутствующей патологии
- ☞ Стабильная гемодинамика без вазопрессоров
- ☞ Необходимая FiO_2 может быть обеспечена маской или носовыми канюлями

[Esteban A. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:512-518.](#)

[Ely EW. N Engl J Med 1996;335:1864-1869.](#)

[Esteban A. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:459-465.](#)



Экстракорпоральная оксигенация (ЭКМО)

- Zarol WM et al. JAMA 1979;242(20):2193-6
 - Случайная выборка 90 взрослых пациентов
 - Многоцентровое исследование
 - Традиционная ИВЛ против ИВЛ в комплексе с частичной веноартериальной оксигенацией
- ☹ *Нет преимуществ*

NOVALUNG

The performance of the NOVALUNG:

	art.	centr. venous	to NL	from NL
37°C				
pH 36,0°	7,361	7,561	7,351	7,546
pO ₂ 36,0°	71	56,1	<u>71,1</u>	<u>571,7</u>
pCO ₂ 36,0°	42,4	40	<u>42,1</u>	<u>21,3</u>

O₂: 15 l/min
Flow: 1,8 l/min
FiO₂: 0,55

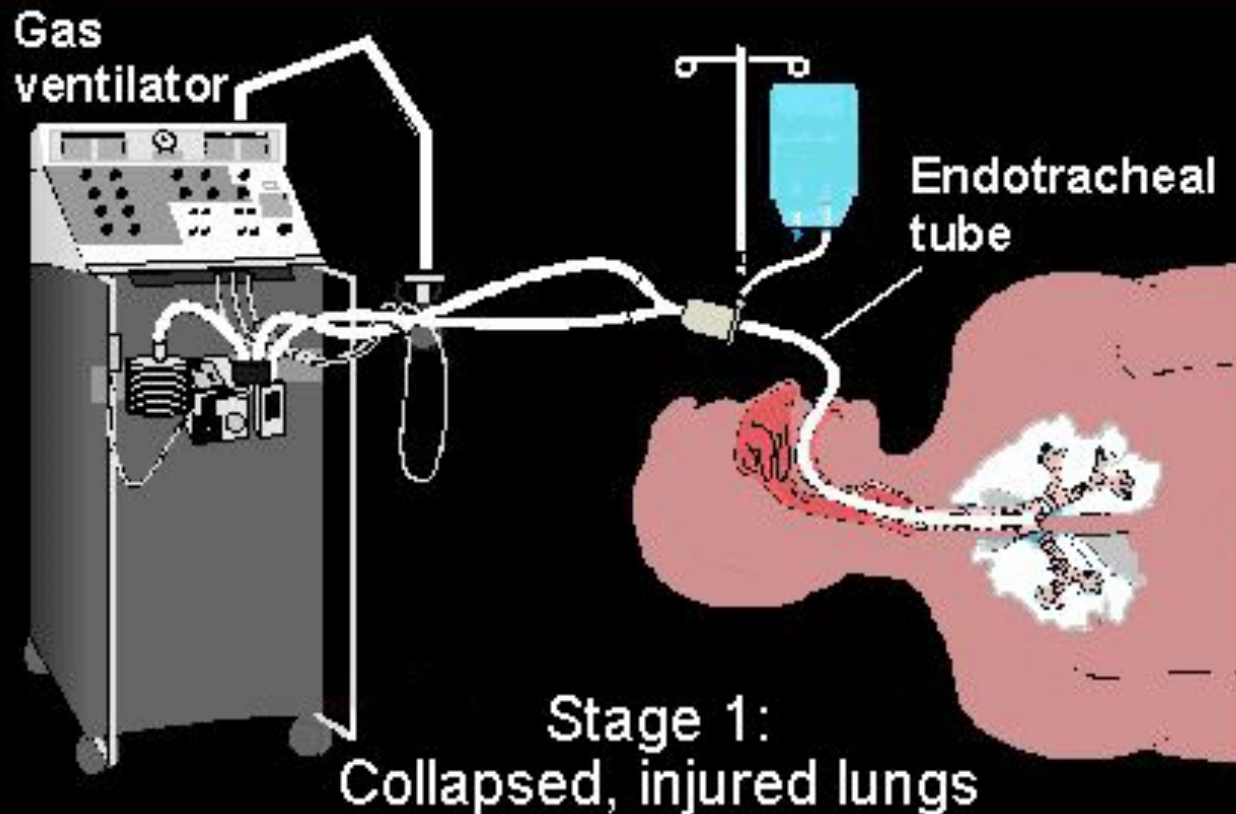
In Salzburg,
CVC's are in the
Correct position!

Частичная жидкостная вентиляция (PLV)

- Вентиляция легких традиционными методами после заполнения их перфлюорокарбоном (*perfluorocarbon*)
- Перфлюорбон (*Perflubron*)
 - Более, чем 20-кратная растворимость для O_2 и 3-кратная для CO_2
 - Легче воды
 - Выше коэффициент растекания
 - *Исследования на животных показали повышение компляйнса и газообмена*

Частичная жидкостная вентиляция (PLV)

LiquiVent[®] Partial Liquid Ventilation[™]



LiquiVent®

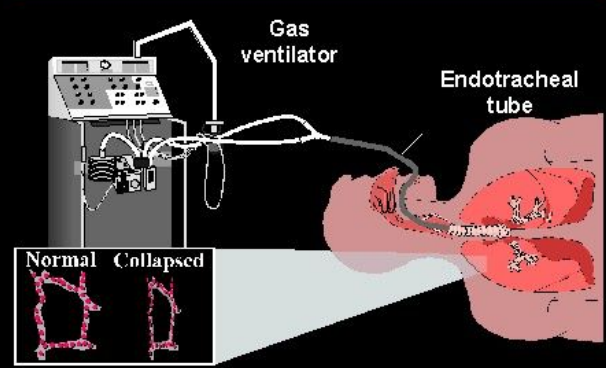


Liquid Ventilation

Alliance

LM06 0 7

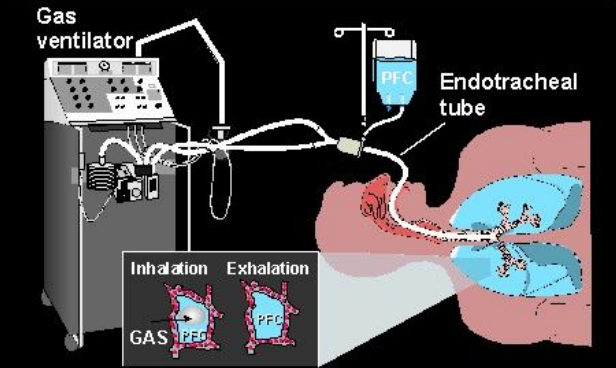
Positive Pressure Gas Ventilation



LM03 1 5

Alliance

LiquiVent® Partial Liquid VentilationSM

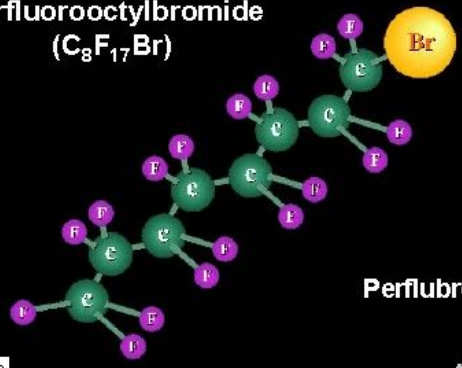


LM02 3 6

Alliance

LiquiVent®: The Compound

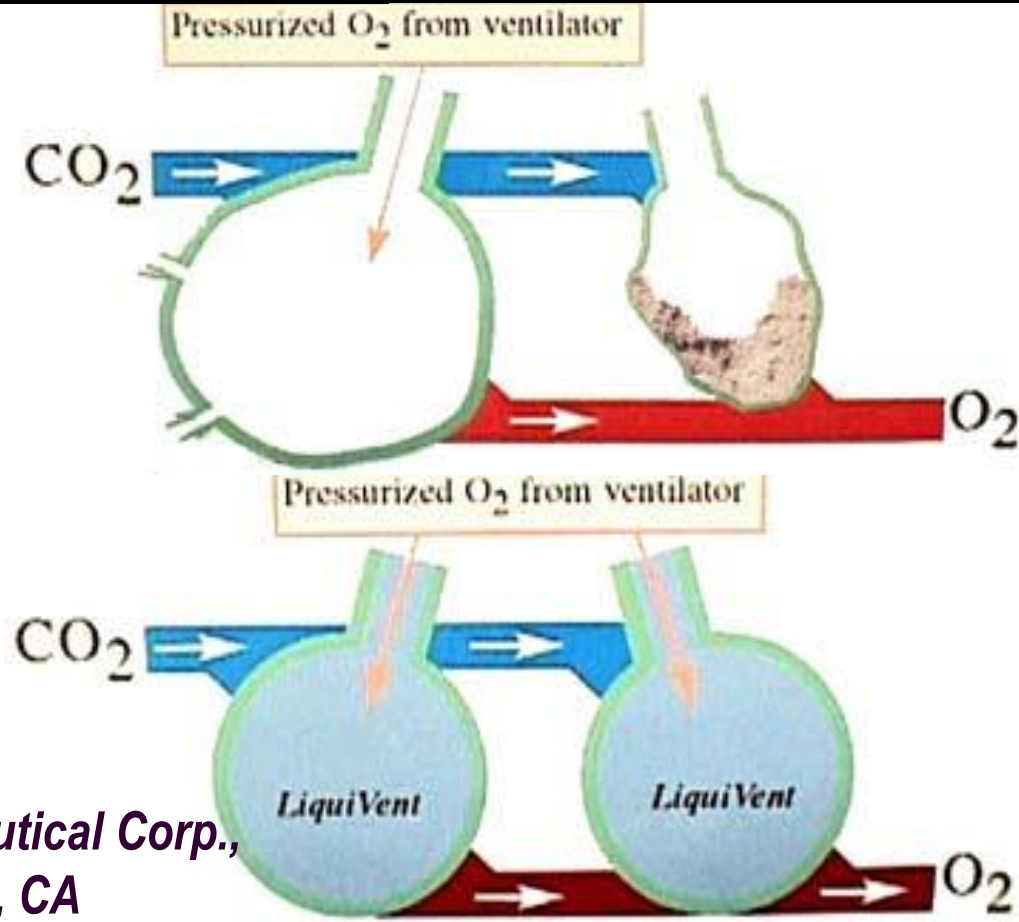
perfluorooctylbromide
(C₈F₁₇Br)



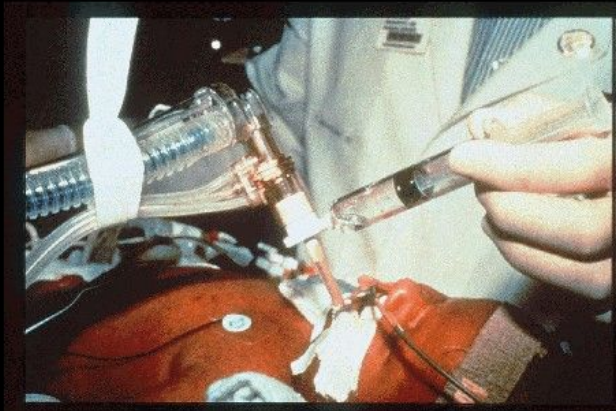
Perflubron

Alliance

LM04 7 8



Alliance
Pharmaceutical Corp.,
San Diego, CA



Alliance

LMIMAGES 4

Частичная жидкостная вентиляция (PLV)

- Hirschl et al. JAMA 1996;275:383-389
 - 10 взрослых пациентов на ЭКМО с РДСВ
- Ann Surg 1998;228(5):692-700
 - 9 взрослых пациентов с РДСВ на традиционной вентиляции
- ☹ *Улучшение газообмена с редкими осложнениями*
- ☹ *Нет рандомизированных или контролируемых исследований*

Высокочастотная (HFJV) струйная вентиляция

- Carlon GC et al. Chest 1983;84:551-59
 - Проспективная рандомизация 309 пациентов с РДСВ на HFJV против объемной вентиляции
 - VC обеспечивала более высокий PaO_2
 - HFJV несколько улучшала альвеолярную вентиляцию
 - ☹ *Нет отличий в выживаемости, длительности госпитализации в ОРИТ и частоты осложнений*

Экзогенный сурфактант

- Положительные результаты при РДС новорожденных
- Exosurf ARDS Sepsis Study. Anzueto et al. NEJM 1996;334:1417-21
 - Рандомизированное контролируемое исследование
 - Многоцентровое изучение 725 пациентов с РДСВ септического происхождения
 - ☹ Нет достоверной разницы в оксигенации, продолжительности вентиляции, длительности госпитализации и выживаемости

Экзогенный сурфактант

- ☹️ Аэрозольная система доставки – только 4.5% меченого сурфактанта достигает легкие
- ☹️ Достигает только хорошо вентилируемые альвеолы
- 👉 Изучение иных методов доставки
 - 👉 Трахеальная инстилляция
 - 👉 Бронхоальвеолярный лаваж

Ингаляция оксида азота

- ✓ Легочный вазодилататор
- ✓ Избирательно улучшает перфузию вентилируемых областей
- ✓ Уменьшает легочный шунт
- ✓ Улучшает артериальную оксигенацию
- ✓ $T_{1/2}$ 111 to 130 msec
- ✓ Не дает системных гемодинамических эффектов

Ингаляция оксида азота

- Inhaled Nitric Oxide Study Group
- Dellinger RP et al. Crit Care Med 1998; 26:15-23
 - Проспективное, рандомизированное, плацебо контролируемое, двойное слепое, многоцентровое исследование
 - 177 взрослых с РДСВ
- ☹ Улучшение индекса оксигенации
- ☹ *Нет достоверной разницы в летальности или длительности вентиляции*

TABLE 3. HISTORY OF ALTERNATIVE VENTILATORY STRATEGIES FOR ACUTE LUNG INJURY AND THE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME.

VENTILATORY STRATEGY	YEAR	TYPE OF STUDY	NO. OF PATIENTS	FINDINGS	STUDY
High levels of positive end-expiratory pressure	1975	Observational	28	High incidence of pneumothorax	Kirby et al. ⁹⁴
Extracorporeal membrane oxygenation	1979	Phase 3 multi-center trial	90	No benefit	Zapol et al. ⁹³
High-frequency jet ventilation	1983	Phase 3 single-center trial	309	No benefit	Carlson et al. ⁹⁵
Prophylactic positive end-expiratory pressure (8 cm of water)	1984	Phase 3 single-center trial	92	No benefit in patients at risk for the acute respiratory distress syndrome	Pepe et al. ⁹⁶
Pressure-controlled inverse-ratio ventilation	1994	Observational	9	Inconclusive, needs further study	Lessard et al. ⁹⁷
Extracorporeal removal of carbon dioxide	1994	Phase 3 single-center trial	40	No benefit	Morris et al. ⁹⁸
Liquid ventilation	1996	Observational	10	Probably safe, needs further study	Hirschl et al. ⁹⁹
High-frequency oscillatory ventilation	1997	Observational	17	Probably safe, needs further study	Fort et al. ¹⁰⁰
Prone positioning during ventilation	1997	Observational	13	Inconclusive, needs further study	Mure et al. ¹⁰¹
Prone positioning during ventilation	2000	Observational	39	Inconclusive, needs further study	Nakos et al. ¹⁰²
“Open-lung” approach	1998	Phase 3 single-center trial	53	Decreased 28-day mortality but not in-hospital mortality (as compared with conventional ventilation)	Amato et al. ¹⁰³
Low tidal volumes	1998	Phase 3	120	No benefit in patients at risk for the acute respiratory distress syndrome	Stewart et al. ¹⁰⁴
Low tidal volumes	1998	Phase 3	116	No benefit	Brochard et al. ¹⁰⁵
Low tidal volumes	2000	Phase 3	861	Decreased mortality by 22 percent (as compared with traditional tidal volumes)	Acute Respiratory Distress Syndrome Network ¹⁰⁶

Ингаляция простаглицлина

- ✓ Синтетический аналог простаглицлина E_1
- ✓ Мощный селективный дилататор легочного русла
- ✓ Эффективен при легочной гипертензии
- ✓ Короткое время полураспада (2-3 мин) с быстрым выведением
- ✓ Гемодинамические эффекты незначительны либо отсутствуют
- 😐 *Клинических рандомизированных исследований не проводилось*

Кортикостероиды (острая фаза)

- Bernard GR et al. NEJM 1987;317:1565-70
 - 99 рандомизированных пациентов
 - Метилпреднизолон (30 мг/кг через 6 часов x 4) против плацебо
 - ☹ *Нет различий в оксигенации, динамике рентгенологических признаков, инфекционных осложнений и летальности*

Кортикостероиды (фибропролиферативная фаза)

- Meduri GU et al. JAMA 1998;280:159-65
 - 24 пациента с тяжелым РДСВ без положительной динамики к 7 дню лечения
 - Плацебо против метилпреднизолон 2 мг/кг/день в течение 32 дней
- ☹️ Стероидная группа показала улучшение по шкале легочного повреждения, повышение оксигенации и снижение летальности
- ☹️ *Нет достоверных различий в частоте инфекционных осложнений*

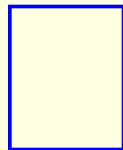
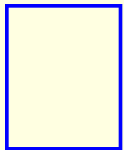
TABLE 4. RESULTS OF CLINICAL TRIALS OF PHARMACOLOGIC TREATMENT FOR ACUTE LUNG INJURY AND THE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME.

TREATMENT	YEAR	TYPE OF STUDY	NO. OF PATIENTS	FINDINGS	STUDY
Glucocorticoids (during the acute phase)	1987	Phase 3	87	No benefit	Bernard et al. ¹²⁶
Glucocorticoids (during the acute phase)	1988	Phase 3	59	No benefit	Luce et al. ¹²⁷
Alprostadil					
Intravenous	1989	Phase 3	100	No benefit	Bone et al. ¹²⁴
Liposomal	1999	Phase 3	350	Stopped for lack of efficacy	Abraham et al. ¹²³
Surfactant	1996	Phase 3	725	No benefit; new preparations and methods of delivery now being studied	Anzueto et al. ¹¹⁶
Glucocorticoids during the fibrosing-alveolitis phase	1998	Phase 3	24	Decreased mortality, but study was small	Meduri et al. ¹³¹
Inhaled nitric oxide	1998	Phase 2	177	No benefit	Dellinger et al. ¹¹⁹
Inhaled nitric oxide	1999	Phase 3	203	No benefit	Payen et al. ¹²⁰
Ketoconazole	2000	Phase 2	234	No benefit	NIH Acute Respiratory Distress Syndrome Network ^{132*}
Procysteine	1998	Phase 3	214	Stopped for lack of efficacy	Bernard G: unpublished data
Lisofylline	1999	Phase 2-3	235	Stopped for lack of efficacy	Unpublished data

*NIH denotes National Institutes of Health.

Прогноз

- 👓 Исходное состояние пациента
- 👓 Наличие полиорганной недостаточности
- 👓 Тяжесть заболевания
- 👓 ?



Спасибо за
внимание

