

ŪMINIS RESPIRACINIS DISTRESO SINDROMAS IR KORTIKOSTEROIDŲ VARTOJIMAS VAIKAMS

Sigitas Filipauskas, Gintarė Gečaitė

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademija, Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: ŪRDS (ūminis respiracinis distreso sindromas), kortikosteroidai, vaikai, pediatrija.

Santrauka

Darbo tikslas buvo įvertinti, susisteminti ir išanalizuoti mokslinėje literatūroje pateikiamus duomenis apie vaikų respiracinio distreso sindromo metu vartojamus kortikosteroidus. Šioje sisteminėje apžvalgoje išanalizuotas 21 viso teksto straipsnis. Remiantis atrinktų straipsnių rezultatų duomenimis, galime teigti, kad yra indikacijų, kai steroidų poveikis gali būti naudingas: uždegimo gydymas ankstyvuoju ŪRDS periodu, siekiant sumažinti plaučių pažeidimą, gydyti su liga susijusį kortikosteroidų nepakankamumą, gydant dirbtinės plaučių ventilacijos uždegiminius padarinius bei gydant ŪRDS vaikui, sergančiam kitomis lėtinėmis kvėpavimo takų ligomis, tačiau tai neturėtų būti rutininė terapija.

Įvadas

Vaikų ŪRDS yra heterogeninis procesas, sukeliantis sunkų ūminį plaučių sužalojimą. ŪRDS yra sudėtingas darinys, sukeliantis didelę žalą ir padidėjusį sveikatos priežiūros išteklių naudojimą [1]. Nepaisant daugybės klinikinių ventilacijos valdymo pasiekimų, ŪRDS ir toliau yra vienas iš sunkiausių ligos procesų intensyvios priežiūros pacientams. Nors patofiziologiniai panašumai galimi įvairaus amžiaus žmonėms, vaikų intensyviosios priežiūros bendruomenė per pastaruosius kelerius metus pripažino, kad naujagimiams būdingi išskirtiniai bruožai, reikalingi ypatingo dėmesio [2]. Visuomenės sveikatos požiūriu, ŪRDS laikomas retu sindromu. Vienas JAV tyrimas atskleidė, kad ŪRDS sudaro 12,8 atvejo 100 000 vaikų per metus [3]. Kitame Australijoje bei Naujojoje Zelandijoje atliktame tyrime nustatyta, kad serga 2,95 iš 100 000 <16 metų asmenų. Kiekvienais metais pasaulio intensyviosios terapijos skyriuose tūkstančiai vaikų miršta dėl ŪRDS [4]. Deja, toliau trūksta tiesioginės, patikrintos ir būtinai reikalingos veiksmingos terapinės intervencijos.

Atsižvelgiant į biologinį pagrindimą, kortikosteroidai buvo plačiai naudojami klinikų gydytojų ir daugelio laikomi naudingais gydyti ŪRDS, tačiau trūksta įrodymų, kad juos būtų galima plačiai naudoti, yra tik užuominų apie jų naudojimą netinkamai apibrėžtuose ŪRDS pogrupiuose [5].

Darbo tikslas – išanalizuoti bei aptarti įrodymais pagrįstas sąsajas tarp ūminio respiracinio distreso sindromo bei steroidų vartojimo vaikų populiacijoje.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Taikyta sisteminė mokslinės literatūros bei dokumentų apžvalga ir analizė. Duomenų buvo ieškoma PubMed, Google Scholar, Up ToDate, Wiley bei Cochrane duomenų bazėse. Visateksčiai straipsniai atrinkti, jei jų pavadinimas, santrauka ar reikšminiai žodžiai nurodė, kad tyrimas tinkamas šiai apžvalgai. Pasirinktos tik anglų kalba skelbtos publikacijos, pasirodžiusios pastarųjų 13 metų laikotarpiu. Vartoti anksčiau nurodyti raktažodžiai. Atrinktas ir apibendrintas 21 straipsnis.

Rezultatai

ŪRDS yra klinikinis sindromas, atsirandantis dėl alveolinio epitelio ir endotelio pralaidumo barjero, nesusijusio su kardiogeneine plaučių edema, pažeidimo. Sužalojimas galimas tiesiogiai į alveolių epitelį (t.y. pneumonija, įkvėpti toksinai ir kt.), arba netiesiogiai kapiliarų endoteliumi dėl sisteminio uždegimo, tokio kaip sepsis, ar pankreatitas [6]. Sutrikus alveolinio endotelio barjerui, alveolėse susikaupia daug baltymų turinčio skysčio. Tada slopinamas uždegimas ir krešėjimas, dėl kurio sutrinka limfos nutekėjimas [7]. Padidėjęs alveolių kapiliarų membranos pralaidumas lemia baltymingą neutrofilinį eksudatą, intersticinę ir alveolinę edemą bei hialino membranas. Dėl šių patologinių anomalijų pablogėja dujų apykaita ir sumažėja plaučių fiziologinė talpa. Ši plaučių patologija atsiranda nustatant uždegimą, didelį leukocitų ir trombocitų aktyvumą bei nekontroliuojamą krešėjimo kelių aktyvumą. Kliniškai šie alveoliniai pokyčiai lemia restrikcinę plaučių ligą, kuriai būdinga hipok-

semija, rentgenografiniai patamsėjimai, sumažėjęs funkcinis liekamasis pajėgumas ir padidėjęs fiziologinis negyvasis plotas. Uždegimas paprastai praeina per kelias savaites, bet gali išsivystyti ir fibrozė [6]. Žinoma, kad dažniausia ŪRDS priežastis vaikams yra virusinė kvėpavimo takų infekcija, nors ŪRDS gali būti siejama su daugeliu kitų esminių būklių, įskaitant pneumoniją, sepsį, traumas, nudegimus, pankreatitą ir kraujo perpylimą [7].

Negebėjimas sureguliuoti uždegiminio mediatoriaus gaminimo, lemia netinkamą alveolių ir kapiliarų membranos atkūrimą ir sutrikusius dujų mainus [15]. ŪRDS metu išskiriami citokinai stimuliuoja kortizolio sintezę ir veikimą, tiesiogiai veikdami pagumburio-hipofizės-antinksčio ašį ir gliukokortikoidų receptorių (toliau – GR). Tyrimai rodo, kad ŪRDS gali būti susijęs su kortikosteroidų, siejamų su kritine liga, nepakankamumu. Tai apibrėžiama kaip nepakankamas paciento ligos kortikosteroidų aktyvumas, atsirandantis sumažėjus antinksčių steroidų gamybai dėl disfunkcijos bet kuriame pagumburio-hipofizės-antinksčių ašies taške arba dėl audinių atsparumo gliukokortikoidams [16]. Steroidai neutralizuoja beveik kiekvieną uždegiminės kaskados žingsnį, moduliudami imuninį atsaką. Jie sumažina citokinų gamybą ir palengvina makrofagų migraciją slopinančio faktoriaus gamybą. Papildomas steroidų poveikis prisideda prie homeostazės palaikymo sunkios ligos metu. Širdies ir kraujagyslių sistemos palaiko kraujagyslių tonusą, stiprina katecholaminų kraujagysles sutraukiantį poveikį ir mažina azoto oksido gamybą. Tai skatina skysčių pasiskirstymą kraujagyslėse [17].

Pripažindama, kad vaikų ŪRDS skiriasi nuo suaugusiųjų, tarptautinė ekspertų grupė sušaukė vaikų ūminio plaučių sužalojimo konsensuso konferenciją (toliau – PALICC), kad nustatytų naujas vaikų ŪRDS apibrėžtis ir gaires [8]. 2015 m. PALICC apibrėžtis išsiplėtė ir reikalaujama į radiografinį reikalavimą įtraukti visus naujus parenchiminiuosius infiltratus. Papildomi pagrindiniai ŪRDS apibrėžimo skirtumai apima impulsų oksimetrijos naudojimą, siekiant išvengti nepakankamo ŪRDS paplitimo vaikams įvertinimo, jei nėra arterinio kraujo deguonies matavimų, o $SpO_2 \leq 97$ proc., deguonies indekso (toliau – OI) $[(FiO_2 \times \text{vidutinis kvėpavimo takų slėgis} \times 100) / PaO_2]$ ir prisotinimo deguonimi indekso (OSI) $[(FiO_2 \times \text{vidutinis kvėpavimo takų slėgis} \times 100) / SpO_2]$ panaudojimas, o ne PaO_2 / FiO_2 (P/F) santykis hipoksemijai įvertinti [8].

Vaikų ŪRDS kriterijai [8]:

- Ūmi pradžia per 7 dienas po klinikinio pažeidimo.
- Naujų (vienpusių ar dvipusių) infiltratų krūtinės ląstos (rentgenografijos ar kompiuterinės tomografijos) išvados, atitinkančios ūmią parenchiminę ligą.
- Edema nevisiškai paaiškinta skysčių pertekliumi ar širdies nepakankamumu.

- Gali pasireikšti kaip nauja ūmi plaučių liga, nustatant lėtinę plaučių ir (arba) širdies ligą.

- Išimty: perinatalinė plaučių liga.

Kvėpavimo nepakankamumas yra dažniausia vaikų, patekusių į vaikų intensyviosios terapijos skyrių (toliau – VITS), mirties priežastis [9]. ŪRDS sudaro 1-10 proc. VITS pacientų. ŪRDS mirtingumas labai skiriasi, greičiausiai priskirtinas prie skirtingų šalutinių ligų ir skirtingos etiologijos [10]. ŪRDS mirties priežastys įvairios, atsižvelgiant į heterogeninę ligos proceso etiologiją. Dideliame retrospektyviame tyrime neurologinis nepakankamumas ir daugelio sistemų organų nepakankamumas buvo pagrindinės ankstyvosios ir vėlyvosios mirties priežastys ir tik maža dalis mirčių buvo priskirtos prie sunkiai gydomos hipoksemijos. ŪRDS atveju ankstyvosios mirties priežastys pirmiausia yra dėl neurologinio nepakankamumo, o vėlesnės labiau tikėtinos dėl sunkiai gydomos hipoksemijos [11]. Nors vaikų ŪRDS mirtingumas per pastaruosius kelis dešimtmečius sumažėjo ir yra mažesnis, nei suaugusiųjų, kuris svyruoja nuo 35 iki 46 proc., vis dėlto vaikų mirtingumas tebėra reikšmingas. Siekiant dar labiau sumažinti mirtingumo našta, labai svarbu patobulinti identifikavimą, rizikos stratifikavimą ir tikslingą valdymą [12].

Dėl ŪRDS pasireiškiantis uždegimas paskatino domėtis steroidų vartojimu uždegimui gydyti. Nepaisant įrodymų, kad kortikosteroidai pagerina suaugusiųjų, sergančių ŪRDS, plaučių ir kitų organų funkcijas, veiksmingumas mažinant mirtingumą (35,8proc. suaugusiųjų ir 18proc. vaikų) vis dar ginčijamas keliuose randomizuotuose klinikiniuose tyrimuose ir metaanalizėse [19]. Kortikosteroidai turi stiprų poveikį uždegimui, įskaitant kelių imuninių ląstelių, tokių kaip T ir B tipo limfocitų, monocitų, neutrofilų, eozinofilų skaičiaus ir funkcijos sumažėjimą uždegimo vietose. Kortikosteroidai sumažina citokinų ir eikozanoidų gamybą, padidina makrofagų migraciją slopinančio faktoriaus gamybą. Klinikiniai ir eksperimentiniai duomenys rodo, kad ŪRDS dažnai yra susijęs su kortikosteroidų nepakankamumu. Šiai būklei būdingas aktyvuotų gliukokortikoidų receptorių negebėjimas sureguliuoti uždegiminių citokinų transkripcijos, nepaisant aukšto kortizolio kiekio kraujyje.

G. Meduri ir kt. 2018 m. atliktoje metaanalizėje įvertino 9 atsitiktinių imčių kontroliuojamus suaugusiųjų ŪRDS gydymo nuo mažų iki vidutinių dozių tyrimus. Nustatyta, kad gydymas steroidais yra saugus ir mažina dirbtinės ventiliacijos trukmę, intensyviosios terapijos priežiūrą, paciento laiką gydymo įstaigoje bei mirtingumą [13]. Yra keletas atvejų, kai steroidų poveikis gali būti naudingas ŪRDS sergantiems pacientams: uždegimo gydymas ankstyvuoju ŪRDS periodu, siekiant sumažinti plaučių pažeidimą; gydyti su liga susijusį kortikosteroidų nepakankamumą; gydyti dirbtinės

plaučių ventilacijos uždegiminius padarinius [19]. Iki šiol neatlikta didelių, atsitiktinių imčių, vaikų ŪRDS gydymo kortikosteroidais kontroliuojamų tyrimų. Mažos apimties vaikų atsitiktinės atrankos būdu kontroliuojamas tyrimas, tiriantis metilprednizolono vartojimą ŪRDS metu, nerado jokio skirtumo tarp mirtingumo, dirbtinės ventilacijos trukmės, VITS praleisto laiko, gydant steroidais [14]. B. Drago it kt. atliktame randomizuotame dvigubai aklame, placebo kontroliuojamame bandomajame metilprednizolono tyrime dalyvavo 35 ŪRDS pacientai. Pacientai vartojo placebo arba metilprednizoloną pirmąsias 72 dirbtinės plaučių ventilacijos valandas. Tyrimas neparodė rezultatų skirtumo, tačiau jis atskleidė, kad ateityje būtų galima atlikti didesnę ir tikslesnę tyrimą [14]. Dėl plataus veikimo į keletą organizmo sistemų, pacientams gali pasireikšti daugialypis šalutinis poveikis. Pagrindinės problemos yra kraujavimas iš virškinamojo trakto, imuninės sistemos slopinimas, dėl kurio gali sustiprėti esamoji infekcija, metabolinis poveikis, toks kaip hiperglikemija, natrio chlorido, vandens susilaikymas ir kalio praradimas, psichinis poveikis, toks kaip nemiga, psichozė ir delyras. Šis poveikis gali būti kliniškai reikšmingas pacientams, sergantiems sunkiu ŪRDS [18]. Grupės, kurioms greičiausiai naudingas kortikosteroidų vartojimas gydant vaikų ŪRDS, būtų tos, kurių pagrindinės būklės gali reaguoti į steroidus, pavyzdžiui, astma, difuzinis alveolių kraujavimas, pneumocistinė pneumonija, radiacinis pneumonitas ir kitos lėtinės obstrukcinės plaučių ligos [20].

Pediatricoje trūkstant aiškių įrodymų, PALICC rekomenduoja nevertoti kortikosteroidų kaip įprastinės ŪRDS terapijos, kol laukiama tolesnių tyrimų su konkrečiomis populiacijomis. Tinkamos rekomendacijos, dėl kurių pacientams būtų naudingas metilprednizolono vartojimas ŪRDS atveju, yra labai svarbios, norint užtikrinti, kad gydymo nauda būtų didesnė už kortikosteroidų vartojimo riziką, įskaitant imunosupresiją, hospitalines infekcijas, hiperglikemiją, neuromiopatiją ir kitus funkcinis sutrikimus.

Išvados

1. Yra indikacijų, kai steroidų poveikis gali būti naudingas: uždegimo gydymas ankstyvuojū ŪRDS periodu, siekiant sumažinti plaučių pažeidimą, gydyti su liga susijusį kortikosteroidų nepakankamumą, gydant dirbtinės plaučių ventilacijos uždegiminius padarinius bei ŪRDS vaikui, sergančiam kitomis lėtinėmis kvėpavimo takų ligomis.

2. Svarbiausias šalutinis kortikosteroidų poveikis, kuris kelia didžiausią susirūpinimą, yra kraujavimas iš virškinamojo trakto, imuninės sistemos slopinimas, metabolinis, psichinis poveikis.

3. Nors nėra pakankamai įrodymų, kad būtų galima rekomenduoti įprastinį terapinį kortikosteroidų vartojimą vaikų

ŪRDS, reikalingi tolesni tyrimai, siekiant tinkamai nustatyti pacientų populiaciją, vartojimo laiką ir dozavimo schemą.

Literatūra

1. Carlton EF, Flori HR. Biomarkers in pediatric acute respiratory distress syndrome. *AnnTransl Med* 2019;7(19):505. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.09.29>
2. Cornfield DN. Acute respiratory distress syndrome in children: physiology and management. *Curr Opin Pediatr* 2013;25:338-43. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e328360bbe7>
3. Zimmerman JJ, Akhtar SR, Caldwell E, et al. Incidence and outcomes of pediatric acute lung injury. *Pediatrics* 2009;124:87-95. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2462>
4. Erickson S, Schibler A, Numa A, et al. Acute lung injury in pediatric intensive care in Australia and New Zealand: a prospective, multicenter, observational study. *Pediatr Crit Care Med* 2007;8:317-23. <https://doi.org/10.1097/01.PCC.0000269408.64179.FF>
5. Monteverde-Fernández N, Cristiani F, McArthur J, González-Dambrauskas S. Steroids in pediatric acute respiratory distress syndrome. *AnnTransl Med* 2019;7(19):508. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.07.77>
6. Sapru A, Flori H, Quasney MW, et al. Pathobiology of acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16:S6-S22. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000431>
7. Heidemann SM, Nair A, Bulut Y, et al. Pathophysiology and management of acute respiratory distress syndrome in children. *Pediatr Clin North Am* 2017; 64:1017-1037. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.06.004>
8. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the pediatric acute lung injury consensus conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16:428-439. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000350>
9. Burns JP, Sellers DE, Meyer EC, et al. Epidemiology of death in the PICU at five U.S. teaching hospitals. *Crit Care Med* 2014; 42:2101-2108. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000498>
10. Quasney MW, Lopez-Fernandez YM, Santschi M, et al. The outcomes of children with pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the pediatric acute lung injury consensus conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16:S118-S131. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000438>
11. Dowell JC, Parvathaneni K, Thomas NJ, et al. Epidemiology of cause of death in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2018; 46:1811-1819. <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000003371>
12. 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0291>
13. Meduri GU, Siemieniuk RAC, Ness RA, et al. Prolonged low-dose methylprednisolone treatment is highly effective in reducing duration of mechanical ventilation and morta-

- lity in patients with ARDS. *J Intensive Care* 2018;6(53).
<https://doi.org/10.1186/s40560-018-0321-9>
14. Drago BB, Kimura D, Rovnaghi CR, et al. Double-blind, placebo-controlled pilot randomized trial of methylprednisolone infusion in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16:e74-e81.
<https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000349>
 15. Meduri GU, Yates Ch. Systemic inflammation-associated glucocorticoid resistance and outcome of ARDS. *Ann NY Acad Sci* 2004;1024:24-53.
<https://doi.org/10.1196/annals.1321.004>
 16. Levy-Shraga Y, Pinhas-Hamiel O. Critical illness-related corticosteroid insufficiency in children. *Horm Res Paediatr* 2013;80:309-17.
<https://doi.org/10.1159/000354759>
 17. Monteverde-Fernández N, Cristiani F, McArthur J, González-Dambrauskas S. Steroids in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med* 2019;7(19):508.
<https://doi.org/10.21037/atm.2019.07.77>
 18. Drozdowicz LB, Bostwick JM. Psychiatric adverse effects of pediatric corticosteroid use. *Mayo Clin Proc* 2014;89:817-34.
<https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.01.010>
 19. Barbosa MC, Barbosa AP, Rocco PR. Corticosteroids therapy in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Rev Bras Ter Intensiva* 2010;22:384-94.
 20. Hartmann SM, Hough C. Argument against the routine use of steroids for pediatric acute respiratory distress syndrome. *Front Pediatr* 2016;4:79.
<https://doi.org/10.3389/fped.2016.00079>

ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME AND CORTICOSTEROIDS USE IN CHILDREN

S. Filipauskas, G. Gečaitė

Keywords: acute respiratory distress syndrome, corticosteroids, children, pediatrics.

Summary

The aim of this study was to evaluate, systematize and analyze the data presented in the scientific literature on the use of corticosteroids in children with respiratory distress syndrome. This systematic review analyzes 21 full-text articles. Based on the results of selected articles, we can state that there are indications when steroids may be useful: treatment of inflammation in the early period of acute respiratory distress syndrome (ARDS) to reduce lung damage, treatment of disease-related corticosteroid deficiency, treatment of inflammatory effects of mechanical pulmonary ventilation and treatment of ARDS in children with other chronic respiratory diseases, but this should not be routine therapy.

Conclusions. The main side effects of corticosteroids that are of biggest concern are gastrointestinal bleeding, immunosuppression, metabolic effects, mental effects. Although there is insufficient evidence to recommend routine use of corticosteroids in pediatric ARDS, it is a therapy that requires further studies to determine the correct patient population, timing of administration, and dosing regimen.

Correspondence to: sigitas.filipauskas@stud.lsmu.lt

Gauta 2020-05-06