

# AKUTNI RESPIRATORNI DISTRES SINDROM U DJECE

---

Štromar, Leona

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:492328>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-12**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Leona Štromar

AKUTNI RESPIRATORNI DISTRES SINDROM U DJECE

Diplomski rad

Rijeka, 2019

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Leona Štromar

AKUTNI RESPIRATORNI DISTRES SINDROM U DJECE

Diplomski rad

Rijeka, 2019

Mentor rada: Izv. prof. dr. sc. Sandro Dessardo, dr. med

Komentor rada : Doc.dr.sc. Kristina Lah Tomulić, dr.med

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof. dr. sc. Srđan Banac, dr. med.
2. Izv. prof. dr. sc. Vlatka Sotošek Tokmadžić, dr. med.
3. Doc. dr. sc. Ana Milardović, dr. med.

Rad sadrži \_\_\_\_\_ stranica, \_\_\_\_\_ slika, \_\_\_\_\_ tablica, \_\_\_\_\_ literaturnih navoda.

## **Zahvala**

Zahvaljujem se mentoru izv. prof. dr.sc. Sandru Dessardu, dr. med i komentorici doc. dr.sc. Kristini Lah Tomulić, dr. med na pristupačnosti, savjetima i pomoći pri pisanju diplomskog rada.

Zahvaljujem prijateljima što su mi ove studentske dane učinili predivnima.

Najveće hvala zaslužuje moja obitelj koja mi je pružila bezuvjetnu podršku, pomoć i razumijevanje tijekom studiranja.

# SADRŽAJ

1. Uvod.....	1
2. Svrha rada.....	2
3. Povijest.....	3
3.1. Berlinski kriteriji .....	4
4. Definicija PARDS-a i dijagnostičke metode .....	5
4.1. Koegzistencija PARDS-a i kronične plućne bolesti.....	8
4.2. Koegzistencija PARDS-a i cijanotičnih kongenitalnih srčanih grešaka.....	8
5. Epidemiologija.....	9
6. Etiologija .....	10
7. Patofiziologija.....	10
7.1. Uloga endotelnih stanica u patofiziologiji PARDS -a .....	12
7.2. Uloga imunološkog sustava u patofiziologiji PARDS-a .....	12
7.3. Oštećenje alveolarno-kapilarne membrane .....	13
8. Klinička slika.....	15
9. Liječenje .....	16
9.1. Strojna ventilacija.....	16
9.1.1. Respiracijski volumen .....	17
9.1.2. Pozitivni tlak na kraju izdaha.....	17
9.1.3. „Recruitment“ manevri u PARDS-u .....	18
9.1.4. Vršni tlak dišnih puteva i tlak platoa.....	18
9.1.5. Ciljevi izmjene plinova .....	19
9.2. Visokofrenventna oscilacijska ventilacija .....	20
10. Dodatni terapijski pristupi PARDS-u.....	21
10.1. Inhalacija dušikovog oksida .....	21
10.2. Primjena egzogenog surfaktanta .....	21
10.3. Položaj na trbuhu (engl. prone position) .....	22
11. Izvantjelesna membranska oksigenacija.....	22
11.1. Venoarterijska izvantjelesna membranska oksigenacija .....	23
11.2. Venovenska izvantjelesna membranska oksigenacija .....	24
11.3. Kontraindikacije primjene izvantjelesne membranske oksigenacije u djece .....	24
11.4. Odabir vrste ECMO potpore .....	25
11.5. Primjena izvantjelesne membranske oksigenacije u PARDS-u .....	26
12. Ishodi akutnog pedijatrijskog respiracijskog distres sindroma .....	27
12.1. Posljedice PARDS.....	27

12.2. Mortalitet.....	28
13. Rasprava .....	29
14. Zaključak.....	30
15. Sažetak .....	31
16. Summary .....	32
Literatura.....	33
Životopis .....	38

## **Popis skraćenica i akronima**

AECC- engl. American- European Consensus Conference

ARDS -engl. acute respiratory distress syndrome; akutni respiracijski distres sindrom

CO<sub>2</sub>- ugljični dioksid

DAMPs - engl. damage associated molecular pattern; endogeni uzorci povezani s oštećenjem

ECMO - engl. extracorporeal membrane oxygenation; izvantjelesna membranska oksigenacija

ELSO - engl. Extracorporeal Life Support Organization

FiO<sub>2</sub>- frakcija udahnutog kisika

HFOV- engl. high-frequency oscillatory ventilation; visokofrekventna oscilatorna ventilacija

JIL- jedinica intenzivnog liječenja

OI- oksigenacijski indeks

OSI - indeks saturacije kisika

PaO<sub>2</sub>- parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi

PALICC - Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference

PAMPs - engl. pathogen associated molecular pattern; egzogeni patogen povezani uzorci

PARDS - engl. pediatric acute respiratory distress syndrome; pedijatrijski akutni respiracijski distres sindrom

PEEP - engl. positive end expiration pressure; pozitivan tlak na kraju izdaha

PIP - engl. peak respiratory pressure; vršni tlak dišnih puteva



SpO<sub>2</sub> - zasićenje kisikom

V-A ECMO - engl. venoarterial extracorporeal membrane oxygenation; venoarterijska izvantjelesna membranska oksigenacija

V-V ECMO - engl. venovenous extracorporeal membrane oxygenation; venovenska izvantjelesna membranska oksigenacija

## 1.Uvod

Akutni respiracijski distress sindrom (ARDS, engl. acute respiratory distress syndrome) je stanje karakterizirano tahipnejom, hipoksemijom, nekardiogenim plućnim edemom, smanjenom rastezljivošću pluća, plućnom hipertenzijom i difuznim plućnim infiltratima na radiogramu grudnih organa. Ashbaugh i suradnici su 1967. u 12 bolesnika opisali simptome i znakove ARDS-a, što je ujedno i prvo spominjanje ARDS-a u literaturi. Kroz povijest mijenjali su se kriteriji potrebni za postavljanje dijagnoze ARDS-a, a u odraslih posljednji su kriteriji doneseni 2012. i nazivaju se Berlinskim kriterijima (1,2,3).

U djece je ARDS dugo bio zapostavljen entitet. Prvi je put sam sindrom u djece definiran tek 2014. Iste godine su definirani i kriteriji potrebni za postavljanje dijagnoze ARDS-a u djece (4). To ne znači da do tada nije postojao pedijatrijski akutni respiracijski distress sindrom (PARDS, engl. pediatric acute respiratory distress syndrome), nego da su se za njegovu dijagnostiku koristili modificirani Berlinski kriteriji namijenjeni izvorno odrasloj populaciji.

Pedijatrijski akutni respiracijski distress sindrom može zahvatiti djecu svih dobnih skupina i karakteriziran je etiološkom širinom. Iste godine kada su definirani kriteriji za postavljanje dijagnoze PARDS-a predloženi su i terapijski postupci za liječenje. Osnovu liječenja čini mehanička ventilacija i liječenje osnovne bolesti uz dodatne terapijske postupke koji se mogu primjenjivati samo kod odabrane skupine pacijenata. Posljednju liniju terapije predstavlja izvantjelesna membranska oksigenacija (ECMO, engl. extracorporeal membrane oxygenation) (4,5).

## **2. Svrha rada**

Svrha ovog rada jest pregledno prikazati dijagnostičke kriterije i suvremeni način liječenja akutnog respiratornog distres sindroma u djece. Akutni respiratorni distres sindrom obilježava relativno niska incidencija i visoki mortalitet, te je od velike važnosti pravodobno prepoznavanje i postavljanje dijagnoze zadovoljavanjem svih dijagnostičkih kriterija, jer se samo tada može započeti liječenje po smjernicama i time utjecati na smanjenje mortaliteta u dječjoj populaciji.

### 3. Povijest

Prva definicija akutnog respiracijskog distres sindroma dana je 1967. Tada su Ashbaugh i suradnici definirali ARDS kao sindrom teške refrakcijske hipoksemije (1). Slijedeća definicija uslijedila je 1994. a donijela ju je Američko - Europska Konsenzusna Konferencija (AECC, engl. American- European Consensus Conference). Ta definicija bila je široko prihvaćena i definirala je kriterije za postavljanje dijagnoze akutnog respiracijskog distres sindroma. Među kriterijima se navode: akutno stanje, postojanje bilateralnih infiltrata pluća na rendgenskim snimkama, omjer  $PaO_2/FiO_2$  manji od 200 mmHg, te odsustvo hipertenzije lijevog atrija. Tada se omjer  $PaO_2/FiO_2$  između 200 i 300 mmHg definirao kao akutna ozljeda pluća. Hipertenziju lijevog atrija bilo je dovoljno isključiti kliničkom procjenom, bez dodatnih dijagnostičkih pretraga. Uz ovaj kriterij postoji dijagnostička pretraga koja se može, ali i ne mora napraviti, a to je mjerenje plućnog kapilarnog tlaka. Plućni kapilarni tlak predstavlja tlak u malim ograncima kapilarnih arterija i služi za procjenu tlaka u lijevom atriju, a njegove bi uredne vrijednosti trebale iznositi ispod 18 mmHg. Ograničenja ovih kriterija su subjektivnost u očitavanju, odnosno činjenica da interpretacija rendgenskih snimaka ovisi o osobi koja te snimke očitava, zatim mogućnost da postoje bolesnici koji istovremeno boluju od ARDS-a i hipertenzije lijevog atrija, te mogućnost da je bolesnik na mehaničkoj ventilaciji (2).

### 3.1. Berlinski kriteriji

Navedeni kriteriji bili su ponovno revidirani 2012. te su uvedeni izmijenjeni kriteriji nazvani Berlinski kriteriji. U njima je definiran vremenski limit postavljanja dijagnoze ARDS-a, koji iznosi tjedan dana od pogoršanja respiracijskih simptoma ili od početka osnovne bolesti koja je mogla dovesti do razvoja ARDS-a. Bilateralni infiltrati pluća vidljivi na radiogramu grudnih organa prihvaćali su se kao kriterij jedino ako nisu mogli biti objašnjeni drugim uzrocima, primjerice atelektazama. Pojam „akutne ozljede pluća“ je odbačen te se omjer  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  manji od 300 mmHg smatrao dovoljnim za dijagnozu ARDS-a. Prema kriteriju omjera  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , ARDS se kategorizira kao blagi ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  200-300 mmHg), umjereni ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  200-100 mmHg) i teški ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  manji od 100 mmHg). U obzir je uzeta i mogućnost da su bolesnici na mehaničkoj ventilaciji, te je uveden kriterij za pozitivan tlak na kraju izdaha (PEEP, engl. positive end expiration pressure) koji iznosi više ili jednako pet centimetara vode. Potpuno je odbačena potreba mjerenja plućnog kapilarnog tlaka. Smatra se da je sama klinička procjena dovoljna da se isključi ili potvrdi prisutnost hidrostatskog plućnog edema. Kada klinička slika nije jasna, za potvrdu dijagnoze može se učiniti ehokardiografija (3).

#### 4. Definicija PARDS-a i dijagnostičke metode

Kriteriji za postavljanje dijagnoze ARDS-s mijenjali su se tijekom povijesti, ali sve do 2014. nisu postojali kriteriji specifično namijenjeni postavljanju dijagnoze ARDS-a u djece. Godine 2014. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference (PALICC) je revidirao Berlinske kriterije za postavljanje dijagnoze ARDS-a te ih je prilagodio pedijatrijskoj populaciji. Kriteriji za postavljanje dijagnoze ARDS-a su navedene u tablici 1.

Dob	Isključiti sve uzroke akutne hipoksemije specifične za perinatalni period (npr. deficijencija surfaktanta ili kongenitalne abnormalnosti)
Vrijeme	Sedam dana od pogoršanja respiratornih simptoma ili od početka osnovne bolesti
Radiogram grudnih organa	Novi infiltrati konzistentni s akutnom plućnom parehnijskom bolešću
Etiologija edema	Dišna insuficijencija ne može se objasniti srčanim zatajenjem ili suviškom tekućine
Oksigenacija	Invazivna strojna ventilacija  Blagi oblik: $4 \leq OI < 8$ ; $5 \leq OSI < 7.5$  Umjereno teški oblik: $8 \leq OI < 16$ ; $7.5 \leq OSI < 12.3$  Teški oblik: $OI \geq 16$ ; $OSI \geq 12.3$
	Neinvazivna strojna ventilacija  Maska za usta i nos s „bilevel“ ventilacijom ili CPAP $\geq 5$ cm vode  PF omjer $\leq 300$  SF omjer $\leq 264$

Prilikom definiranja PARDS-a uvidjela se potreba za uvođenjem dobnih ograničenja. Potreba za uvođenjem donje dobne granice nametnula se kako se ne bi događala preklapanja s kongenitalnim abnormalnostima i respiratornim distres sindromom u prematurne novorođenčadi. Zaključilo se da bi isključujući kriteriji za postavljanje dijagnoze ARDS-a trebali biti svi uzroci akutne hipoksemije specifične za perinatalni period kao što su deficijencija surfaktanta ili kongenitalne abnormalnosti. Razmatralo se i uvođenje gornje dobne granice za postavljanje dijagnoze PARDS-a, ali se zaključilo da nema dobi u kojoj postoji značajna razlika u incidenciji i mortalitetu od ARDS-a, sepse ili pneumonije u adolescenta i mladih odraslih. U konačnici nema niti definirane dobi u kojoj za osobu prestane brinuti pedijatar. Savjetuje se da u slučaju adolescentnih ili mladih odraslih bolesnika liječnik koji ih liječi primjenjuje kriterije s kojima je bolje upoznat (4,5).

Kriterij za vremensko ograničenje dijagnosticiranja ARDS-a zadržan je iz Berlinskih kriterija i još uvijek iznosi sedam dana od pogoršanja respiratornih simptoma ili od početka osnovne bolesti koja je mogla dovesti do nastanka ARDS-a (4).

Kriterij istovremenog postojanja disfunkcije lijevog ventrikula i ARDS-om razlikuju se u odraslih i djece. U raznim istraživanjima pokazalo se da u djece postoji mogućnost postojanja ARDS-a i disfunkcije lijevog ventrikula (6). Također, istraživanja su pokazala da je disfunkcija lijevog ventrikula povezana s povećanim smrtnošću djece koja razviju ARDS (4). Iz tog razloga u djece se provodi procjena funkcije lijevog ventrikula. Procjenjuje se kardijalni izbačaj pomoću Doppler ultrazvuka srca. Iz procjene ejekcijske frakcije i frakcije skraćivanja dobivaju se podatci potrebni za procjenu sistoličke funkcije. Osim sistoličke funkcije, procjenjuje se i dijastolička funkcija i to pomoću procjene gibanja mitralne valvule.

Zaključak ovog kriterija jest da djeca koja imaju disfunkciju lijevog ventrikula, a zadovoljavaju ostale kriterije za postavljanje dijagnoze PARDS-a, imaju PARDS ako se akutna hipoksemija i promjene na rendgenskim snimkama pluća ne mogu objasniti akutnim zatajivanjem lijevog ventrikula ili preopterećenjem tekućinom (5).

Jedan od kriterija za dijagnostiku PARDS-a također je prisutnost novih infiltrata na radiogramu grudnih organa konzistentnih s akutnom plućnom parehnijskom bolešću (4).

Respiracijski kriteriji za PARDS opsežno su revidirani zbog istraživanja koja su pokazala da su odnos  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , oksigenacijski indeks (OI) i indeks saturacije kisika (OSI) povezani sa ishodom PARDS-a (5).

Respiracijski kriteriji se koriste i za procjenu težine PARDS-a. U djece na invazivnoj ventilaciji taj kriterij je oksigenacijski indeks (OI). Izračunava se kao  $(\text{FiO}_2 \times \text{srednji tlak u dišnim putovima} \times 100) \div \text{PaO}_2$ .

OI manji od četiri označava da je bolesnik u riziku od razvoja PARDS-a, OI između četiri i osam označava blagi PARDS, OI između osam i šesnaest je oznaka za umjereni PARDS, a OI iznad 16 ukazuje na teški PARDS. Kad ne postoji mogućnost izračunavanja OI, a bolesnik je na invazivnoj strojnoj ventilaciji, može se izračunati indeks saturacije kisika (OSI) formulom  $(\text{FiO}_2 \times \text{srednji tlak u dišnim putovima} \times 100) \div \text{SpO}_2$ .

Tada je OSI između 5 i 7.5 oznaka za blagi oblik bolesti, OSI između 7.5 i 12.3 označava umjereni PARDS, dok se teškim PARDS-om smatraju bolesnici s vrijednostima OSI-a iznad 12.3.

U djece na neinvazivnoj ventilaciji za postavljanje dijagnoze i procjenu težine bolesti može se koristiti odnos  $\text{PaO}_2$  i  $\text{FiO}_2$ . Ukoliko u bolesnika na neinvazivnoj strojnoj ventilaciji nije moguće odrediti  $\text{FiO}_2$ , za procjenu se koristi odnos  $\text{PaO}_2$  i  $\text{SpO}_2$ .



Kako bi se mogli upotrijebiti kriteriji u kojima se koristi  $SpO_2$ , terapija kisikom trebala bi biti tako regulirana da  $SpO_2$  bude između 88% i 97% (5).

U Berlinskim kriterijima postojao je kriterij za minimalni PEEP od 5 cm vode, međutim u istraživanjima provedenima u jedinicama pedijatrijskog intenzivnog liječenja uvidjelo se da se PEEP ne koristi u tolikoj mjeri kao u odraslih. Pošto je PEEP parametar vezan uz strojnu ventilaciju, a u djece koja boluju od PARDS-a se najčešće koristi visokofrekventna oscilacijska ventilacija koja ne pruža mogućnost određivanja PEEP-a, taj je kriterij u PARDS-u odbačen (5).

Zaključno, ARDS se može definirati kao sindrom akutno nastale hipoksemije i nekardiogenog plućnog edema. Jedina je razlika između definicija ARDS-a od 1967. pa do današnjih dana definicija hipoksemije koja se mijenjala kroz vrijeme.

#### **4.1. Koegzistencija PARDS-a i kronične plućne bolesti**

Plućne bolesti vodeći su uzrok hospitalizacije djece na odjelima intenzivnog liječenja (JIL). Neki od tih bolesnika imaju obostrane plućne infiltrate, a neki su na strojnoj ventilaciji. Očito je da takvi bolesnici svakodnevno zadovoljavaju neke od kriterija za postavljanje dijagnoze PARDS-a bez da stvarno boluju od tog sindroma. Za takve bolesnike nisu uvedeni posebni kriteriji, već je naglasak stavljen na činjenicu da je PARDS akutno stanje i da je akutni razvoj simptoma od izrazite važnosti kako bi se kriteriji primijenili (4,5).

#### **4.2. Koegzistencija PARDS-a i cijanotičnih kongenitalnih srčanih grešaka**

U bolesnika s kongenitalnim cijanotičnim srčanim greškama dolazi do intrakardijalnog miješanja krvi ili desno-lijevog šanta, što utječe na odnos  $PaO_2$  i  $FiO_2$ , kao i na sve ostale indikatore oksigenacije. U takvih bolesnika također su u primjeni standardni PARDS kriteriji, uz uvjet da akutno pogoršanje oksigenacije nije nastalo zbog podležeće srčane greške (4,5).

## 5. Epidemiologija

Prevalencija PARDS-a u Sjedinjenim Američkim Državama, Europi i Australiji iznosi 2-12.8 slučajeva na 100 000 stanovnika godišnje. Djeca svih dobnih skupina mogu oboljeti od PARDS-a, a sama prevalencija raste s dobi. Razlika u prevalenciji između spolova nije zabilježena (7).

Postoji značajna razlika u mortalitetu od PARDS-a u različitim dijelovima svijeta. U Aziji mortalitet iznosi između 44% do 75%, dok u drugim dijelovima svijeta mortalitet ostaje značajno niži. U Sjevernoj Americi, Europi, Australiji i Novom Zelandu kreće se između 17% i 35% . Smatra se da takve razlike postoje zbog razlika u financijskom stanju, socioekonomiji i metodama liječenja bolesnika s PARDS-om u Aziji i ostatku svijeta (8).

Istraživanja su pokazala da većina bolesnika najčešće umire šest dana od početka PARDS. Vodeći uzrok smrti bolesnika koji su umrli unutar tjedan dana od početka PARDS-a bila je neurološka komplikacija koja je dovela do moždane smrti. Takvi su bolesnici imali teže oblike PARDS-a i lošiju oksigenaciju. Uzrok smrti bolesnika koji su umrli sedam ili više dana nakon početka PARDS-a najčešće je bilo višeorgansko zatajenje organa. Takvi su bolesnici većinom bili imunokompromitirani. Refraktorna hipoksemija pokazala se uzrokom smrti za manji broj bolesnika (9).

## **6. Etiologija**

Iz naziva ARDS može se zaključiti da je etiologija ovog stanja izrazito široka i heterogena. PARDS se etiološki, u pokušaju sažimanja heterogenosti mogućih uzroka, počeo kategorizirati u podtipove. Podjela koja se najviše spominje u literaturi jest podjela na direktni i indirektni PARDS, uz napomenu da također postoji i podjela na pulmonalni i ekstrapulmonalni te na infekcijski i neinfekcijski PARDS (10).

Najčešći je uzročnik direktnog tipa PARDS-a pneumonija, a slijede je akutni virusni bronhiolitis, aspiracija želučanog sadržaja, utapanje, te inhalacijska ozljeda. Direktni podtip PARDS-a češći je od indirektnog (11).

Najčešći je uzročnik indirektnog tipa PARDS-a sepsa. Prema učestalosti slijede trauma, šok, pankreatitis te akutna ozljeda pluća povezana s transfuzijom (11).

## **7. Patofiziologija**

Funkcionalne jedinice pluća su alveole. Alveole su vrećaste izbočine respiracijskih bronhiola i predstavljaju mjesto gdje dolazi do izmjene kisika i ugljičnog dioksida između zraka i krvi, što je i osnovna uloga pluća. Između susjednih alveola nalazi se interalveolarna pregrada u kojoj se nalazi intersticiji građen od vezivnog tkiva i kapilara. Barijera koja odjeljuje zrak u alveolama i krv u krvnim kapilarama naziva se alveolarno-kapilarna membrana. Ona se sastoji od alveolarnog epitela, bazalne membrane i endotela pulmonalnih kapilara. Kisik iz zraka u alveolama kroz sve te slojeve prelazi u krv kapilara, a CO<sub>2</sub> difundira u suprotnom smjeru. Alveolarni epitel građen je od pneumocita tipa jedan i tipa dva. Pneumociti tipa jedan su brojnije stanice i njihova je uloga održavanje građe pluća. Pneumociti tipa dva su u manjini, ali imaju nekoliko važnih uloga.

To su proizvodnja surfaktanta, transport iona, proliferacija i diferencijacija u pneumocite tipa jedan nakon ozljede pluća. Površina pneumocita prekrivena je tankim slojem tekućine u kojem je raspoređen surfaktant, tvar koja smanjuje površinsku napetost, sprječava kolaps alveola i pomaže u izmjeni plinova (12,13).

Plućni parenhim se tijekom života djeteta mijenja, razvija i sazrijeva. Promjene se sastoje od povećanja broja alveola od 50 milijuna u trenutku rođenja do 500 milijuna u potpuno razvijenih pluća, zatim smanjivanja intersticijskog prostora i remodeliranja kapilarne mreže koja iz dvostruke prelazi u jednostruku mrežu (13,14). Sve te promjene nisu uzete u obzir kod istraživanja patofiziologije ARDS-a te se većina saznanja temelji na istraživanjima provedenim na potpuno razvijenim odraslim plućima.

Alveole su u zdravih pluća suhe, otvorene i smještene blizu plućnih kapilara. Odnos hidrostatskog i koloidno-osmotskog tlaka te otjecanje limfe omogućavaju pravilnu izmjenu plinova i sprječavaju nakupljanje većih količina tekućine u alveolama i nastanak alveolarnog edema (15).

Manja količina tekućine prodire u intersticijski prostor, ali ne dopijeva u alveole jer bude otplavljena putem plućnih limfnih žila. U slučaju poremećaja odnosa tlakova u kapilarama i plućnom intersticiju, oštećenja odvoda limfe ili povećanja propusnosti kapilara, doći će do razvoja plućnog edema. U slučaju ARDS-a razvija se nekardiogeni plućni edem (13,15,16).

Patogeneza nastanka ARDS-a složeni je proces i uključuje više elemenata, primjerice aktivaciju imunološkog sustava, difuzno oštećenje alveola te oštećenje i aktivaciju endotelnih stanica krvnih žila.

Razlikuju se dva moguća početka bolesti. Postoji direktna ozljeda pluća gdje prvo dolazi do oštećenja alveolarnog epitela udisanjem štetnih tvari ili infekcijom pluća te indirektna ozljeda pluća gdje je mjesto prvotnog oštećenja endotel kapilara.

Patološki procesi koji mogu dovesti do indirektno ozljede pluća su sepsa ili pankreatitis. Početak ARDS-a nastaje s latencijom od dva do tri dana poslije oštećenja pluća (16).

### **7.1. Uloga endotelnih stanica u patofiziologiji PARDS -a**

Oštećenjem endotelnih stanica štetnim čimbenicima, bilo stanične, kemijske ili mehaničke prirode, dolazi do njihove aktivacije. Aktivacija dovodi do produkcije citokina, ekspresije leukocitnih adhezijskih molekula, promjene u tonusu krvnih žila i u stijenkama krvnih žila, pri čemu stjenka postaje prokoagulantna. Ako proupalno stanje potraje, dolazi do strukturalne i funkcionalne ozljede endotela kapilara (13). Ozljedom endotela u plazmi dolazi do porasta endotelnih proteina kao što su trombomodulin, von Willebrandov faktor i angiotenzin konvertirajući enzim. Razine von Willebrandova faktora u plazmi iznad 450 ng/mL povezane su s većim mortalitetom u djece sa ARDS-om (17).

### **7.2. Uloga imunološkog sustava u patofiziologiji PARDS-a**

Imunološki sustav reagira upalnim odgovorom na prisutnost infektivnih čimbenika ili oštećenje tkiva. Aktivacija imunološkog sustava događa se preko receptora koji prepoznaju uzorak. U patofiziologiji ARDS-a najvažniji takvi receptori su Toll-like receptori. Ti receptori mogu biti aktivirani putem egzogenih uzoraka povezanih patogenima (PAMPs). PAMPs mogu biti lipopolisaharidi gram negativnih bakterija, nukleinske kiseline ili flagenin bakterija. Toll-like receptori mogu biti aktivirani i preko endogenih uzoraka povezanih s oštećenjem (DAMPs). DAMPs su molekule čija razina je povišena tijekom staničnog stresa ili oštećenja. Oni se sastoje od komponenata ekstracelularnog matriksa, „heat shock“ proteina, nukleinskih kiselina, histona i imunomodulatorskih proteina. Aktivacija Toll-like receptora dovodi do upalnog odgovora, što rezultira povećanom ekspresijom upalnih citokina i kemokina (18)

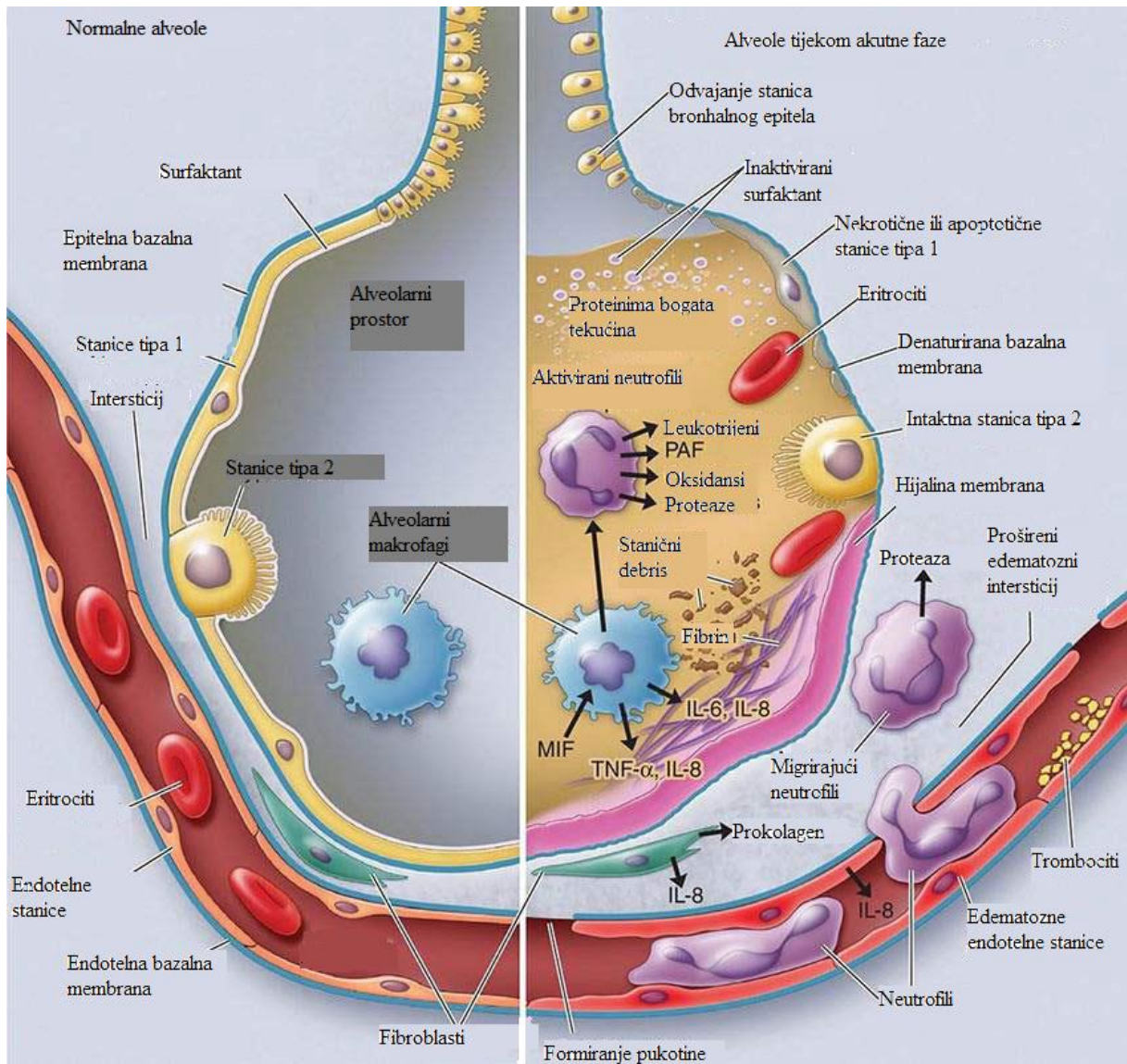
Kod direktne ozljede pluća, povišenje razine citokina i kemokina dovodi do nakupljanja neutrofila u alveolama. Kod indirektno ozljede pluća dolazi do sistemnog upalnog odgovora

koji dovodi do aktivacije neutrofila u krvnim žilama. U tom slučaju ozljeda pluća nastaje sekundarno, nakon nakupljanja neutrofila u plućima (13).

### **7.3. Oštećenje alveolarno-kapilarne membrane**

Neutrofili se aktiviraju te otpuštaju antimikrobne polipeptide i proteaze uključene u oštećenje alveolarno-kapilarne membrane. Oštećenje membrane dovodi do nakupljanja plazme i eritrocita u intersticijski prostor. Daljnje oštećenje alveolarno-kapilarne membrane dovodi do nakupljanja tekućine bogate proteinima, citokinima (interleukin 1, interleukin 8, tumor nekroza faktor alfa) i leukocitima u alveolama te gubitka surfaktanta, što pak dovodi do nastanka atelektaza (13,16) (slika 1).

Nastali edem posljedično slabi izmjenu plinova, povećava tlak u plućnoj arteriji i slabi sposobnost pluća da se rastežu i stišću (engl. compliance); nadalje, smanjuje se funkcionalni rezidualni kapacitet pluća i dolazi do razvoja hipoksemije kao glavne posljedice edema u ARDS-u. Hipoksemija nastaje zbog nekoliko razloga. U dijelovima pluća gdje su nastale atelektaze dolazi do poremećaja odnosa ventilacije i perfuzije, te također dolazi do razvoja intrapulmonalnog desnog-lijevog pripoja i tekućina u alveolama i intersticiju otežava izmjenu plinova (16).



Slika 1. Prikaz oštećenja alveolarno-kapilarne membrane.

Izvor:[https://www.google.com/search?q=acute+respiratory+distress+syndrome&rlz=1C1GCEA\\_enHR755HR755&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjr5urkyYHjAhUPQUEAHWUABJsQ\\_AUIECgB&biw=1920&bih=937#imgsrc=SJLIKBPQnJYj\\_M:](https://www.google.com/search?q=acute+respiratory+distress+syndrome&rlz=1C1GCEA_enHR755HR755&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjr5urkyYHjAhUPQUEAHWUABJsQ_AUIECgB&biw=1920&bih=937#imgsrc=SJLIKBPQnJYj_M:)

## **8. Klinička slika**

Paralelno s patohistološkim promjenama u organizmu dolazi do kliničke prezentacije ARDS. Prvi simptomi i znakovi, koji se pojavljuju satima ili jedan do pet dana nakon početka patohistoloških promjena, najčešće su tahipneja, dispneja i agitacija (19,20).

Tahipneja i hipoksemija odraz su nekardiogenog plućnog edema. Slabost respiracijskih mišića dovodi do uporabe pomoćne dišne muskulature, što se može primijetiti bolesnikovim uvlačenjem juguluma i međurebranih prostora. Auskultacijom pluća mogu se čuti obostrano krepitacije. Napredovanjem nekardiogenog plućnog edema razvija se nerazmjer između ventilacije i perfuzije, koji dodatno pogoršava hipoksemiju. U plinskoj analizi arterijske krvi nalazi se hipoksemija praćena respiratornom acidozom (19).

Klinička slika ARDS-a može uključivati i simptome osnovne bolesti. U slučaju nastanka ARDS-a zbog pneumonije, simptomi i znakovi koji se mogu naći u kliničkoj prezentaciji uključuju kašalj, povišenu tjelesnu temperaturu sa zimicama i tresavicama te bol u prsima (19).



## **9. Liječenje**

Bolesnici koji boluju od ARDS liječe se u JIL-u. S obzirom da ne postoji kauzalna terapija ARDS-a, terapija je usmjerena na liječenje osnovne bolesti koja je dovela do nastanka ARDS-a. Terapijski ciljevi uključuju ograničenje upalne reakcije, optimalizaciju izmjene plinova i liječenje osnovne bolesti (21).

### **9.1. Strojna ventilacija**

Osnova terapije uznapredovalog ARDS-a je mehanička ventilacija, koja za cilj ima osigurati isporuku kisika organizmu, smanjiti pretjerani rad dišnog sustava i spriječiti ozljedu pluća zbog pretjeranog rastezanja alveola. Strojna ventilacija može biti invazivna i neinvazivna. Invazivni oblik strojne ventilacije započinje nakon endotrahealne intubacije bolesnika i provodi se pomoću respiratora koji u pluća bolesnika upuhuje smjesu zraka obogaćenu kisikom. Ovaj oblik strojne ventilacije može biti kontroliran tlakom ili volumenom (21). Drugi oblik strojne ventilacije jest neinvazivna mehanička ventilacija. U neinvazivnoj strojnoj ventilaciji bolesnici nisu intubirani, nego se za distribuciju zraka obogaćenog kisikom u dišni sustav koriste kacige, maske za nos i maske za usta i nos. Neinvazivna strojna ventilacija ima dva oblika, pozitivni i negativni, ovisno o tlaku koji se koristi da se distribuiraju smjesa plinova u dišni sustav. Neinvazivna strojna ventilacija pozitivnim tlakom funkcionira tako da je pozitivan tlak primijenjen direktno u dišni sustav. Kod neinvazivne strojne ventilacije negativnim tlakom, tlak se primjenjuje na prsni koš i abdomen te se tako smjesa plinova usmjerava u dišni sustav (22,23). Radi nedovoljnog broja provedenih istraživanja u pedijatrijskoj populaciji, zasad ne postoji dokaz koji je oblik mehaničke ventilacije najbolji terapijski odabir u PARDS-u (20).

### **9.1.1. Respiracijski volumen**

Respiracijski volumen odnosi se na volumen zraka koji se udahne ili izdahne pri normalnom disanju. On fiziološki iznosi u odraslih oko 500 mL ili šest do osam mL/kg idealne tjelesne težine u djece (21). PALICC preporučuje da se respiracijski volumen određuje individualno za svakoga bolesnika ovisno o težini bolesti. U bolesnika s težim oblikom PARDS-a susreće se koncept pluća djeteta, pojam koji označava da u tih bolesnika veličina normalno ventiliranih pluća iznosi 200-500 grama, što je jednako veličini pluća djeteta od pet do šest godina (24). U takvim slučajevima preporuča se respiracijski volumen od tri do šest mL/kg idealne tjelesne težine. Kod blažih oblika bolesti preporuča se respiracijski volumen bliži fiziološkom respiracijskom volumenu od pet do osam mL/kg idealne tjelesne težine (20, 24).

### **9.1.2. Pozitivni tlak na kraju izdaha**

Pozitivan tlak na kraju izdaha (engl. positive end-expiratory pressure, PEEP) tlak je koji ostaje u dišnim putevima na kraju izdaha; u bolesnika na mehaničkoj ventilaciji veći je od atmosferskog tlaka. Fiziološke vrijednosti PEEP-a iznose dva do četiri cm vode. Razina PEEP-a određuje se na respiratoru, a prednosti njegova korištenja su poboljšanje oksigenacije arterijske krvi i smanjenje potrebe za visokim koncentracijama kisika tijekom primjene mehaničke ventilacije (21). U djece s teškim oblikom PARDS-a preporučuje se PEEP u vrijednostima od 10 do 15 cm vode uz konstantan nadzor hemodinamskog odgovora i oksigenacije. U iznimno teškim oblicima PARDS-a moguće je primijeniti vrijednosti PEEP-a više od 15 cm vode (20).

### **9.1.3. „Recruitment“ manevri u PARDS-u**

„Recruitment“ manevri su vrlo komplicirani, zahtjevni i potencijalno opasni postupci čiji je cilj angažiranje i vraćanje dijelova pluća u funkciju koja su do tada bila nefunkcionalna. Manevri se sastoje od kratkotrajne primjene visokih tlakova čime se povećava transpulmonalni tlak (25). Transpulmonalni tlak je razlika između tlaka na vanjskoj površini pluća i tlaka u alveolama. Mogućnost primjene „recruitment“ manevara ovisi o nekolicini faktora, primjerice o vrsti plućne bolesti, difuznoj ili fokalnoj zahvaćenosti alveola, duljini trajanja bolesti i sposobnosti pluća da se stišću i rastežu. Nedostaju podatci o utjecaju i sigurnosti primjene manevara angažiranja u pedijatrijskoj populaciji s ARDS-om. PALICC preporučuje da se manevri angažiranja u djece sa ARDS-om primjene sa velikim stupnjem opreza (20,25).

### **9.1.4. Vršni tlak dišnih puteva i tlak platoa**

Vršni tlak dišnih puteva (engl. positive inspiratory pressure, PIP) označava najvišu vrijednost tlaka potrebnu da se volumen plina distribuiru u pluća. On ovisi o elastičnosti pluća i torakalne stijenke (elastični tlak) i otporu. Tlak platoa označava tlak koji se održava konstantnim tijekom dijela inspirija u kojem nema protoka. Tlak platoa ovisi samo o elastičnom tlaku jer nema protoka zraka koji treba savladati otpor (23).

Preporuke su da tlak platoa bude 28 cm vode s nešto većim vršnim tlakom dišnih puteva u iznosu od 29 do 32 cm vode u bolesnika sa smanjenom elastičnošću torakalne stijenke (20).

### 9.1.5. Ciljevi izmjene plinova

Oksigenacija i ventilacija u bolesnika trebaju biti tako regulirane da se postigne dobrobit za bolesnika i smanje se ili izbjegnu komplikacije mehaničke ventilacije.

U bolesnika sa srednje teškim oblikom PARDS-a preporuča se PEEP manji od deset cm vode, s ciljanom saturacijom kisika između 92 i 97%. U teškim oblicima ARDS-a preporuka je da PEEP bude iznad deset cm vode, a o postotku saturacije između 88 i 92% može se razmišljati tek nakon što razina PEEP-a bude zadovoljavajuća. Takvo stanje naziva se permisivna hipoksemija (20).

Permisivna hipoksemija koristi se kod teških oblika ARDS-a kako bi zasićenost krvi kisikom bila dostatna da ne dođe do tkivne hipoksije, a istodobno se izbjegnu štetni učinci mehaničke ventilacije potrebne za održavanje zadovoljavajuće arterijske oksigenacije (26). Permisivna hipoksemija je kontraindicirana u bolesnika s intrakranijalnom hipertenzijom ili klinički značajnom plućnom hipertenzijom, kongenitalnim srčanim greškama, disfunkcijom ventrikula s hemodinamskom nestabilnošću te u trudnica. Radi nedostatka provedenih istraživanja o učinku permisivne hipoksemije na organe (npr. bubrezi, jetra) savjetuje se individualna procjena koristi i štete permisivne hipoksemije za pojedinog bolesnika. Ukoliko se primijeni permisivna hipoksemija, treba se kontinuirano monitorirati centralnu vensku saturaciju i markere dostave kisika (laktati, srednji arterijski tlak, kardijalni indeks) (20,26).

## 9.2. Visokofrekventna oscilacijska ventilacija

Visokofrekventna oscilacijska ventilacija (engl. high-frequency oscillatory ventilation, HFOV) oblik je strojne ventilacije u kojem se koriste respiracijski volumeni malih vrijednosti - jedan do dva mL/kg u frekvenciji od pet do petnaest Hz (19). Ovaj oblik strojne ventilacije koristi se više od 30 godina kao oblik ventilacije za bolesnike s refrakcijskim zatajivanjem dišnog sustava s hipoksemijom. Karakteristike ovog oblika strojne ventilacije se karakteriziraju kao protektivne za pluća zbog preveniranja atelektraume i volutraume apliciranjem respiracijskih volumena manjih od anatomskog mrtvog prostora (20).

Nije proveden dovoljan broj kliničkih ispitivanja kako bi se mogle oformiti smjernice o korištenju HFOV u djece sa ARDS-om. Njegova primjena i dalje se razlikuje od bolnice do bolnice i ovisi o liječniku koji odlučuje koji oblik mehaničke ventilacije primijeniti (20).

PALICC je stava da je HFOV alternativni oblik ventilacije koji bi se trebao koristiti u bolesnika s umjerenim do teškim oblikom ARDS-a u kojih je tlak platoa viši od 28 cm te odsutnošću kliničkih znakova smanjene elastičnosti torakalne stjenke (20).

## **10. Dodatni terapijski pristupi PARDS-u**

Cilj je dodatnih terapijskih postupaka u PARDS-u poboljšanje funkcije pluća te smanjenje štetnih učinaka mehaničke ventilacije (19). Postoji veliki broj dodatnih terapijskih postupaka, međutim niti jedan od njih se ne primjenjuje u svih bolesnika sa PARDS-om, već samo u određenih skupina bolesnika. Neki od dodatnih terapijski postupaka su inhalacija dušikovog oksida, primjena egzogenog surfaktanta, položaj bolesnika na trbuhu (engl. prone position) (27).

### **10.1. Inhalacija dušikovog oksida**

Inhalacija dušikova oksida u plućima dovodi do selektivne vazodilatacije. Njegova primjena u PARDS-u dovela bi do smanjenja nerazmjera u ventilaciji i perfuziji, što bi rezultiralo poboljšanjem oksigenacije. Randomizirana klinička testiranja u bolesnika sa PARDS-om pokazala se da primjena inhalacije dušikova oksida ne poboljšava ishod PARDS-a (28). Trenutne preporuke PALICC-a glase da se inhalacija dušikova oksida primjenjuje u djece s klinički značajnom disfunkcijom desnog ventrikula te u djece s dokazanom plućnom hipertenzijom (20).

### **10.2. Primjena egzogenog surfaktanta**

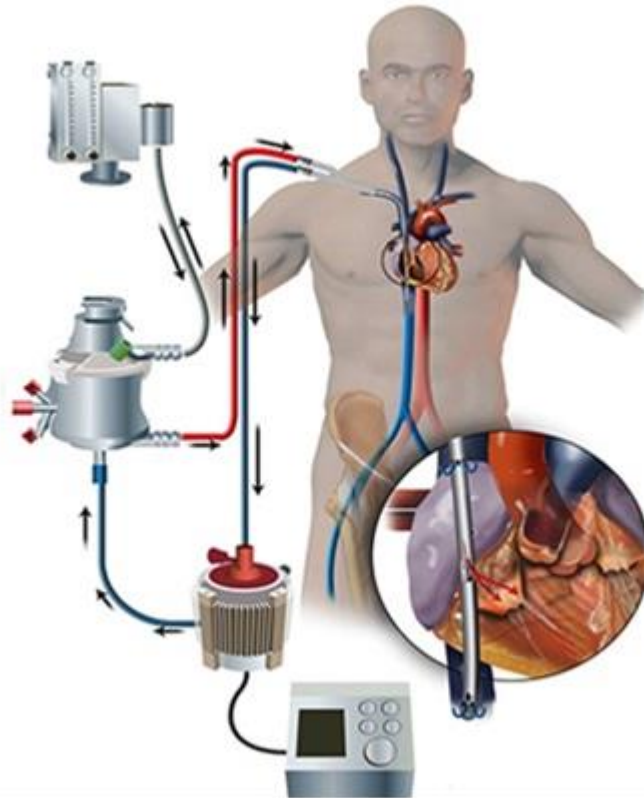
U patogenezi ARDS dolazi do oštećenja pneumocita tipa dva te se smanjuje produkcija surfaktanta koji je važan za smanjivanje površinske napetosti i difuziju plinova. Njega u ARDS-u nedostaje i bilo bi ga uputno nadomjestiti, a to je moguće primjenom egzogenog surfaktanta. Istraživanja u djece pokazuju da bi njegova primjena mogla utjecati na mortalitet PARDS-a, međutim potrebna su daljnja istraživanja da bi se odredilo kojim bolesnicima, kada i u kojoj dozi administrirati surfaktant te postoje li nuspojave njegove primjene (29). Odluku o njegovoj primjeni donosi liječnik individualno za svakoga pacijenta.

### **10.3. Položaj na trbuhu (engl. prone position)**

Položaj na trbuhu (engl. prone position) na mehaničkoj ventilaciji se koristi od 1970-ih. Ventilacija se poboljšava kod položaja na trbuhu zbog promjena u pleuralnom tlaku. Pleuralni tlak je zbroj svih sila koje stvaraju pritisak na alveole i uključuje i težinu tkiva iznad alveola i silu iz abdomena koja se preko dijafragme prenosi na pluća. U položaju na trbuhu posteriorni dijelovi pluća nisu izloženi visokom pleuralnom tlaku i smanjuje se broj atelektaza, poboljšava se oksigenacija i smanjuje razlika između ventilacije i perfuzije. Položaj na trbuhu se koristi kod bolesnika s umjerenim ARDS-om. Bolesnici su najčešće u tom položaju 12 do 18 sati. Uvidjelo se da je poboljšanje oksigenacije zamjetno već kod prve primjene položaja na trbuhu. Alveole nakon što budu otvorene imaju tendenciju ostati otvorene što objašnjava poboljšanu oksigenaciju bolesnika u položaju na leđima nakon što su bili u položaju na trbuhu (28).

## **11. Izvantjelesna membranska oksigenacija**

Izvantjelesna membranska oksigenacija (engl. extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) modificirani je oblik kardiopulmonalne prenosnice koji se koristi za produljenu kardiopulmonalnu podršku životno ugroženih bolesnika s odgovarajućim indikacijama i potencijalno reverzibilnim zatajenjem funkcije srca i/ili pluća (slika 2). ECMO je razvijen šezdesetih godina prošlog stoljeća. U djece se prvo krenuo primjenjivati kao kardiopulmonalna potpora novorođenčadi sa zatajivanjem dišnog sustava refraktornim na standardnu terapiju (30).



Slika 2. Prikaz ECMO sustava. Izvor: <https://www.pennmedicine.org/for-health-care-professionals/for-physicians/physician-education-and-resources/clinical-briefings/2017/june/ecmo-as-bridge-to-lung-transplant>

### **11.1. Venoarterijska izvantjelesna membranska oksigenacija**

Venoarterijska membranska oksigenacija (engl. venoarterial extracorporeal membrane oxygenation, V-A ECMO) je jedan od dva osnovna modaliteta ECMO potpore (31). U venoarterijskom obliku ECMO potpore omogućuje se izmjena plinova u krvi te se usto pruža i kardijalna potpora. U ovom obliku ECMO potpore kanulira se jugularna ili femoralna vena te krv prolazi kroz pumpu i membranski oksigenator gdje se iz krvi eliminira ugljikov dioksid, a dodaje se kisik. Krv se zagrijana i bogata kisikom vraća u bolesnikov krvotok kroz karotidnu arteriju.



U venoarterijskom ECMO modalitetu dolazi do povećanja postopterećenja (engl. afterload) u lijevom srcu. Iz tog je razloga od velike važnosti prepoznati i liječiti akutno zatajivanje lijevog ventrikula kada je bolesniku postavljen VA ECMO sustav. Nепрепозnavanje akutnog zatajivanja lijevog ventrikula može dovesti do plućnog krvarenja (30,32).

### **11.2. Venovenska izvantjelesna membranska oksigenacija**

Venovenska izvantjelesna membranska oksigenacija (engl. venovenous extracorporeal membrane oxygenation, V-V ECMO) drugi je oblik izvantjelesne membranske oksigenacije (31). Kod V-V ECMO potpore moguća je samo respiratorna potpora i izmjena plinova bez utjecaja na sistemske arterijsku cirkulaciju. Mjesto kanulacije je najčešće desna unutarnja jugularna vena odakle se krv usmjerava kroz pumpu i membranski oksigenator. Zagrijana i bogata kisikom krv se vraća u tijelo kroz femoralnu venu (30,32).

### **11.3. Kontraindikacije primjene izvantjelesne membranske oksigenacije u djece**

Kontraindikacije za primjenu ECMO potpore u djece dijele se u dvije kategorije, apsolutne i relativne kontraindikacije (33). Apsolutne kontraindikacije su letalne kromosomske abnormalnosti (npr. trisomija 13), teška neurološka oštećenja (npr. intrakranijalno krvarenje s efektom mase), neizlječiva maligna bolest, a također je kontraindicirana primjena ECMO potpore u primaoca alogenske transplantacije koštane srži s plućnim infiltratima (33).

Relativne kontraindikacije su kronična bolest s lošom dugoročnom prognozom, neurokirurški postupak u posljednjih jedan do sedam dana te primjena mehaničke ventilacije duže od 14 dana (33).

#### **11.4. Odabir vrste ECMO potpore**

Odabir vrste ECMO potpore treba biti individualan za svakoga bolesnika, ovisno o stanju bolesnika te potrebi za kardijalnom potporom (30).

Najopasnije komplikacije ECMO potpore su neurološke komplikacije u vidu intrakranijalnog krvarenja, ishemijskih moždanih udara i napadaja. Ove komplikacije povezane su s odabirom vrste ECMO potpore, uz napomenu da se V-V ECMO smatra manje rizičnom s obzirom na nastanak tromboembolija (30).

Ostale komplikacije primjene ECMO potpore su akutna bubrežna ozljeda, krvarenje i infekcija (30).

Akutna bubrežna ozljeda i preopterećenje tekućinom česta su komplikacija ECMO potpore, a češće se javljaju prilikom primjene V-A ECMO potpore. Krvarenje je najčešća komplikacija primjene ECMO potpore. Ona se razvija zbog potrebe kontinuirane primjene antikoagulantnih lijekova čija uloga je sprječavanje nastanak ugrušaka prolaskom krvi kroz sam ECMO sustav. Mjesta krvarenja su najčešće mjesta kanulacije. Krvarenje je češća pojava kod primjene V-V ECMO potpore (33).

Incidencija infekcija kao komplikacija uporabe ECMO potpore povećava se sa starošću bolesnika s ECMO potporom. U novorođenčadi učestalost infekcije iznosi 6,1%, u djece 18,7% te u odraslih 20,5% . Mortalitet bolesnika s V-A ECMO potporom veći je nego u bolesnika s V-V ECMO potporom (30).

### **11.5. Primjena izvantjelesne membranske oksigenacije u PARDS-u**

ECMO se primjenjuje kao zadnja terapijska opcija u bolesnika sa PARDS-om (30). Ključno je ECMO potporu primijeniti prije nastupa ireverzibilne ozljede organa. Primjena ECMO potpore u PARDS-u je 300-500 primjena godišnje u posljednjih pet godina (27).

Preporuča se ECMO koristiti u bolesnika sa teškim oblikom PARDS-a gdje postoji reverzibilni uzrok respiratornog zatajivanja. Drugu skupinu bolesnika kod kojih postoji mogućnost korištenja ECMO potpore predstavljaju bolesnici pogodni za transplantaciju pluća (27). Međutim kod svih bolesnika s teškim oblikom PARDS-a gdje mehanička ventilacija ne daje zadovoljavajuće rezultate u obzir se treba uzeti mogućnost stavljanja bolesnika na ECMO potporu.

Iz svega navedenoga se može zaključiti da ne postoje strogi kriteriji o tome koji su bolesnici pogodni za ECMO, a koji nisu. PALICC preporučuje da se kod odabira bolesnika za ECMO potporu u obzir uzme kvaliteta i trajanje života bolesnika, da se kontinuirano procjenjuje klinički status i revidira povijest bolesti prije donošenja odluke (30, 32).

Svaka uporaba ECMO potpore bi se trebala prijaviti organizaciji za praćenje uporabe ECMO potpore koja se naziva ELSO (engl. Extracorporeal Life Support Organization), čime se olakšava skupljanje podataka iz kojih se kasnije može dobiti uvid u najčešće razloge postavljanja ECMO potpore.

Neki od najčešćih razloga bili su MAP (engl. mean airway pressure) viši od 20 cm vode kada je bolesnik na strojnoj ventilaciji te MAP viši od 25 cm vode ako je bolesnik na HFOV, znakovi barotraume, oksigenacijski indeks viši od 40 ili nemogućnost ventilacije (32).

## **12. Ishodi akutnog pedijatrijskog respiracijskog distres sindroma**

Popravlak oštećenog tkiva u pedijatrijskom ARDS složen je proces i uključuje reapsorpciju edema, rezoluciju upale i povratak cjelovite strukture i funkcije oštećenog alveolarnog epitela i endotela kapilara (35).

Početak cijeljenja započinju prorezolucijski medijatori. To su signalne molekule čija je funkcija nakupljanje makrofaga, fagocitoza apoptotičnih neutrofila i sekrecija protuupalnih molekula kao što su interleukin deset ili transformirajući faktor rasta beta.

Uklanjanje tekućine iz alveola odvija se aktivnim transportom natrija i klorida kroz bazalne  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ATPaza kanale; voda prolazi pasivnim transportom kroz akvaporinske kanale koji se primarno nalaze na pneumocitima tipa jedan. Uklanjanje netopivih proteina vrlo je važno, jer su oni osnova za nastanak fibroznog tkiva. Proteini se uklanjaju endocitozom i transcitozom pomoću alveolarnih epitelnih stanica i fagocitozom koju izvršavaju makrofagi (19).

Proliferacijom pneumocita tipa dva popravljaju se oštećeni alveolarni epitel, s napomenom da se nakon oštećenja diferenciraju u pneumocite tipa jedan. Proliferaciju pneumocita reguliraju epitelni faktori rasta. Nastanak novih krvnih žila reguliran je vaskularnim endotelnim faktorom rasta (19).

### **12.1. Posljedice PARDS**

U djece koja prežive ARDS kao posljedice provedenih terapijskih postupaka, uključujući mehaničku ventilaciju, susreću se neuromišićna slabost i nutritivski deficiti (36).

Istraživanja su pokazala da u 30% bolesnika koji su preživjeli ARDS nastaje posttraumatski stresni poremećaj. Čimbenici koji utječu na nastanak posttraumatskog stresnog poremećaja su težina bolesti, invazivnost dijagnostičkih i terapijskih postupaka i duljina hospitalizacije (36).

Pedijatrijski bolesnici koji su preboljeli ARDS u nalazima plućnih funkcija mogu imati karakteristike restriktivske plućne bolesti; težina tih funkcionalnih deficita može se smanjiti ili potpuno nestati tijekom vremena (20,35). PALICC preporučuje da se u bolesnika koji su preboljeli PARDS u prvih godinu dana nakon oporavka vrše kontrole plućne funkcije. Minimalna kontrola bi trebala obuhvaćati upitnik o respiracijskim simptomima.

U bolesnika koji su strojno ventilirani, osim upitnika trebala bi se učiniti pulsna oksimetrija i spirometrija (5,36).

Retrospektivne studije su pokazale da bolesnici s PARDS-om koji dobro reagiraju na terapiju u prva tri dana od početka liječenja, pokazuju puno brži i bolji oporavak, u odnosu na one koji nisu pozitivno reagirali. Nije još pronađen uzrok ovog fenomena (35).

## **12.2. Mortalitet**

Mortalitet djece od ARDS-a iznosi između 17 i 35% i pokazuje trend opadanja (8). Komorbiditeti bolesnika utječu na ishod bolesti i mortalitet. Najveću stopu mortaliteta, čak 90%, imala su djeca kojima su pridruženi komorbiditeti bili maligna bolest i imunokompromitiranost (36).

Primarna bolest koja je dovela do nastanka ARDS-a također utječe na ishod bolesti. U bolesnika koji su nakon zaraze virusom influence H1N1 razvili ARDS mortalitet je iznosio između 40% i 50%. Mortalitet djece koja su ARDS razvila nakon traume ili opekline iznosi između 10% i 24%. Nastanak ARDS-a nakon neurološke ozljede povezan je s mortalitetom od 23% (36).

### **13. Rasprava**

Pedijatrijski akutni respiracijski distress sindrom je sindrom s visokim mortalitetom. U djece koja prežive ARDS oporavak može biti dugotrajan, s time da u neke djece mogu zaostati promjene plućne funkcije ili čak i psihičke posljedice koje donosi teška bolest, invazivni postupci i dugotrajna hospitalizacija. Unatoč ovim saznanjima, definicija ARDS namijenjena pedijatrijskoj populaciji je donesena tek 2014. godine.

Etiološka raznolikost ARDS i klinička slika u kojoj se mogu ispreplitati simptomi ARDS i osnovne bolesti koja je dovela do nastanka ARDS otežavaju postavljanje dijagnoze. Iz tog razloga je ključno poznavati entitete koji mogu uzrokovati ARDS, ali i dijagnostičke kriterije potrebne za postavljanje dijagnoze. Dijagnozu ARDS-a je potrebno postaviti unutar sedam dana od početka osnovne bolesti ili pogoršanja respiracijskih simptoma, da bi se na osnovu toga moglo započeti što ranije liječenje po smjernicama.

Osnova terapije ARDS-a je mehanička ventilacija i liječenje osnovne bolesti koja je dovela do nastanka ARDS-a. Zbog nedostatnog broja kliničkih istraživanja provedenih na pedijatrijskoj populaciji, nema podataka o najboljem obliku mehaničke ventilacije i dodatnim terapijskim mogućnostima. Na tom području provode se brojna istraživanja u svrhu pronalaženja najučinkovitijeg i najmanje agresivnog moda respiracije.

Primjena ECMO posljednja je terapijska mogućnost u pedijatrijskom ARDS-u. Primjenjuje se u bolesnika sa najtežim oblikom ARDS-a, najlošijom kliničkom slikom koji ne reagiraju zadovoljavajuće na mehaničku ventilaciju. Daljnja istraživanja su potrebna kako bi se bolje definirale indikacije za primjenu ECMO potpore.

## 14. Zaključak

Akutni respiracijski distres sindrom je sindrom akutno nastale hipoksemije i nekardiogenog plućnog edema. Dijagnostički kriteriji koji moraju biti zadovoljeni su postavljanje dijagnoze unutar sedam dana od početka osnovne bolesti koja je dovela do nastanka PARDS-a ili od pogoršanja respiracijskih simptoma, procjena postojanja disfunkcije lijevog ventrikula, novi infiltrati konzistentni s akutnom plućnom parehnijskom bolešću na radiogramu grudnih organa, oksigenacijski indeks veći od četiri ili indeks saturacije kisika veći od pet.

ARDS je sindrom visokog mortaliteta koji može zahvatiti djecu svih dobnih skupina. Prevalencija raste s dobi i nema razlike između spolova. Etiologija ARDS-a je vrlo raznolika i široka.

Patofiziološki, ARDS karakterizira nekardiogeni plućni edem i upala. Kliničku sliku karakterizira dispneja, tahipneja i agitacija uz moguće simptome osnovnog stanja koje je dovelo do nastanka ARDS-a. Terapijske mogućnosti su ograničene zbog činjenice da kauzalna terapija ne postoji. Osnova terapije je mehanička ventilacija, a kod neadekvatnog odgovora na strojnu ventilaciju, kod bolesnika se može pokušati liječenje ECMO potporom. Djeca koja prežive ARDS, mogu se u potpunosti oporaviti ili mogu zaostati respiracijske smetnje, a u trećine bolesnika se razvija i psihička posljedica bolesti u vidu posttraumatskog stresnog poremećaja.

Većina podataka o patofiziologiji, dijagnostici i pogotovo terapiji ARDS u djece su dobiveni prilagođavanjem rezultata istraživanja provedenih na odrasloj populaciji. U obzir treba uzeti da djeca nisu mali odrasli, nego su djeca sustavi u razvoju i kako upravo veliki broj razvojnih promjena može utjecati na dinamiku i tijek bolesti, te terapiju.

## 15. Sažetak

Akutni respiracijski distress sindrom je karakteriziran akutno nastalom hipoksemijom i nekardiogenim plućnim edemom. U djece je ARDS dugo bio zapostavljen entitet pa su tek 2014. definirani dijagnostički kriteriji potrebi za postavljanje dijagnoze.

Velika heterogenost i brojnost uzročnika ARDS je dovela do potrebe za podjelom ARDS-a na dva podtipa prema mjestu primarnog oštećenja. U direktnom podtipu ARDS-a primarno oštećenje je na razini alveola, a u indirektnom podtipu na razini endotela krvnih žila. Uzročnici direktnog tipa ARDS-a su pneumonija, virusni bronhiolitis, aspiracija želučanog sadržaja, utapanje, inhalacijska ozljeda. Uzročnici indirektnog podtipa su sepsa, trauma, šok, pankreatitis i akutna ozljeda pluća povezana sa transfuzijom.

Prevalencija ARDS-a u djece iznosi 2-12.8 na 100 000 stanovnika godišnje. Djeca svih dobnih skupina mogu oboljeti od PARDS-a. Razlike u prevalenciji nema između spolova.

Klinička slika ARDS je obilježena tahipnejom, dispnejom i agitacijom. Pojava dodatnih simptoma ovisi o osnovnoj bolesti koja je dovela do nastanka ARDS.

Liječenje pedijatrijskog ARDS-a je usmjereno na liječenje osnovne bolesti koja je dovela do njegovog nastanka, zbog ne postojanja kauzalne terapije ARDS-a što pridonosi visokom mortalitetu. Osnovu terapije čini strojna ventilacija. U slučaju da bolesnik adekvatno ne reagira na terapiju, primjenjuje se izvantjelesna membranska oksigenacija (ECMO). Primjena dodatnih terapijski mogućnosti u vidu inhalacije dušikova oksida i primjene egzogenog surfaktanta također je moguća.

Ključne riječi: akutni respiracijski distress sindrom, pedijatrijski akutni respiracijski distress sindrom, strojna ventilacija



## 16. Summary

Acute respiratory distress syndrome is characterized by acute onset of hypoxemia and non-cardiogenic pulmonary edema. Definition and diagnostic criteria were established for children in 2014. High heterogeneity and different etiology of ARDS, were the cause for division in two subtypes, according to the primary damage site. In the direct ARDS subtype, the primary damage is on alveolar level, and in the indirect subtype in vascular endothelial. Causes of direct ARDS are pneumonia, viral bronchiolitis, aspiration of stomach content and drowning. Causes of indirect ARDS are sepsis, trauma, shock, pancreatitis, and acute lung injury associated with transfusion. The prevalence of pediatric ARDS is 2-12.8 cases per 100,000 people per year. Children of all age groups may be affected by PARDS. Clinical picture of ARDS is characterized by tachypnea, dyspnea and agitation. The appearance of additional symptoms depends on the underlying disease leading up to ARDS.

The treatment of PARDS is directed towards curing underlying disease, because the lack of causal therapy which contributes to the high mortality of this syndrome. The basic therapy is mechanical ventilation. If the child does not respond adequately, ECMO support could be considered. The use of additional therapeutic possibilities, like nitrogen oxide inhalation and the use of exogenous surfactant is also possible.

Key words: acute respiratory distress syndrome, pediatric acute respiratory distress syndrome, mechanical ventilation

## Literatura

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;2(7511):319-23.
2. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149 (3 Pt 1):818-24.
3. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA* 2012;307(23):2526-33.
4. Khemani RG, Smith LS, Zimmerman JJ, Erickson S. for the Pediatric Acute Lung Injury Concensus Conference Group. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Definition, Incidence, and Epidemiology: Proceedings From the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatric Critical Care Medicine* 2015; 16(5\_suppl):S23-S40.
5. The Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Consensus Recommendations From the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med*. 2015; 16(5): 428–39.
6. Flori HR, Glidden DV, Rutherford G i sru. Pediatric acute lung injury: Prospective evaluation of risk factors associated with mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:995–1001.
7. Rotta AT, Piva JP, Andreolio C, Carvalho WB, Garcia PCR. Progress and perspectives in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Rev. bras. ter. intensiva* [Internet]. 2015 Sep [citirano5.5.2019] ; 27( 3 ): 266-273. Dostupno na:

[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-507X2015000300266&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2015000300266&lng=en&nrm=iso&tlng=en)

8. Wong JJ, Phan HP, Phumeetham S i sur., Pediatric Acute & Critical Care Medicine Asian Network (PACCMAN). Risk Stratification in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: A Multicenter Observational Study. *Crit Care Med.* 2017;45(11):1820-8.
9. Dowell, CJ, Parvathaneni, K, Thomas, JN, Khemani, GR, Yehya, N, Epidemiology of Cause of Death in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med.* 2018; 46(11):1811-9.
10. Spadaro S, Park M, Turrini C, Tunstall T, Thwaites R, Mauri T, Ragazzi R, Ruggeri P, Hansel TT, Caramori G, Volta CA. Biomarkers for Acute Respiratory Distress syndrome and prospects for personalised medicine. *J Inflamm (Lond).* 2019; 16:1.
11. Gan CS, Wong JJ, Samransamruajkit R i sur., Pediatric Acute and Critical Care Medicine Asian Network (PACCMAN). Differences Between Pulmonary and Extrapulmonary Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: A Multicenter Analysis. *Pediatr Crit Care Med.* 2018;19(10):e504-e513.
12. Junqueira LC, Carneiro J. Osnove histologije. 10 izd. Zagreb: Školska knjiga; 2005.
13. Sapru A, Flori H, Quasney WM, Dahmer KM, for the Pediatric Acute Lung Injury Conference Group. Pathobiology of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Pediatr Crit Care Med.* 2015; 16:S6-S22.
14. Ochs M, Nyengaard JR, Jung A, et al: The number of alveoli in the human lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:120–4.
15. Hall JE. Medicinska fiziologija. 12. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
16. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. i sur. Patofiziologija. 7. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.

17. Flori HR, Ware LB, Milet M i sur. Early elevation of plasma von Willebrand factor antigen in pediatric acute lung injury is associated with an increased risk of death and prolonged mechanical ventilation. *Pediatr Crit Care Med.* 2007; 8:96–101.
18. Tolle LB, Standiford TJ. Danger- associated molecular patterns (DAMPs) in acute lung injury. *J Pathol* [Internet]. 2013. [citirano 7.6.2019.]; 2013; 229: 145–156. Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/path.4124>
19. Fuhrman BP, Zimmerman JJ, Carcillo JA, Clark RSB, Relvas M, Rotta AT, Thompson AE, Tobias JD. *Pediatric Critical Care*. 4. izd. Philadelphia: Elsevier; 2011.
20. Cheifetz IM. Pediatric ARDS. *Respir Care.* 2017; 62(6):718 –31.
21. Šustić A. *Kompendij iz anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja: za studente medicine i stomatologije*. 1.izd. Rijeka: Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci; 2002.
22. Scala R, Pisani L. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure: which recipe for success? *Eur Respir Rev* [Internet]. 2018. [citirano: 7.6.2019.]; 2018; 27: 18002. Dostupno na: <https://err.ersjournals.com/content/27/149/180029.long>
23. Kneijber MCJ. Mechanical Ventilation for Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Few Known Knowns, Many Unknown Unknowns. *Pediatric critical care medicine.* 2016;17(10):1000-1.
24. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of „baby lung“. *Intensive Care Med.* 2005;31(6):776-84.
25. Santos RS, Silva PL, Pelosi P, Rocco PRM. Recruitment maneuvers in acute respiratory distress syndrome: The safe way is the best way. *World J Crit Care Med.* 2015; 4(4): 278-86.

26. Abdelsalam M, Cheifetz IM. Goal-Directed Therapy for Severely Hypoxic Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: Permissive Hypoxemia. *Respir Care*. 2010;55(11):1483–1490.
27. Verbić A, Tomulić KL, Frleta N, Medved I, Sokolić J, Župan Ž. Acute respiratory distress syndrome in an 11-month old girl leading to extracorporeal membrane oxygenation. *Signa Vitae*. 2015; 10(SUPPL 1): 74-6.
28. Henderson W, Griesdale DEG, Dominelli P, Ronco JJ. Does prone positioning improve oxygenation and reduce mortality in patients with acute respiratory distress syndrome? *Can Respir J*. 2014; 213–15.
29. Willson DF, Thomas NJ, Markovitz BP, Bauman LA, DiCarlo JV, Pon S, et al. Effect of exogenous surfactant (calfactant) in pediatric acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293(4):470-6.
30. Dalton HJ, Macrae DJ. Extracorporeal Support in Children With Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Proceedings From the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16:S111–S117.
31. Annich G, Lynch W, MacLaren G. ECMO- Extracorporeal Cardiopulmonary Support in Critical Care. 4. izd. Michigan: Extracorporeal Life Support Organization;2012.
32. Lin JC. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Pediatric Respiratory Failure. *Respir Care* 2017;62(6):732–50.
33. Elso.org [Internet]. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). [ažurirano ožujak2015.;citirano7.6.2019.].Dostupna:https://www.else.org/Portals/0/Files/ELSO%20guidelines%20paeds%20resp\_May2015.pdf
34. Hubbard AM, Bratton SL. Extracorporeal membrane oxygenation for pediatric respiratory failure: History, development and current status. *World J Crit Care Med*. 2013; 2(4): 29-39.

35. Im D, Shi W, Driscoll B. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Fibrosis versus Repair. *Front. Pediatr.* [Internet]. 30.3.2016. [citirano 7.6.2019.]; 2016; 4:28.  
Dostupno na: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2016.00028/full>
36. Ward SL, Turpin A, Spicer AC, Treadwell MJ, Church GD, Flori HR. Long Term Pulmonary Function and Quality of Life in Children after Acute Respiratory Distress Syndrome: A Feasibility Investigation. *Pediatr Crit Care Med.* 2017; 18(1): e48–e55.

## **Životopis**

Leona Štromar rođena je 12.5.1994. godine u Varaždinu. Nakon završetka Osnovne škole Beletinec, upisuje opći smjer Prve gimnazije Varaždin. Po završetku srednjoškolskog obrazovanja, 2013. godine upisuje medicinu na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci.

Tijekom studija aktivno i pasivno sudjeluje u lokalnim i međunarodnim kongresima. Na 2. Riječkim danima primarne zdravstvene zaštite osvaja nagradu u poster sekciji.

Aktivna je članica udruge studenata medicine CroMSIC. Tijekom obrazovanja bila na stručnoj razmjeni na odjelu opće interne u Bratislavi u Slovačkoj.

Aktivno se služi engleskim i njemačkim jezikom u govoru i pismu.