


e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

Acute respiratory distress syndrome: origin, pathophysiology, diagnostics and management possibilities

Paulius Ješkevičius¹, Greta Venckutė¹, Raimondas Kiltinavičius¹

¹ *Faculty of Medicine, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania*

Abstract

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) has been identified more than 40 years ago, nevertheless it remains one of the most obscure pathologies with minimal management possibilities. Death rate from this cunning syndrome is around 40 percent. Because of its sophisticated pathogenesis and aggressive course, means of management remains very limited. We live in a time when talking about this syndrome is crucial, we all know that new strain of coronavirus does not miss a chance to augment the incidence of ARDS. If one wants to prevent it from progressing, every clinician has to have the ability to identify ARDS signs, to know well the existing treatment possibilities and their specifics and to apply them according to guidelines, or if the circumstances does not allow it at least divert the patient to a proper specialist without delays. This is only achievable if one has a strong knowledge about the etiology, pathogenesis, pathophysiology, principles of diagnostics and means of treatment of ARDS. It is also very important to search for new management possibilities either pharmacological or non – pharmacological, that could employ an efficacious treatment or prevention for this pathology. Today many new pharmacological agents are being tried, many of them show positive results. It is likely that in the near future we will have more help possibilities treating people with ARDS.

Keywords: ARDS; PEEP; oxygenotherapy; acute; respiratory; distress; syndrome;

Ūminis respiracinio distreso sindromas: kilmė, patofiziologija, diagnostika ir valdymo galimybės

Paulius Ješkevičius¹, Greta Venckutė¹, Raimondas Kiltinavičius¹

¹ Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Medicinos fakultetas, Kaunas

Santrauka

Nepaisant to, kad ūminio respiracinio distreso sindromas (ŪRDS) yra identifikuotas jau prieš daugiau nei 40 metų, jis išlieka viena labiausiai neišaiškintų patologijų, su minimaliomis pagalbos galimybėmis. Mirštamumas nuo šio klatingo sindromo siekia iki 40 proc. Dėl savo painios ir sudėtingos patogenezės ir agresyvios eigos, gydymo galimybės išlieka labai ribotos. Dabar gyvename tokiu metu, kada kalbėti apie šį sindromą yra itin svarbu, visgi nauja koronaviruso atmaina nepraleidžia progos didinti ŪRDS atvejų skaičių. Norint užkirsti kelią jo progresavimui, kiekvienos srities klinicistas privalo mokėti laiku identifikuoti respiracinio distreso požymius, išmanyti egzistuojančių metodų specifikas ir jas taikyti pagal rekomendacijas arba jei to neleidžia aplinkybės bent jau neatidėliojant nusiųsti pacientą teisingam specialistui. Tą galima pasiekti tik pilnai išmanant šio sindromo kilmę, patogenezę, patofiziologiją, diagnostikos principus ir gydymo metodus bei jų taikymo principus. Taip pat yra be galo svarbu ieškoti naujų tiek nemedikamentinių, tiek medikamentinių priemonių, galinčių efektyviai gydyti ar užkirsti kelią šio sindromo išsivystymui. Dabar yra intensyviai tyrinėjamos įvairios farmakologinės priemonės ŪRDS gydymui. Dauguma jų rodo geras perspektyvas. Tikėtina, kad netolimoje ateityje turėsime daugiau pagalbos galimybių pacientams su šia patologija.

Raktiniai žodžiai: ūminis respiracinio distreso sindromas; ŪRDS; oksigenoterapija; PEEP;

Įvadas

Klinikinis ūminio respiracinio distreso sindromo (toliau ŪRDS) vaizdas gali būti labai nespecifiškas ir pasireikšti kaip daugelis kitų ligų. Klinikistui šios patologijos įtarimas turėtų kilti, jeigu pacientui pasireiškia progresuojantis kvėpavimo funkcijos nepakankamumas, didelių oksigenoterapijos dozių poreikis ir naujai atsiradę difuziniai plaučių infiltratai rentgenogramoje [1]. Pats ŪRDS kliniškai yra apibrėžiamas kaip destruktinis uždegimasis procesas plaučiuose, kuris sąlygoja nehidrostatinę edemą dėl baltymingo skysčio kaupimosi tarpplaušteliniame tarpe ir alveolėse.

Pirmaeilės šio sindromo pasėkmės: išreikšta hipoksemija, plaučių tamprumo sumažėjimas, padidėjęs intrapulmoninis nuosrūvis ir negyvas tarpas [2].

Etiologija

ŪRDS esmė yra difuzinis alveolių pažeidimas ir jo sąlygotas padidėjęs kraujagyslių pralaidumas baltymingai plazmai ir kraujo forminiams elementams. Šiuos pakitimus gali sukelti daug įvairių priežasčių. Klasifikuojant šį sindromą pagal etiologiją yra išskiriamos dvi grupės: pulmoninis ir ekstrapulmoninis ŪRDS. Kiekvieną iš jų sukeliančios būklės nurodytos lentelėje nr. 1.

Pulmoninį ir ekstrapulmoninį ŪRDS sukeliančios būklės (lentelė nr. 1)

Pulmoninis ŪRDS	Ekstrapulmoninis ŪRDS
Pneumonija (įvairios etiologijos)	Ne plautinės kilmės sepsis
Aspiracija	Kraujo perpylimai
Toksinių aerozolių įkvėpimas	Trauma
Rūkymas	Pankreatitas
Netausojantis ventiliacinis režimas taikant DPV	Vaistų sąveika
Plaučio sumušimas/trauma	Nudegimai
Krūtinės operacijos metu sukelti pažeidimai	Dirbtinė širdies ir plaučių kraujotaka
Skendimas (vandens aspiracija)	Ne kardiogeninis šokas
Plaučių kraujagyslių vaskulitas	
Embolija riebalais	

Nors priežasčių yra daug, jų skaičiuojama iki 60-ties, tačiau dažniausiai ŪRDS sukelia pneumonija (apie 40 proc. atvejų), antroji vieta tenka sepsiui (32 proc.), o trečioje vietoje lieka aspiracija (9 proc.) [3; 4]. Taip pat yra nustatytos tam tikros pacientų grupės, kurioms yra arba didesnė arba mažesnė rizika ŪRDS išsivystyti. Tokių būklių, kaip nutukimas arba cukrinis diabetas, fone šis sindromas yra sutinkamas rečiau, tačiau dėl per mažai žinomos patofiziologijos, liečiančios abu šiuos sutrikimus, pilnai nėra aišku, kodėl būtent taip yra. Manoma, kad sergant cukriniu diabetu, dėl sutrikusios imuninės sistemos veiklos, nepasireiškia toks stiprus imuninis atsakas, galintis stipriai pažeisti plaučių audinį. Dėl tos pačios priežasties, žmonės, kurie piktnaudžiauja alkoholiu, taip pat rečiau patiria ŪRDS. Dažnesni ŪRDS atvejai pastebėti senyvų, ne kaukazičių rasės, daugiau ekspozicijos ozonu turėjusių asmenų grupėse [5 – 10].

Patofiziologija.

Kaip jau minėta, esant šiam sutrikimui difuziškai pažeidžiamos alveolės. Jos gali būti pažeidžiamos dviem keliais: tiesiogiai, kuomet yra pažeidžiamas alveolių epitelis arba netiesiogiai, kuomet dėl sisteminio uždegimo yra pažeidžiamas plaučių kraujagyslių endotelis. Galimas ir mišrus pakenkimo variantas [11]. Kuomet yra sisteminis uždegimas, kraujyje yra aktyvuojama prouždegiminių citokinų kaskada, tai lemia neutrofilų skaičiaus padidėjimą plaučių kapiliaruose. Neutrofilai išskiria toksiškus mediatorius, proteazes, laisvus deguonies radikalus. Šios prouždegiminės medžiagos ir fermentai pažeidžia, ardo kraujagyslių endotelį, vėliau ir alveolių epitelį [12]. Dėl atsiradusių

kraujagyslių endotelio defektų, plazma su joje esančiais baltymais gali laisvai judėti į plaučių intersticiumą. Kadangi kraujo plazma praranda baltymus, mažėja jos onkotinis slėgis ir vanduo esantis plazmoje juda paskui baltymus į plaučių audinį. Fiziologiškai, nedidelė filtruotos plazmos dalis, kuri cirkuliuoja tarplasteliniame skystyje ir ant pneumocitų yra grąžinama atgal į kraujotaką limfagyslių pagalba. Deja, esant tokio masto skysčio judėjimui, pažeidimo fone, limfotaka greitai sutrinka ir ištinka plaučių edema [13].

Kuomet alveolių pažeidimas yra tiesioginis, suardomą pneumocitai ir alveolės prisipildo kraujingo, baltymais gausaus skysčio ir ląstelių bei neląstelių komponentų nuosėdomis. Šie pakitimai iššaukia surfaktanto praradimą ir alveolių subliuškimą, o tai savo ruožtu lemia dujų apykaitos tarp oro ir kraujo sutrikimą, plaučių tamprumo sumažėjimą. Dėl dujų apykaitos sutrikimo vystosi ir gilėja hipoksemija [14].

ŪRDS yra skirstomas 3 stadijas: ūmi (eksudacinė), poūmė (proliferacijos) ir lėtinė (fibrozė) [15].

Ūmios fazės metu (ji trunka apie 6 paras) randasi tarplastelinio tarpo arba alveolinė plaučių edema, uždegiminės ląstelės ir raudonieji kraujo kūneliai taip pat patenka į alveoles. Tiek endotelis, tiek epitelis yra pažeisti, alveolėse formuojasi hialininės membranos.

Poūmės fazės metu (trukmė: 1 – 2 savaitės) rezorbuojasi edema, prasideda 2 tipo pneumocitų, fibroblastų ir makrofagų proliferacija, visos šios ląstelės dalyvauja plaučių audinio atstatyme. Prasideda ir naujo matrikso atsivertimas, kuriasi nauji, patvarūs ryšiai tarp 1-

o tipo pneumocitų. Baltymų kanalai dalyvauja šalinant skystį per limfagysles į kraujotaką. 2-o tipo pneumocitai pradeda gaminti surfaktantą, mažėja alveolių subliuškimas. Daliai pacientų viskas baigiasi šia stadija, yra atsatomas normalus plaučių audinys, tačiau kita dalis pacientų pereina ir per 3-ią stadiją.

Lėtinės fazės metu (po 14 dienų) pašalinami neutrofilai, alveolėse gausu mononuklearų ir makrofagų, yra išreikšta fibrozė, taisomi likę alveolinio epitelio defektai [1; 2].

Pulmoninio ir ekstrapulmoninio ŪRDS metu plaučiai yra pažeidžiami skirtingai. Pulmoninio ŪRDS metu yra labiau išreikštas alveolių subliuškimas (kolapsas), fibrininio eksudato atsidėjimas ir pati edema yra didesnė, lyginant su ekstrapulmoniniu ŪRDS. Plautiniam ŪRDS taip pat būdingas didesnis ekstraląstelinio matrikso remodeliavimas, dėl didesnio kolageninių skaidulų atsidėjimo. Taip pat didesnis mirtingumas ir dauginio organų nepakankamumo dažnis [16; 17].

Diagnostika

Norint diagnozuoti ŪRDS reikia vadovautis diagnostiniais kriterijais [18]:

1. Turi būti staigi susirgimo pradžia
2. Radiologiškai turi būti verifikuoti abiejų plaučių dauginiai infiltratai, kurie nebūtų nulemti kardiogeninės patologijos.
3. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ santykis arterinio kraujo dujų tyrime turi būti mažesnis nei 300 mmHg:

- Jeigu $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ santykis yra tarp 200 ir 300 mmHg diagnozuojamas lengvas ŪRDS
- Jeigu $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ santykis yra tarp 100 ir 200 mmHg diagnozuojamas vidutinio sunkumo ŪRDS
- Jeigu $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ santykis yra <100 mmHg diagnozuojamas sunkus ŪRDS.

Papildomai gali tekti atlikti krūtinės łaštos kompiuterinę tomografiją, ypač jei sunku diferencijuoti tarp kitų sutrikimų, pvz.: įtariant pneumotoraksą, pleuros efuziją, tarpuplaučio limfadenopatiją, barotraumą.

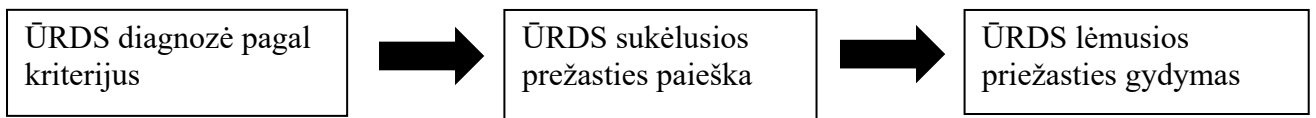
Būtina atmesti dėl širdies patologijos kilusią plaučių edemą. Reikia vertinti kairiojo skilvelio funkciją dėl galimo jo nepakankamumo. Tą galima pasiekti atliekant paprasčiausią echokardiografiją, įvertinant sistolinę ar diastolinę disfunkciją, netiesiogiai matuojant spaudimą plaučių kamiene. Jei echokardiografija esti neinformatyvi, galima svarstyti invazyvius tyrimus, pavyzdžiui atlikti plaučių arterijos kateterizaciją ir tiesiogiai matuoti spaudimą joje. Aišku, ši intervencija neapseina be komplikacijų, todėl turėtų būti naudojama tik kaip paskutinio pasirinkimo tyrimas.

Taip pat tikslinga paimti bronchų sekretą mikrobiologiniam tyrimui ir antibiotikogramos nustatymui, jeigu kyla įtarimas, kad ŪRDS sukėlė pneumonija.

Labai svarbu yra įvertinti kitų vidaus organų funkciją, nes žinoma, kad pacientai, kuriems diagnozuotas ŪRDS, dažnai patiria dauginį organų nepakankamumą. Būtina įvertinti inkstų, kepenų, hemopoetinės sistemos funkcijas. Todėl rutiniškai turėtų būti atliekami tokie tyrimai, kaip bendras kraujo vaizdas, leukograma, serumo kreatinino, šlapalo, elektrolitų (K; Na; Mg; jonizuotas kalcis), albumino, bilirubino, ALT, AST koncentracija, gliukozės kiekis kraujyje, krešėjimo tyrimai. Tikslinga ištirti laktatus, troponiną, širdies fermentus, CK – MB, jeigu pasireiškia šiuos tyrimus indikuojanti klinika [19].

Gydymas

Organizuojant ŪRDS gydymą reikia atsižvelgti į keletą kertinių dalykų. Vertinti ventilacijos parametrų ir kitų terapijai skiriamų priemonių efektyvumą ir saugumą reikia bent kas 24 valandas. Kintant būklėj laike, tikėtina, kad ŪRDS sunkumo lygis taip pat kis, todėl gali reikėti modifikuoti ventilacijos parametrus bei rinktis kitas priemones užtikrinant efektyvų ir saugų gydymą. ŪRDS gydymas vyksta pakopomis [20]:



ŪRDS specifinis gydymas		
Lengva forma	Vidutinio sunkumo forma	Sunki forma
(PaO ₂ /FiO ₂ tarp 200 ir 300 mmHg su PEEP >5 cm/H ₂ O)	(PaO ₂ /FiO ₂ tarp 100 ir 200 mmHg su PEEP >5 cm/H ₂ O)	(PaO ₂ /FiO ₂ <100 mmHg su PEEP >5 cm/H ₂ O)
Vengti teigiamo skysčių balanso.		
Mažo įkvepiamo tūrio ventilacija (≤6 ml/kg idealios kūno masės, Plato slėgis <30 cm/H ₂ O)		
Didesnio slėgio PEEP		
Kniūbščios padėties taikymas ≥12 valandų per parą		
Neuroraumeninė blokada		
		Svarstyti apie nukreipimą į ECMO centrą
ŪRDS nespecifinis būklės palaikymas		
Ankstyva paciento rehabilitacija, mobilizacija		
Jei įmanoma skirti enterinę mitybą, svarstyti nazogastrinius zondus, prokinetikus, jeigu tai neįmanoma skirti parenterinę mitybą		
Vengti kraujo komponentų perpylimo, nebent tai yra absoliučiai reikalinga		
Taikyti adekvačią sedaciją		

Pacientui patvirtinus ŪRDS nedelsiant pradedama oksigenoterapija. Eant lengvai formai galima gydymą pradėti nuo neinvazinių deguonies tiekimo priemonių, tokių kaip didelės tėkmės nosinių kaniulių, neinvazinės teigiamo slėgio ventiliacijos. Tačiau dideliai daliai pacientų ŪRDS diagnozuojamas sunkus ar bent jau vidutinio sunkumo lygmuo. Jeigu pacientui per 2 – 6 valandas nuo neinvazinės oksigenoterapijos skyrimo būklė negerėja, arba diagnozuojamas vidutinis arba sunkus ŪRDS lygmuo, reikia taikyti ankstyvą intubaciją ir dirbtinę plaučių ventiliaciją.

Pajungus dirbtinę plaučių ventiliaciją nustatomas režimas. Nustatomas vienkartinis kvėpavimo tūris 4 – 6 ml/kg idealios kūno masės. Toliau reikia parinkti kvėpavimo dažnį, reikalingą pasiekti minutinę ventiliaciją, kurios tipinis intervalas yra 6 – 8 l/min. Reikia vengti per didelio kvėpavimo dažnio (t.y. >35 k/min), paprastai skiriamas 14 – 16 k/min režimas. Tikslingai parenkamas PEEP dydis, atitinkantis 5 cm/H₂O. Galiausiai nustatoma įkvepiamo deguonies frakcinė sudėtis, kuri atitinka 100 proc.

Toliau parametrai yra modifikuojami pagal individualius pacientų rodmenis. Rekomenduotina PEEP ir FiO₂ koreguoti siekiant palaikyti SpO₂ tarp 88 ir 95 proc., o deguonies parcialinį slėgį 55 – 80 mmHg riboje. Didesnį PEEP taikyti galima tik tuomet kai jį didinant gerėja oksigenacija, netrikdoma hemodinamika ir plaučių tamprumas bei paslankumas nėra reikšmingai sumažėję. Atkreipti dėmesį reiktų ir į tai, kad taikant didesnį nei 10 cm/H₂O PEEP, būtina pacientą intensyviai stebėti dėl galimos barotraumos išsivystymo.

Plato slėgį rekomenduojama laikyti ne didesnį nei 30 cm/H₂O. Šis parametras yra

vertinamas kas 4 valandas ir praėjus 5 minutėms po kiekvieno vienkartinio kvėpavimo tūrio (VKT) ar PEEP keitimo. Plato slėgiui esant daugiau nei 30 cm/H₂O ir vienkartiniam kvėpavimo tūriui 6 ml/kg, reikia mažinti pastarąjį po 1 ml/kg idealios kūno masės, kol plato pasieks ≤30 cm/H₂O arba VKT pasieks 4 ml/kg. Jei Plato slėgis < 30 cm/H₂O, kai PaO₂/FiO₂ < 200 mmHg naudojami didesni PEEP dydžiai (dažniausiai didesni nei 10 cm/H₂O), žinoma jei tai teigiamai veikia oksigenaciją. Tokiu atveju, kai PaO₂/FiO₂ < 150 cm/H₂O, pacientams taikoma kniūbščia padėtis (ne mažiau nei 16 val./d), miorelaksantai. PaO₂/FiO₂ santykiui kritus žemiau 80 mmHg reikia spręsti dėl veno-veninės ekstrakorporinės membraninės oksigenacijos skyrimo, jei nėra teigiamo atsako į visas išvardintas alternatyvas. Natūralu, kad viso gydymo metu, nesvarbu kurios stadijos diagnozuotas ŪRDS būtina vengti teigiamo skysčių balanso, nes tai yra susiję su didesniu komplikacijų išsivystymo dažniu ir mirtingumu [21].

Klinikinių tyrimų stadijoje esančios ŪRDS valdymo galimybės

Kolkas jokio specifinio gydymo šiam sindromui be tausojančios dirbtinės ventiliacijos ir teigiamo skysčių balanso vengimo nėra. Tačiau intensyviai ieškoma naujų metodų, o ypač farmakologinių priemonių šios problemos sprendimui. Vienintelė farmakologinė priemonė naudojama šią dieną ŪRDS gydyme yra miorelaksantai [22].

Nors plaučius tausojančią ir efektyvią ventiliaciją daugumai pacientų galima pasiekti be miorelaksantų, svarstoma, jog visgi jie gali būti naudingi gydant ŪRDS. Tikima, kad užblokavus raumenis ir užslopinus spontanią kvėpavimą

gerėja ventilacijos sinchroniškumas, mažėja kvėpavimo takų pasipriešinimas, krūtinės sienos paslankumas. Tai leidžia parinkti tokį ventilacijos režimą (mažesnis slėgis, įkvepiamas tūris), kuris sumažintų ventilacijos sukkelto plaučių pažeidimo tikimybę [22; 23].

Kadangi vienas pagrindinių ŪRDS komponentų yra plaučių edema, kuri labai pablogina dujų mainus tarp oro ir kraujo ir sukelia kvėpavimo funkcijos nepakankamumą, yra tyrinėjama ir β – adrenoreceptorių agonistų nauda. Manoma, kad šie preparatai greitina alveolėse susikaupusio skysčio klirensą, taip pat apsaugo ląsteles nuo tolimesnio pažeidimo, didina išskiriamo surfaktanto kiekį ir mažina endotelio pralaidumą. Tačiau jų naudojimą riboja jų poveikis širdžiai, sukiantis tachiaritmijas ir širdies išemiją kai kuriems pacientams, o tai yra susiję su prastesnėmis išėtimis [24].

Neutrofilų elastazė yra serininė proteazė randama neutrofilų granulėse, turinti antimikrobinę savybę, gebanti modifikuoti audinių atsistatymo ir uždegimo mechanizmus. Dideli šio fermento kiekiai geba ardyti endotelio pamatinę membraną, o tai yra viena iš pagrindinių plaučių pažeidimo grandžių. Tikima, kad užblokavus šį fermentą, galima efektyviai stabdyti progresuojantį plaučių pažeidimą. Tačiau preparatai, kuriais pasiekiamas efektyvus neutrofilų elastazės blokavimas, yra susiję su išaugusiu vėlyvos mirties dažniu (t.y. po 180 dienų) [25].

Žinant, kad vienas iš ŪRDS komponentų yra audringas imuninis atsakas, tyrinėjama kortikosteroidų nauda. Dėl jų priešuždegiminio poveikio, tikima, kad jie gali mažinti pažeidimo mastą. Tyrinėta buvo didelių smūginė dozių ir mažų pralanguotų dozių poveikis. Smūginės dozės nerodė teigiamo efekto, tačiau keletose tyrimų atsispindėjo

teigiamas mažų pralanguotų dozių poveikis: pažeidimo mastas buvo sumažintas 7 gydymo dieną. Dauguma tyrimų su kortikosteroidais buvo atlikti gana seniai, kuomet nebuvo įvaldyta plaučius tausojanti ventilacija, todėl tikėtina, kad dabar atlikus tokį tyrimą rezultatai skirtingi [26].

Dažnai apie statinus pagalvojama tik kaip apie cholesterolį mažinančius preparatus. Yra ištirta, kad statinai turi ir priešuždegiminių bei endotelio funkcionavimą modifikuojančių savybių. Tikėtina, kad jie galėtų būti naudingi ŪRDS gydyme, nes turi labai mažai nepageidaujamų reakcijų. Tačiau reikia daugiau klinikinių studijų jų efektyvumo ir saugumo užtikrinimui [27].

Klestint uždegimo procesui ŪRDS metu, atsideda fibrinas tiek intra- tiek ekstravazaliai, kas sutrikdo oksigenaciją. Atlikta keletas tyrimų, kuriais įrodyta, kad heparinas mažina fibrino atsidedimą, tiek naudojant jį intraveniškai, tiek nebulizavus ir inhaliavus. Nors ir esti veiksmingas, vaistui trūksta studijų dėl ilgalaikių išėčių [28].

ŪRDS metu aktyvuojami trombocitai, jie sekvestruojasi plaučiuose, suformuodami mikrotrombus ir pritraukdami daugiau uždegiminių ląstelių į pažeistą audinį. Antiagregacinis aspirino poveikis galėtų būti naudingas mažinant uždegimą. Pastebėta, kad pacientams, kurie prieš patenkant į ligoninę vartojo aspiriną ŪRDS išsivystė rečiau. Deja šio vaisto verifikavimui ir panaudojimui ŪRDS gydyme dar trūksta klinikinių studijų [29].

Augimo faktorių terapija taip pat gali būti naudinga pažeisto plaučių audinio atsistatymo procesui. Yra nustatyta, kad keratinocitų augimo faktorius, sekretuojamas fibroblastų, efektyviai regeneruoja pažeistą

plaučių audinį. Jis didina alveolėse esančių ląstelių proliferaciją, ypač 2 tipo pneumocitų. Taip pat šis augimo faktorius pasižymi endotelio pralaidumą mažinančiu poveikiu, gerina alveolėse susikaupusio skysčio klirenšą. Rezultatai yra daug žadantys, todėl ši sritis yra intensyviai tyrinėjama [30].

Yra testuojama daug įvairių farmakologinių alternatyvų ŪRDS gydymui. Viena iš jų – vitamino D poveikis, skiriant jį intratrachealiai. Ikiklinikiniuose tyrimuose pastebėta, kad toks jo skyrimas mažina neutrofilų migraciją į plaučius. Interferonas - β in vitro ir laboratoriniuose gyvūnuose parodė savo gebą mažinti kraujagyslių pralaidumą, sutvirtindamas endotelio barjerinę funkciją. Išsamiau yra tiriami tokie preparatai kaip kraujagyslių augimo faktorius, azoto oksidas, prostaciklinai, surfaktantas, tačiau kolkas jų poveikis nėra pilnai išaiškintas [26].

Literatūros šaltiniai

1. Virani A, Ma K, Leap J, Dumont T, Hertel J, Singh A, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome Definition, Causes, and Pathophysiology. *Critical Care Nursing Quarterly*. 2019;42(4):344–8.
2. Rezoagli E, Fumagalli R, Bellani G. Definition and epidemiology of acute respiratory distress syndrome. *Annals of Translational Medicine*. 2017;5(14):282–.
3. Cochi SE, Kempker JA, Annangi S, et al. Mortality Trends of Acute Respiratory Distress Syndrome in the United States from 1999 to 2013. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:1742-51.
4. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA* 2016;315:788-800.
5. Zhi G, Xin W, Ying W, et al. "Obesity Paradox" in Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11:e0163677.
6. Rubenfeld GD, Herridge MS. Epidemiology and outcomes of acute lung injury. *Chest* 2007;131:554-62.
7. Manzano F, Yuste E, Colmenero M, et al. Incidence of acute respiratory distress syndrome and its relation to age. *J Crit Care* 2005;20:274-80.
8. Erickson SE, Shlipak MG, Martin GS, et al. Racial and ethnic disparities in mortality from acute lung injury. *Crit Care Med* 2009;37:1-6.
9. Meyer NJ, Christie JD. Genetic heterogeneity and risk of acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2013;34:459-74.
10. Ware LB, Zhao Z, Koyama T, et al. Long-Term Ozone Exposure Increases the Risk of Developing the Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:1143-50.
11. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. LIVE Study. *Intensive Care Med*. 2004;30(1):51-61.
12. Piantadosi CA, Schwartz DA. The acute respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med*. 2004;141(6): 460-470.
13. Calandrino FS Jr, Anderson DJ, Mintun MA, Schuster DP. Pulmonary vascular permeability during the adult respiratory distress syndrome: a positron emission

- tomographic study. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138(2):421-428.
14. Windsor AC, Mullen PG, Fowler AA, Sugerman HJ. Role of the neutrophil in adult respiratory distress syndrome. *Br J Surg*. 1993;80(1):10-17.
 15. Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 2012;122:2731-40.
 16. Hoelz C, Negri EM, Lichtenfels AJ, et al. Morphometric differences in pulmonary lesions in primary and secondary ARDS. A preliminary study in autopsies. *Pathol Res Pract* 2001;197:521-30.
 17. Negri EM, Hoelz C, Barbas CS, et al. Acute remodeling of parenchyma in pulmonary and extrapulmonary ARDS. An autopsy study of collagen-elastic system fibers. *Pathol Res Pract* 2002;198:355-61.
 18. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med*. 2012;38(10):1573-1582.
 19. Diamond M. Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) [Internet]. *StatPearls* [Internet]. U.S. National Library of Medicine; 2020 [cited 2020May22]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436002/>
 20. Papazian L, Aubron C, Brochard L, Chichean-D, Combes A, Dreyfuss D, et al. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Annals of Intensive Care*. 2019;9(69):1-18.
 21. COVID-19 Praktinės gydymo ir slaugos rekomendacijos Intensyvioios terapijos skyriuje [elektroninis išteklius]. 2020 [žiūrėta 2020 – 05 – 22]. Prieiga per: http://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/COVID-19 ITS%20gydymo%20ir%20slaugos%20rekomendacijos%20Gair%C4%97s%20LARD%202020_03_23.pdf
 22. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000, 342:1301-1308.
 23. Papazian L, Forel J-M, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, Jaber S, Arnal J-M, Perez D, Seghboyan J-M, Constantin J-M, Courant P, Lefrant J-Y, Guérin C, Prat G, Morange S, Roch A: Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010, 363:1107-1116.
 24. Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR, Gao F: The β -Agonist Lung Injury Trial (BALTI) a randomized placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006, 173:281-287.
 25. Zeiher BG, Artigas A, Vincent J-L, Dmitrienko A, Jackson K, Thompson BT, Bernard G: Neutrophil elastase inhibition in acute lung injury: results of the STRIVE study. *Crit Care Med* 2004, 32:1695-1702.
 26. Boyle AJ, Sweeney RM, McAuley DF. Pharmacological treatments in ARDS; a state-of-the-art update. *BMC Medicine*. 2013;11(1).
 27. Shyamsundar M, McKeown STW, O’Kane CM, Craig TR, Brown V, Thickett DR, Matthay MA, Taggart CC, Backman JT, Elborn JS, McAuley DF: Simvastatin decreases lipopolysaccharide-induced pulmonary inflammation in healthy

- volunteers. *Am J Respir Crit Care Med* 2009, 179:1107–1114.
28. Dixon B, Schultz MJ, Smith R, Fink JB, Santamaria JD, Campbell DJ: Nebulized heparin is associated with fewer days of mechanical ventilation in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Crit Care* 2010, 14:R180.
 29. Erlich JM, Talmor DS, Cartin-Ceba R, Gajic O, Kor DJ: Prehospitalization antiplatelet therapy is associated with a reduced incidence of acute lung injury: a population-based cohort study. *Chest* 2011, 139:289–295.
 30. Ware LB, Matthay MA: Keratinocyte and hepatocyte growth factors in the lung: roles in lung development, inflammation, and repair. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002, 282:L924–L940.