

# 50 лет ОРДС: где мы были, где мы есть, куда мы идем

Царенко С.В.

# Термины

- ARDS – Adult Respiratory Distress Syndrome
- РДСВ – Респираторный Дистресс Синдром Взрослых
  
- ARDS – Acute Respiratory Distress Syndrome
- ОРДС – Острый Респираторный Дистресс Синдром
  
- SARS - Severe Acute Respiratory Syndrome
- САРС – сообщество анестезиологов-реаниматологов  
СТОЛИЦЫ

# Классификации ОРДС

TABLE 1 American–European Consensus Conference (AECC), Berlin and Kigali criteria for acute respiratory distress syndrome (ARDS)

	<b>AECC definition</b>	<b>Berlin criteria</b>	<b>Kigali modification of Berlin criteria</b>
<b>Timing</b>	Acute onset	Within 1 week of a known clinical insult or new or worsening respiratory symptoms	Within 1 week of a known clinical insult or new or worsening respiratory symptoms
<b>Oxygenation</b>	$P_{aO_2}/F_{iO_2} \leq 200$ mmHg (defined as acute lung injury if $\leq 300$ mmHg)	Mild: $P_{aO_2}/F_{iO_2} > 200$ mmHg but $\leq 300$ mmHg Moderate: $P_{aO_2}/F_{iO_2} > 100$ mmHg but $\leq 200$ mmHg Severe: $P_{aO_2}/F_{iO_2} \leq 100$ mmHg	$SpO_2/F_{iO_2} \leq 315$
<b>PEEP requirement</b>	None	Minimum 5 cmH <sub>2</sub> O PEEP required by invasive mechanical ventilation (noninvasive acceptable for mild ARDS)	No PEEP requirement, consistent with AECC definition
<b>Chest imaging</b>	Bilateral infiltrates seen on frontal chest radiograph	Bilateral opacities not fully explained by effusions, lobar/lung collapse or nodules by chest radiograph or CT	Bilateral opacities not fully explained by effusions, lobar/lung collapse or nodules by chest radiograph or ultrasound
<b>Origin of oedema</b>	Pulmonary artery wedge pressure $< 18$ mmHg when measured or no evidence of left atrial hypertension	Respiratory failure not fully explained by cardiac failure or fluid overload (need objective assessment, such as echocardiography, to exclude hydrostatic oedema if no risk factor present)	Respiratory failure not fully explained by cardiac failure or fluid overload (need objective assessment, such as echocardiography, to exclude hydrostatic oedema if no risk factor present)

PEEP: positive end-expiratory pressure;  $P_{aO_2}$ : arterial oxygen tension;  $F_{iO_2}$ : inspiratory oxygen fraction;  $SpO_2$ : arterial oxygen saturation measured by pulse oximetry; CT: computed tomography.

# LUNG SAFE trial (2016)

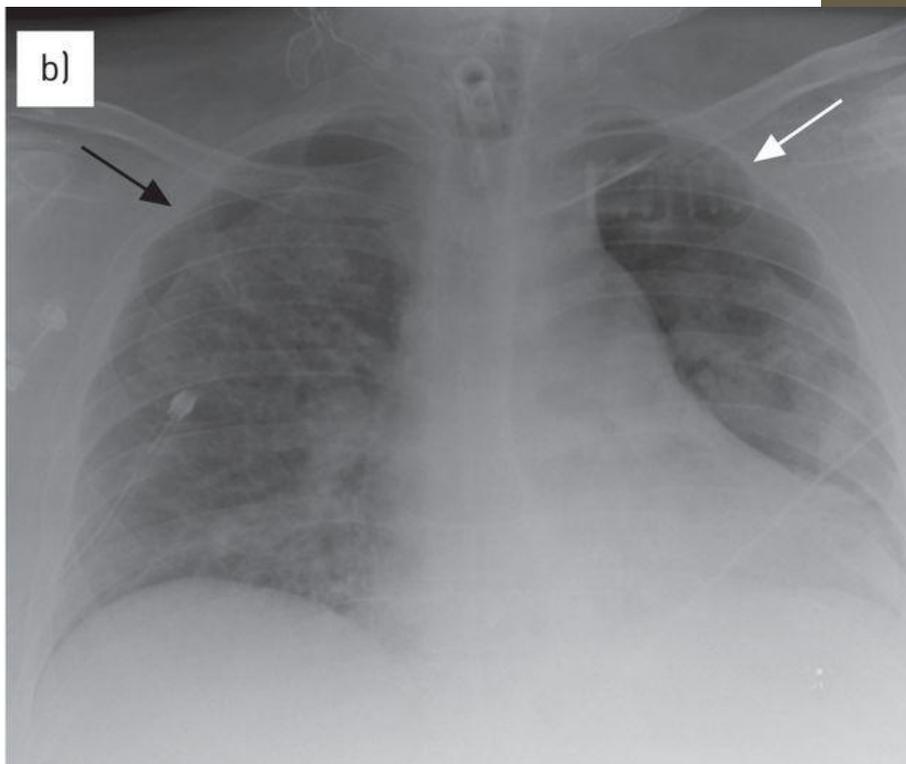
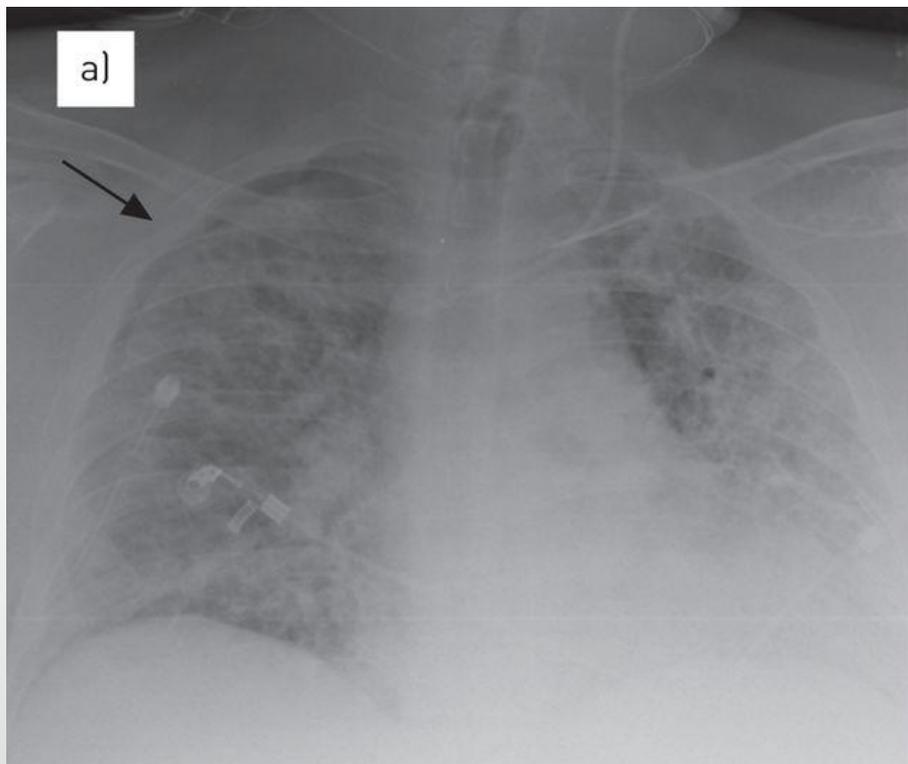
- 449 ОРИТ в 50 странах
- Каждый десятый пациент ОРИТ
- Каждый четвертый, которому проводится ИВЛ
- 30% - легкий ОРДС, 45%- средней тяжести, 25% - тяжелый (Берлинские критерии)
- Каждый пятый пациент с ОРДС ухудшается
- Летальность – около 40%

# Открытие

- Ashbaugh D et al. (1967)
- ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrome)
- Эра борьбы за нормальный газообмен (девиз «Пациент умирает от гипоксемии!»)

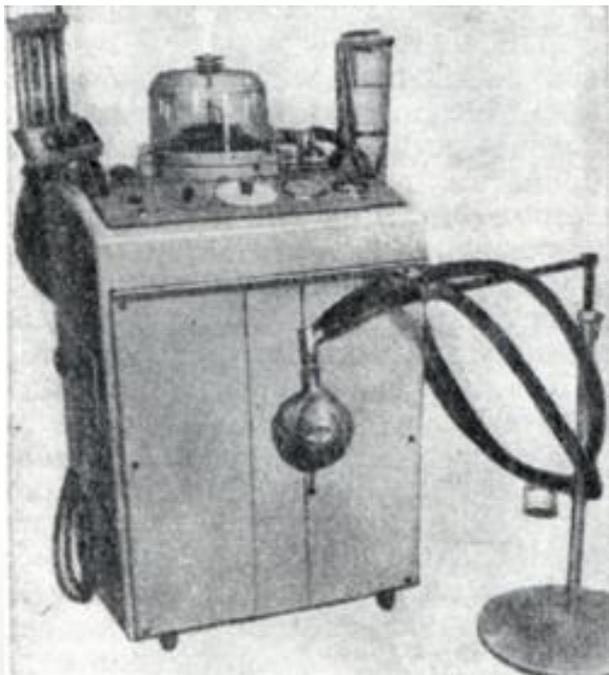
# Где мы были

- Гомогенный легочный процесс
- Плохая податливость легких (низкий комплайенс)
- Низкая оксигенация



# Где мы были

- Дополнительная проблема – примитивные респираторы



# Как мы лечили

- Позднее начало и раннее прекращение ИВЛ (теория «ИВЛ-протез»)
- Высокие дыхательные объемы и давление в дыхательных путях
- Высокие концентрации кислорода
- Гипервентиляция для синхронизации с респиратором
  
- Релаксанты для синхронизации с респиратором и полный отказ от любых вспомогательных режимов ИВЛ
- Высокий РЕЕР (иногда с «высокой гемодинамической ценой»)

# Смена парадигмы

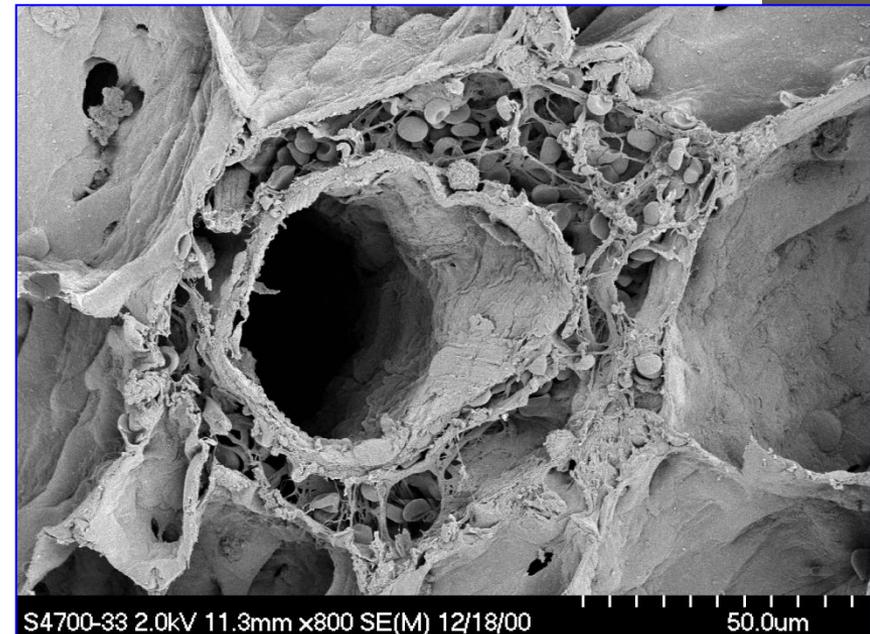
- Экспериментальные работы D.Dreyfuss – рождение концепции «легочных травм»: баротравмы, волютравмы, ателектотравмы, оксигенотравмы и биотравмы
- КТ и работы группы L. Gattinoni – baby lungs @ sponge lungs
- Легочная механика и импеданс

# Травмы легких - эксперимент

**Dreyfuss D, et al (1988)**

High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure.

Am Rev Respir Dis 137:1159–1164

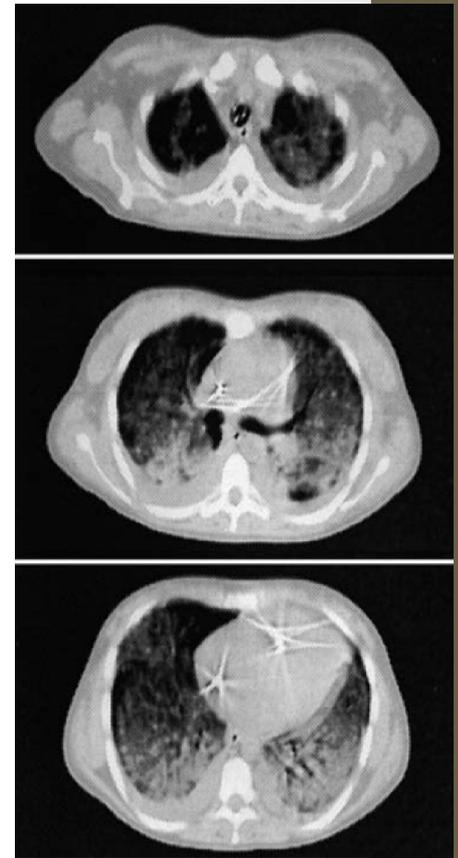


# Клинические работы

Gattinoni L, et al (1986) Morphological response to positive end expiratory pressure in acute respiratory failure. Computerized tomography study. Intensive Care Med 12:137–142

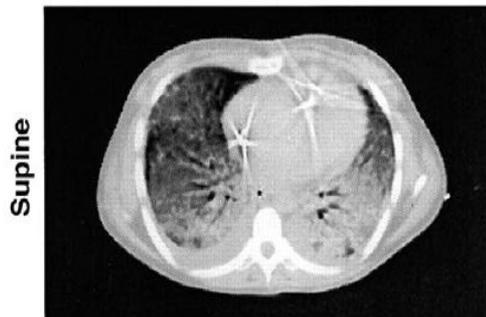
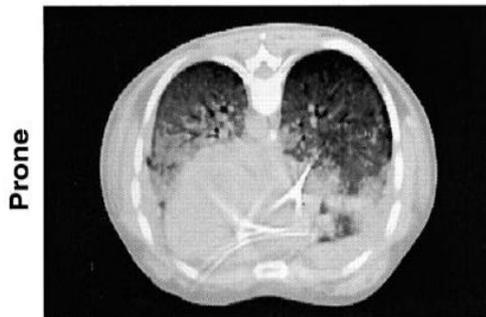
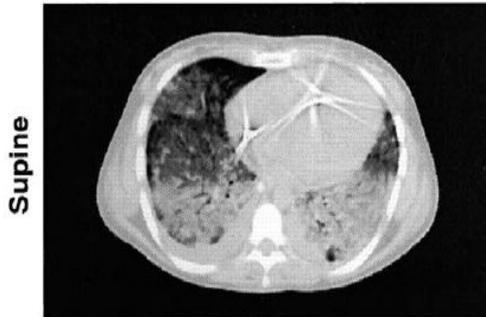
Gattinoni L, et al (1987) Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study. Am Rev Respir Dis 136:730–736

- ◆ Зависимые регионы (dependent regions) заполнены жидкостью или ателектазированы, независимые (nondependent) – аэрируются и имеют сравнительно нормальную податливость.
- ◆ Небольшие  $V_T$  могут продуцировать перерастяжение легких, т.к. распределяются только в участках baby lungs



# Baby lung vs. sponge lung

End Expiration

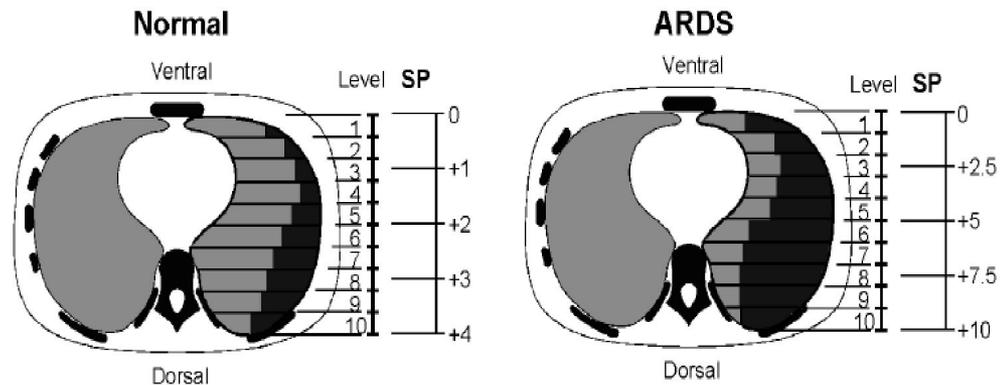


Intensive Care Med (2005) 31:776-784  
DOI 10.1007/s00134-005-2627-z

SEMINAL STUDY

Luciano Gattinoni  
Antonio Pesenti

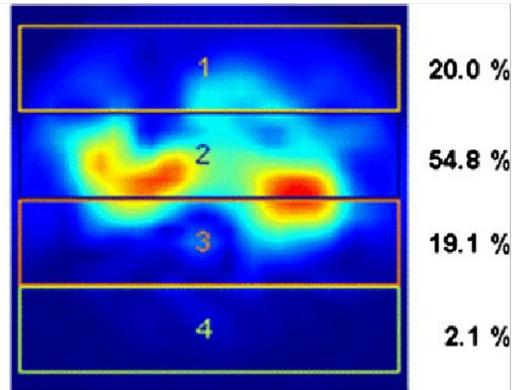
The concept of "baby lung"



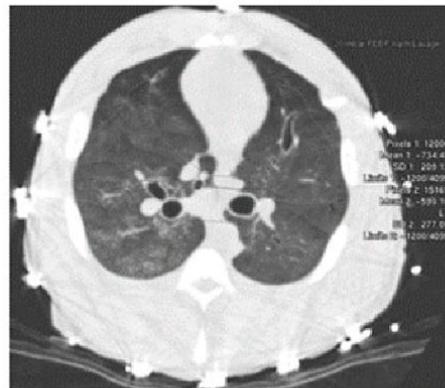
# Не только КТ...



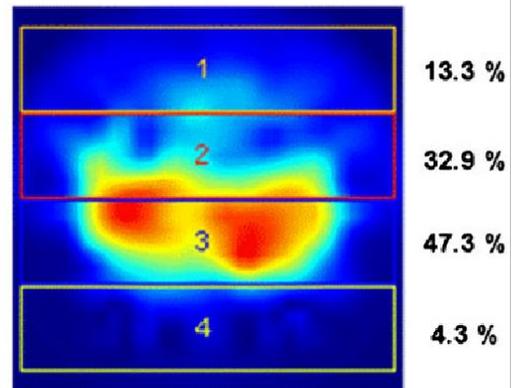
PEEP = 0 mbar,  $V_T$  = 150 ml  
HU ventral -659.39, dorsal -180.89



$\Delta Z_{\text{global}} = 1860$ , color scale 5.1



PEEP = 20 mbar,  $V_T$  = 140 ml  
HU ventral -734.41, dorsal -593.18

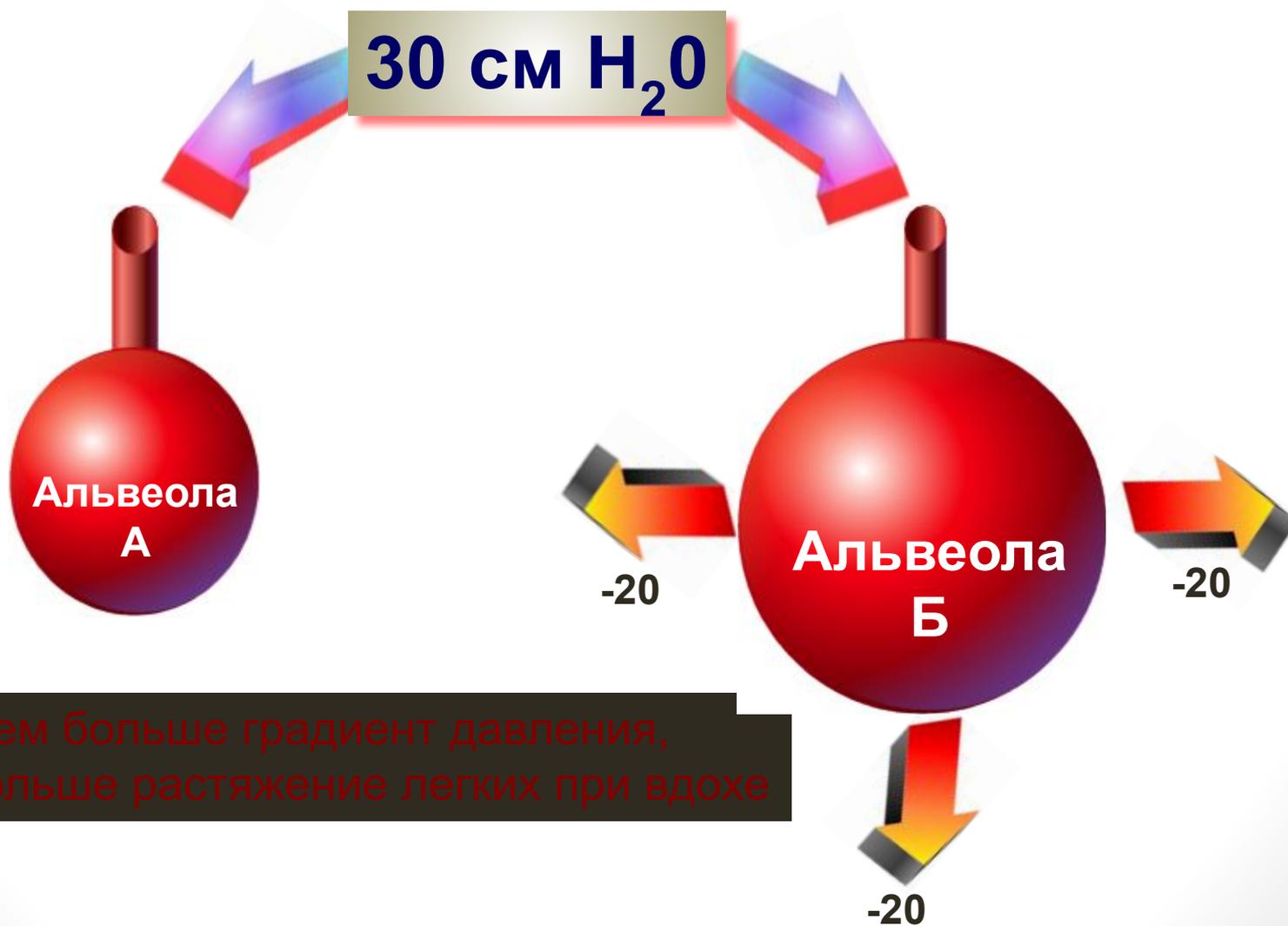


$\Delta Z_{\text{global}} = 1006$ , color scale 2.0

# Какая травма самая опасная?

- Баротравма!
- Marcelo Amato, et al. Driving Pressure and Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome N Engl J Med 2015; 372:747-755

# Центральная роль транспульмонального давления

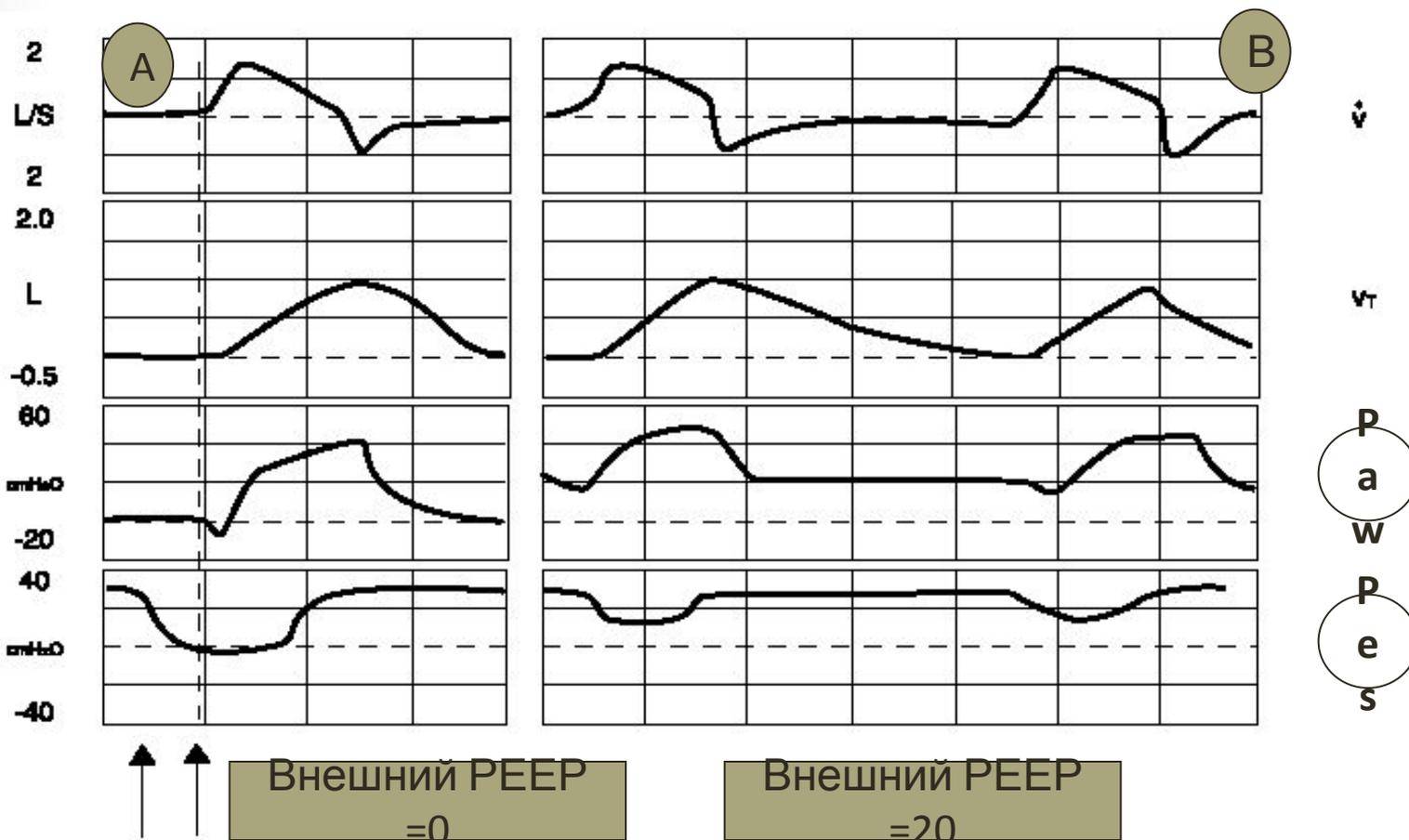


Чем больше градиент давления, тем больше растяжение легких при вдохе

Физиологическая попытка оценить  
в клинической практике –  
измерение давления в пищеводе

# Оценка ауто РЕЕР при ограничении ВЫДОХА

- А- ауто-РЕЕР 25 см H<sub>2</sub>O. Между стрелками – задержка триггирования механического вдоха
- В- ауто-РЕЕР 5 см H<sub>2</sub>O. Задержки триггирования механического вдоха нет



Пересмотр роли спонтанного  
дыхания  
и вспомогательных режимов ИВЛ

# Спонтанные вдохи – польза или вред?

- При контролируемой вентиляции – всегда вред  
Fighting («борьба» с респиратором) приводит к повышению транспульмонального давления, ВЧД и ухудшению гемодинамики
- При вспомогательной ИВЛ – вред из повышения транспульмонального давления

# Спонтанные вдохи – польза или вред?

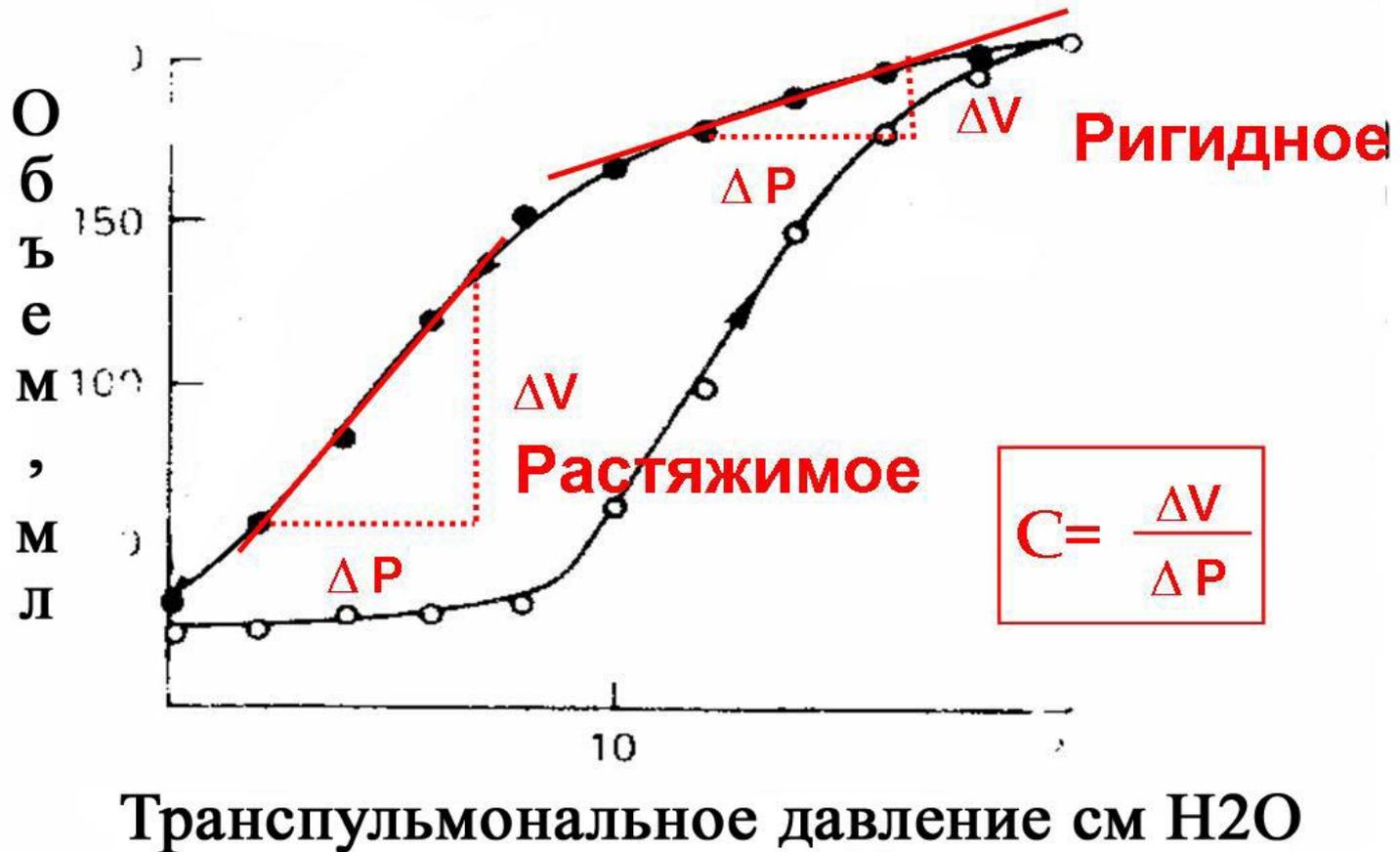
## При вспомогательной ИВЛ - польза

- Дополнительный МОД – дополнительное выведение  $\text{CO}_2$  и поступление  $\text{O}_2$ .
- Профилактика ателектазов (неодинаковые вдохи)
- Улучшение V/Q отношений
- Повышение венозного возврата при низких  $V_T$  spont
- Уменьшение необходимости глубокой седации и миорелаксации – снижение длительности ИВЛ
- Улучшение синхронизации с респиратором и снижение работы дыхания

# Легочная механика на службе КЛИНИЦИСТА

- Респираторные петли
- Стресс-индекс

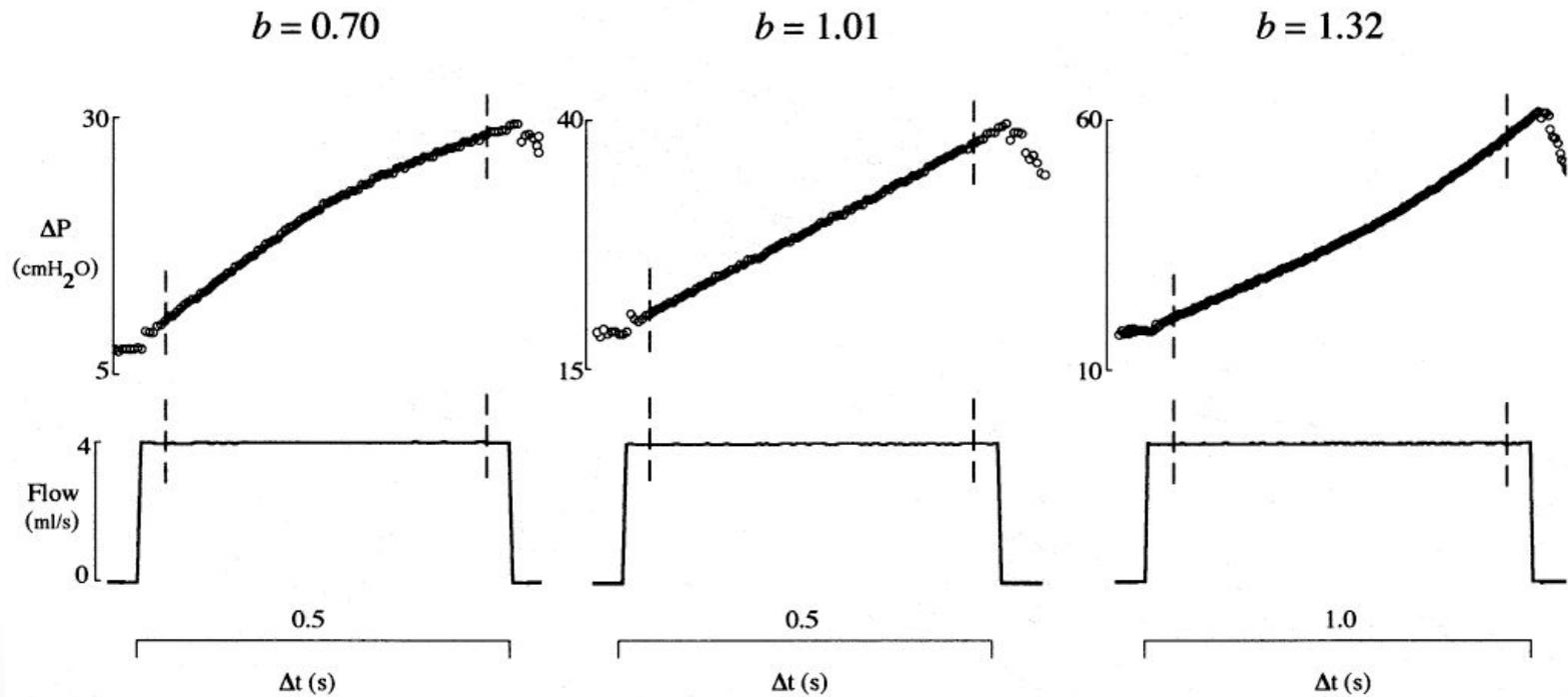
# Комплаинс: $\Delta V / \Delta P$



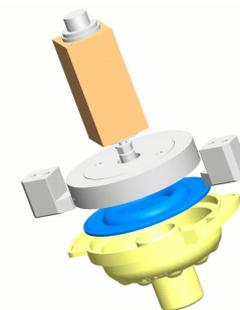
При низких и средних объемах растяжимость  
больше

# Стресс-индекс

$$\Delta P = a \cdot \Delta t^b + c$$



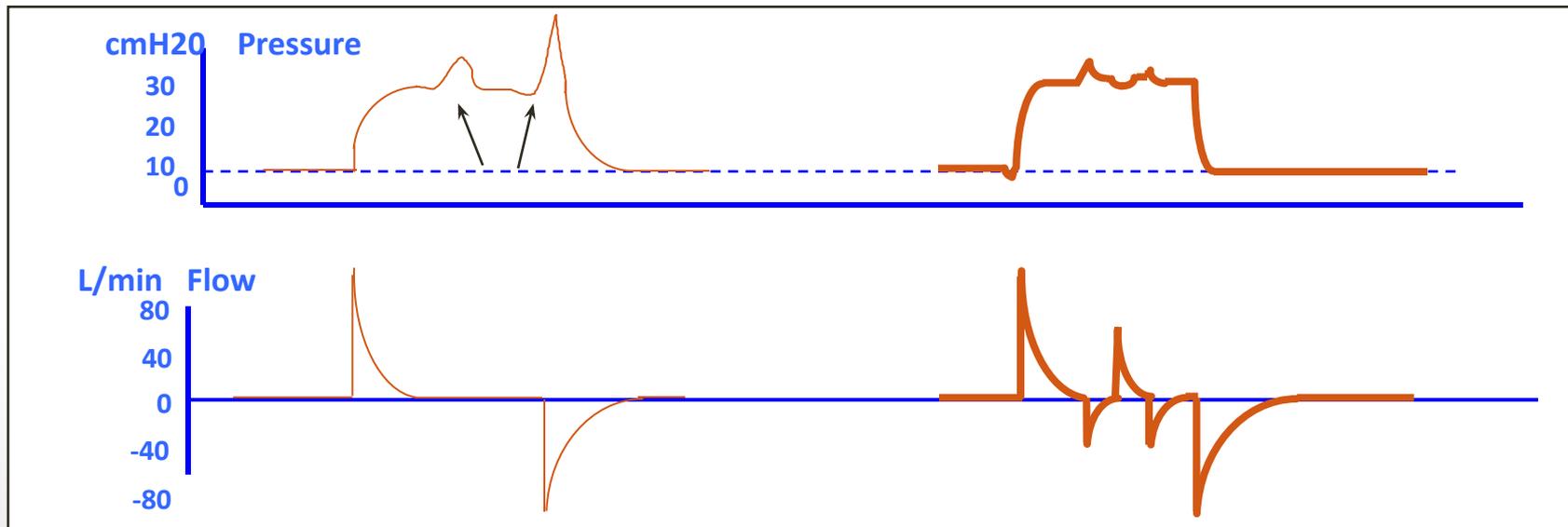
# Современные респираторы



Клапан выдоха активный, т.е. функционирует как во время вдоха, так и во время выдоха.

Преимущества активного клапана выдоха:

- Снижает сопротивление выдоху
- Позволяет больному кашлять и дышать самостоятельно во время вдоха за счет «сравливания» избытка давления и потока
- Улучшает синхронность пациента с респиратором



# Где мы сейчас

- Низкий дыхательный объем (6-8 мл/кг и менее) и низкое давление в дыхательных путях (30 см вод. ст и менее)

(ARDSnet Study, 2000)

The New England  
Journal of Medicine

© Copyright, 2000, by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 342

MAY 4, 2000

NUMBER 18



VENTILATION WITH LOWER TIDAL VOLUMES AS COMPARED WITH  
TRADITIONAL TIDAL VOLUMES FOR ACUTE LUNG INJURY  
AND THE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

THE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME NETWORK\*

- Более того, чем ниже Driving Pressure, тем лучше  
(Amato M ,et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2015;372:747–755)

# Где мы сейчас

- Прон-позиция эффективна

(Guerin C, et al.; PROSEVA Study Group. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2013;368:2159–2168)

- Скорее высокий , чем низкий РЕЕР

(Briel M, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. JAMA 2010;303:865–873.)

# Как мы сейчас лечим

- Сберечь легкие ценой минимально допустимого газообмена (Девиз «Пациент умирает от повреждения альвеол»)
- Сберечь легкие: профилактика баро-, волю-, ателекто- и оксигенотравмы (профилактика БИОТРАВМЫ)
- Минимально допустимая оксигенация (SpO<sub>2</sub> – 90-91%)
- Допустимая гиперкапния?

# Что для этого делаем

- РАННЕЕ начало и ПОЗДНЕЕ прекращение ИВЛ (теория «ИВЛ-терапия»)
- НИЗКИЕ дыхательные объемы и давление в дыхательных путях
- МИНИМАЛЬНО ДОСТАТОЧНЫЕ концентрации кислорода и (клинически) допустимая гиперкапния
- Широкое использование вспомогательных режимов ИВЛ
  
- Релаксанты только для синхронизации с респиратором в острейшем периоде тяжелого ОРДС
- Высокий РЕЕР (без ущерба для гемодинамики)

# Спорные вопросы

## Скорее Да, чем НЕТ

- Миорелаксанты в острейшую фазу ОРДС

Papazian L, et al; ACURASYS Study Investigators. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2010;363(12):1107–1116

- Рестриктивная тактика инфузионной терапии и дегидратация

Wiedemann H, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. N Engl J Med 2006;354 (24):2564–2575

# Спорные вопросы

## Скорее Да, чем НЕТ

- Высокопоточная оксигенация как метод выбора стартовой неинвазивной респираторной поддержки

# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

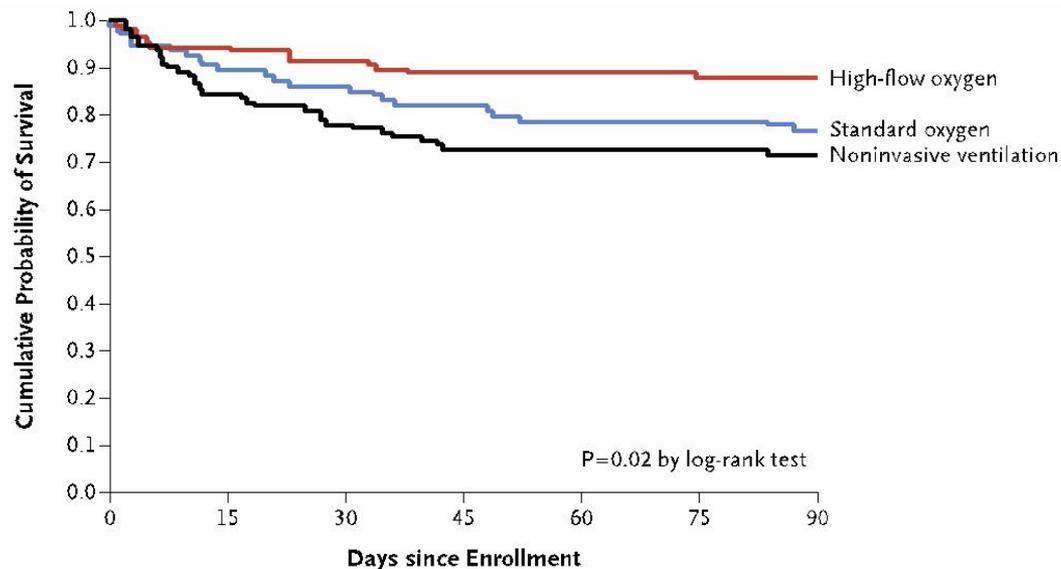
ESTABLISHED IN 1812

JUNE 4, 2015

VOL. 372 NO. 23

## High-Flow Oxygen through Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure

Jean-Pierre Frat, M.D., Arnaud W. Thille, M.D., Ph.D., Alain Mercat, M.D., Ph.D., Christophe Girault, M.D., Ph.D., Stéphanie Ragot, Pharm.D., Ph.D., Sébastien Perbet, M.D., Gwénael Prat, M.D., Thierry Boulain, M.D., Elise Morawiec, M.D., Alice Cottreau, M.D., Jérôme Devaquet, M.D., Saad Nseir, M.D., Ph.D., Keyvan Razazi, M.D., Jean-Paul Mira, M.D., Ph.D., Laurent Argaud, M.D., Ph.D., Jean-Charles Chakarian, M.D., Jean-Damien Ricard, M.D., Ph.D., Xavier Wittebole, M.D., Stéphanie Chevalier, M.D., Alexandre Herbland, M.D., Muriel Fartoukh, M.D., Ph.D., Jean-Michel Constantin, M.D., Ph.D., Jean-Marie Tonnelier, M.D., Marc Pierrot, M.D., Armelle Mathonnet, M.D., Gaëtan Béduneau, M.D., Céline Delétage-Métreau, Ph.D., Jean-Christophe M. Richard, M.D., Ph.D., Laurent Brochard, M.D., and René Robert, M.D., Ph.D., for the FLORALI Study Group and the REVA Network\*



### No. at Risk

	0	15	30	45	60	75	90
High-flow oxygen	106	100	97	94	94	93	93
Standard oxygen	94	84	81	77	74	73	72
Noninvasive ventilation	110	93	86	80	79	78	77

Figure 3. Kaplan–Meier Plot of the Probability of Survival from Randomization to Day 90.

Летальность

# Спорные вопросы

## Скорее Да, чем НЕТ

- ЭКМО при запредельной гипоксемии

Davies A et al: Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome. JAMA 2009, 302(17):1888–1895.

Рискнем предположить, что метод будет использоваться и без РКИ-подтверждений

# Спорные вопросы

## Fifty-fifty

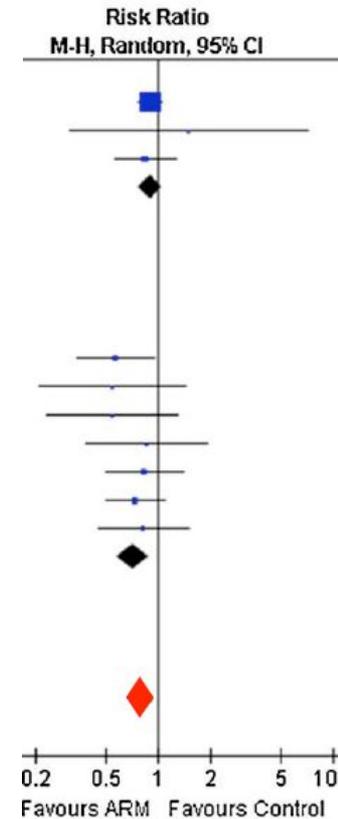
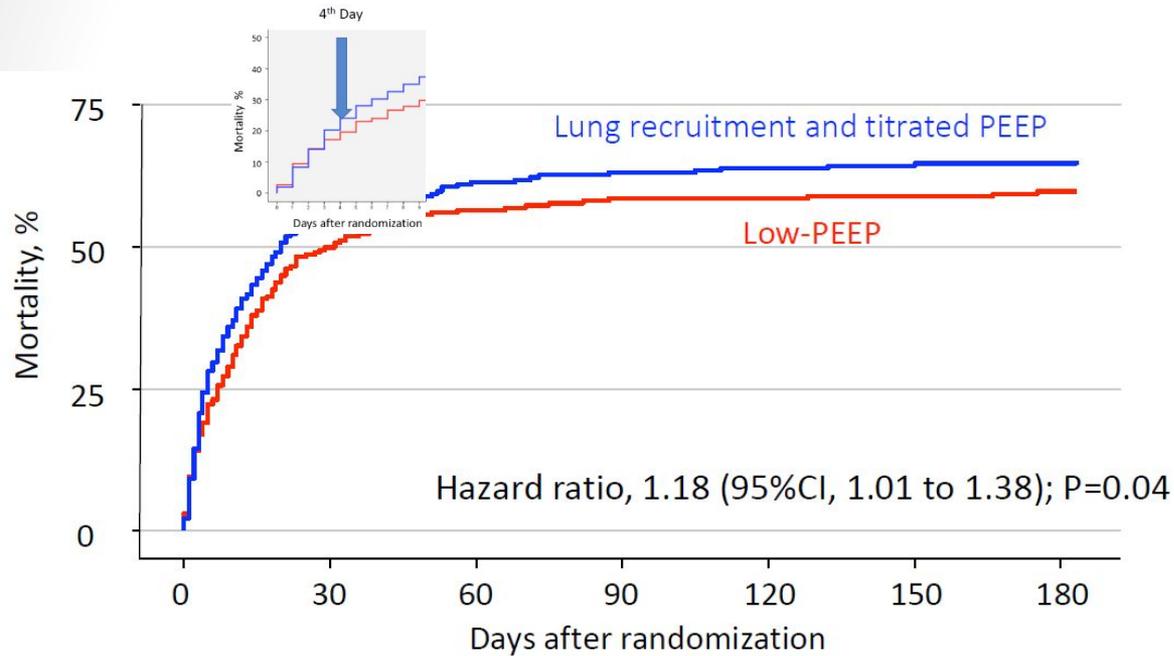
- Рекрутмент-маневры

ART (Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial),

PHARLAP (Permissive Hypercapnia, Alveolar Recruitment and Low Airway Pressure)

# Alveolar Recruitment for ARDS Trial

Intensive Care Med 2014;40:1227–1240



# Странные результаты

Разница в  $\Delta P = 1,5$  см  $H_2O$  – это уменьшение относительного риска на 6-7%

При средней летальности около 50% требуется выборка около 12 тыс пациентов! Здесь «хватило» на порядок меньше

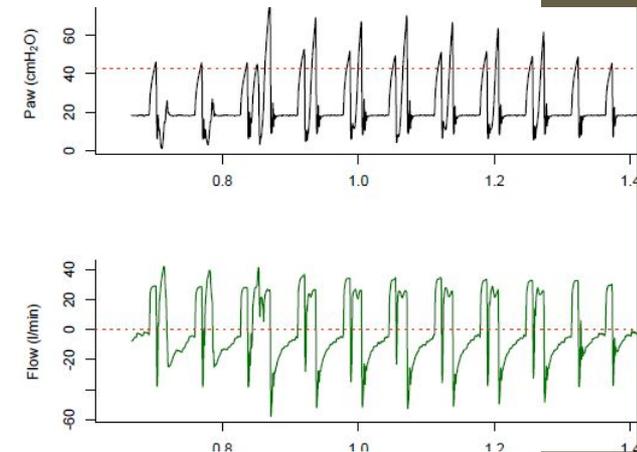
# Проблемы дизайна

- Не выделены субгруппы (субфенотипы), напр. по эффективности РЕЕР
- Длительность исследования более 6 лет
- Комплексность воздействий

## Should the ART trial change our practice?

Jesús Villar<sup>1,2,3</sup>, Fernando Suárez-Sipmann<sup>1,4,5</sup>, Robert M. Kacmarek<sup>6,7</sup>

- Летальность около 50%. Проблемы с качеством лечения?
- Использование других методов статистической обработки (тест Фишера и хи-квадрат) приводит к утере достоверности разницы
- Странный метод оценки тяжести ОРДС при FiO<sub>2</sub> 1,0 (опасность ателектазов, с переоценкой тяжести шунта)
- Очень длительный РМ (около 25 мин) с большим количеством осложнений
- Некачественная вентиляция после РМ (всем стандартный режим) – высокая частота борьбы с респиратором



# ART - Выводы

- РКИ не годятся для тестирования изолированных механизмов, за исключением ситуаций, когда ожидаемый эффект огромный
- Нужен предварительный отбор (predictive enrichment)

# Спорные вопросы

## Fifty-fifty

- Трахеостомия или продленная интубация трахеи – выбор клиники и врача
- Отлучение от ИВЛ – выбор клиники и врача

# Спорные вопросы

Скорее Нет, чем ДА

- **Осцилляторная вентиляция**
- Неинвазивная ИВЛ
- Кортикостероиды
- Аспирин
- Статины
- Кетоконазол
- Ингибиторы протеаз
- Сурфактанты
- Макролиды
- **Умеренная гипероксия**

# HFV (ВЧО ИВЛ)



- Может проблемы с водителем, а не машиной?

- Oscillation for Acute Respiratory Distress Syndrome Treated Early (OSCILLATE) trial – летальность при ВЧО ИВЛ выше, чем при стандартной ИВЛ

Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, et al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1215554.

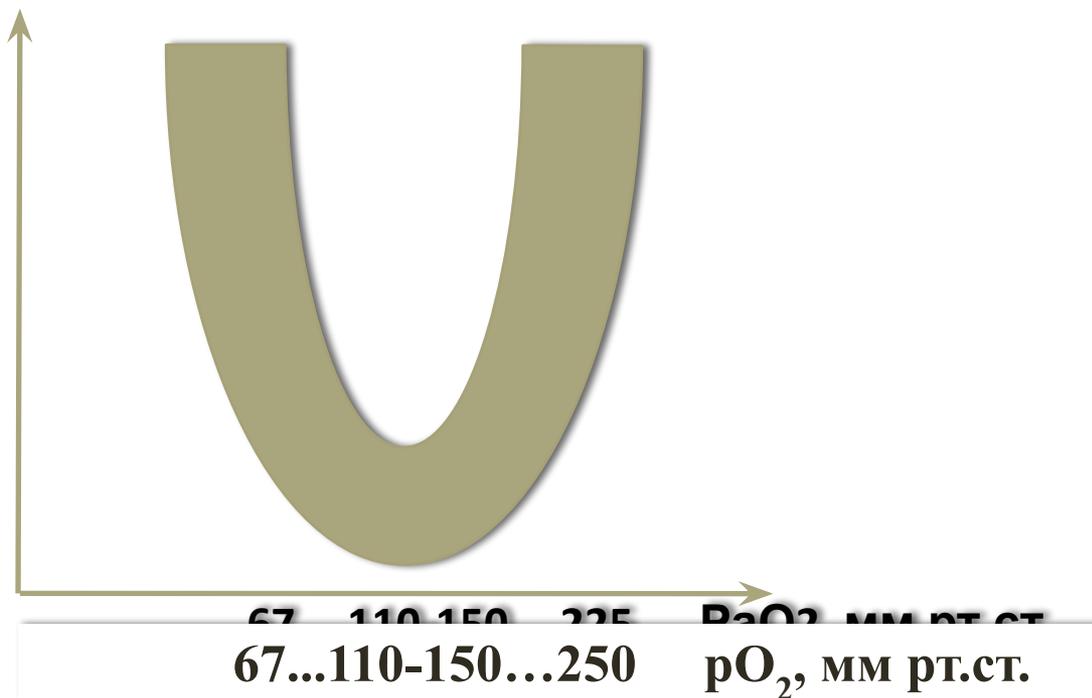
- Oscillation in ARDS (OSCAR) trial - нет разницы

Young D, Lamb S, Shah S, et al. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1215716.

# Умеренная гипероксия – Так ли это безопасно и нужно?

- de Jonge E, et al. Association between administered oxygen, arterial partial oxygen pressure and mortality in mechanically ventilated intensive care unit. *Crit Care*.2008

**Летальность**



36307 ПАЦИЕНТОВ В ПЕРВЫЕ 24 Ч ПОСТУПЛЕНИЯ В ОРИТ

# Умеренная гипероксия – так ли это безопасно и нужно?

- Основной недостаток – игнорирование проблемы: поздняя диагностика нарушения вентиляционно-перфузионных отношений

# Куда мы идем

## Персонализация лечения

- Учет исходных особенностей пациента: геномика, протеомика, метаболомика
- Стратификация подтипов ОРДС (big data) и замена РКИ гигантскими обсервационными исследованиями на основе реальной клинической практики
- Личное мнение автора: Trial-approach (трайел-подход, клинический эксперимент, тестирующие воздействия)

# Trial-approach (тестирование)

- SBT – spontaneous breathing trial
- Recruitment - trial
- Prone - trial
- PEEP - trial
- Dehydration - trial
- Minimal FiO<sub>2</sub> - trial

# С НОВЫМ ГОДОМ!

- Счастья и успехов в 2018 году Вам и Вашим близким!!!

