

*Acute lung injury – Acute
respiratory distress syndrome
(ALI - ARDS)*



Описал в 1967 г. Ashbaugh и сотр.

12 взрослых пациентов с остро возникшим тахипноэ, цианозом, рефрактерным к оксигенотерапии, диффузными инфильтратами на рентгенограмме и сниженным легочным комплайнсом.



Определение

ALI – ARDS – диффузное повреждение легочной паренхимы, ассоциированное с некардиогенным отеком легких и проявляющееся тяжелым респираторным дистрессом и дыхательной недостаточностью.



- ***Частота*** - 150,000-200,000 случаев в год в US.
- 1 – 4% поступлений в PICU.
- ***Летальность*** – 60% (20 – 75%).



Критерии диагноза согласно American-European Consensus Conference

- ▶ Острое начало
- ▶ Наличие диффузных билатеральных инфильтратов на рентгенограмме ОГК
- ▶ Отсутствие лево-предсердной гипертензии (ДЗЛА ≤ 18 мм рт.ст. либо левопредсердной гипертензии, т. е. отсутствие клинических признаков кардиогенной причины отека легких)
- ▶ $P_{aO_2}/F_{IO_2} \leq 300$ (ALI) или $P_{aO_2}/F_{IO_2} \leq 200$ (ARDS)

Этиология ALI - ARDS

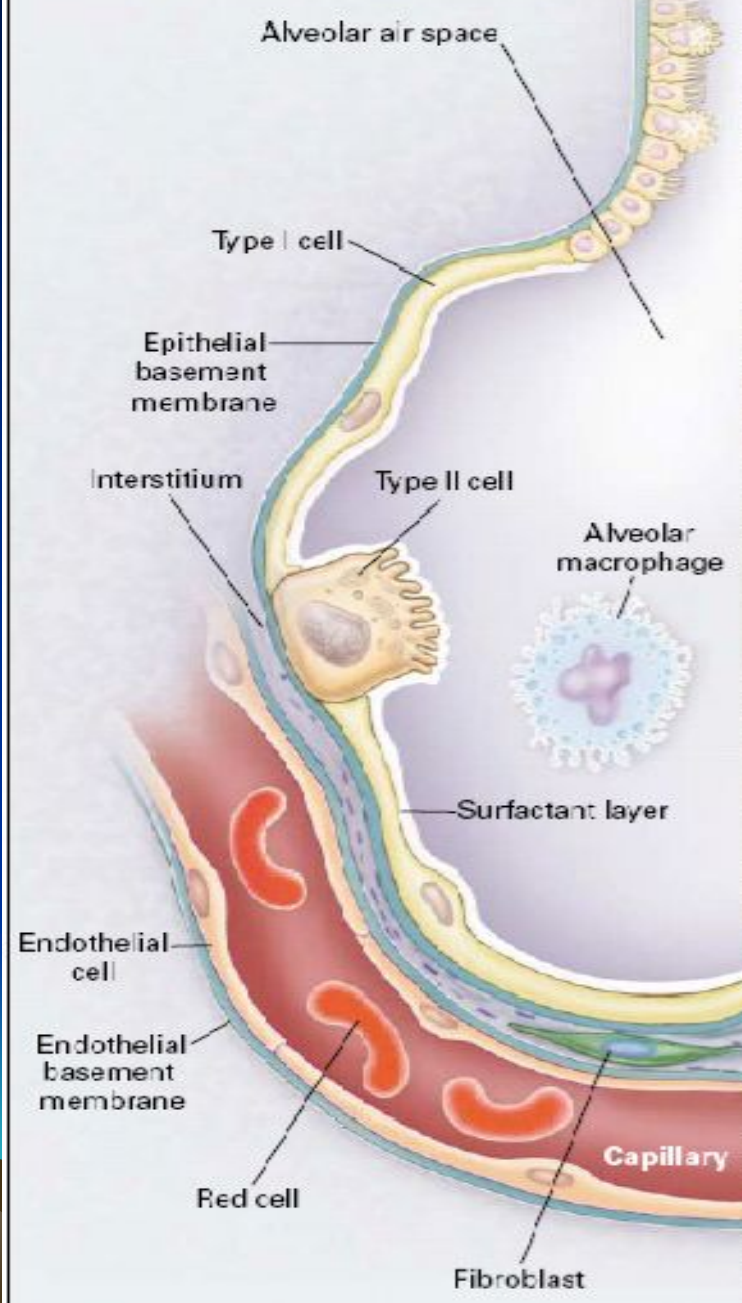
Прямое легочное повреждение	Непрямое легочное повреждение
<ul style="list-style-type: none">● <i>Частые причины:</i><ul style="list-style-type: none">- аспирация- пневмония	<ul style="list-style-type: none">● <i>Частые причины:</i><ul style="list-style-type: none">- сепсис- тяжелая травма
<ul style="list-style-type: none">● <i>Нечастые причины</i><ul style="list-style-type: none">- жировая эмболия- эмболия околоплодной жидкостью- ушиб легкого- ингаляция токсического газа- ионизирующая радиация- трансплантация легкого	<ul style="list-style-type: none">● <i>Нечастые причины</i><ul style="list-style-type: none">- искусств. кровообращение- ожоги- массивн. гемотрансфузия- панкреатит- передозировка ЛС и наркотиков (аспирин, героин, кокаин)- пересадка костного мозга

Патофизиология

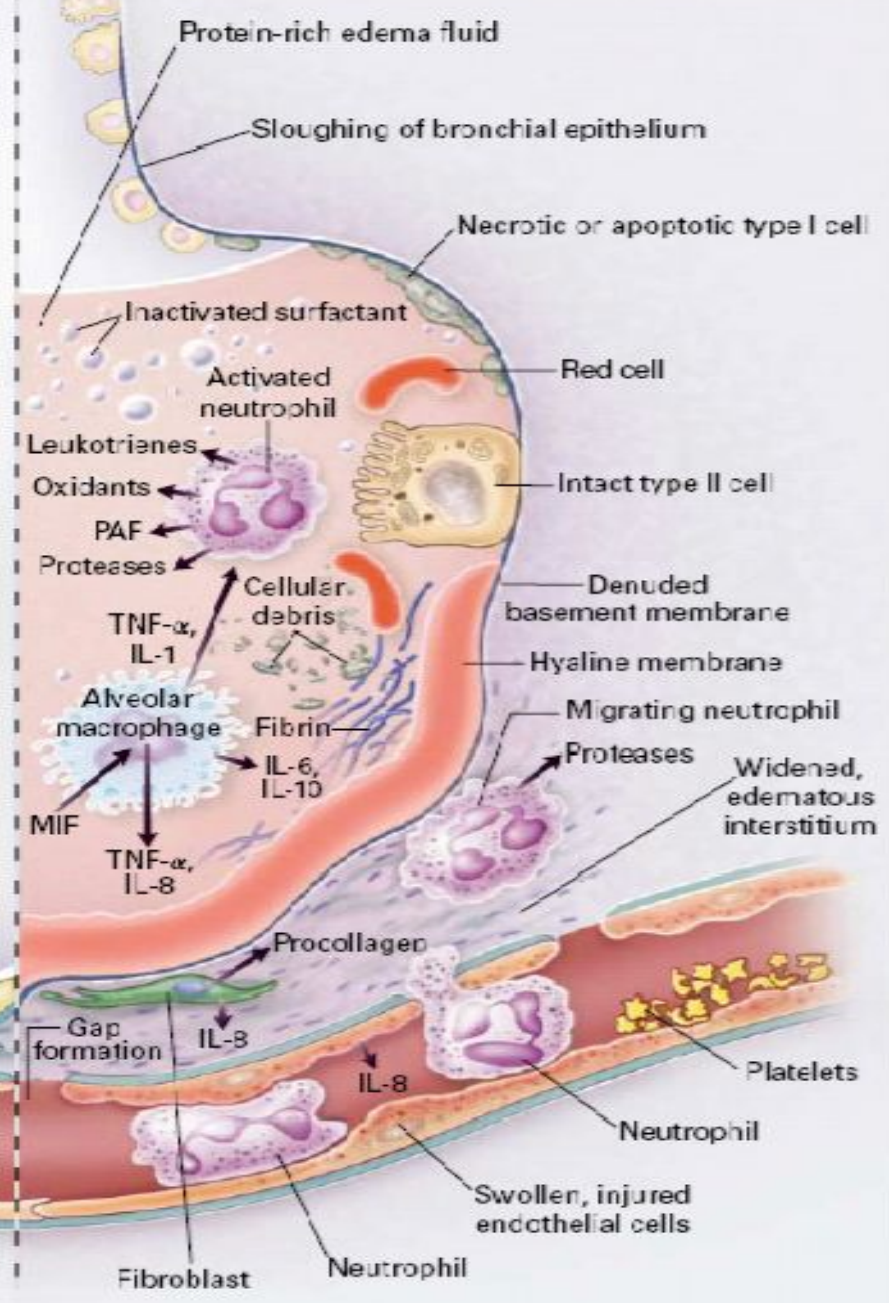
- Легочное или системное воспаление приводит к системному высвобождению цитокинов и других провоспалительных молекул. Цитокины активируют альвеолярные макрофаги и привлекают в легкие нейтрофилы, которые в свою очередь высвобождают LT, оксиданты, PAF и протеазы.
- → Повреждение капиллярного эндотелия и альвеолярного эпителия.
- → Выход жидкости, белка и клеточного дебриса в интерстиций и просвет альвеол.
- → Разрушение сурфактанта, коллапс альвеол, внутрилегочное шунтирование, легочная гипертензия



Normal Alveolus



Injured Alveolus during the Acute Phase



Патология

- *Экссудативная фаза (1-я неделя)*
 - повреждение альвеоло-капиллярной мембраны нейтрофилами и макрофагами
 - заполнение жидкостью, белком, клеточным дебрисом интерстиция и воздушных пространств → отек легких, формирование гиалиновых мембран
 - некроз альвеолоцитов I порядка



- *Пролиферативная фаза (со 2-й недели от начала ДН)*

- отек

- пролиферация интерстициальных фибробластов и миофибробластов

- раннее депонирование коллагена

- пролиферация альвеолоцитов

II порядка с попыткой трансформации в альвеолоциты I порядка



- **Стадия фиброза (начиная с 10-го дня)**
 - лимфоцитарная инфильтрация
 - организация матрикса коллагеном (высокий уровень проколлагена на ранней стадии ALI - признак плохого исхода)
 - формирование неоднородной структуры легкого (здоровые участки, фиброз, эмфизема)



Механизмы резолуции некардиогенного отека легких

- Активный транспорт Na^+ и Cl^- из просвета альвеол в интерстиций
- Пассивный транспорт воды ч/з трансцеллюлярные пр-ва и аквапорины альвеолоцитов I порядка
- Апоптоз нейтрофилов и избытка альвеолоцитов II порядка
- Элиминация растворимого и нерастворимого протеина (эндоцитоз, трансцитоз альвеолоцитами и фагоцитоз макрофагами)
- Клиренс фиброзного матрикса металлопротеазами (MMPs – matrix metalloproteases) и желатиназами



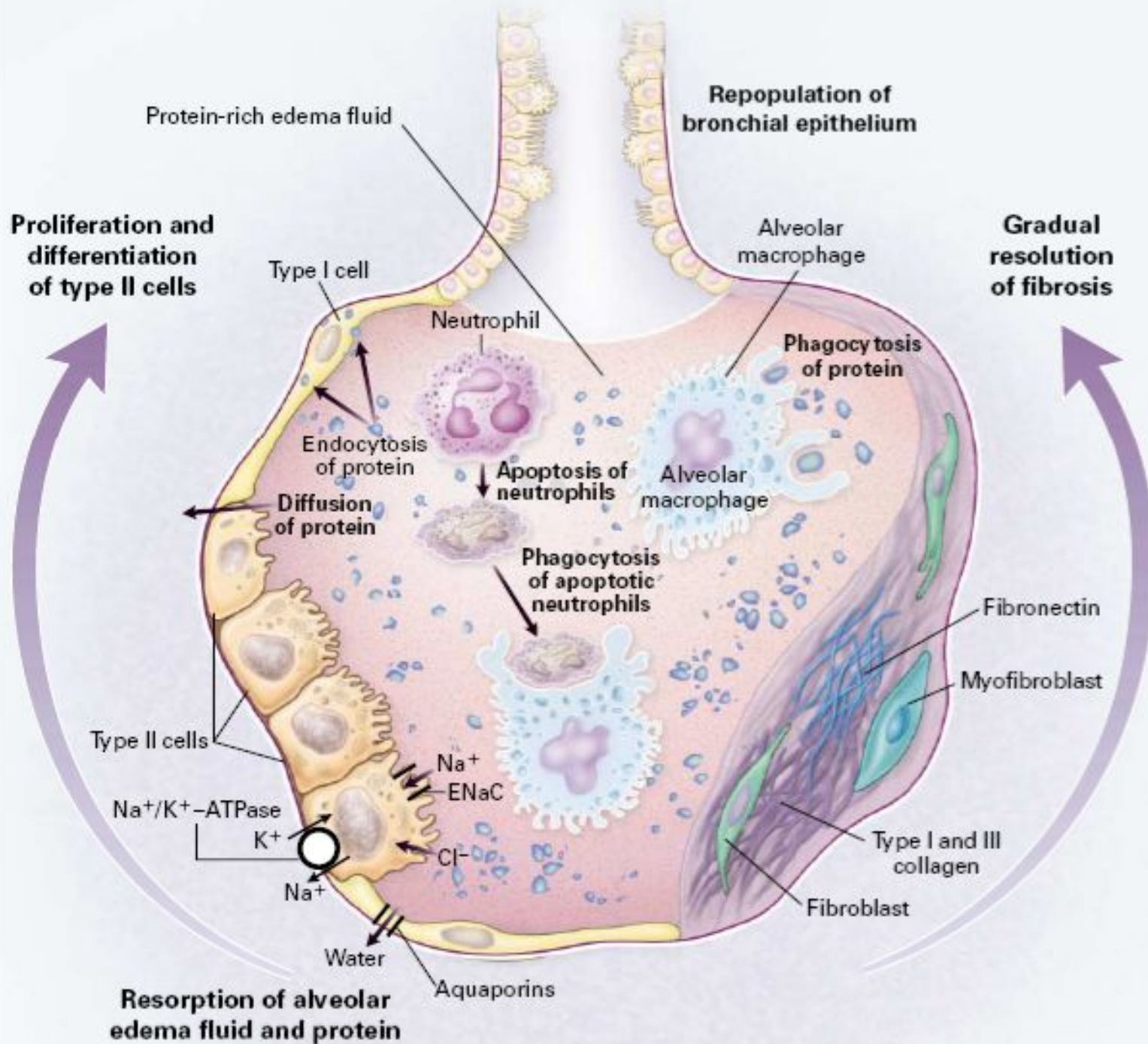
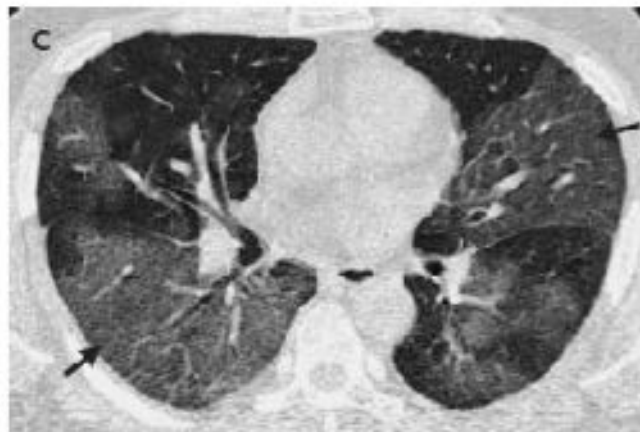
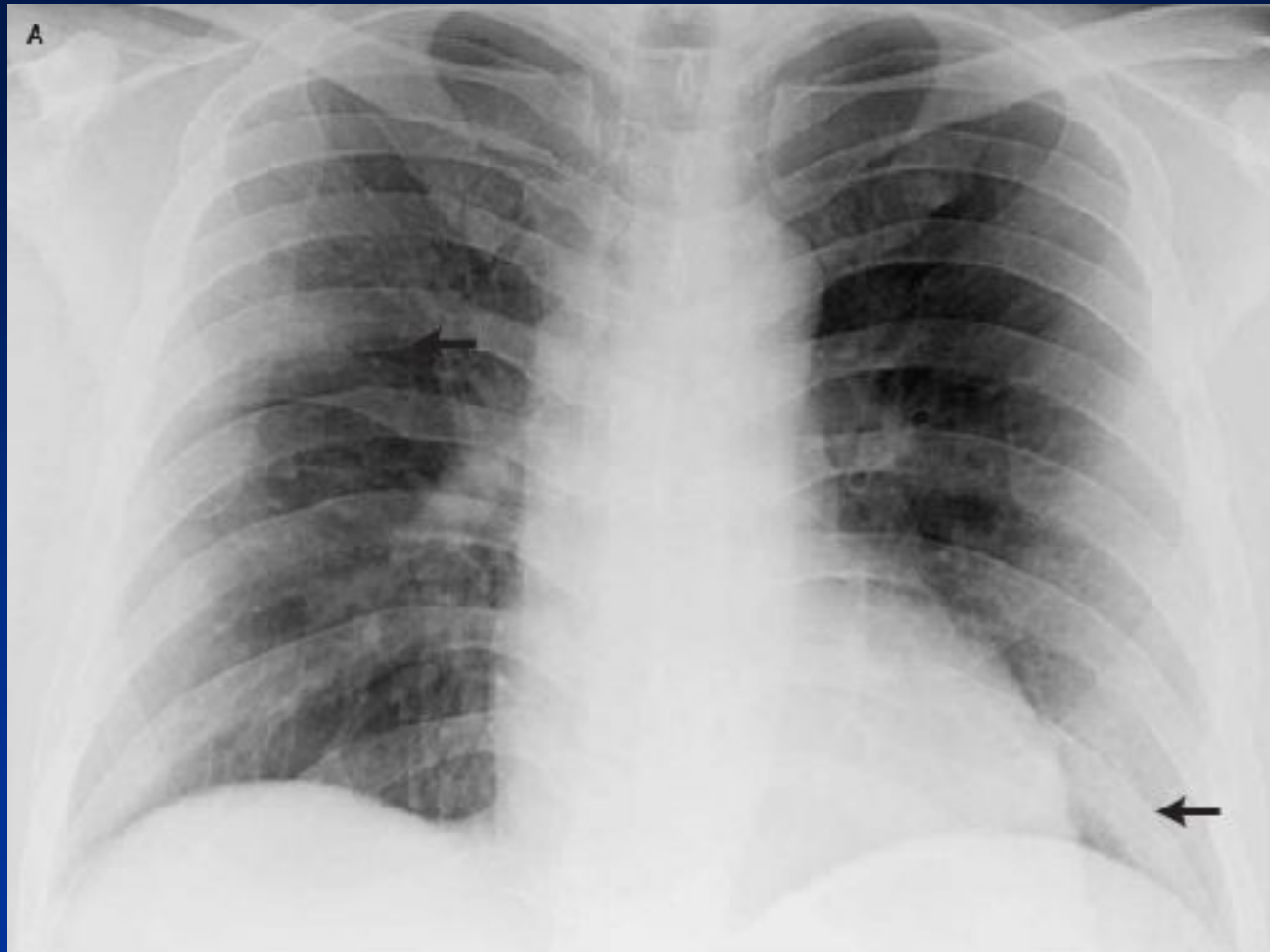


Table 5.2 Calculation of the lung injury score⁴

	Score
Chest radiograph	
No alveolar consolidation	0
Alveolar consolidation confined to 1 quadrant	1
Alveolar consolidation confined to 2 quadrants	2
Alveolar consolidation confined to 3 quadrants	3
Alveolar consolidation confined to 4 quadrants	4
Hypoxaemia score	
$P_{aO_2}/F_{iO_2} \geq 300$	0
P_{aO_2}/F_{iO_2} 225–299	1
P_{aO_2}/F_{iO_2} 175–224	2
P_{aO_2}/F_{iO_2} 100–174	3
$P_{aO_2}/F_{iO_2} < 100$	4
PEEP score (when mechanically ventilated)	
≤ 5 cm H ₂ O	0
6–8 cm H ₂ O	1
9–11 cm H ₂ O	2
12–14 cm H ₂ O	3
≥ 15 cm H ₂ O	4
Respiratory system compliance score (when available)	
≥ 80 ml/cm H ₂ O	0
60–79 ml/cm H ₂ O	1
40–59 ml/cm H ₂ O	2
20–39 ml/cm H ₂ O	3
≤ 19 ml/cm H ₂ O	4
The score is calculated by adding the sum of each component and dividing by the number of components used.	
No lung injury	0
Mild to moderate lung injury	0.1–2.5
Severe lung injury (ARDS)	>2.5



Лечение ARDS

Стратегия механической вентиляции

Показания к переводу на ИВЛ:

- ЧД ≥ 30 bpm
- Невозможность достижения $S_{paO_2} > 90\%$ при $FiO_2 > 0,6$ на протяжении нескольких часов
- Усталость дыхательной мускулатуры б-го



Evidence based medicine

Степени доказательности:

Grade A: Randomized controlled trial (RCT)

Grade B: Downgraded RCT or upgraded observational studies

Grade C: Well-done observational studies

Grade D: Case series or expert opinion

Класс рекомендаций

I класс – strong recommendations

II класс – weak recommendations



Рекомендации по проведению механической вентиляции

- Дыхательный объем 6 мл/кг (Grade 1B).
- Верхняя граница P_{plateau} - не > 30 см H_2O . В оценке P_{plateau} необходимо учитывать комплайнс грудной клетки (Grade 1C).
- Пермиссивная гиперкарпния (повышение $p\text{CO}_2$ выше преморбидного уровня) если требуется снижение P_{plateau} и V_t (Grade 1C).
- ◆ *Осторожность при заб-ях сердца (в связи с активацией СНС и вазоконстрикцией легочных артерий) и повышенном ВЧД.*
- ПДКВ во избежание чрезмерного коллапса альвеол во время выдоха (Grade 1C).

A**Conventional Ventilation**

Alveolar collapse

Alveolar overdistention

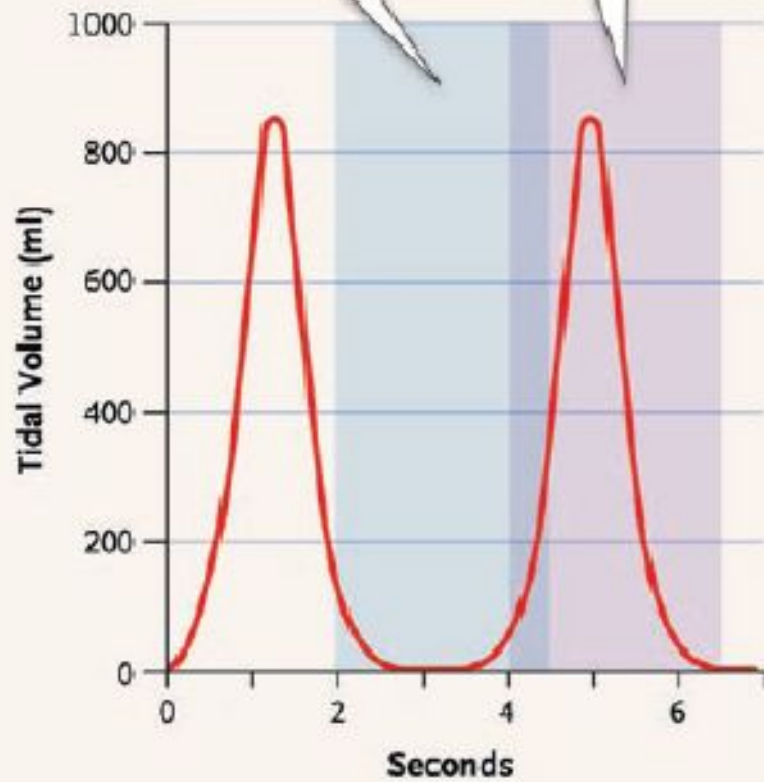
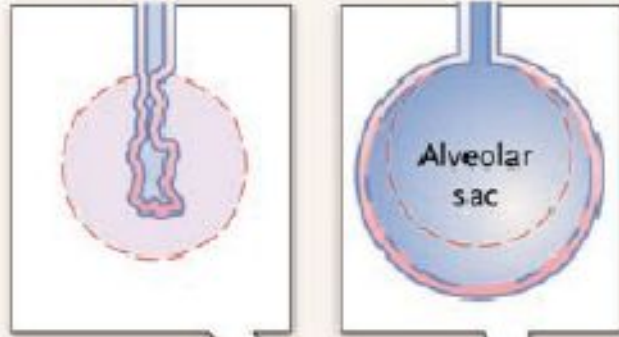
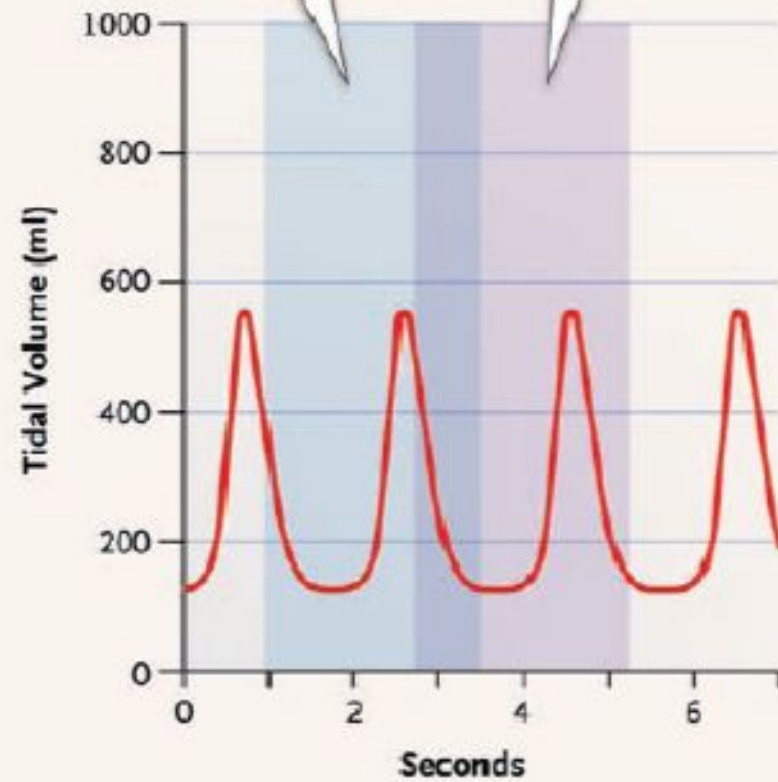
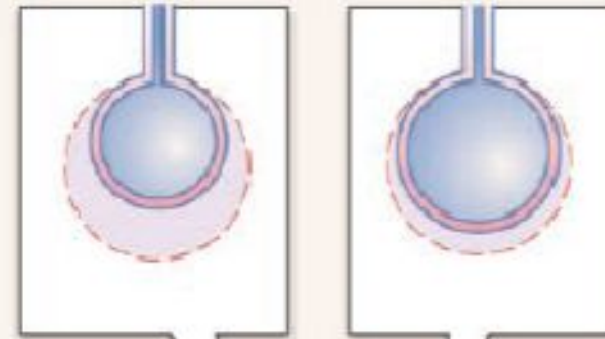
**B****Protective Ventilation**

Table 1. Settings for Positive End-Expiratory Pressure (PEEP), According to the Required Fraction of Inspired Oxygen (F_{iO_2}).*

F_{iO_2}	PEEP
0.3	5
0.4	5–8
0.5	8–10
0.6	10
0.7	10–14
0.8	14
0.9	14–18
1.0	18–24

TABLE 1. SUMMARY OF VENTILATOR PROCEDURES.*

VARIABLE	GROUP RECEIVING TRADITIONAL TIDAL VOLUMES	GROUP RECEIVING LOWER TIDAL VOLUMES
Ventilator mode	Volume assist-control	Volume assist-control
Initial tidal volume (ml/kg of predicted body weight)†	12	6
Plateau pressure (cm of water)	≤50	≤30
Ventilator rate setting needed to achieve a pH goal of 7.3 to 7.45 (breaths/min)	6–35	6–35
Ratio of the duration of inspiration to the duration of expiration	1:1–1:3	1:1–1:3
Oxygenation goal	PaO ₂ , 55–80 mm Hg, or SpO ₂ , 88–95%	PaO ₂ , 55–80 mm Hg, or SpO ₂ , 88–95%
Allowable combinations of FiO ₂ and PEEP (cm of water)‡	0.3 and 5	0.3 and 5
	0.4 and 5	0.4 and 5
	0.4 and 8	0.4 and 8
	0.5 and 8	0.5 and 8
	0.5 and 10	0.5 and 10
	0.6 and 10	0.6 and 10
	0.7 and 10	0.7 and 10
	0.7 and 12	0.7 and 12
	0.7 and 14	0.7 and 14
	0.8 and 14	0.8 and 14
	0.9 and 14	0.9 and 14
	0.9 and 16	0.9 and 16
	0.9 and 18	0.9 and 18
1.0 and 18	1.0 and 18	
1.0 and 20	1.0 and 20	
1.0 and 22	1.0 and 22	
1.0 and 24	1.0 and 24	
Weaning	By pressure support; required by protocol when FiO ₂ ≤0.4	By pressure support; required by protocol when FiO ₂ ≤0.4

TABLE 4. MAIN OUTCOME VARIABLES.*

VARIABLE	GROUP RECEIVING LOWER TIDAL VOLUMES	GROUP RECEIVING TRADITIONAL TIDAL VOLUMES	P VALUE
Death before discharge home and breathing without assistance (%)	31.0	39.8	0.007
Breathing without assistance by day 28 (%)	65.7	55.0	<0.001
No. of ventilator-free days, days 1 to 28	12±11	10±11	0.007
Barotrauma, days 1 to 28 (%)	10	11	0.43
No. of days without failure of nonpulmonary organs or systems, days 1 to 28	15±11	12±11	0.006

Table 9.2 Protective lung ventilation protocol from the ARDSNet study¹

Variable	Setting
Ventilator mode	Volume assist-control
Tidal volume (initial) (ml/kg)	6 (adjusted according to plateau pressure)
Plateau pressure (cm H ₂ O)	<30
Rate (breaths/min)	6–35
I:E ratio	1:1–1:3
Oxygenation target	
PaO ₂ (kPa)	7.3–10.7
SpO ₂ (%)	88–95
PEEP and FiO ₂	Set according to predetermined combinations (PEEP range 5–24 cm H ₂ O)

- ***Prone position*** у пациентов, “требующих” токсичные концентрации O₂ во вдыхаемой смеси или высокие цифры давления в конце вдоха (P_{plateau}) (**Grade 2C**).
- ***Подъем головного конца кровати*** (30 -45 гр.) с целью уменьшения риска аспирации и профилактики развития вентилятор-ассоциированной пневмонии (**Grade 1B**).



Перевод больного на спонтанную вентиляцию

- Больной в сознании, пробужден
- Гемодинамическая стабильность (отсутствие титрования вазопрессоров)
- Отсутствие потенциально серьезных состояний
- Низкие цифры требуемого PEEP и P_{plateau}
- Возможность дотации необходимого FiO₂ через лицевую маску или назальные канюли

- Рекомендуется отказаться от рутинного использования **катетера в ЛА** (Grade 1A).
- **Инфузионная терапия** – в минимальном объеме, достаточном для поддержания адекватного внутрисосудистого объема.



Кортикостероиды

RCT по эффективности и безопасности кортикостероидов в лечении **персистирующего ARDS** (после 14 дня заболевания)

- August 5, 1997, through November 17, 2003, at 25 hospitals of the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)



Цели исследования

- Смертность в течение 60 дней
- Количество дней ИВЛ (относительно контрольной группы)
- Количество дней органной недостаточности (относительно контрольной группы)
- Биохимические маркеры воспаления и фибропролиферации
- Инфекционные осложнения

Результаты исследования

- Начало введения метилпреднизолона со 2-й недели возникновения ARDS ассоциировано со значительным повышением летальности на 60 и 180-й дни по сравнению с плацебо группой
- Терапия метилпреднизолоном снижает число дней ИВЛ, продолжительности нахождения в ICU и периода нахождения б-го в шоке.
- Терапия метилпреднизолоном не повышает частоты инфекционных осложнений



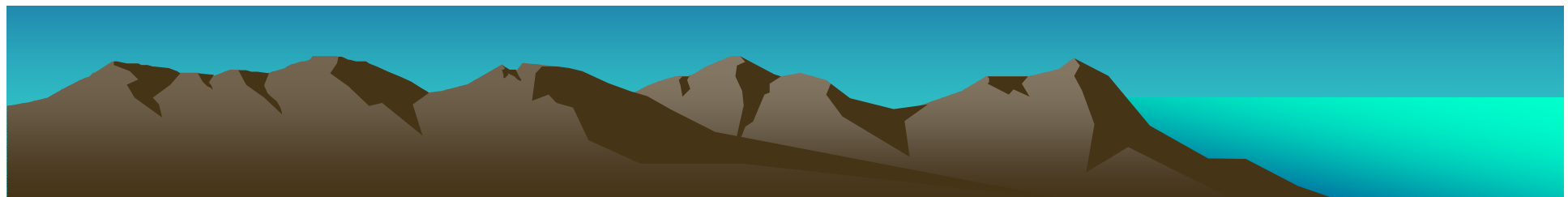
RCT по эффективности метилпреднизолона в лечении **раннего тяжелого ARDS**

- ICUs в пяти клиниках г.Мэмфис (USA)
- **Цели:**
 - оценка снижения на 1 балл LIS
 - успешная экстубация до 7-го дня заболевания

Результаты исследования

Table 2—Outcome Measures on Study Day 7*

Variables	Methylprednisolone (n = 63)	Placebo (n = 28)	Relative Risk (95% Confidence Interval) [n = 91]	P [†]
Intubated or with \geq 1-point reduction in LIS	44 (69.8)	10 (35.7)	1.96 (1.16–3.30)	< .001
Patients breathing without assistance	34 (54.0)	7 (25.0)	2.16 (1.09–4.26)	< .001
IS [‡] (mean \pm SE)	2.14 \pm 0.12	2.68 \pm 0.14		< .001
aO ₂ /FIO ₂ ratio in ventilated patients (mean \pm SE)	256 \pm 19	179 \pm 21		< .001
EEP, cm H ₂ O	10.1 \pm 4.6	12.9 \pm 5.3		< .001
Mechanical ventilation-free days [‡]	2.2 \pm 2.1	1.1 \pm 1.9		< .001
MODS score ^{†§}	0.90 \pm 1.1	1.9 \pm 1.4		< .001
Patients with MODS score > 1	33 (54.1)	23 (85.2)	0.64 (0.48–0.84)	< .001
C-reactive protein level, mg/dL	2.9 \pm 4.1	13.1 \pm 6.8		< .001
Cortisol level, μ g/dL	5.7 \pm 2.1	18.0 \pm 1.6		< .001
Patients with new infection	10 (15.9)	8 (28.6)	0.56 (0.25–1.26)	< .001
Patients with ventilator-associated pneumonia	4 (6.4)	6 (21.4)	0.30 (0.09–0.97)	< .001
Survivors	56 (88.9)	22 (78.6)	1.13 (0.92–1.40)	< .001
Patients with unresolving ARDS treated with open-label methylprednisolone at 2 mg/kg/d [¶]	5 (7.9)	10 (35.7)	0.22 (0.08–0.59)	< .001



Результаты исследования

Table 3—Duration of Mechanical Ventilation and Length of Stay; ICU and Hospital Mortality*

Variables	Methylprednisolone (n = 65)	Placebo (n = 28)	Relative Risk (95% Confidence Interval) [n = 91]	p Value
Duration of mechanical ventilation, d†	5 (3–8)	9.5 (6–19.5)		0.002
Mechanical ventilation-free days to day 28‡	16.5 ± 10.1	8.7 ± 10.2		0.001
Length of ICU stay, d	7 (6–12)	14.5 (7–20.5)		0.007
Survivors of ICU admission	50 (79.4)	16 (57.4)	1.39 (0.98–1.96)	0.03
Length of hospital stay	13.0 (8–21)	20.5 (10.5–40.5)		0.09
Survivors of hospital admission	48 (76.2)	16 (57.1)	1.33 (0.94–1.89)	0.07

- Снижение продолжительности ИВЛ (p=0,002)
- Снижение продолжительности нахождения в ICU (p=0,007)
- Снижение смертности в ICU (0,03)

Протокол введения метилпреднизолона при тяжелом раннем ARDS

- Загрузочная доза 1 мг/кг
- Последующая инфузия 1 мг/кг/сутки (с 1-го по 14-й день)
- Далее 0,5 мг/кг/сутки (с 15-го по 21-й день)
- 0,25 мг/кг/сутки (с 22-го по 25-й день)
- 0,125 мг/кг/сутки (с 26-го по 28-й день)

Неразрешающийся ARDS

- На 7 – 9 день терапии проводится оценка LIS. В случае отсутствия положительного эффекта – перевод пациента в группу “**неразрешающегося ARDS**” с назначением пролонгированного введения метилпреднизолона в дозе 2 мг/кг/сутки

Неразрешающийся ARDS

Титрование 2 мг/кг/сутки (с 1-го по 14-й день)

- Далее 1,0 мг/кг/сутки (с 15-го по 21-й день)
- 0,5 мг/кг/сутки (с 22-го по 28-й день)
- 0,25 мг/кг/сутки (с 29-го по 30-й день)
- 0,125 мг/кг/сутки (с 31-го по 32-й день)

Дополнительные опции

- Активированный протеин С (ARDS как компонент тяжелого сепсиса)
- В – адреномиметики. Предполагается, что они способствуют альвеолярному клиренсу жидкости посредством улучшения реоксигенации альвеолярного эпителия. Также предполагается, что они ингибируют эндотоксининдуцированное высвобождение провоспалительных цитокинов и эндотоксининдуцированную коагуляцию и провоспалительную активность нейтрофилов.
- В настоящее время проводится крупное mRCT по влиянию **альбутерола** на продолжительность ИВЛ при

ALI/ARDS/

Дополнительные опции

- Сурфактанттерапия. Первое mRCT было в 1996.

725 взрослых пациентов с ALI/ARDS ($P_{aO_2}/F_{IO_2} < 250$) получали на фоне непрямого легочного повреждения получали **экзосурф** в виде аэрозоля, доставляемого в инспираторное колено контура ИВЛ. В основной группе и плацебо не было различий в альвеоло-артериальной разнице по кислороду, P_{aO_2}/F_{IO_2} , летальности и 30-дневной выживаемости.