

Äge respiratoorse distressi sündroom

Max Linnamägi¹

Juhendaja: prof Joel Starkopf²

Eesti Arst 2020;
99(6):374–382

Saabunud toimetusse:
09.04.2019
Avaldamiseks vastu võetud:
17.04.2020
Avaldatud internetis:
25.06.2020

¹ Tartu Ülikooli arstiteaduse
4. kursuse üliõpilane,
² TÜ Kliinikumi
anestesioloogia ja
intensiivravi kliinik, TÜ
kliinilise meditsiini instituut

Kirjavahetajaautor:
Max Linnamägi
maxlinn94@hotmail.com

Võtmesõnad:
äge respiratoorse distressi
sündroom, intensiivravi,
hingamispuudulikkus,
kehaväline membraan-
oksügenisatsioon,
COVID-19, SARS-CoV-2

Äge respiratoorse distressi sündroom (ARDS) on kiiresti progresseeruv haigusseisund, mis kujuneb alveolaar-kapillaarse barjääri kahjustumise tõttu. ARDS esineb ligi neljandikul kõikidest mehaanilisel ventilatsioonil viibivatest patsientidest, ning kuigi arusaam ARDSi patogeneetilistest mehhanismidest on paranenud ja suremus vähenenud, on see endiselt probleemiks ka tänapäeval. Ravi põhimõtteks on põhihaiguse ravi ning kopsse säästev mehaaniline ventilatsioon. Haigusseisundi üle elanud patsiendid kogevad sageli elukvaliteedi halvenemist, samuti esineb risk kognitiivsete võimete häirumiseks ja depressiooniks. Seega on ARDS raske ja invaliidsust põhjustav haigusseisund, mille puhul on oluline leida uusi ravivõimalusi ning rakendada tänapäevaseid meetmeid, et vältida tüsistuste teket ning parandada patsientide elukvaliteeti.

Äge respiratoorse distressi sündroom (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS) on ägedalt kulgev hingamispuudulikkus, mida iseloomustavad raskekujuline hüpokseemia, kopsude venitatumise vähenemine ning difuusne alveolaarne infiltratsioon. Selle esinemissagedus Eestis ei ole teada. Kõige enam on vastavaid rahvastiku-uuringuid tehtud Ameerika Ühendriikides ja Austraalias, kus haiguse esinemissagedus on 10 kuni 86 haigusjuhtu 100 000 inimese kohta aastas.

ARDSi esmakirjeldus pärineb 1967. aastast, mil Ashbaugh kaasautoritega sõnastas selle sündroomi 12 patsiendi näitel, kellel kujunesid infektsiooni või trauma järel tahhüpnöe ja ravile allumatu hüpokseemia ning röntgeniülesvõttel rindkerest leiti mõlemal pool varjustused kopsudes. Seitse patsienti 12-st surid, neist kuuel leiti lahangul difuusale alveolaarsele kahjustusele omased tunnused: hüaliinmembraanid, kopsuturse, nekroos ja fibroos.

ARDS kujutab endast probleemi ka tänapäeval, kuna hoolimata parimast olemasolevast ravist on suremus suur. 2016. aastal korraldatud rahvusvahelise uuringu tulemusena leiti, et 10%-l kõikidest intensiivraviosakondadesse vastu võetud patsientidest ning 23%-l mehaaniliselt ventileeritud patsientidest esineb ARDS, seejuures on raskekujulise ARDSiga patsientide suremus 46% (16). Seetõttu on oluline sündroomi kiire äratundmine, et rakendada õigel ajal vastavaid ennetus- ja ravimeetmeid. Artiklis on kajastatud ka

koroonaviirushaigus-19-st (ingl *Coronavirus disease 19*, COVID-19) põhjustatud ARDSi ja selle käsitlemist, arvestades praegust maailma epidemioloogilist olukorda ja SARS-CoV-2 viiruse levikut Euroopas.

DEFINITSIOON

Ägedal respiratoorse distressi sündroomil on teatavad sarnasused neonataalse respiratoorse distressi sündroomiga. Mõlemale iseloomulikku histoloogilist leidu, nagu alveole vooderdavad hüaliinmembraanid, peetigi varem vaid neonataalsele vormile spetsiifiliseks. Seetõttu kutsutigi kõigepealt Ashbaugh' ja kolleegide kirjeldatud vormi täiskasvanute respiratoorse distressi sündroomiks, kuid nimetati hiljem ümber ägedaks respiratoorse distressi sündroomiks (1).

ARDSi definitsiooni on alates selle esmakirjeldusest omajagu täiendatud. 1971. aastal nimetasid Petty ja Ashbaugh üheks ARDSi ravi põhimõtteks suurt hapniku fraktsiooni sissehingatavas õhus (FiO₂) ja positiivse ekspiratoorse lõpprõhuga (*positive end-expiratory pressure*, PEEP) mehaanilist ventilatsiooni, kuid seejuures ei täpsustatud, milliste arteriaalse vere hapniku osarõhu väärtuste (PaO₂) juures võib rääkida respiratoorsest distressist (2). Aastate jooksul on muu hulgas välja pakutud mitmeid täiendusi esialgsele definitsioonile, kuid need ei ole leidnud laiemat kasutust (3).

Alles 1994. aastal pandi Ameerika-Euroopa rahvusvahelisel konsensuskon-

verentsil alus ARDSi esimesele kliinilisele definitsioonile. Eesmärk oli luua rahvusvaheliselt tunnustatud ühtne definitsioon tulevaste kliiniliste uuringute ja ravi tarbeks. Defineerivateks tunnusteks said

- 1) ägedalt kujunev hüpokseemia;
- 2) PaO₂/FiO₂ suhe alla 200 mm Hg (olenev mata PEEP tasemest);
- 3) kahepoolsete infiltraatide leid röntgeni-ülesvõttel rindkerest;
- 4) kopsukapillaaride rõhk alla 18 mm Hg või hüpertensiooni puudumine südame vasakus kojas.

Patsientidel, kes vastasid enamikule eelnimetatud kriteeriumitele, kuid kelle PaO₂/FiO₂ suhe jäi vahemikku 201–300 mm Hg, diagnoositi äge kopsukahjustus. Kuna eelnimetatud konsensuskonverentsi definitsioon sai aga laialdase kriitika osaliseks, võeti 2012. aastal vastu uus, nn Berliini definitsioon (3).

Berliini definitsiooni järgi eristatakse kolme ARDSi raskusastet. See võimaldab haigusseisundit paremini hinnata, paneb paika täpsemad kriteeriumid röntgeniülesvõtte tõlgendamiseks ning võtab arvesse ka kompuutertomograafia leidu ja sümptomite esinemise kestust (3). ARDSi aluseks olevad respiratoorsed sümptomid peavad olema välja kujunenud seitsme päeva jooksul pärast haigestumist. On oluline tähele panna, et mitmete ARDSiga sarnaste kliiniliste seisundite, näiteks idiopaatilise kopsufibroosi, polüangiidiga granulomatoosi või ravimist põhjustatud kopsuhaiguse sümptomid kujunevad aeglasemalt, mitmete nädalate jooksul (1, 2).

ETIOLOOGIA JA PATOGENEES

Etioloogia ja riskitegurid

Kliiniliste uuringute põhjal on rohkem kui 85%-l juhtudest ARDSi tekkepõhjuseks pneumoonia, maosisu aspiratsioon või sepsis (vt tabel 1) (1).

ARDS ei teki sugugi mitte kõigil kopsupõletiku, sepsise või traumaga patsientidel. Olulist rolli haigusseisundi kujunemises mängivad haigustekitajate virulentsus, kaasuvad haigused ja riskikäitumine (nt alkoholi tarvitamine ja suitsetamine). Viimasel kümnendil on palju tähelepanu pööratud võimalikele geneetilistele riskiteguritele. Nii on ARDSi kujunemist või prognoosi seostatud üle 40 geeniga, sealhulgas angiotensiini konverteerivat ensüümi, interleukiin-10-t,

Tabel 1. ARDSi riskitegud (1)

Otsesed riskitegurid	Kaudsed riskitegurid
<ul style="list-style-type: none"> • Pneumoonia (bakteriaalne, viiruslik või seeninfektsiooni põhjustatud) • Maosisu aspiratsioon • Raskekujuline trauma (nt kopsude kontusioon) • Suitsu või toksiliste gaaside sissehingamine • Vee sissehingamine vee alla vajumise tõttu 	<ul style="list-style-type: none"> • Sepsis (ekstrapulmonaalne) • Muu trauma või hemorraagiline šokk • Pankreatiit • Põletus • Ravimimürgistus • Vere ja veretoodete ülekanne • Kopsusiirdamise või embolektomia järgne reperfusiooniõdeem

tuumori nekroosi faktor alfat ja vaskulaarse endoteeli kasvufaktorit kodeerivate geenide ekspressioonitasemega. Sündroomi mitmeteguriline olemus teeb aga geneetilise info tõlgendamise keeruliseks, mistõttu puudub praegu kindel veendumus genotüübi olulisuse kohta ARDSi kujunemises (1).

Patogenees

Ägeda respiratoorse distressi sündroomi patogeneesis on kesksel kohal alveolaar-kapillaarse barjääri kahjustus ja sellega kaasnev põletikureaktsioon. Kahjustuse teke võib olla nii otsene (primaarne ARDS), tingituna näiteks pneumooniast, maosisu aspiratsioonist või kopsude kontusioonist, kui ka kaudne (sekundaarne ARDS), tingituna näiteks sepsisest või pankreatiidist. Seejuures võib kahjustus olla põhjustatud nii leukotsüütide kui ka mikroorganismide poolt. Näiteks *Pseudomonas aeruginosa* ja *Staphylococcus aureus*'e toksiinid kahjustavad nii endoteliaalset kui ka epiteliaalset barjääri (2).

Eksudatiivset faasi (esimesed 3 päeva) iseloomustab difuusne alveolaarne kahjustus (1). Alveolaarmakrofaagid aktiveeruvad ning vabastavad proinflammatoorseid tsütokiine ja kemokiine, mis soodustavad neutrofiilide ja monotsüütide akumulatsiooni. Tekib alveolaarmembraani läbilaskvuse suuremine ning interstitsiaal- ja alveolaarruumi pääseb proteiinirikas tursevedelik neutrofiilide, makrofaagide ja erütrotsüütidega (1, 4). Kopsukahjustus on oma olemuselt heterogeenne: atelektaatilised alad vahelduvad normilähedaste kopsuosadega. Vedelikuga täitunud alveoolides häirub surfaktandi funktsioon, väheneb kopsude venitatavus ja ventileeritud õhu maht (5). Ventilatsiooni-perfusiooni suhe häirub ning kujuneb intrapulmonaalne šunt (6).

Aktiveeritud neutrofiilid soodustavad omakorda kahjustuse teket, vabastades proteaase, reaktiivseid hapnikuosakesi,

proinflammatoorseid tsütokiine ja prokoagulantseid molekule (4). Näiteks tuumori nekroosi faktor alfa (TNF- α) vahendatud koefaktori ekspressioon soodustab trombotsüütide agregatsiooni ning mikrotrombide ja hüaliinembraanide formeerumist (1). Loomkatsete ja histopatoloogiliste andmete alusel on leitud, et aktiveeritud neutrofiilide tekitatud kahjustus alveolaarkapillaaride endoteelile on ARDSi patogeneesis olulise tähtsusega (4).

See-eest on kirjeldatud mitmeid haigusjuhte, kus ARDS on esinenud ka neutropeenilistel patsientidel, mis toob esile selle patogeneesi keerukuse (7). On leitud tõendeid, et trombotsüüdid võivad mängida olulist rolli neutrofiilide vahendatud kopsukahjustuses. Nimelt on näidatud, et trombotsüütidel on neutrofiilidega sünergistlik mõju kahjustuse tekitamisel, samuti võivad trombotsüüdid otseselt interakteeruda neutrofiilide ja monotsüütidega ning nad toodavad ka ise proinflammatoorseid tsütokiine. Trombotsüütide rolli põletiku esilekutsumises on uuritud hiiremudelitel, mis põhinevad vereülekandega seotud ägedal kopsukahjustusel ning ägedal toksilisel kopsukahjustusel. Uuringute tulemusena on leitud, et trombotsüütide arvu vähenemine võib oluliselt vähendada ka kopsukahjustuse ulatust (4).

ARDSi järgmises, proliferatiivses faasis, käivituvad reparatsioonimehhanismid: tursevedelik absorbeeritakse, vohavad II tüüpi alveolaarsed epiteelirakud ja kollageeni tootvad fibroblastid ning püütakse taastada alveolaarbarjääri terviklikkust.

Viimane, fibrootiline faas, kujuneb patsientidel, kes on üle elanud eelmised faasid, kuid ei ole paranenud täielikult. Haiguse pikema kulu põhjuseks on fibroblastide proliferatsioon ja kollageeni suurenenud tootmine, mille tulemusena muutuvad kopsud fibrootiliseks. Seda faasi on seostatud suure suremusega (1, 4).

DIAGNOOSIMINE

Berliini definitsiooni alusel eristatakse kolme ARDSi raskusastet olenevalt hüpokseemia tõsidusest. PaO₂/FiO₂ suhet hinnatakse invasiivse mehaanilise ventilatsiooni puhul minimaalse PEEP väärtuse juures (5 cm H₂O) (2). Kergekujulise ARDSi puhul kasutatakse mitteinvasiivset ventilatsiooni pideva positiivse rõhuga hingamisteedes (*continuous positive airway pressure*, CPAP). FiO₂ väärtus on täpselt määratav peamiselt invasiivse ventilatsiooni puhul, kuid ka mitteinvasiivse ventilatsiooni korral tihedalt kinnituv CPAP-maskiga. Erandiks on ka suure juurdevooluga lisahapniku manustamise süsteemid, mis võimaldavad hapniku suurt juurdevoolu (> 45 l/min). PEEP suuremate väärtuste juures muutub Berliini definitsiooni järgi hinnatavate tunnuste paikapidavus (3). Berliini definitsioonile vastavad tunnused on esitatud tabelis 2.

Pildiagnostika

Radioloogilised uuringud on üheks ARDSi diagnoosimiseks vajalikest kriteeriumitest. Kui esialgse definitsiooni kohaselt kasutati peamiselt röntgeniülesvõtet diagnoosi kinnitamiseks, siis tänapäeval võib selleks puhuks kasutada ka kompuutertomograafiat (KT) (näitena vt pilt 1) ja ultraheliuuringut. Mõlemapoolne vedelikukogumike leid kopsudes, mis ei ole seletatav kardiogeense kopsutursena, võib viidata ARDSile (3). Ultraheliuuringul võivad diagnoosi kinnitada järgmised tunnused:

- eesmine pleuraalne tihkestumine;
- vähenenud või puuduv kopsukelme libisemine;
- osaliselt säilinud normaalse parenhüümiga alad;
- kopsukelme joone muutused (ebaregulaarne, paksenenud või fragmenteerunud joon);
- mittehomoogenne B-joonte jaotus (kajarikad artefaktid, mis on vedelikukogumikele iseloomulik leid ultraheliuuringul, näitena vt pilt nr 2) (8).

Tabel 2. Ägeda respiratoorse distressi sündroomi (ARDS) Berliini definitsioon (2, 3)

Tunnus	Selgitus
Sümptomite kujunemine 7 päeva jooksul haigestumisest	Olemasolevate andmete põhjal kujuneb ARDS üldiselt välja 72 tunni jooksul suure riskiga patsientidel või enamikul juhtudel kuni 7 päeva jooksul
Röntgeniülesvõttel või kompuutertomograafilisel uuringul rindkerest on mõlemapoolsed varjustused kopsuturses	Esinevad varjustused, mis ei ole täielikult seletatavad efusiooni, atelektaasi, sõlmede või massidena
ARDSi raskusastme klassifitseerimine: • kerge • mõõdukas • raske	Eristatakse kolme hüpokseemia taset: • PaO ₂ /FiO ₂ 201–300 mm Hg, suremus 27% • PaO ₂ /FiO ₂ 101–200 mm Hg, suremus 32% • PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 100 mm Hg, suremus 45%

PaO₂/FiO₂ – arteriaalse vere hapniku osarõhu suhe hapniku fraktsiooni sissehingatavas õhus

Diferentsiaaldiagnoos

Mitmetel haigusseisunditel on ARDSiga sarnane kliiniline pilt, kuid Berliini definitsiooni järgi ei klassifitseeru nad ARDSiks, samuti võib nende käsitus olla erinev. Näiteks on üheks ARDSi kriteeriumiks sümptomite kujunemine 7 päeva jooksul, kuid ägeda interstitsiaalse pneumoonia puhul ilmneb hingamispuudulikkus 2 kuu jooksul ja interstitsiaalse kopsufibroosi ägenemise korral kujunevad sümptomid 30 päeva jooksul (9).

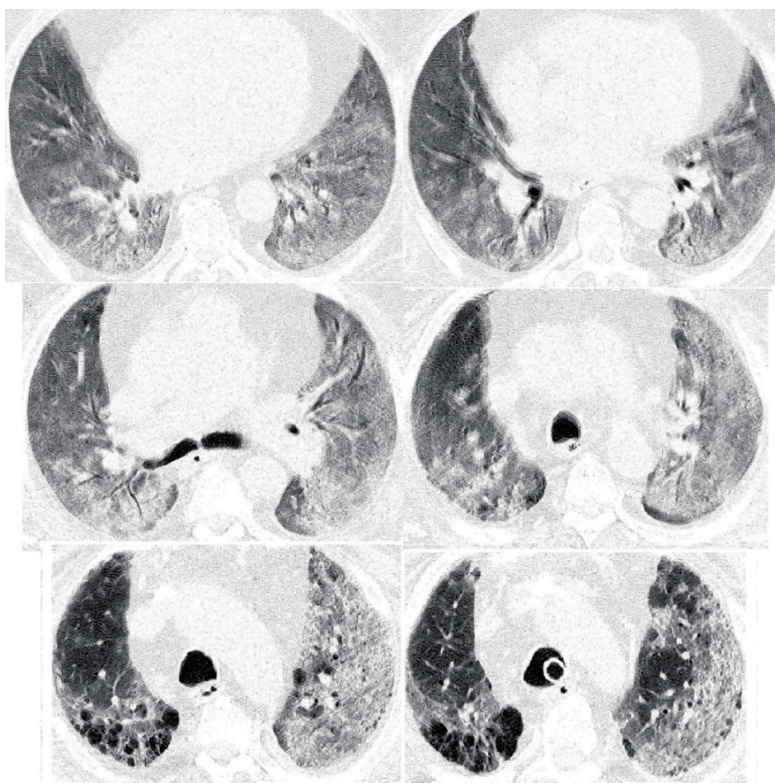
Mitmesugused autoimmuunhaigused, nagu Wegeneri granulomatoos, Goodpasture'i sündroom, Churgi-Straussi sündroom, *polyarteritis nodosa* ja krüoglobulineemia, võivad samuti kliiniliselt sarnaneda ARDSiga. Näiteks kulgeb Wegeneri granulomatoos küll ägedalt, kuid radioloogiline leid avaldub masside, õõnsuste ja noodulitena, mitte ARDSile omaste varjustustena. Goodpasture'i sündroom on samuti ägeda kuluga, kuid difuusse alveolaarse kahjustuse asemel areneb kopsuverejooks (9).

ARDSi kindlakstegemine on oluline, et leida selle aluseks olev põhihaigus ja alustada vastava raviga. Kompuutertomograafia ja bronho-alveolaarse loputusvedeliku tsütoloogiline analüüs võivad diagnoosimisel abiks olla. Näiteks leidub bronho-alveolaarses loputusvedelikus neutrofiile tavapäraselt 3% ulatuses või vähem, kuid ARDSi puhul võivad nad moodustada 85% või enam. Kopsubiopsia on näidustatud, kui KT, bronho-alveolaarse loputusvedeliku ja seroloogiliste uuringute abil ei ole õnnestunud haiguse tekkepõhjust leida (9).

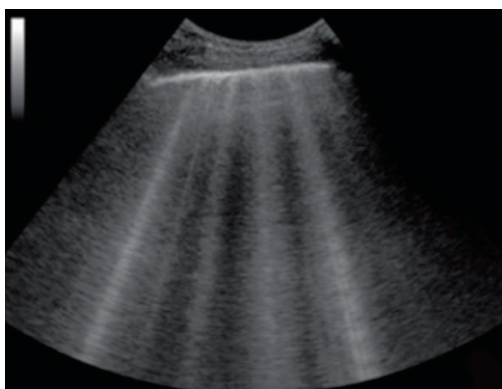
RAVI

Esmatähtis on põhihaiguse kiire väljaselgitamine ja vastav ravi. Kopsupõletikust ja sepsisest tingitud ARDSi puhul on võtmeküsimus korrektne antibiootikumravi ja infektsioonikolde kontrollimine. Paralleelselt tuleb püüda kiiresti normaliseerida eluohtlikud kõrvalekalded füsioloogilistes parameetrites, rakendades hapnikravi hüpoksia likvideerimiseks, vasopressoreid hüpotensiooni ning infusioon- ja inotropset ravi hüpovolemia ja südame väikse minutimahu korrigeerimiseks (1).

Prekliinilistes uuringutes on uuritud ka mesenhümaalsete tüvirakkude rolli nii ägeda kopsukahjustuse kui ka sepsise ravis. Hiiremudelite puhul aitasid intratracheaalselt manustatud mesenhümaalsed tüvirakud



Pilt 1. TÜ Kliinikumi anestezioloogia ja intensiivravi kliinik. 66aastane meespatsient, A-gripi ja multiravimiresistentse *A. baumannii* põhjustatud pneumoonia 86. haiguspäeval. Kopsudes foonina emfüsematoos-fibrootilised muutused, lisaks pais ning mattklaasi tüüpi varjustus (vasakul haaratud peaaegu kogu kops, paremal enam alasagar).



Pilt 2. B-jooned kopsude ultraheliuuringul, mis viitavad vedelikukogumikele.

tõhusalt kopsuturset ja suuremust vähendada ning need töötavad tulevikus võimaldada uusi ravimeetmeid välja töötada. Tüvirakkude kasutamise tulemusena täheldati proinflammatoorsete tsütokiinide sisalduse vähenemist ning põletikuvastaste tsütokiinide sisalduse suurenemist katsealustes (4, 10).

Mehaaniline ventilatsioon

ARDSi olemuseks on raske hüpoksia, seetõttu kuulub mehaaniline ventilatsioon lahutamatu selle sündroomi ravisse. Olemuslikult on siiski tegu sümptomaatilise raviga – aparaadihingamine ei likvideeri kopsukahjustust, vaid annab organismile aega (ning võimaluse) haigusest paraneda. Selles kontekstis on oluline, et mehaaniline ventilatsioon säästaks võimalikult kopse ega süvendaks kopsukahjustust.

Kasutusel on mõiste „kopse säästev mehaaniline ventilatsioon“. Selle all mõistetakse sellist hingamisaparaadi režiimi valikut, millega ventilaatorravist tingitud kopsukoe trauma oleks minimaalne või välditud. On näidatud, et suure hingamismahuga ventileerimine võib vähenenud venitavusega kopsudes tekitada mahutrauma (*volutrauma*) ning süvendada süsteemset põletikureaktsiooni. Atelektaatiliste alade korduv sulgemine ja avanemine võib omakorda põhjustada nn atelektaasidest põhjustatud trauma (*atelectrauma*) (6). Seetõttu võib suure PEEP väärtuse ning väikse hingamismahu ja platoorõhuga ventilatsioon (kopse säästev ventilatsioon) parandada elulemust ARDSi patsientide seas (11).

Suur PEEP väärtus aitab hoida alveoolid avatuna, vähendab alveolaarset surnud ruumi ning parandab ventilatsiooni-perfusiooni suhet. Samas võivad liiga suured väärtused põhjustada kopsude venitust ja surnud ruumi suurenemist. Ühes loomamudelil põhinevas teadustöös leiti, et PEEP väärtuse järkjärguline suurendamine aitab tõhusalt vähendada arteriaalse ja väljahingatava süsinikdioksiidi osarõhkude ($\text{PaCO}_2\text{-P}_{\text{ET}}\text{CO}_2$) gradienti ning parandab maksimaalselt oksügenisatsiooni (6).

Varem on hingamismahtu (*tidal volume*, V_T) määratud kehakaalu järgi (umbes 6 ml/kg ideaalsest kehakaalust), et seada see vastavusse patsiendi eeldatava kopsumahu ning eeldatava ventilatsioonivajadusega (6). ARDSi puhul on ventilatsioonist osa võttev (funktsionaalne) kopsumaht vähenenud. Seetõttu soovitatakse praegusajal hingamismahtu korrigeerida, lähtudes hingamissüsteemi venitavusest (C_{RS}), mis omakorda sõltub funktsionaalsest kopsumahust. Seejuures on kasutusele võetud ingliskeelne termin *driving pressure* (ΔP), mis kirjeldab suhet hingamismahu ja venitavuse vahel ($\Delta P = V_T/C_{RS}$), mis sisuliselt on platoorõhu ja PEEP väärtuste vahe. 2015.

aastal 3562 patsiendiga läbiviidud uuringu kohaselt kujutab ΔP endast usaldusväärsemat markerit, mille alusel hinnata patsientide elulemust, kui V_T või PEEP väärtused üksinda. ΔP väärtuse suurenemist seostati ka suremuse sagenemisega isegi katsealuste seas, kelle puhul rakendati kopse säästvat mehaanilise ventilatsiooni strateegiat (11).

Ka kõhuli asendis ventilatsioon aitab vähendada vere šunteerumist kopsudes ja parandada ventilatsiooni-perfusiooni suhet, tagades parema perfusiooni ventileeritud alades. Kõhuliasendis aereeritakse paremini kopsude selgmisi alasid, millel on kõige parem verevarustus, ning tulemuseks on paranenud oksügenisatsioon. Kõhuli ventilatsioon aitab ka ennetada ventilaatorravist tingitud traumat, kuna kõhuli asendis väheneb rindkere seina venitavus ning see takistab kopsude ülevenitust. Samuti on näidatud, et kõhuli asendis on õhu jaotus kopsudes homogeensem (2).

Kehaväline membraanoksügenisatsioon

Venovenosne kehaväline membraanoksügenisatsioon (*extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO) on näidustatud, kui $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ püsib alla 100 mm Hg kuue tunni jooksul FiO_2 väärtuste juures üle 90% või esineb CO_2 retensioon hoolimata ventilatsioonist kõrge platoorõhuga ($> 30 \text{ cm H}_2\text{O}$). Parimaid tulemusi seostatakse ECMO-ravi alustamisega haiguse varajases faasis (esimesed 1–2 päeva). ECMO on vastunäidustatud, kui patsiendil esineb pöördumatu kaasuv haigus nagu ulatuslik kesknärvisüsteemi kahjustus või lõppstaadiumis pahaloomuline kasvaja. Samuti on ECMO riskantsem vanemaeliste ja allasurutud immuunreaktsiooniga patsientide puhul (12). 2018. aastal korraldatud juhuslikustatud kontrolluuringu tulemusena leiti, et 60 päeva suremus ei olnud ECMO-rühmas oluliselt väiksem võrreldes tavapärasel mehaanilisel ventilatsioonil olevate patsientidega (13).

Vedeliku piiramine

Ulatusliku põletikureaktsiooni tõttu suureneb alveolaar-kapillaarse membraani läbilaskvus ja kujuneb kopsuturse. Kopsutursest tingituna väheneb aga kopsude venitavus, häiruvad gaasivahetus ja surfaktandi funktsioon ning kujuneb pulmonaalhüpertensioon (2). Kuna kopsuturse teke on sisuliselt vedeliku vale jaotus organismis, on uuritud vedeliku

piiramise tõhusust kopsuturse ravis. Ühe juhuslikustatud kontrolluuringu tulemusena leiti, et vedeliku piiramise strateegia võib šokijärgses staadiumis oluliselt vähendada mehaanilise ventilatsiooni kestust. Samuti on täheldatud, et diureetikumide ja albumiini manustamine võib parandada oksügenisatsiooni ja lühendada intensiivraviosakonnas viibimise kestust (1).

See-eest kujuneb ARDSi varajases faasis süsteemse põletikureaktsiooni tõttu hüповoleemia ning veremahtu on vaja infusioonraviga taastada, et vältida hulgielundipuu-dulikkuse teket. Alles põletiku taandudes võib liigne vedelik patsiendi seisundit hakata kahjustama, mistõttu tuleb hoolega jälgida üleminekut ühest faasist teise (2).

Hemofiltratsioon

ARDSi korral põhjustab süsteemset põletikureaktsiooni ulatuslik põletikuliste tsütokiinide (nagu E-selektiin, interleukiinid 6 ja 8) vabanemine. Võimalust kasutada hemofiltratsiooni tsütokiinide taset ja kopsude ekstravaskulaarse vedeliku koguse vähendamiseks on korduvalt uuritud. Pidevat venovenosset hemofiltratsiooni saanud raskekujulise ARDSiga patsientidel paranes oluliselt $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ suhe ning vähenes kopsude ekstravaskulaarse vedeliku maht ja E-selektiini sisaldus võrreldes kontrollrühmaga. Muutused tulid esmalt esile pärast 24tunnist hemofiltratsiooni seanssi. Häid tulemusi on täheldatud ka, kasutades ECMOt koos CytoSorbi tsütokiinifiltriga. CytoSorbi kasutamise järel lahenes neutropeenia, taandus šokk ja suudeti ARDSi-patsientidel oluliselt vähendada vasopressori annust (17–19).

Farmakoteraapia

Kuigi uuritud on paljude erinevate ravimite tõhusust ARDSi korral, ei ole seni ükski neist veenvalt näidanud olulist mõju suremuse vähendamisele (4). Inhaleeritav lämmastikoksiid võib lühiajaliselt parandada oksügenisatsiooni, kuid selle kasutamist seostatakse ägeda neerupuudulikkuse kujunemisega. Glükokortikosteroidid on praegu ARDSi korral üsna laialt kasutusel. On näidatud, et nad võivad parandada oksügenisatsiooni ja kiirendada pneumooniakollete taandumist. Mõju elulemusele on vastuoluline: osas uuringutes on positiivne toime elulemuse paranemisel, osas ei ole seda aga näidata õnnestunud. Ravi alusta-

mine 14 päeva pärast ARDSi väljakujunemist võib osutada aga isegi kahjulikuks.

Elastaasi inhibiitorite, antikoagulantide ja surfaktantravi kasutamine on kliiniliste uuringute põhjal osutunud ebatõhusaks. See-eest uuritakse nebuliseeritava hepariini mõju, mis võib olla potentsiaalselt uus ravivõimalus (1).

Vaid perifeerset müorelaksantide kasutamist on seostatud elulemuse paranemisega, kuid nende kasutamise tingimused vajavad täiendavat uurimist. Müorelaksante on kasutatud protektiivse ja kõhuli ventilatsiooni puhul patsiendi-ventilaatori asünkroonsuse vältimiseks, kuid nende kasutamise tõenduspõhisus ARDSi ravis on alles käesoleval kümnendil juhuslikustatud kontrolluuringutega kinnitatud (2). On näidatud, et neuromuskulaarsete blokaatorite pidev infusioon 2 tunni jooksul aitab oluliselt parandada $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ suhet ning aidata vältida ventilaatorravist tingitud traumat keskmise kuni raske ARDSi puhul (1, 2).

Sedatiivse toimega ravimite puhul võib nii ala- kui ka ülekasutamine ohustada patsiendi seisundi stabiilsust. Ebapiisavast sedatsioonist tingituna võib esineda valu, agiteeritust, tahhüпноed, tahhükardiat ja hüpertensiooni, samas liiga tugev sedatsioon võib pikendada mehaanilise ventilatsiooni ja intensiivraviosakonnas viibimise kestust; samuti suureneb risk neuroloogiliste tüsistuste tekkeks (2).

Rahvusvahelistes ravijuhendites on soovitatud üldjuhul kergest sedatsiooni ning pidevat valu, agiteerituse ja deliiriumi hindamist. Sageli hoitakse intensiivraviosakondades ARDSi patsiente liiga sügavas sedatsioonis, et vältida ventilaatorraviga seotud traumat, võimalikku enesevigastamist ja düskomforti, kuid sel viisil võidakse esile kutsuda kõrvalmõjusid, mis oleksid kerge sedatsiooniga välditavad.

Analgeesia põhinev sedatsioon võib olla parem lahendus, kuna tagab kohanemise mehaanilise ventilatsiooniga ning patsient on teadvusel (2). 2010. aastal tehtud uuringus näidati, et morfiiniga 5 mg boolussüstid tagasid minimaalse sedatsiooni ja paremad tulemused kui propofooli kasutamine sügavama sedatsiooni esilekutsumiseks (14).

TÜSISTUSED

Kõikidel intensiivravil viibivatel patsientidel on oht tüsistuste tekkeks, mistõttu tuleb rakendada profülaktikat kopsuarteri

trombemboolia, müokardiinfarkti, seede-trakti verejooksu ja haiglanakkuste ennetamiseks. See-eest on ARDSi-patsientide seas mõned tüsistused sagedasemad kui teised. Väga suure hingamismahu ja platoonõhuga ventileerides võib kujuneda barotrauma, mis kujutab endast õhu väljumist hingamisteedest ümbritsevasse kudedesse. Selle tulemusena võib kujuneda nahaalune õhkemfüseem. Õhkrinda tuleks kahtlustada kõikidel mehaaniliselt ventileeritud patsientidel, kellel tekib järsku seletamatult süvenev hüpokseemia, respiratoorne distress või ebastabiilne hemodünaamika. Röntgeniülesvõtte rindkerest kinnitaks sel juhul diagnoosi, kuid tihti ei pruugi selleks olla piisavalt aega. Pneumomediastiinum ja nahaalune õhkemfüseem võivad tekitada patsiendile valu, kuid ei vaja muud ravi kui analgeesiat. Barotrauma tagajärjel kujunev õhkemboolia võib aga olla letaalse lõpuga (6).

Kuna ARDSi-patsiendid surevad sageli kontrollimatu infektsiooni tagajärjel, on nosokomiaalinfektsioonide kindlakstege mine ja ravi olulise tähtsusega. Sümptomid on sageli ebaspetsiifilised: palavik, leukotsütoos, mädane eksudaat ja infiltraadid kopsudes, mis võivad esineda ARDSi puhul ka ilma hospitaalinfektsioonita. Õigeaegne ja korrektne (empiiriline) antibiootikumravi on seejuures aga võtmetähtsusega (6).

Kuigi ARDSi vaadeldakse tihti esmaselt kopsukahjustusena, on sageli tegemist süsteemse häirega, millel on mitmeid sarnasusi sepsise ja süsteemse põletiku-reaktsiooni sündroomiga. Hulgielundipuu- dulkus on seejuures sage tüsistus, mis võib kujuneda nii sepsisest tingituna kui ka iseseisvalt (6).

ARDSi all kannatavatel patsientidel on suur risk intensiivravi polüneuromüopaatia kujunemiseks, mis võib püsida ka pärast kopsukollete taandumist ning pikendada mehaanilisest ventilatsioonist võõrutamise ja rehabilitatsiooni perioodi. Pikaajaline lihaskõrge esineb sagedamini patsientidel, keda on ravitud glükokortikosteroididega (6).

PROGNOOS

ARDSi üle elanud patsientidel on suur risk depressiooni, posttraumaatilise stressihäire ja lihaskõrge kujunemiseks, samuti võib esineda kognitiivsete võimete halvenemist (1). Hiljutises prospektiivses kohortuuringus leiti, et ühel patsiendil

neljast esines 12 kuud pärast intensiivravi- osakonnas viibimist kognitiivsete funktsioonide häire, mida võib võrrelda kergekujulise Alzheimeri tõvega. Lisaks sellele esines ühel patsiendil kolmest kognitiivne häire, mida enamasti seostatakse traumaatilise ajukahjustusega (15).

Taastumisperioodil esinevat sedatsiooni- järgset deliiriumi seostatakse pikemas perspektiivis kognitiivsete võimete häirega. Seejuures on leitud, et igapäevane lühiajaline paus sedatiivse toimega ravimi veenisisesi manustamisest ja spontaanse hingamise harjutamine võivad lühendada mehaanilise ventilatsiooni kestust ja vähendada tüsistuste, sealhulgas deliiriumi tekkimise riski (2).

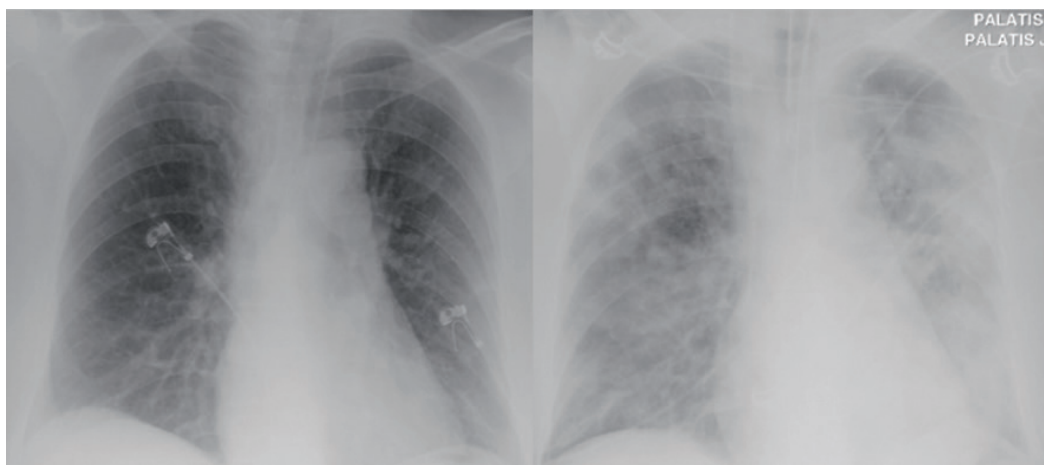
Suurenenud surnud ruumi fraktsioon peegeldab ulatuslikku kahjustust kopsude mikrotsirkulatsioonile ja mikrovaskulaarsete trombid olemasolu. Kopsude verevoolutuse erinevus kopsude eri osades aitab omakorda ennustada suremust ARDSi patsientide seas. Lisaks sellele seostatakse nelja päeva positiivset kumulatiivset vedelikubilanssi suurema suremusega, mis tõestab vedeliku piiramise strateegia tõhusust (6).

Enne 1990. aastat varieerus ARDSi suremus 40%-st 60%-ni, kusjuures haiglasine suremus oli kõige suurem sepsisega haigetel (43%), järgnesid pneumoonia (36%) ja aspiratsiooniga patsiendid (37%) ning väikseim suremus oli hulgitraumaga haigetel (11%). Kopsu säästva mehaanilise ventilatsiooni strateegia on vähendanud haiglasisest suremust, kuid ühe aasta suremus püsib endiselt suur. Ühes heterogeenses 641 patsiendiga rühmas oli ühe aasta suremus 41%, kuid haiglasine suremus 24%.

Huvitaval kombel võib kopsufunktsioon pikas perspektiivis sageli osaliselt või täielikult taastuda. Ühe aastapikkuse jätku-uuringu tulemusena leiti, et 109 patsiendil olid kopsu- ja spiromeetria 6 kuu jooksul normilähedaseks taastunud. Teiste uuringute tulemustena on täheldatud, et ARDSi üle elanud patsiendid on kogenud elukvaliteedi ning kopsufunktsiooni halvenemist, mis püsivad kahe aasta jooksul pärast intensiivraviosakonnast lahkumist (6).

COVID-19 PÕHJUSTATUD ARDS

Arvestades SARS-CoV-2 (SARS-koroona- viirus-2) ulatuslikku levikut maailmas, on välja toodud koroonavirushaigus-19



Pilt 3. TÜ Kliinikumi anestezioloogia ja intensiivravi kliinik. 55-aastase COVID-19-ga naispatsiendi rindkere röntgenuuring 7. (vasakul) ja 11. (paremal) haiguspäeval. Võrreldes varasema pildiga on 4 päeva jooksul infiltratiivne varjustus süvenenud kogu kopsu ulatuses.

(COVID-19) põhjustatud ARDSi ja selle käsitlese eripärad. COVID-19 kliiniline spekter on lai, ligikaudu 5%-l patsientidest kujuneb raskekujuline haigus ARDSi, šoki ja hulgielundipuudulikkusena. COVID-19 põhjustatud kopsupõletikule on alguses sageli iseloomulik raske hüpokseemia, madal ventilatsiooni-perfusiooni suhe, aga normaalne või peaaegu normaalne venitatus.

Haiguse progresseerudes kujuneb osal haigetel tüüpiline ARDSi pilt: kopsude õhusisaldus on vähenenud ja venitatus väike. ARDS tekib 42–67%-l kopsupõletikuga haigetel. Histoloogiliselt esineb tavapärase difuusse alveolaarne kahjustus koos alveolaarse tursevedeliku ja hüaliinmembraanide moodustumisega. Raske ARDS on sage ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ mediaan 100, surijatel 62 mm Hg), suremus ARDSi korral on suur – ligi 50% (20, 21).

COVID-19 kahtluse, eriti aga raske haiguse korral on diagnoosimiseks eelistatud materjali võtmine alumistest hingamisteedest (rõga, trahhea aspiraati). COVID-19 haiguse kinnitab sümptomaatilisel patsiendil ülemiste või alumiste hingamisteede materjalis positiivne SARS-CoV-2 RNA. Kui esialgne test on negatiivne, kuid kliiniline pilt vihjab selgelt COVID-19 kopsupõletikule, siis on põhjendatud kordustestimine.

Rindkere röntgenuuringu leid võib olla esialgu normaalne. Hiljem võib näha fokaalseid või difuusseid asümmeetrilisi infiltraate. Rindkere KT-uuringul on sageli näha viiruslikule kopsupõletikule iseloomulikke mattklaasi tüüpi varjustusi nii

konsolidatsioonidega kui ka ilma nendeta. Muutused on sagedamini kahepoolsed ja alasagarate haaratusega (vt pilt 3). Pleuraefusiooni esineb harva (20, 21).

Ravi põhialuseks on toetada elundisüsteemide tööd. Kopsude kunstliku ventilatsiooni korral tuleb rakendada kopse säästvat ventilatsiooni ning paremaid tulemusi on seostatud varajase intubatsiooniga. Mitteinvasiivne ventilatsioon, CPAP ja hapniku suure juurdevooluga süsteemid (AIRVO) ei ole rutiinselt soovitatavad, kuna puuduvad täpsed andmed aerosooli tekkeohtu kohta. See-eest kasutati Itaalias edukalt CPAPi patsientidel, keda ressursi puuduse tõttu otsustati mitte intubeerida. Samuti on soovitatav intensiivravi tingimustes rakendada tromboosi ja stresshaavandi profülaktikat ning varajast enteraalset toitmist (20, 21).

COVID-19 spetsiifilist tõendus põhjust ravi praegu ei ole. Mitmed potentsiaalselt efektiivsed ravimid vajavad lisauuringuid tõendus põhjustuse selgitamiseks. Näiteks hüdroksüklorokviin pärssib *in vitro* paljusid viiruseid, kuid *in vivo* ei ole seda tõestatud. Samuti on käimas mitmed kliinilised uuringud, milles hinnatakse vereplasmaravi efektiivsust COVID-19 haigete seas. Vereplasmaravi kujutab endast haigusest tervenenu doonorilt eraldatud neutraliseerivate antikehade ülekandmist retsiipiendile. Selle efektiivsust on näidatud teiste koroonaviiruste põhjustatud haiguste (SARS (äge respiratoorne sündroom), MERS (*Middle East respiratory syndrome*)) ja 2009. aastal H1N1-tüvest põhjustatud A-gripi haiguskriiside ajal (20–22).

KOKKUVÕTE

ARDS on kiiresti progresseeruv haigusseisund, mis kujuneb alveolaar-kapillaarse barjääri kahjustumise tõttu. ARDS esineb ligi neljandikul kõikidest mehaanilisel ventilatsioonil viibivatest patsientidest, ning kuigi arusaam ARDSi patogeneetilistest mehhanismidest on aja jooksul paranenud ja suremus varasemate aastakümnetega võrreldes vähenenud, kujutab see endiselt olulist probleemi ka tänapäeval. Ravi põhimõtteks on põhihaiguse ravi ning kopsse säästev mehaaniline ventilatsioon, et vältida ventilaatorravist tingitud traumat. Haigusseisundi üle elanud patsiendid kogevad sageli elukvaliteedi halvenemist, samuti esineb suur risk kognitiivsete võimete häirimiseks ja depressiooni haigestumiseks. Seega on ARDS raske ja invaliidisust põhjustav haigusseisund, millele peaks leidma uusi ravivõimalusi, et vältida tüsistuste teket ning parandada patsientide elukvaliteeti.

TÄNUAVALDUS

Täna professor Lembit Allikmetsa ning tema nimelist stipendiumifondi mulle 2018. aastal määratud stipendiumi eest, mis oli artikli valmimisel suureks abiks. Samuti tänan dr Kadri Rõivasseppa artikli valmimisel abiks olnud materjalide kasutamise võimaldamise eest ning oma juhendajat prof Joel Starkopfi igakülgse abi eest.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvikonflikt seoses artikliga.

SUMMARY

Acute respiratory stress syndrome

Max Linnamägi¹
Supervisor: Joel Starkopf²

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a rapidly progressive condition that is caused by the disruption of the alveolar-capillary barrier. About a quarter of all patients on mechanical ventilation develop ARDS, and although our understanding of the pathogenetic mechanisms of ARDS has evolved over time and mortality has since declined, the condition still poses a significant threat to this day. Treatment principles include management of the underlying disease and a lung-protective mechanical ventilation strategy to avoid ventilator-induced lung injury. Patients who have survived the condition often experience a loss of quality of life. Furthermore, they have an increased risk of developing

cognitive impairment and depression. Thus, it should be concluded that ARDS is a serious and debilitating condition, for which it is important to find new treatment options. Not to mention that it is crucial to implement the best current measures available to avoid complications and to improve patients' quality of life.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2017;377:562–72.
2. Chiumello D. Acute respiratory distress syndrome. Springer International Publishing; 2017.
3. Ranieri V, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin Definition. *JAMA* 2012;307:2526–33.
4. Matthay MA, Zemans RL. The Acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment. *Annu Rev Pathol* 2011;6:147–63.
5. Russotto V, Bellani G, Foti G. Respiratory mechanics in patients with acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med* 2018;6:382.
6. Vincent JL, Abraham E, Kochanek P, et al. *Textbook of Critical Care*, 7th ed. Elsevier; 2017.
7. Rebetz J, Semple JW, Kapur R. The pathogenic involvement of neutrophils in acute respiratory distress syndrome and transfusion-related acute lung injury. *Transfus Med Hemother* 2018;45:290–8.
8. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med* 2012;38:577–91.
9. Aublanc M, Perinel S, Guérin C. Acute respiratory distress syndrome mimics: the role of lung biopsy. *Curr Opin Crit Care* 2017;23:24–9.
10. Horie S, Gonzalez HE, Laffey JG, Masterson CH. Cell therapy in acute respiratory distress syndrome. *J Thorac Dis* 2018;10:5607–20.
11. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2015;372:747–55.
12. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). Guidelines for adult respiratory failure, v1.4. 2017. https://www.else.org/Portals/0/ELSO%20Guidelines%20For%20Adult%20Respiratory%20Failure%201_4.pdf (vaadatud 14.03.2019).
13. Combes A, Hajage D, Capellier G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2018;378:1965–75.
14. Strom T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet* 2010;375:475–80.
15. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med* 2013;369:1306–16.
16. 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.
17. Meng JB, Lai ZZ, Xu XJ, et al. Effects of early continuous venovenous hemofiltration on e-selectin, hemodynamic stability, and ventilatory function in patients with septic-shock-induced acute respiratory distress syndrome. *Biomed Res Int* 2016;2016:7463130.
18. Yang W, Hong J, Zeng Q, et al. Improvement of oxygenation in severe acute respiratory distress syndrome with high-volume continuous veno-venous hemofiltration. *Glob Pediatr Health* 2016;3:2333794X16645699.
19. Honore PM, Hoste E, Molnár Z, et al. Cytokine removal in human septic shock: Where are we and where are we going? *Ann Intensive Care* 2019;9:56.
20. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. WHO. 13.03.2020. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected) (vaadatud 02.05.2020).
21. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. NIH. 21.04.2020 <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (vaadatud: 02.05.2020).
22. An EU programme of COVID-19 convalescent plasma collection and transfusion. European Commission. Directorate-General for Health and Food Safety. Version 1.0 April 4. 2020.9999. https://ec.europa.eu/health/blood_tissues_organ/covid-19_en (vaadatud 02.05.2020).

¹ student, Faculty of Medicine, University of Tartu, Estonia,

² Anaesthesiology and Intensive Care Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to:
 Max Linnamägi
maxlinn94@hotmail.com

Keywords:
 acute respiratory stress syndrome, intensive care, respiratory insufficiency, extracorporeal membrane oxygenation, COVID-19, SARS-CoV-2