

## ARDS - Äge respiratoorse disstressi sündroom

Alan Altraja  
Tartu Ülikooli Kopsukliinik  
2006

### ARDS – äge respiratoorse disstressi sündroom (“*Acute Respiratory Distress Syndrome*”)

- Varem tuntud ka “täiskasvanute respiratoorse disstressi sündroom” (Adult Respiratory Distress syndrome)
- Esmakirjeldus 1967 sepsise-, trauma- ja ravimite üledoseerimisega haigetel (Asbaugh *et al.* 1967)
- Kõrge suremus (57%)
- Teatud sarnasus neonataalse (infantiilse) respiratoorse disstressi sündroomiga (Petty *et al.* 1971)

### ARDS – definitsioon (American-European Consensus Committee, 1994)

- Ägedalt kujunev hingamispuudulikkus
- Suhe  $PaO_2/FiO_2 < 200$  mmHg
- Bilateraalsete kopsuinfiltreerimiste teke ja raskekujuline hüpokseemia
- Rindkere röntgenogrammidel mõlemapoolsed alveolaarsed infiltraadid, mis sobivad kopsutursele
- Puudub rõhu tõus südame vasakus koores, rõhk kopsukapillaarides (kui on võimalus mõõta)  $< 18$  mmHg
- S.t. “suurenenud läbilaskvuse tüüpi” mittekardiogeenne kopsuturse
- Puudub kongestiivne südamehaigus
- Raskesti ravile alluv hüpokseemia

### ARDS – riskitegurid

Pulmonaalsed:

- Sepsis ja pneumoonia
- Happelise maosisu aspiratsioon
- Raskekujuline trauma (rindkeretrauma)
- Suitsu või toksiliste gaaside sissehingamine
- Uppumine

Ekstrapulmonaalsed:

- Sepsis (30-50% juhtudest on see põhjuseks)
- Ekstratorakaalne trauma
- Vere ja vereproduktide rohke ülekanne
- Mõned ravimid
- Äge pankreatiit
- Muud tegurid (alkoholism)

### ARDS – epidemioloogia

- Täpne esinemissagedus teadmata
- USA-s 10 000-100 000 juhtu aastas
- 1,5...8 juhtu 100 000 elaniku kohta aastas

## ARDS – patogenees

- Esmane kahjustav tegur – olgu otsene või kaudne - tekib alveolaarepiteeli ja alveolaarkapillaaride endoteeli kahjustus



- Alveolaarmembraani permeaabelsuse tõus



- Proteiinirikka vedeliku (eksudaadi) pääs alveolaarruumi



- Surfaktandi funktsiooni pärssumine



- Edasine alveolaartasandi kahjustus
- Põletikurakkude (neutrofiilide) marginatsioon, diapedees interstiitsiumi ja alveoolidesse; aktivatsioon – põletikumediaatorite (k-a- oksüdantide ja proteaaside) vabanemine
- Neutrofiilide sekvestratsioon, intravaskulaarsed fibrin-trombotsüüt – agregaadid
- Reparatiivsete protsesside “väljalülitumine” (proteasid, oksüdandid)

## ARDS patogeneesi eripärad ventilaatorraviga seoses

- ARDS puhust põletikku agraveerib mehhaaniline ventilatsioon suurte mahtude ja/või madala PEEP tasemega
- Kuna kopsukahjustus on heterogeenne (eksudaadist atelektaatilised alad vahelduvad normilähedaste kopsuosadega)
- Viimased hüperinfleeritakse mehhaaniliselt ventileerides
- Atelektaatilised alad kord avatakse, kord suletakse
- Mõlemad mehhanismid aktiveerivad põletikumehhanisme
- Kliinilistes uuringutes – väikeste mahtudega ventilatsioon püsib põletikku (mediaatorite kontsentratsiooni j.) (Ranieri *et al.*, 1999)

## ARDS patoloogia

- Keskseks klassikaliseks leiuks on difuusne alveoolide kahjustus (*Diffuse Alveolar Damage, DAD*)  
Sellel 3 faasi:
- **Eksudatiivne faas:** esimesed 3 päeva - interstitsiaalne ja alveolaarne turse, alveoolide täitumine valgurikka eksudaadiga, alveoolides formeeruvad nn. hüaliinmembraanid
- **Proliferatiivne faas:** II tüüpi pneumotsüütide proliferatsioon, mis valmistab ette fibroosi
- **Fibrootiline faas:** kujuneb patsientidel, kes elavad üle eelnevad faasid või ei parane nende jooksul (prolongeeritud haiguse puhul); suureneb järsult fibroblastide proliferatsioon ja kollageeni produktsioon, kopsu vastav osa muutub tihkelt fibrootiliseks – kõrge suremus, kuigi on kirjeldatud ja paranemist fibrootilisest staadiumist (Tomashefski, 2000)

## Muud muutused ARDS patoloogias

- Adhesioonimolekulide (ICAM-1 jt.) ekspressioon endoteelil ja epiteelil
- Põletikuline rakkinfiltratsioon
- Alveoolide ja peente hingamisteede kollaps interstitsiaalsest infiltratsioonist, tursest, hemorraagiast
- Kopsu mikroveresoonte obliteratsioon ja tromboos
- Basaalmembraani ja interstitsiaalse matriksi kahjustus
- Perivaskulaarne turse
- Tavalisim histoloogiline leid - “hingamisteede põletik ja (kopsu)turse”

## ARDS patofüsioloogia – raske hüpokseemia

- Ventilatsiooni ja perfusiooni tasakaaluhäire kuna:
  - Suurenenud surnud ruumi ventilatsioon
  - Tõusnud šundifraktsioon
- Hüpoksiline rakukahjustus
- Antioksidatiivse potentsiaali häving → reaktiivsete O<sup>\*</sup>-radikaalide hulga tõus
- Surfaktandi (nii lipiidide kui apoproteiinde) puudulikkus alveotsüütide kahjustuse tõttu
- Kopsuparenhüümi mehaaniliste omaduste muutus - alveoolide ja peente hingamisteede turse, kollaps
- Koagulopaatia
- Kopsu veresoonte obstruktsioon vasokonstriksioonist, tromboosist, endoteeli düsfunktsioonist, tursest, põletikurakkude ja fibroblastide proliferatsioonist
- Sekundaarne kopsuringe hüpertensioon - parema südamepoole puudulikkus
  
- Kopsukoe elastsuse vähenemine
- Väheneb ventilatsiooniks vaba olev kopsuparenhüümi kogus
- Aereeritud kopsuosad säilitavad normaalsed (normilähedased) mehaanilised ja gaasivahetuslikud omadused (HRCT-l nähtavad)

## Põletikumediaatorid ARDS'i korral

- Komplementi aktivatsioon (esmane)
  - → Neutrofiilide, ka teiste põletikurakkude aktivatsioon
  - vabanevad TNF- $\alpha$ , IL-1 → vabanevad PAF, PG-d, aktiveerub NO süntetaas
- Tsüklooksügenaaside (COX) produktid (PGI<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub>),
  - → Kopsu veresoonekonna autoregulatsiooni häirimine
  - (hüpoksiline vasokonstriksioon ja süsteemne vasodilatatsioon)
- Lipoksügenaaside (LO) produktid (LT-d, HETE-d)
  - → Vasopermeabiliteedi tõus
  - → Bronhokonstriksioon
- PAF (*Platelet Activating Factor*)
  - → Suurenenud superoksiidi produktsioon neutrofiilides
  - → COX ja LO produktid → vaskulaarse reaktiviteedi ja permeabiliteedi muutused
- Reaktiivsed O<sup>\*</sup>-radikaalid (sealh. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)
  - → Otsene rakumembraanikahjustus lipiidide peroksüdatsiooni tagajärjel
  - → Basaalembraani ja interstitsiaalse matriksi kahjustus
- NO - tugev vasodilataator (põhiosa septilise šoki tekkes) ja põletikumediaator
- iNOS aktivatsioon tavaliste põletikumediaatorite poolt (IL-1, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ )

## ARDS kliiniline väljendus

- Kliinilised tunnused on küllalt mittespetsiifilised
- Ägedalt algav hüpoksia (hüpokseemia)
- Kiirelt tekkivad, kopsutursele sobivad kopsuinfiltraadid radioloogiliselt
- Puuduvad laboratoorsed näitajad, mis oleksid spetsiifilised
- Võib kujuneda mutliorgandüsfunksiooni sündroom (MODS) – oluliselt tõstab suremust
- Kesknärvisüsteem (düsfunktsioon)
- Neerud (puudulikkus)
- Maks (düsfunktsioon)
- Veri ja hüübimissüsteem (DIC)
- Süda ja veresoonekond (kardiogeenne šokk)

## ARDS diferentsiaaldiagnoos I

- Kardiogeenne (klassikaline, “kõrge (filtratsiooni)rõhu tüüpi”) kopsuturse – tavalisim bilateraalsete alveolaarsete infiltraatide ja hüpoksia põhjustaja
- Suurest absoluutsest kõrgusest tingitud kopsuturse (*High Altitude Pulmonary Edema*, HAPE)
- Neurogeenne kopsuturse
- Larüngospasmiist tingitud kopsuturse
- Ravimitest ja narkootikumidest tingitud kopsuturse (heroiin, kokaiin, salitsülaadid)
- Kiirituspneumoniit
- Rasvemboolia sündroom – raske eristada
- Mitraalstenoos alveolaarse hemorraagiaga
- Vaskuliidid

## Rasvemboolia sündroom ARDS diferentsiaaldiagnoosina

- Raske eristada
- Detailne anamnees eeljuhtunu kohta
- Tekib tavaliselt 12-72 t. pärast suurte toruluude murdu
- Hüpoksia + kopsuturse radioloogiline leid
- 60%-l kesknärvisüsteemi kahjustus agitatsioonist koomani
- Petehhiaalne lööve rindkerel, kaenla all, skleeradel
- Ükski laboratoorne test ei kinnita (veri, uriin, BAL vedelik)
- MRI uuring näidustatud kesknärvisüsteemi kahjustuse kahtluse korral

## Kopsuturse – ARDS kliiniline diferentsiaaldiagnoos

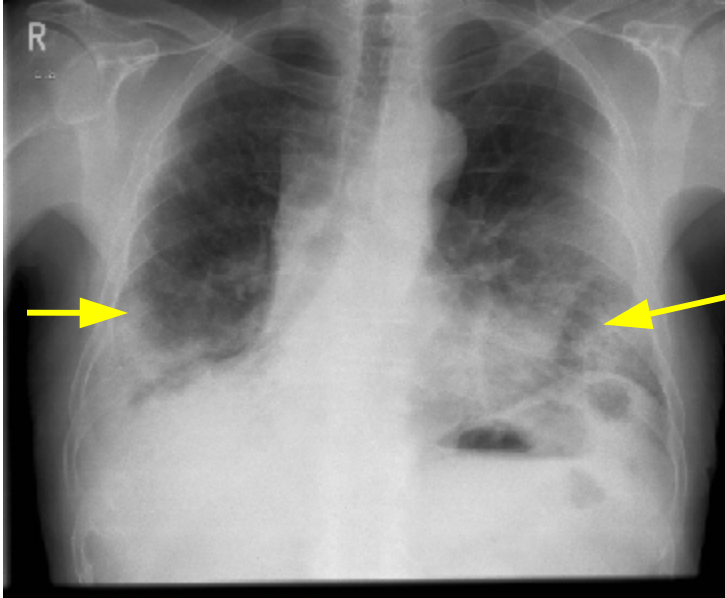


Bilateraalsed inhomogeensed varjustused, enam kopsude tsentraalosasdes

## ARDS diferentsiaaldiagnoos II

- Hüpersensitiivsuspneumoniit (äge vorm)
- Interstitsiaalsed kopsuhaigused (äge interstitsiaalne pneumoonia)
  - AIP – patomorfoloogiliselt väga lähedane
  - IPF ägenemine
- Kopsu infektsioonid
  - Viiruslikud - näiteks *Varicella zoster*-tekkene pneumoonia – mõlemapoolsed kopsuinfiltraadid, hüpoksia
  - Bakteriaalsed – *S. pneumoniae*-tekkene pneumoonia
  - Seeninfektsioonid – invasiivsed seeninfektsioonid (immuunsupressiooniga patsiendid)

## IPF ägenemine – ARDS kliinilis-radioloogilis-patoloogiline diferentsiaaldiagnoos



Bilateraalsed inhomogeensed varjustused, enam kopsude alaosades

### ARDS'i tüsistused

- Intensiivraviosakonna patsiendid
- Tavalisim – nosokomiaalinfektsioon – sage surma põhjus sellistel haigetel
- Raske diagnoosida patsientidel, kellel on kahepoolsed infiltraadid ja kes on niigi hüpokseemilised
- Palavik, hapniksõltuvuse suurenemine, vahel purulentne röga
- Mikrobioloogilised analüüsid (kaitstud harja meetod jne.)

### Kas ARDS'i saab ära hoida?

- Spetsiifiline preventatsioon puudub
- Riskipatsientide selektsioon on võimatu
- Teadaolevate riskitegurite ja tüsistuste riski vähendamine (trauma, nosokomiaalinfektsioonid, aspiratsioon jne.)

### ARDS'i ravi põhimõttelised väljavaated

- ARDS'i põhjustanud põhihaiguse diagnoosi ja ravi
- Farmakoteraapia – ahvatlusi ja mõtteid palju, tegelikult piiratud väljavaadetega
- Intensiivravi - mehaaniline ventilatsioon, hemodünaamiline ravi
- Sekundaarsete komplikatsioonide vältimine

Intensiivraavis on kriitiline:

- Positiivse rõhuga mehaaniline ventilatsioon
- O<sub>2</sub>-ravi
- O<sub>2</sub>-toksilisus → ARDS'iga identsed patoloogilised muutused
- Transalveolaarne rõhk limiteeritud <30...35 cmH<sub>2</sub>O
- Vajadusel antibakteriaalne ravi

## ARDS'i ravi – farmakoteraapia

- Mõjutamine ravimitega – võimalused piiratud
- Glükokortikoidid – puudub preventiivne ja raviv efekt
- Siiski – proliferatiivses ja fibrotilises faasis võib olla kasu
- COX-inhibiitorid - Ibuprofeen - Inimesel sepsise korral efektiivne
- 5-LO inhibiitorid - loomkatsetes blokeerivad pulmonaalset hüpertensiooni
  
- Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi
- Väikelastel – surfaktandiasendusteraapia, täiskasvanutel praegu uuringute faasis
- Sepsise korral – aktiveeritud proteiin C (APC) infusioonina – oluliselt vähendab raske sepsise suremust

## ARDS'i ravi – mehhaaniline ventilatsioon

- Suurem osa patsientidest – intubeerituna juhitaval ventilatsioonil, väike osa üksnes tuleb toime mitteinvasiivse ventilatsiooniga
- Vältimaks kopsukahjustust mehhaanilisest ventilatsioonist (vt. ARDS'I patogenees), kasutusel nn. "kopsu kaitsev ventilatsioon" ("*lung protective ventilation*"):
- Hingamismahud 6-12 mL/kg, fikseeritud FiO<sub>2</sub>/PEEP

### 1. Väikese hingamismahuga (<9 ml/kg) ventilatsiooni meetod

- Hingamissagedust tõsta tagamaks adekvaatsemat gaasivahetust
- pH 7,15...7,20 hästi talutud, kui pole südame- või närvisüsteemi kahjustust

### 2. PEEP- meetod

- Kahjustatud alveoolide stabiliseerimiseks
- Parandab ventilatsiooni-perfusiooni tasakaalu
- Probleem - kuna kahjustus heterogeenne, pole "vajalik" rõhk kõigi kopsuosade jaoks ühesugune
- 5...15 cm H<sub>2</sub>O, >20 cm H<sub>2</sub>O võib põhjustada üledistsiooni, kuigi avab uusi alveole ventilatsiooni
- Põletiku stimulatsioon

### 3. Manipuleerimine inspiiriumi ja ekspiiriumi kestustega

- Pikem inspiirium parandab gaasivahetust ja ventilatsiooni-perfusiooni tasakaalu
- Puudused:
- Tekib nn. "intrinsic PEEP" - õhu "lõksustumine" kopsu
- Rõhk-kontrollitud süsteemide puhul langeb ventilatsioonimaht
- Maht-kontrollitud süsteemide puhul tõuseb alveolaarne tipprõhk

### 4. Inspiiriumi "vool-aeg-kõvera" kujuga manipuleerimine

- Siinuline, ristiküliline või aeglustuv vool
- Puudused:
- Väike mõju gaasivahetusele
- Rõhk-kontrollitud süsteemide puhul ei saavutata alati küllaldast ventilatsioonimahtu

### Abistav ventilatsioon

- Oluline hea sünkronisatsioon

### Kõrgsageduslik ventilatsioon

- >300/min., maht ca anatoomilise surnud ruumi piires
- Väikelastel efektiivne
- Täiskasvanutel vähem

### Apnoiline ventilatsioon

- Suurte, kuid mittetoksiliste O<sub>2</sub> kontsentratsioonidega, gaasivahetus difusioonimehhanismide abil
- Kasu suhteliselt vähene, kuigi tõstab elulemust

### Intratracheaalne gaasi insuffatsioon

- Ekspiiriumi lõpul trahhea kanüüli distaalse otsa juurde värsket gaasisegu
- Efektiivne, kuid nõuab spetsiaalkateetreid

## Vedelikubilansi juhtimine ARDS'i ravis

- Oluline balansseerida optimaalse hemodünaamika ja organperfusiooni ning vedeliku ekstravasatsiooni vahel kopsudesse jt. kudedesse, mis on tingitud epiteeli ja endoteeli kahjustusest alveoolides
  - Adekvaatse perfusiooni tagamine nii, et ei saaks häiritud oksügenisatsioon
- Euvoleemilise seisundi foonil:
- Vedeliku restriksioon → rõhk kopsuringes langeb
  - Vedelikumahu tõstmine supranormaalsete väärtusteni + inotropne ravi eesmärgiga parandada O<sub>2</sub> transporti lõpp-elunditesse
  - Maksimaalne hapniku manustamine ei tarvitse tagada efekti:
  - Seos O<sub>2</sub> transpordi ja tarbimise vahel ei ole üksühene
  - Oluline - küllaldane O<sub>2</sub> ja transalveolaarne rõhk

## ARDS'i prognoos

- Suremus esialgu 50-60%, on siiski langustrendiga, praegu ca 40% (arvat. kopsu kaitsva ventilatsiooni rakendamise tulemus, APC-teraapia kasutamisest sepsise korral jne.)
- Suremus ja surmarisk sõltub multiorganhaaratuse olemasolust oluliselt ka põhjushaigusest, samuti tervisliku seisundi eelnevast reservist
- Sepsise korral suremus kõrgem kui trauma puhul
- Multiorganhaaratuse korral kõrgem kui ainult kopsuhaaratusega patsientidel
- Alkoholi liigtarvitajatel suremus suurem
- Ellujäänutel kopsufunktsioon võib taastuda 6-12 kuu möödudes
- Ülirasketel juhtudel jäävad jääkmuutused (fibroos jne.)
- Elukvaliteedi langus on siiski sage