

ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ

**МАЛЯВИН
АНДРЕЙ ГЕОРИЕВИЧ**

*д.м.н., профессор
МГМСУ им. А.И.Евдокимова
Генеральный секретарь
Российского научного медицинского
общества терапевтов*

Главный внештатный пульмонолог МЗ РФ по ЦФО

- **Острый респираторный дистресс-синдром** является одним из основных осложнений различных жизнеугрожающих состояний. По данным The National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network частота возникновения ОРДС достигает 75 на 100 000 населения в год.
- Летальность пациентов ОРДС варьирует от 40 до 60%.

**АКТУАЛЬНОСТЬ
ПРОБЛЕМЫ**

- **Острый респираторный дистресс-синдром** – это остро развивающиеся осложнения различных, как правило, тяжелых заболеваний и травм, выражающиеся неспецифическим поражением легких и проявляющиеся клинической картиной быстро нарастающей дыхательной недостаточности, проявляющейся клинико-лабораторными признаками прогрессирующего снижения легочного комплайенса, диффузии кислорода через альвеоло-капиллярную мембрану, возрастания венозно-артериального шунтирования крови, устранение которых требует применения респираторной поддержки и других методов коррекции кислородо-транспортной функции крови.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

ОКАЗЫВАЮЩИЕ ПРЯМОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ЛЕГКИЕ (ЛЕГОЧНЫЕ)

Более частые

Легочная инфекция (*пневмония неаспирационного генеза, вирусная инфекция*)

Аспирационная пневмония

Менее частые

Ингаляция токсических веществ (*высокие концентрации кислорода, дым, едкие химикалии – двуокись азота, соединения аммония, кадмия, хлора, фосген*)

Ушиб легкого

Жировая эмболия

Радиационный пневмонит

Эмболия легочной артерии

Утопление

ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ОРДС

НЕ ОКАЗЫВАЮЩИЕ ПРЯМОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ЛЕГКИЕ (ВНЕЛЕГОЧНЫЕ)

Более частые

Шок любой этиологии
Инфекция (сепсис, перитонит и т.п.)
Тяжелая травма
Массивные гемотрансфузии

Менее частые

Острый панкреатит
Искусственное кровообращение
Острые отравления
Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром)
Ожоги
Острая черепно-мозговая травма (ЧМТ)
Уремия
Лимфатический карциноматоз
Эклампсия

ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ОРДС

Все вирусы представляют собой внутриклеточные патогены и **являются индукторами IFN ответа.**

- Система врожденного иммунитета распознает вирусную инфекцию с помощью встроенных в цитоплазматическую мембрану клеток Toll-подобных или цитоплазматических паттерн-распознающих рецепторов (PRRs), ответственных за обнаружение в очаге инфекции компонентов патогенов, атипичных для нормальных клеток, таких как двуспиральные РНК (dsRNA) или липополисахариды (LPS).
- Распознавание вирусной инфекции приводит к *индукции цитокинового ответа, и прежде всего IFN I, II и III типов.*
- *Защитная функция IFN обусловлена двумя основными факторами:*
 - ✓ способностью индуцировать синтез множества противовирусных белков в зараженных и окружающих их клетках,
 - ✓ иммуномодулирующими функциями: влияние на миграцию и активацию клеток врожденного иммунитета, определение развития специфического В- и Т-клеточного иммунного ответа.

1. Tripathi S, Garcia-Sastre A. Antiviral innate immunity through the lens of systems biology. *Virus Res* 2016; 218, 10-7. doi: 10.1016/j.virusres.2015.11.024.

2. Brennan K, Bowie AG. Activation of host pattern recognition receptors by viruses. *Curr Opin Microbiol* 2010; 13(4), 503-7. doi: 10.1016/j.mib.2010.05.007.

3. Chen X, Liu S, Goraya MU, et al. Host Immune Response to Influenza A Virus Infection. *Front Immunol* 2018; 9, 320. doi: 10.3389/fimmu.2018.00320.

4. Shim JM, Kim J, Tenson T, et al. Influenza Virus Infection, Interferon Response, Viral Counter-Response, and Apoptosis. *Viruses* 2017; 9(8), 223. doi: 10.3390/v9080223.

5. Andreakos E, Salagianni M, Galani IE, et al. Interferon-lambdas: Front-Line Guardians of Immunity and Homeostasis in the Respiratory Tract. *Front Immunol* 2017; 8, 1232. doi: 10.3389/fimmu.2017.01232.

- В динамике инфекции **длительная и избыточная продукция IFN может приводить к развитию чрезмерной воспалительной реакции** в связи с гиперпродукцией хемокинов (CCL2, CXCL10) и инфильтрацией альвеол провоспалительными моноцитами/макрофагами и плазмоцитоидными дендритными клетками.
- **Вирусные/бактериальные частицы (dsRNA/LPS) в зоне воспаления усиливают выработку провоспалительных цитокинов**, крайним проявлением которой может явиться т. н. «цитокиновый шторм» (генерализация воспалительного процесса).
- **Интенсивность повреждения легких зависит не столько от интенсивности вирусной репродукции, сколько от неконтролируемой выработки провоспалительных цитокинов и чрезмерной инфильтрации тканей легкого клетками врожденного иммунитета .**
- **Индукцируемая IFN типа I экспрессия проапоптотического лиганда TRAIL запускает массовый апоптоз эпителиальных клеток, что приводит к развитию ОРДС.**

Существенным фактором риска развития неконтролируемого воспаления является генетическая предрасположенность организма к регуляции IFN ответа.

1. Goshima M, Turner LN, Pebody LG, et al. Respiratory infections.

2. Doherty PC, Turner SJ, Webby RG, et al. Influenza and the challenge for immunology. *Nat Immunol* 2006; 7(5), 449-55. doi: 10.1038/n1343.

3. Peiris JS, Yu WC, Leung CW, et al. Re-emergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease. *Lancet* 2004; 363(9409), 617-9. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15595-5.

4. Makris S, Paulsen M, Johansson C. Type I interferons as Regulators of Lung Inflammation. *Front Immunol* 2017; 8, 259. doi: 10.3389/fimmu.2017.00259.

5. Srivastava B, Blazewicz P, Hessmann M, et al. Host genetic background strongly influences the response to influenza A virus infections. *PLoS One* 2009; 4(3), e4857. doi: 10.1371/journal.pone.0004857.

6. Davidson S, Crotta S, McCabe TM, et al. Pathogenic potential of interferon alpha in acute influenza infection. *Nat Commun* 2014; 5, 3864. doi: 10.1038/ncomms4864.

7. Broers CJ, Gemke RJ, Weijerman ME, et al. Increased pro-inflammatory cytokine production in Down Syndrome children upon stimulation with live influenza A virus. *J Clin Immunol* 2012; 32(2), 323-9. doi: 10.1007/s10875-011-9625-4.

**ПОВРЕЖДАЮЩАЯ ФУНКЦИЯ
IFN ОТВЕТА ПРИ ОРВИ**

Взаимосвязь возбудителей респираторных вирусных инфекций с определенными бактериальными патогенами, ассоциированными с осложнениями: пневмония, отит, синусит и менингит.

Вирус	Ассоциируемая вторичная инфекция
Вирус гриппа	<i>S. pneumoniae, S. aureus, Staphylococcus pyogenes,</i> <i>H. influenzae, Moraxella catarrhalis, Neisseria meningitidis</i>
RSV	<i>S. pneumoniae</i>
Аденовирус	<i>S. pneumoniae, H. influenzae, Moraxella catarrhalis</i>
Риновирус человека	<i>S. pneumoniae, S. aureus, H. influenzae, Moraxella catarrhalis</i>
Вирус парагриппа	<i>Moraxella catarrhalis, S. pneumoniae</i>
hMPV	<i>S. pneumoniae</i>

1. Hasvold J, Sjøding M, Pohl K, et al. The role of human metapneumovirus in the critically ill adult patient. *J Crit Care* 2016; 31(1), 233-7. doi: 10.1016/j.jcrc.2015.09.035.

2. Kwon YS, Park SH, Kim MA, et al. Risk of mortality associated with respiratory syncytial virus and influenza infection in adults. *BMC Infect Dis* 2017; 17(1), 785. doi: 10.1186/s12879-017-2897-4.

3. Self WH, Williams DJ, Zhu Y, et al. Respiratory Viral Detection in Children and Adults: Comparing Asymptomatic Controls and Patients With Community-Acquired Pneumonia. *J Infect Dis* 2016; 213(4), 584-91. doi: 10.1093/infdis/jiv323.

4. Katsurada N, Suzuki M, Aoshima M, et al. The impact of virus infections on pneumonia mortality is complex in adults: a prospective multicentre observational study. *BMC Infect Dis* 2017; 17(1), 755. doi: 10.1186/s12879-017-2858-y.

5. Jung HS, Kang BJ, Ra SW, et al. Elucidation of Bacterial Pneumonia-Causing Pathogens in Patients with Respiratory Viral Infection. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2017; 80(4), 358-67. doi: 10.4046/trd.2017.0044.

6. Andrej Egorov. The problem of bacterial complications post respiratory viral infections. *MIR J*, 2018; 5(1), 1-11. doi: 10.18527/2500-2236-2018-5-1-1-11.

- Большая вирусная нагрузка, гипертермия и применение индукторов интерферона (NB!) в острую фазу респираторной инфекции приводит к развитию **«ЦИТОКИНОВОГО ШТОРМА»** вследствие избыточного выброса провоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-17 и др.)

ПАТОГЕНЕЗ ОРДС ПРИ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

- «Цитокиновый шторм» сопровождается выбросом большого количества биологически активных веществ, приводящих к **резкому повышению проницаемости мелких сосудов легких, накоплению транссудата в интерстиции, частично в альвеолах, к повышению давления в легочной артерии, к отеку альвеоло-капиллярной мембраны, приводящему к нарушению газообмена** (некардиогенный отек легких)

ПАТОГЕНЕЗ ОРДС ПРИ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

ПАТОГЕНЕЗ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА У ВЗРОСЛЫХ

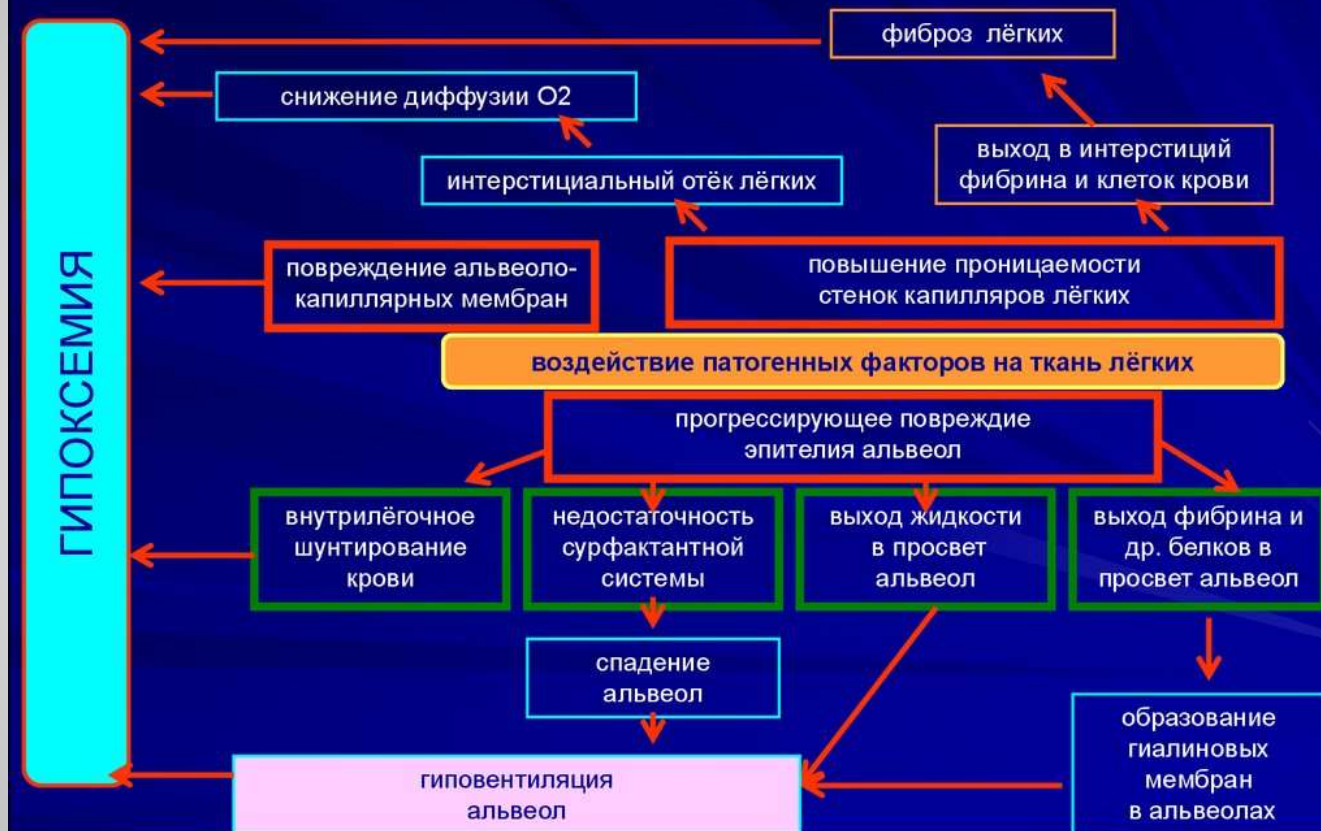
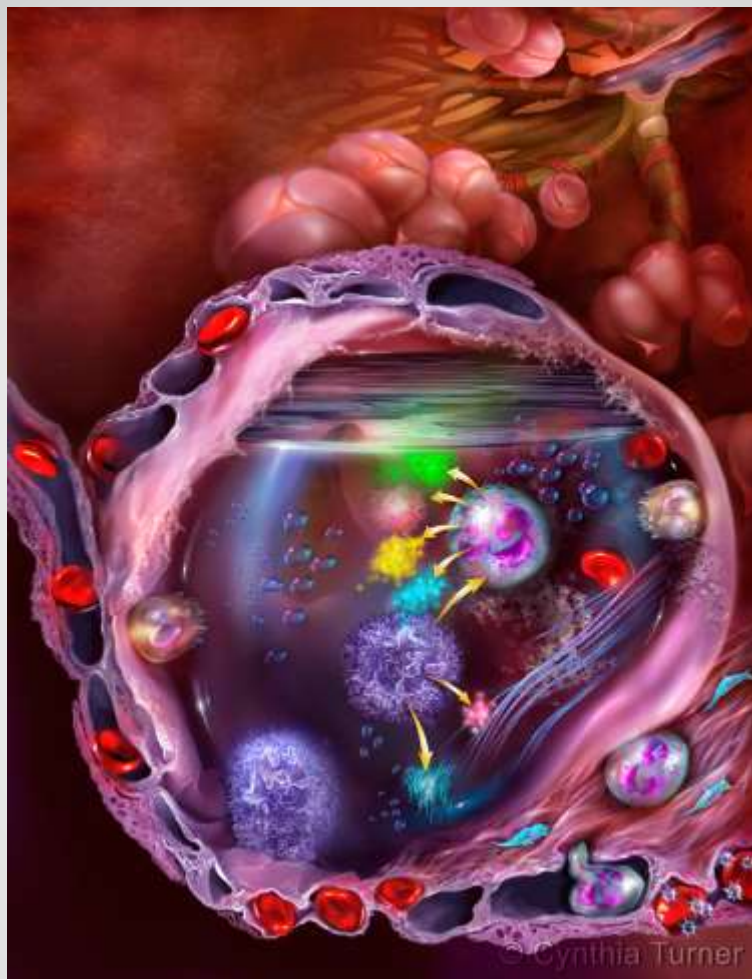
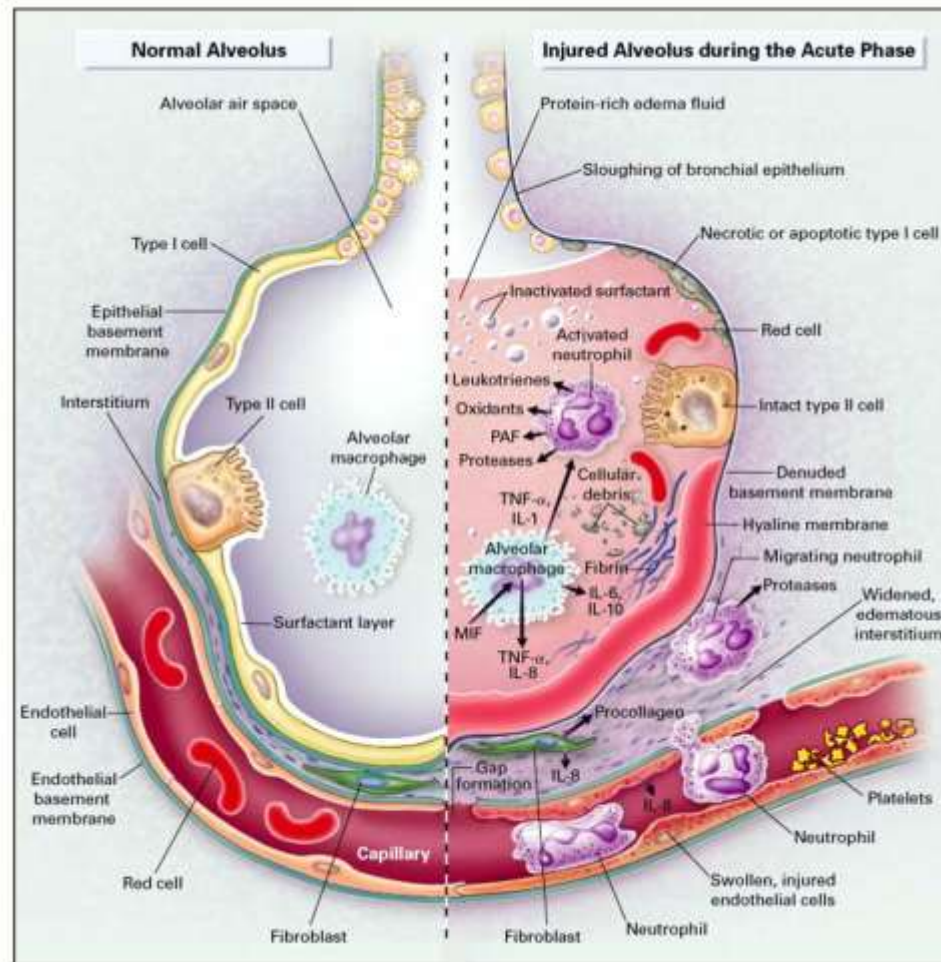


СХЕМА ПАТОГЕНЕЗА ОРДС

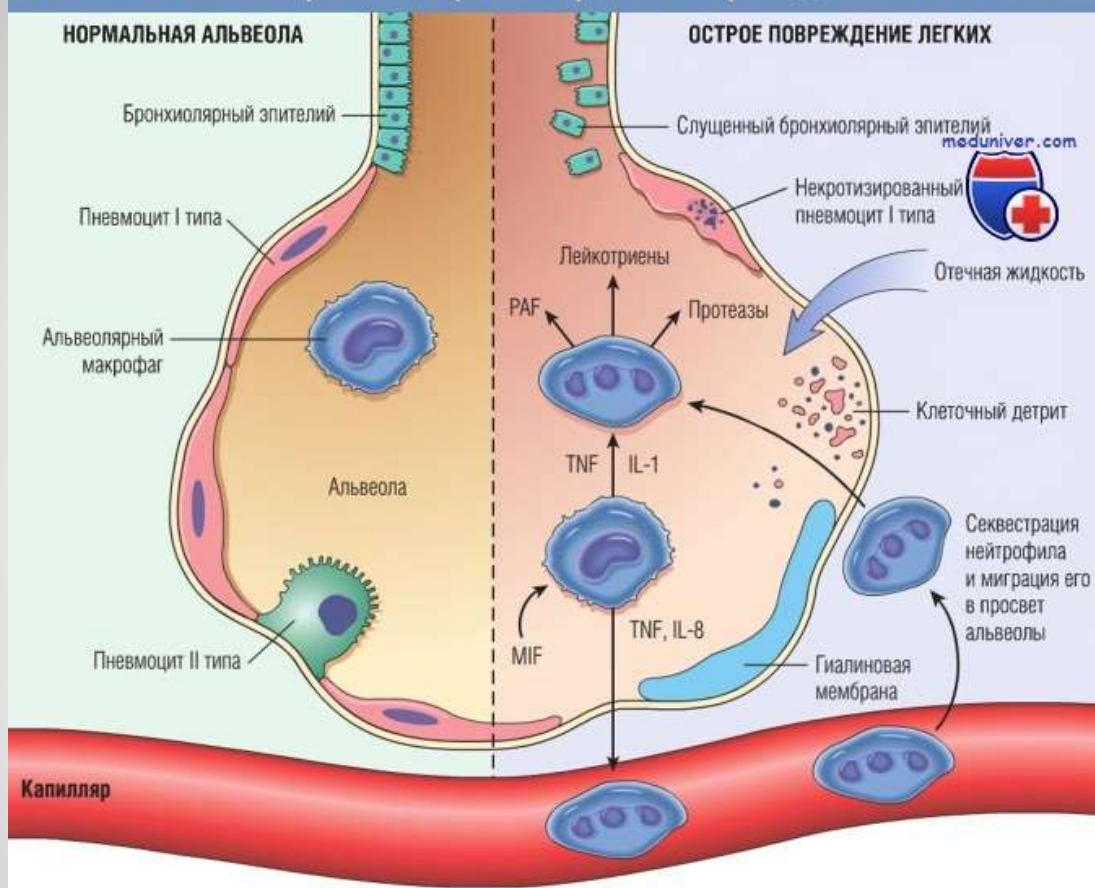


АЛЬВЕОЛЯРНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ

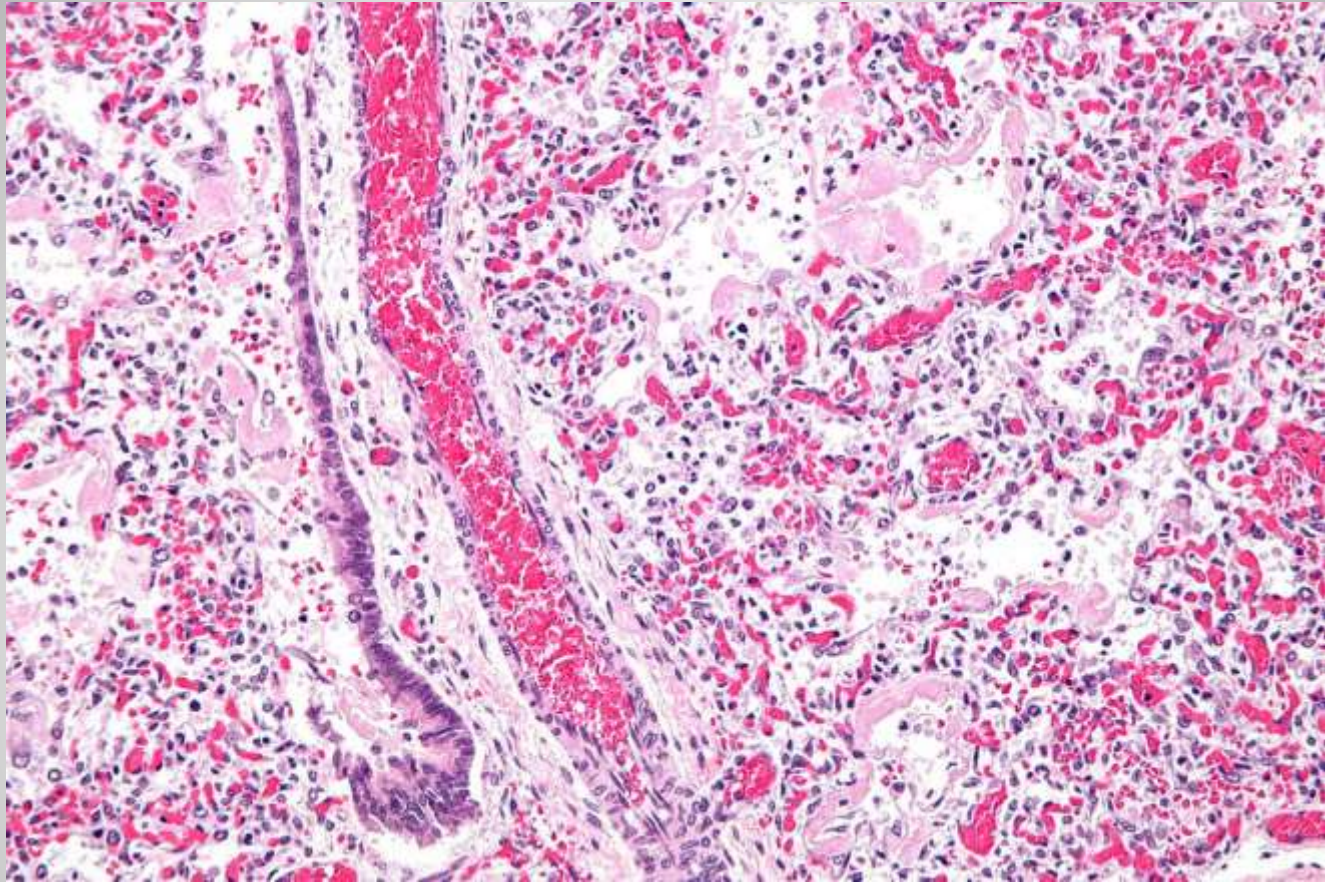


ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ЛЕГКИХ

Альвеола в норме и при остром повреждении легких



ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ЛЕГКИХ

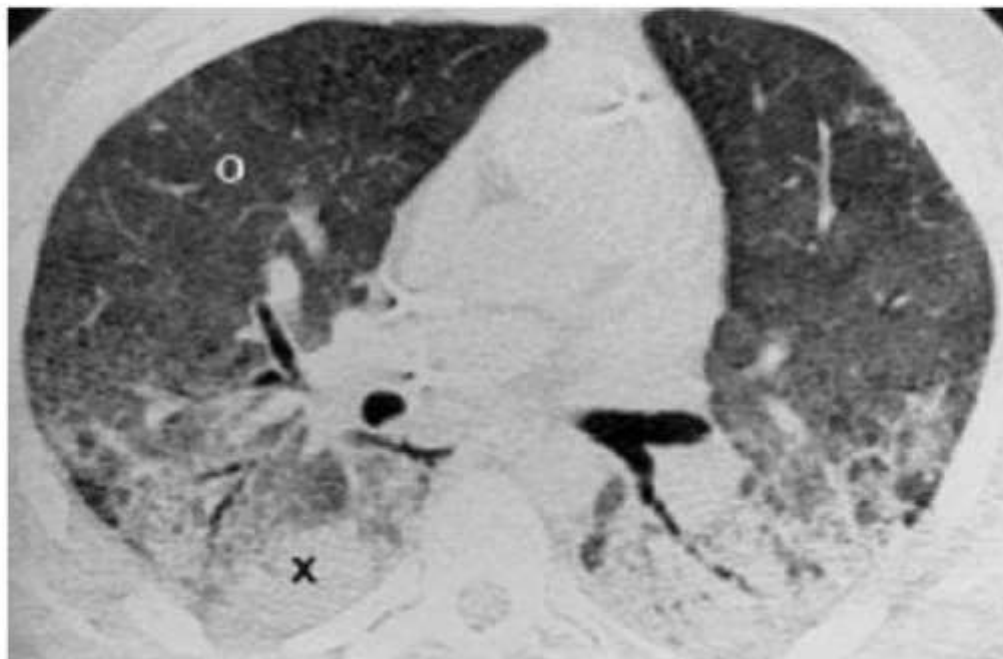


ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ



**РЕНТГЕНОГРАММА
ПАЦИЕНТА С ОРДС**

КТ при ОРДС: плотные очаги консолидации в дорсальных отделах, картина «матового стекла» в промежуточных зонах



**КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАММА
ПАЦИЕНТА С ОРДС**

- **Фазы синдрома**

1. ОРДС легкой степени тяжести
2. ОРДС средней степени тяжести
3. ОРДС тяжелый

- **Стадия синдрома I, II, III, IV**

- **Осложнения синдрома**

1. Острая сердечная недостаточность
2. Микротромбообразование (ДВС-синдром)
3. Острая церебральная недостаточность
4. Острая почечная недостаточность

КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ОРДС

Клиническая классификация стадий ОРДС
(J.F. Murray, 1988):

I стадия – повреждения - $SaO_2 \geq 95\%$

II стадия – субкомпенсированная
(умеренная дыхательная недостаточность)
– $SaO_2 \geq 95\%$

III стадия - прогрессирующая дыхательная
недостаточность – $SaO_2 \geq 90\%$

IV – терминальная (агональная) -
 $SaO_2 < 90\%$

КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

- **наличие триггерных факторов** (сепсис, сочетанная травма, шок, перитонит, пневмония, гестоз, ожоговая болезнь, ОПН и т.п.);
- **клинические проявления синдрома системного воспалительного ответа** (2 или более признаков - температура более 38 или менее 36°C, ЧДД > 20 в мин. или $P_aCO_2 < 32$ мм.рт.ст.; тахикардия (ЧСС > 90 уд/мин); лейкоциты > 12 тыс/мкл или < 4 тыс/мкл, или незрелые формы > 10%);
- **снижение $P_aO_2/FiO_2 < 200$ мм.рт.ст.;**
- **наличие билатеральных инфильтратов в легких на фронтальной рентгенограмме органов грудной клетки.**

При отсутствии инфильтратов на рентгенограмме органов грудной клетки и наличии кислородозависимой гипоксемии (по P_aO_2/FiO_2) диагноз ОРДС правомочен и наоборот.

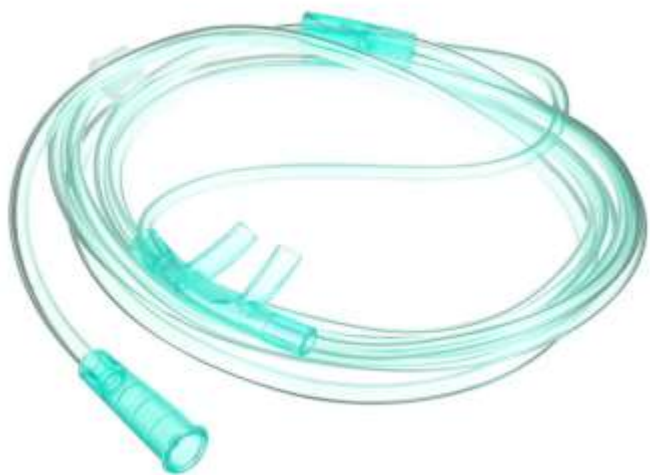
КРИТЕРИИ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА

- **Вентиляция небольшими V_t и низким P_{plat} (<35 мм H_2O)** - ↓ летальность, ↑ дни без ИВЛ
- **Маневр открытия легких с небольшим уровнем СРАР** - ↑ оксигенация
- **Высокочастотная осцилляторная вентиляция** - ↑ оксигенация
- **Ингаляции оксида азота (NO)** - ↑ оксигенация
- **Высокие дозы метилпреднизолона в подострой фазе (стадии) ОРДС** - ↓ летальность
- **Поддержание нормоволемии** (ограничение водной нагрузки) - ↓ летальность, ↑ дни без ИВЛ
- **Нутритивная поддержка** - ↓ летальность, ↑ дни без ИВЛ
- **N-ацетилцистеин** - ↓ Тяжесть повреждения легких

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ



КИСЛОРОДНЫЙ КОНЦЕНТРАТОР



КАНЮЛИ И МАСКИ ДЛЯ КИСЛОРОДОТЕРАПИИ



АППАРАТ ДЛЯ СРАР-ТЕРАПИИ



АППАРАТ ДЛЯ ВІРАУС-ТЕРАПІИ



ПЕРКУССИОНЕР



ДЫХАТЕЛЬНЫЙ ТРЕНАЖЕР АЕРОБИКА

В связи с перегрузкой правого желудочка при ОРДС нередко формируется **сердечная недостаточность с сохраненной или промежуточной фракцией выброса**

Терапия:

β -блокатор высокоселективный
(бисопролол)

Ингибитор АПФ

Верошпирон

Юпердио (при низком системном АД)

**ТЕРАПИЯ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ**