



UNIVERZITET U NOVOM SADU

MEDICINSKI FAKULTET

KLINIČKA MEDICINA

**KOMPARACIJA KLINIČKOG I PATOLOŠKO-  
MORFOLOŠKOG NALAZA AKUTNOG RESPIRATORNOG  
DISTRES SINDROMA**

**DOKTORSKA DISERTACIJA**

Mentori:

Prof. dr Milana Panjković

Prof. dr Ivan Kopitović

Kandidat:

Asist. dr Aleksandra Lovrenski

Novi Sad, 2015.

**УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ**  
**НАЗИВ ФАКУЛТЕТА Медицински факултет**

**KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA**

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Aleksandra Lovrenski
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr Milana Panjković, vanredni profesor na Katedri za patologiju Medicinskog fakulteta u Novom Sadu Prof. dr Ivan Kopitović, vanredni profesor na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Novom Sadu
Naslov rada: NR	Komparacija kliničkog i patološko-morfološkog nalaza akutnog respiratornog distres sindroma.
Jezik publikacije: JP	srpski/latinica
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina, Novi Sad
Godina: GO	2015
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

Fizički opis rada: FO	(broj poglavlja 8 / stranica 117 / slika 30 / grafikona 36/ tabela 15 /referenci 196/ priloga 0)
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Klinička medicina, Patologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	Respiratorni Distres Sindrom, Adultni; Morfološki i Mikroskopski Nalazi; Znaci i Simptomi; Dijagnoza; Komparativna Studija; Plućne Alveole + patologija;
UDK	616.24-036.1-07 616.24-036.1-091.8
Čuva se: ČU	U Biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, 21000 Novi Sad.
Važna napomena: VN	

<p>Izvod: IZ</p>	<p>Akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) predstavlja klinički sindrom koji se manifestuje teškom respiratornom insuficijencijom sa razvojem akutnog edema pluća u odsustvu znakova popuštanja leve polovine srca. S obzirom da ovaj sindrom ima heterogenu etiologiju, progresivan tok i visoku stopu mortaliteta, pravovremena i tačna dijagnoza esencijalna je u primeni efektivne i rane terapije, a samim tim i u poboljšanju prognoze bolesti. Cilj ove doktorske disertacije bio je da se ispita povezanost kliničke i patohistološke dijagnoze ovog sindroma, kao i da se analiziraju i uporede vrednosti kliničkih parametara neophodnih za postavljanje dijagnoze ARDS-a sa patohistološkim parametrima oštećenja plućnog tkiva. Studija je obuhvatila 67 pacijenata Instituta za plućne bolesti Vojvodine koji su umrli pod kliničkom slikom ARDS-a i/ili kod kojih je na obdukciji patohistološki dokazan ARDS. Za postavljanje kliničke dijagnoze ARDS-a korišćeni su kriterijumi The American-European Consensus Conference iz 1994. Nakon semikvantitativne analize patohistoloških parametara difuznog alveolarnog oštećenja određivan je histološki stadijum ARDS-a i svi pacijenti podeljeni su u dve grupe: I grupa - pacijenti u eksudativnoj fazi i II grupa - pacijenti u proliferativnoj fazi difuznog alveolarnog oštećenja. Formirane grupe pacijenata upoređivane su u odnosu na vrednosti kliničkih parametara 12h pre smrtnog ishoda. U cilju procene prisustva komorbiditeta analizirani su indeks telesne mase (engl. <i>body mass index</i>- BMI) i podaci o prethodno dijagnostikovanoj arterijskoj hipertenziji. Kod svih pacijenata uključenih u studiju upoređivane su kliničke dijagnoze sa obdukcionim nalazom. Za klasifikaciju autopsijskih dijagnoza korišćena je <i>Goldman-ova klasifikacija</i>. Na osnovu sprovedenog istraživanja, došlo se do zaključka da slaganje klinički dijagnostikovanih i patohistološki potvrđenih slučajeva ARDS-a iznosi 68%. Senzitivnost kliničke dijagnoze ARDS-a iznosi 82%, a pozitivna prediktivna vrednost 80%. Pacijenti sa nalazom eksudativne faze DAD-a u plućnom tkivu su u najvećem procentu imali klinički težak ARDS, dok su se pacijenti sa nalazom proliferativne faze sindroma češće manifestovali pod kliničkom slikom srednje teškog ARDS-a, odnosno utvrđeno je da postoji statistička povezanost između nižih vrednosti PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> i teže faze ARDSa. Patohistološkom analizom promena u plućnom tkivu nađeno je da najvažnija obeležja eksudativne faze ARDS-a predstavljaju: hijaline membrane, edem i krvarenje, dok su se kao najvažnija obeležja proliferativne faze ARDS-a izdvojili: proliferacija pneumocita tipa II, intersticijalna i mutilantna fibroza i organizirajuća pneumonija. Kod pacijenata sa kliničkom dijagnozom ARDS-a kod kojih ARDS nije i patohistološki dokazan, najčešći nalaz na plućima bila je fibrinozno-purulentna bronhopneumonija. Analizom etioloških faktora koji doprinose razvoju ovog sindroma otkriveno je da je ARDS najčešće nastao kao posledica delovanja direktnih/pulmonalnih činilaca: pneumonije i virusa gripa H1N1. Najzastupljeniji komorbiditeti prisutni kod pacijenata sa ARDS-om bili su sistemska hipertenzija i gojaznost. Najzad, kod svih pacijenata uključenih u istraživanje upoređivane su kliničke dijagnoze sa obdukcionim nalazom i na osnovu Goldman-ove klasifikacije kliničke dijagnoze i obdukcioni nalaz slažu se u 72% slučajeva. Rezultati ove studije mogli bi se upotrebiti u daljim istraživanjima kako bi omogućili bolji dijagnostički pristup ovom problemu, a samim tim i bolji terapijski pristup i smanjivanje stope mortaliteta.</p>
<p>Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP</p>	<p>15.11.2012.</p>
<p>Datum odbrane: DO</p>	

<p>Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO</p>	<p>Predsednik: Prof. dr Živka Eri, redovan profesor na Katedri za patologiju Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, zaposlena u Centru za patologiju Instituta za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici</p> <p>Član: Prof. dr Dejan Vučković, redovan profesor na Katedri za patologiju Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, zaposlen u Centru za patologiju Instituta za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici</p> <p>Član: Prof. dr Slavica Knežević Ušaj, vanredni profesor na Katedri za patologiju Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, zaposlena na Odeljenju patohistološke i citološke dijagnostike Instituta za onkologiju Vojvodine u Sremskoj Kamenici</p> <p>Član: Doc. dr Ljiljana Tadić Latinović, docent na Katedri za patologiju Medicinskog fakulteta u Banjaluci, zaposlena u Centru za patologiju Kliničkog centra Banjaluka</p> <p>Član: Doc. dr Jovan Matijašević, docent na Katedri za zdravstvenu negu Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, zaposlen na Odeljenju za intenzivnu negu Instituta za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici</p>
---	---

University of Novi Sad  
ACIMSI  
Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD thesis
Author: AU	Aleksandra Lovrenski
Mentor: MN	Prof. dr Milana Panjković, MD, PhD Prof. dr Ivan Kopitović, MD, PhD
Title: TI	Comparison of clinical and pathomorphological finding in acute respiratory distress syndrome.
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina, Novi Sad
Publication year: PY	2015.
Publisher: PU	Author's reprint
Publication place: PP	Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

Physical description: PD	chapters 8/ pages 117/ pictures 30/ tables 15/charts 36/ citations 196/ additions 0
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Clinical medicine, Pathology
Subject, Key words SKW	Respiratory Distress Syndrome, Adult; Morphological and Microscopic Findings; Signs and Symptoms; Diagnosis; Comparative Study; Pulmonary Alveoli + pathology;
UC	616.24-036.1-07 616.24-036.1-091.8
Holding data: HD	Library of Medical Faculty of Novi Sad, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad
Note: N	

Abstract:  
AB

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a clinical syndrome characterized by severe respiratory failure with development of acute pulmonary edema in the absence of left heart failure signs. Since this syndrome has a heterogeneous etiology, progressive course and high mortality, timely and accurate diagnosis is essential in the implementation of effective and early treatment, and therefore in improving the prognosis of the disease. The aim of this PhD thesis was to examine the association between clinical and pathohistological diagnosis of this syndrome, as well as to analyze and compare the values of clinical parameters necessary for the diagnosis of ARDS with pathohistological parameters of diffuse alveolar damage. The study included 67 patients of the Institute for Lung Diseases who died under clinical picture of ARDS and / or in which, at the autopsy, pathohistological diagnosis of ARDS was set. To set up a clinical diagnosis of ARDS the criteria of the American-European Consensus Conference in 1994 were used. After a semi-quantitative analysis of histopathological parameters of diffuse alveolar damage, all patients were divided into two groups: Group I - patients in the exudative stage and Group II - patients in the proliferative phase of diffuse alveolar damage. Formed groups of patients were compared with respect to clinical parameters values 12 h before death. In order to assess the presence of comorbidities body mass index (BMI) and data on previously diagnosed arterial hypertension were analyzed. In all patients included in the study the clinical diagnosis were compared with autopsy findings according to Goldman's classification. According to this study, agreement of clinically diagnosed and histologically confirmed cases of ARDS is 68%. The sensitivity of clinical diagnosis of ARDS is 82%, and positive predictive value is 80%. Patients with exudative phase of DAD most frequently had a severe form of ARDS, whereas patients with proliferative phase often manifested with moderate form of ARDS, ie it was found that there is a statistical association between lower values PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> and more severe phase of ARDS. Pathological analysis of changes in lung tissue revealed that the most important characteristics of exudative phase of ARDS are: hyaline membrane, edema and bleeding, while the most important features of the proliferative phase of ARDS are: the proliferation of type II pneumocytes, interstitial fibrosis and mutilating and organizing pneumonia. In patients with a clinical diagnosis of ARDS in which ARDS was not pathohistologically proven, the most common finding in the lungs was fibrinous-purulent bronchopneumonia. The analysis of etiological factors that contribute to the development of this syndrome discovered that ARDS usually develop as a result of pulmonary factors: pneumonia and influenza virus H1N1. The most common comorbidities present in patients with ARDS were systemic hypertension and obesity. Finally, in all patients included in the study clinical diagnosis and autopsy findings were compared and based on Goldman's classification clinical diagnosis and autopsy findings are in agreement in 72% of cases. The results of this study could be used in further research to enable better diagnostic approach to this problem, and therefore a better therapeutic approach and reducing mortality rates.



Accepted on Scientific Board on: AS	15.11.2012.
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	president: Živka Eri, MD, PhD member: Dejan Vučković, MD, PhD member: Slavica Knežević Ušaj, MD, PhD member: Ljiljana Tadić Latinović, MD, PhD member: Jovan Matijašević, MD, PhD

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>1.1. Definicija</b> .....	1
1.1.1. <i>ALI i ARDS</i> .....	1
1.1.2. <i>Sepsa i ARDS</i> .....	2
1.1.3. <i>MODS i ARDS</i> .....	3
<b>1.2. Istorijat</b> .....	3
<b>1.3. Epidemiologija</b> .....	4
<b>1.4. Etilogija</b> .....	5
1.4.1. <i>Infekcija</i> .....	6
1.4.1.1. <i>Virusi</i> .....	6
1.4.1.2. <i>Gljivice</i> .....	11
1.4.1.3. <i>Bakterije</i> .....	12
1.4.2. <i>Kolagene vaskularne bolesti</i> .....	14
1.4.2.1. <i>Sistemska lupus eritematozus</i> .....	14
1.4.2.2. <i>Reumatoidni artritis</i> .....	15
1.4.2.3. <i>Polimiozitis/dermatomiozitis</i> .....	15
1.4.2.4. <i>Sklerodermija i mešovita bolest vezivnog tkiva</i> .....	15
1.4.3. <i>Toksičnost lekova</i> .....	16
1.4.3.1. <i>Hemioterapeutici</i> .....	16
1.4.3.2. <i>Amjodaron</i> .....	17
1.4.3.3. <i>Antiinflamatorni lekovi</i> .....	17
1.4.4. <i>Akutna eozinofilna pneumonija</i> .....	17
1.4.5. <i>Akutna intersticijalna pneumonija</i> .....	18
1.4.6. <i>Sindrom plućne hemoragije i vaskulitisa</i> .....	19
1.4.6.1. <i>Goodpasture sindrom</i> .....	19
1.4.6.2. <i>Wegenerova granulomatoza</i> .....	20
1.4.6.3. <i>Mikroskopski poliangitis, poliarteritis nodoza i vaskulitisi                 udruženi sa sistemskim bolestima vezivnog tkiva</i> .....	20

1.4.7. <i>Radijacija</i> .....	20
1.4.8. <i>Inhalirani agensi</i> .....	21
1.4.9. <i>Ingestirani agensi</i> .....	21
1.4.10. <i>Šok i trauma</i> .....	21
<b>1.5. Patogeneza</b> .....	22
<b>1.6. Histološki aspekti ARDS-a</b> .....	24
1.6.1. <i>Eksudativna faza</i> .....	25
1.6.2. <i>Proliferativna faza</i> .....	28
1.6.3. <i>Fibrotična faza</i> .....	29
<b>1.7. Klinička slika</b> .....	32
<b>1.8. Komplikacije</b> .....	32
<b>1.9. Dijagnoza</b> .....	33
<b>1.10. Terapija</b> .....	35
<b>1.11. Prognoza</b> .....	36
<b>2. CILJEVI</b> .....	38
<b>3. RADNE HIPOTEZE</b> .....	39
<b>4. MATERIJAL I METODE</b> .....	40
4.1. <b>Hijaline membrane</b> .....	42
4.2. <b>Edem</b> .....	44
4.3. <b>Krvarenje</b> .....	44
4.4. <b>Mikrotrombi</b> .....	45
4.5. <b>Hiperplazija pneumocita tipa II</b> .....	46
4.6. <b>Fibroza</b> .....	46
<b>5. REZULTATI</b> .....	52
<b>5.1. Pacijenti sa kliničkom dijagnozom ARDS-a</b> .....	53
5.1.1. <i>Analiza demografskih podataka, štetnih navika pacijenata i prisutnih komorbiditeta</i> .....	53
5.1.2. <i>Klinički simptomi</i> .....	55
5.1.3. <i>Dužina boravka u ICU, dužina mehanicke ventilacije i vrednosti kliničkih parametara 12h pre smrtnog ishoda</i> .....	56
5.1.4. <i>Makroskopski nalaz na plućima na autopsiji</i> .....	57

5.1.5. <i>Nalaz na plućima kod pacijenata sa kliničkom dijagnozom ARDS-a, ali bez patohistološke potvrde istog</i> .....	58
<b>5.2. Pacijenti sa patohistološkom dijagnozom ARDS-a</b> .....	<b>59</b>
5.2.1. <i>Analiza demografskih podataka, štetnih navika pacijenata i prisutnih komorbiditeta</i> .....	59
5.2.2. <i>Klinički simptomi</i> .....	62
5.2.3. <i>Dužina boravka u ICU, dužina mehanicke ventilacije i vrednosti kliničkih parametara 12h pre smrtnog ishoda</i> .....	63
5.2.4. <i>MODS i ARDS</i> .....	64
5.2.5. <i>Makroskopski nalaz na plućima na autopsiji</i> .....	65
5.2.6. <i>Patohistološki nalaz na plućima</i> .....	65
5.2.6.1. <i>Analiza patohistoloških parametara DAD-a</i> .....	65
5.2.6.2. <i>Poređenje patohistoloških parametara DAD-a i vrednosti PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> odnosa</i> .....	66
5.2.6.3. <i>Poređenje patohistoloških parametara DAD-a i vrednosti MAP</i> .....	69
5.2.6.4. <i>Poređenje patohistoloških parametara DAD-a i vrednosti PEEP</i> .....	69
5.2.7. <i>Faze difuznog alveolarnog oštećenja</i> .....	69
5.2.7.1. <i>Analiza demografskih podataka, štetnih navika pacijenata i prisutnih komorbiditeta</i> .....	69
5.2.7.2. <i>Klinički simptomi</i> .....	73
5.2.7.3. <i>Bronhoskopska ispitivanja</i> .....	74
5.2.7.4. <i>Dužina boravka u ICU, dužina mehanicke ventilacije i vrednosti kliničkih parametara 12h pre smrtnog ishoda</i> .....	75
5.2.7.5. <i>Makroskopski nalaz na plućima na autopsiji</i> .....	76
5.2.7.6. <i>Analiza histoloških parametara u eksudativnoj i proliferativnoj fazi difuznog alveolarnog oštećenja</i> .....	77
5.2.8. <i>Uzroci nastanka ARDS-a</i> .....	78
5.2.8.1. <i>Analiza patohistoloških parametara u odnosu na uzrok nastanka ARDS-a</i> .....	79

5.2.8.2. Analiza kliničkih parametara u odnosu na uzrok nastanka ARDS-a.....	80
5.2.8.3. Faze difuznog alveolarnog oštećenja i uzrok nastanka ARDS-a.....	80
5.2.9. <i>Mikrobiološke analize</i> .....	81
<b>5.3. Komparacija kliničke i patohistološke dijagnoze ARDS-a.....</b>	<b>83</b>
<b>5.4. Goldman klasifikacija.....</b>	<b>84</b>
<b>5.5. Uzroci smrti.....</b>	<b>87</b>
<b>6. DISKUSIJA.....</b>	<b>88</b>
<b>7. ZAKLJUČCI.....</b>	<b>101</b>
<b>8. LITERATURA.....</b>	<b>102</b>

# 1. UVOD

Akutni respiratorni distres sindrom (engl. *Acute Respiratory Distress Syndrome- ARDS*) je teško oboljenje pluća uzrokovano nizom kako direktnih (aspiracija, pneumonija, kontuzija pluća, inhalacija toksina, utapanje...) tako i indirektnih činilaca (sepsa, teška netorakalna trauma, transfuzijom indukovano oštećenje pluća (engl. *Transfusion Related Acute Lung Injury- TRALI*), akutni pankreatitis, predoziranje opioidima, kardiopulmonarni bajpas...). To je klinički sindrom koji se karakteriše neočekivanom, teškom i po život opasnom akutnom respiratornom insuficijencijom koja nastaje kod bolesnika koji ranije nisu bolovali od plućnih bolesti<sup>1</sup>.

Klinička slika je teška, a ishod često neizvestan sa visokom stopom mortaliteta<sup>2</sup>. Pacijenti sa ARDS-om se po pravilu zbrinjavaju u jedinicama intenzivne nege, a terapijski pristup u najvećem broju slučajeva podrazumeva sprovođenje mehaničke ventilacije<sup>3</sup>.

## 1.1. DEFINICIJA

ARDS predstavlja klinički sindrom koji se manifestuje teškom respiratornom insuficijencijom sa razvojem akutnog edema pluća u odsustvu znakova popuštanja leve polovine srca. Nastaje usled oštećenja parenhima pluća i manifestuje se teškom i na terapiju refrakternom hipoksemijom, teškom dispneom nastalom zbog redukcije plućne komplijanse i difuznim plućnim infiltratima<sup>1</sup>.

ARDS može biti klinička manifestacija sindroma sistemskog inflamatornog odgovora (engl. *Systemic Inflammatory Response Syndrome- SIRS*), koji je sličan sepsi, ili sindroma multiple organske disfunkcije (engl. *Multiple Organ Dysfunction Syndrome- MODS*)<sup>2-4</sup>.

ARDS zapravo nije primarna bolest već je komplikacija drugih bolesti koje uzrokuju progresivnu upalnu reakciju, dovodeći na taj način do difuzne infiltracije i hipoksemije rezistentne na oksigenaciju<sup>5</sup>.

### **1.1.1. ALI i ARDS**

Akutna oštećenje pluća (engl. *Acute Lung Injury- ALI*) je sindrom akutne i perzistentne inflamatorne bolesti pluća koji se karakteriše kliničkim trijasom: 1) bilateralnim plućnim infiltratima na radiogramu grudnog koša, 2) odnosom  $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg}$ , 3) odsustvom klinički evidentnih znakova popuštanja leve polovine srca (ukoliko se meri, pritisak u plućnoj arteriji je manji od 18 mmHg, ehokardiografski  $\text{EF} > 45\%$ ,  $\text{E/E}^{\prime} < 15$ )<sup>1</sup>.

Definicija ARDS-a je ista kao definicija ALI-ja, s tim što je hipoksija u ARDS-u teža i odnos  $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 200 \text{ mmHg}$ . S obzirom da je razlika između ALI-ja i ARDS-a arbitrarna, jer nema pouzdane korelacije između stepena hipoksije i ekstenziteta promena na plućima i da razdvajanje ALI-ja od ARDS-a nema uticaja na klinički tok i preživljavanje<sup>1,2,3</sup>, u decembru 2012. doneta je tzv. Berlinska definicija prema kojoj ALI više ne postoji, već pacijenti sa  $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg}$  (200-300) imaju 'blagi ARDS'.<sup>6</sup>

### **1.1.2. Sepsa i ARDS**

Sindrom sistemskog inflamatornog odgovora (engl. *Systemic inflammatory response syndrome- SIRS*) nastaje kao rezultat različitih kliničkih entiteta kao što su infekcija, ishemija, multipla trauma, povreda tkiva, hemoragijski šok itd. SIRS koji se razvio kao odgovor na infekciju predstavlja sepsu. Sepsa je klinički sindrom koji nastaje kao komplikacija teške infekcije i karakteriše se sistemskom inflamacijom i opsežnim oštećenjima tkiva. Sistemska infekcija je čest predisponirajući faktor za razvoj ARDS-a. Kada je prisutna samo bakterijemija, rizik za nastanak ovog sindroma je nizak i iznosi manje od 5%, međutim ukoliko se razvije septični sindrom sa hemodinamskim poremećajima on se u čak 40% pacijenata može komplikovati razvojem ARDS-a. Veća incidenca pojave ARDS-a zapažena je u pacijenata kod kojih je do razvoja sepse i septičnog šoka došlo usled pulmonarnih uzroka, pre nego ekstrapulmonarnih<sup>7</sup>. Iako su od 1967. godine, kada je postavljena definicija ARDS-a, nova saznanja dovela do boljeg razumevanja patogeneze ovog sindroma i napretka u suportivnoj terapiji i mehaničkoj ventilaciji, mortalitet i dalje ostaje visok i kreće se od 25 do 40%, a ARDS udružen sa sepsom nosi najveću stopu mortaliteta<sup>8</sup>.

### **1.1.3. MODS i ARDS**

Kasnih šezdesetih, opisan je sindrom popuštanja funkcije više organa nastao kao komplikacija teške sepsse. Od tada je za taj sindrom korišćeno nekoliko termina (kao što su multiplo otkazivanje organa i multiplo sistemsko otkazivanje organa) u pokušaju da se objasni inače neobjašnjivo progresivno otkazivanje nekoliko organskih sistema. Danas, se ovaj sindrom naziva sindromom multiple organske disfunkcije (MODS) i definiše se kao sindrom za koji je karakterističan razvoj progresivne i potencijalno reverzibilne disfunkcije dva ili više organskih sistema indukovane različitim etiološkim faktorima, uključujući sepsu. Najveći broj pacijenata sa ARDS-om umire upravo usled razvoja MODS-a i zbog toga bi ARDS trebalo tretirati kao sistemsko oboljenje<sup>2</sup>. Napredak u razumevanju sistemskih faktora koji dovode do MODS-a, a samim tim i do ARDS-a, trebao bi u budućnosti da omogući razvoj novih terapijskih strategija koje bi pospešile ishod bolesti kod ovih pacijenata<sup>3</sup>.

## **1.2. ISTORIJAT**

ARDS je prvi put zapažen u toku Drugog svetskog rata i od tada je opisivao pod različitim imenima kao što su: šokna pluća, traumatska pluća, vlažna pluća, postperfuziono pluća, kongestivna atelektaza pluća, nekardiogeni edem pluća, bolest hijaline membrane i dr<sup>1,9</sup>.

1967. godine Ashbaugh i saradnici su opisali sindrom u kojem su pacijenti razvili respiratorni distres akutnog toka nepoznate etiologije. Klinički, sindrom se manifestovao dispneom, smanjenom plućnom komplijansom, prisustvom difuznih plućnih infiltrata na radiogramu grudnog koša i hipoksemijom refrakternom na kiseoničnu terapiju<sup>10</sup>. Oni su predložili naziv Adult Respiratory Distress Syndrome ili ARDS zbog njegove sličnosti sa respiratornim distres sindromom novorođenčadi, i ovaj naziv je usvojen 1971. godine.

Današnji naziv ovog sindroma usvojen je 1993. godine, i njime je stavljen akcenat na akutni tok oboljenja, a isključen prefiks 'odraslih' s obzirom da se ARDS može razviti u bilo kom životnom dobu.



The American-European Consensus Conference- AECC je 1994. godine definisala kriterijume za postavljanje dijagnoze ARDS-a<sup>11,12</sup>. To su:

- akutni početak
- prisustvo bilateralnih plućnih infiltrata uz poštedu kostofreničnih uglova na radiogramu grudnog koša
- pritisak u plućnoj arteriji manji od 18mm Hg PCWP („wedge“ pritisak)
- odsustvo kliničkih znakova popuštanja leve polovine srca
- odnos  $PaO_2 / FiO_2 < 200$  mmHg (26.7 kPa)

U decembru 2012. grupa autora je predložila usvajanje tzv. Berlinske definicije koja je imala za zadatak da pojednostavi dijagnostikovanje ARDS-a. Kriterijumi se delom slažu sa kriterijumima AECC, ali prema ovoj definiciji<sup>6</sup>:

- ALI više ne postoji, već pacijenti sa  $PaO_2 / FiO_2 < 300$  mmHg (200-300) imaju 'blagi ARDS', pa je ARDS podeljen na sledeće kategorije:

<b>ARDS</b>	<b><math>PaO_2 / FiO_2^*</math></b>	<b>Mortalitet**</b>
Blag	200 – 300	27%
Srednje težak	100 – 200	32%
Težak	< 100	45%

\*pri PEEP 5+; \*\*posmatrano u kohortnoj studiji

- pacijenti sa kliničkim znakovima popuštanja leve plovine srca i visokim plućnim kapilarnim *wedge* pritiscima mogu imati ARDS, s tim da u ovakvim slučajevima naglo nastala respiratorna insuficijencija ne može biti u potpunosti objašnjena srčanom slabošću

### **1.3. EPIDEMIOLOGIJA**

Ne postoje tačni podaci o učestalosti ARDS-a, ali se procenjuje da u SAD oboli 150 000 ljudi godišnje, a u Velikoj Britaniji 10 000-15 000 godišnje. Incidenca ALI-ja u SAD iznosi od 17-64 na 100 000 ljudi godišnje i veća je nego u Evropi i Australiji (17-34 na 100 000 ljudi godišnje)<sup>13</sup>.

Prema nekim epidemiološkim studijama godišnja incidenca u opštoj populaciji iznosi 1,5-13,5 na 100 000 ljudi dok je incidenca u jedinicama intenzivne nege mnogo veća<sup>14</sup>. Neke studije beleže značajno smanjenje incidence ARDS-a u jedinicama intenzivne nege sa 82,4 na 38,9 na 100 000 ljudi, uprkos postojanju većeg broja komorbiditeta i većoj prevalenci rizičnih faktora za razvoj ARDS-a<sup>15</sup>.

Brun-Buisson i saradnici su 2004. godine zabeležili prevalencu ALI-ja u 16,1% u pacijenata na mehaničkoj ventilaciji, a više od polovine ovih pacijenata je razvilo ARDS<sup>16</sup>.

Stopa mortaliteta varira od 30% pa čak i do 85%<sup>17</sup>. Randomizirane kontrolisane studije beleže nižu stopu smrtnosti kako u kontrolnoj grupi tako i u grupi pacijenata koji su primali terapiju, što je verovatno posledica definisanja strogih kriterijuma za uključanje u studiju. Opservacione studije beleže stopu mortaliteta od 50% do 60%<sup>7</sup>. Tokom poslednje dve decenije, zahvaljujući novom terapijskom pristupu, stopa smrtnosti pada i kreće se od 25% do 40%<sup>8</sup>.

#### **1.4. ETIOLOGIJA**

Po definiciji, ARDS mora biti povezan sa prepoznatim inicijalnim događajem. Veliki je broj stanja i oboljenja koji mogu dovesti do njegovog razvoja i oni su označeni kao faktori rizika odnosno predisponirajući faktori za razvoj ARDS-a. U mnogim slučajevima, do razvoja akutne respiratorne insuficijencije može dovesti kombinacija različitih faktora od kojih svaki potencira drugi. Kao najčešći uzroci ARDS-a navode se pneumonija, multiple traume i sepsa (npr. 40% pacijenata sa septičnim sindromom razvija akutni respiratorni distres), mada oni mogu biti i često i jesu i komplikacije ARDS-a<sup>18</sup>. Prema podacima iz literature u jedinicama intenzivne nege, kao faktor rizika za razvoj ovog sindroma navodi se i povišen abdominalni pritisak bilo kog uzroka s obzirom da on može potencirati razvoj ARDS-a posebno kod pacijenata na mehaničkoj ventilaciji<sup>3</sup>. U retkim slučajevima, akutna respiratorna insuficijencija se ne može povezati sa nekim jasno definisanim uzrokom i tada se ona označava kao idiopatska.

U tabeli 1. su prikazani mogući uzroci ARDS-a.

Infekcija	Virusi: adenovirus, virus influence, morbila, HSV, CMV i dr. Gljivice: Pneumocystis carinii Bakterije: Legionella, Mycoplasma, Chlamydia, Rickettsiae
Kolagene vaskularne bolesti	SLE, RA, polimiozitis/dermatomiozitis, skleroderma, mešovita bolest vezivnog tkiva
Lekovi	Hemioterapeutici (metotreksat, busulfan, bleomicin, azatioprin) Amjodaron Antiinflamatorni lekovi (zlato, metotreksat) Narkotici
AEP*	
AIP**	
Sindromi plućne hemoragije i vaskulitisa	Goodpasture sindrom, mikroskopski poliangitis, poliarteritis nodosa, Wegenerova granulomatoza, vaskulitis povezan sa kolagenim vaskularnim bolestima
Radijacija	
Inhalirani agensi	Kiseonik, dim, iritantni gasovi (NO <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> , Cl, NH <sub>3</sub> , fozgen), bojni otrovi, herbicidi
Ingestirani agensi	Kerozin, parakvat, denaturisana uljana repica
Šok i trauma	
Sepsa	
Drugi	Aspiracija, akutni pankreatitis, opekotine, intravenozno aplikovanje kontrasta, utopljenje, leukemija, molarna trudnoća, peritonealno-venski šant, transfuzija, uremija, embolija, kardioplulmonarni bajpas i dr.

\* Akutna eozinofilna pneumonija (AEP), \*\* Akutna intersticijalna pneumonija (AIP) (Hamman-Rich sindrom)

**Tabela 1.** Uzroci ARDS-a

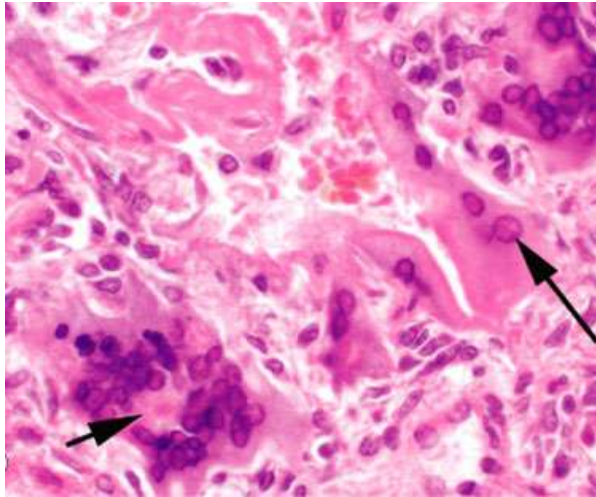
#### 1.4.1. Infekcija

Među infektivnim agensima, do razvoja ARDS-a i histološke slike difuznog alveolarnog oštećenja (engl. *Diffuse Alveolar Damage-DAD*) mogu dovesti virusi, bakterije i gljivice<sup>4,5</sup>.

#### **1.4.1.1. Virusi**

- SARS-CoV (engl. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus*)- ovaj virus je uzročnik SARS-a (engl. *Severe acute respiratory syndrome*) teškog akutnog respiratornog sindroma koji može dovesti i često dovodi do nastanka ARDS-a. Prvi put je opisan u novembru 2002. u Kini. Klinički, bolest počinje kao tipičan grip sa visokom temperaturom, kašljem, malaksalošću, mijalgijama i brzo progredira do teške respiratorne insuficijencije koja u većini slučajeva zahteva mehaničku ventilaciju. Histološki, u plućnom tkivu prisutna je slika difuznog alveolarnog oštećenja<sup>19,20</sup>.
- MERS-CoV (engl. *Middle East respiratory syndrome coronavirus*)- ovaj virus prvi put je identifikovan u junu 2012. i inicijalno je nazvan SARS-like virus s obzirom da je kod pacijenta doveo do teške respiratorne insuficijencije. Iako manji broj pacijenata može biti asimptomatski, najčešće se kod obolelih razvijaju teška pneumonija ili ARDS. Od 47 laboratorijski potvrđenih slučajeva ovog virusa u Saudijskoj Arabiji, čak 72% pacijenata je zahtevalo mehaničku ventilaciju<sup>21,22</sup>.
- Influenza virus- čest je uzrok virusne pneumonije, a histološka slika varira od organizirajuće pneumonije u lakšim oblicima oboljenja pa do teškog DAD-a sa nekrotizirajućim traheobronhitisom u slučajevima sa fatalnim ishodom<sup>23,24</sup>. Specifični citopatogeni efekat virusa ne može se detektovati svetlosnim mikroskopom, ali se ultrastrukturalno u epitelnim i endotelnim ćelijama mogu uočiti intranuklearne fibrilarne inkluzije<sup>25</sup>. U poslednjih nekoliko godina, kao značajni uzročnici ARDS-a izdvojili su se virus ptičijeg (H5N1, H7N9) i svinjskog (H1N1) gripa<sup>26,27</sup>.
- Morbili virus- kod imunokompetentnog domaćina može dovesti do razvoja pneumonije blažeg kliničkog toka, ali kod imunokompromitovanih (naročito dece) može dovesti do ozbiljnih pneumonija. Histološki, prisutni su intersticijalna pneumonija, bronhitis/bronhiolitis i DAD<sup>28</sup>. Karakteristično je i prisustvo džinovskih multinuklearnih ćelija sa karakterističnim eozinofilnim intranuklearnim i intracitoplazmatskim inkluzijama, koje se ultrastrukturalno prikazuju kao tesno poredani tubuli<sup>28-32</sup>. Ove ćelije

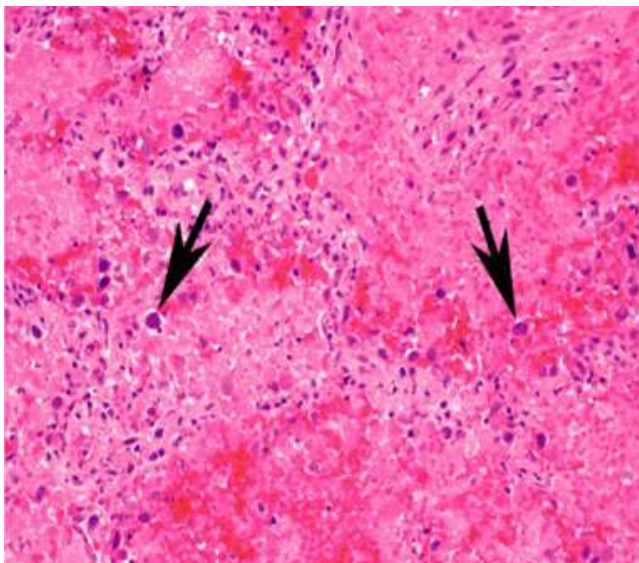
moгу se videti kako u alveolarnim prostorima tako i u alveolarnim septama (Slika 1).



Slika 1. **DAD- pneumonija izazvana virusom morbila.** Karakteristične multinuklearne džinovske ćelije sa eozinofilnim intracitoplazmatskim inkluzijama (kratka strelica) i intranuklearnim inkluzijama (duga strelica).

2005 Elsevier Inc. Leslie & Wick: Practical Pulmonary Pathology

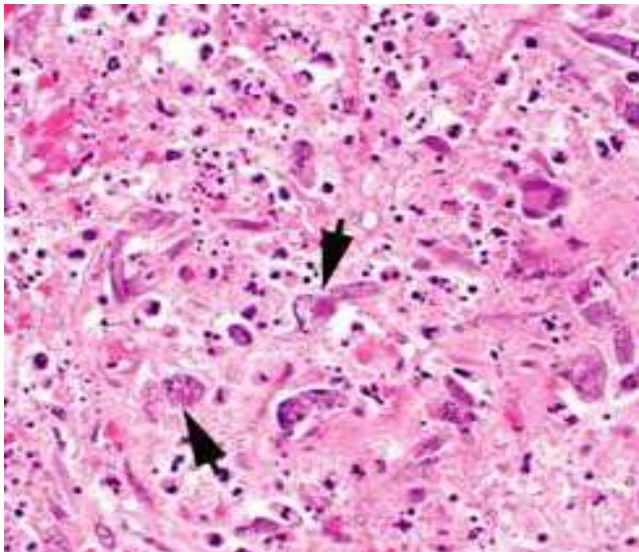
- Adenovirus- ovaj virus je važan uzročnik oboljenja donjeg respiratornog trakta u dece<sup>33,34</sup>, a među odraslima naročito aficira imunokompromitovane i vojnike<sup>35,36</sup>. Histološki, u plućima se može videti nekrotizirajući bronhitis/bronhiolitis udružen sa DAD-om. I ovde se u epitelnim ćelijama mogu naći dva tipa virusnih inkluzija: eozinofilne intranuklearne inkluzije sa haloom vidljive svetlosnim mikroskopom<sup>33</sup> i ultrastrukturno vidljive inkluzije u vidu partikula heksagonalnog oblika prisutne u krupnim ćelijama ‘oprljenog’ jedra (Slika 2)<sup>37</sup>.



Slika 2. **DAD- adenovirus pneumonija.** Ćelije ‘oprljenog’ jedra.

2005 Elsevier Inc. Leslie & Wick: Practical Pulmonary Pathology

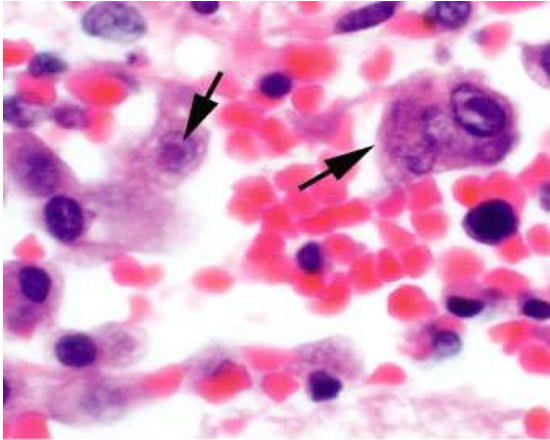
- Herpes simplex virus- uzročnik je respiratornih infekcija uglavnom kod imunokompromitovanih. Infekcija se širi na dva načina: hematogeno, što rezultira stvaranjem milijarnih nekrotičnih čvorića u parenhimu pluća i aerogeno, dovodeći do razvoja nekrotizirajućeg traheobronhitisa. Bez obzira kojim se putem virus širio, krajnji rezultat su razvoj difuznog alveolarnog oštećenja praćenog hemoragijom<sup>38,39</sup>. U epitelnim ćelijama bronhija i alveola prisutne su virusne inkluzije: intranuklearne eozinofilne inkluzije okružene svetlim haloom (Cowdry A) i bazofilne do amfofilne ‘ground glass’ intranuklearne inkluzije (Cowdry B) (Slika 3)<sup>38,39</sup>.



Slika 3. **DAD- herpes simpleks pneumonija.** Citopatski efekat virusa: intranuklearne eozinofilne inkluzije okružene svetlim haloom (Cowdry A)

2005 Elsevier Inc. Leslie & Wick: Practical Pulmonary Pathology

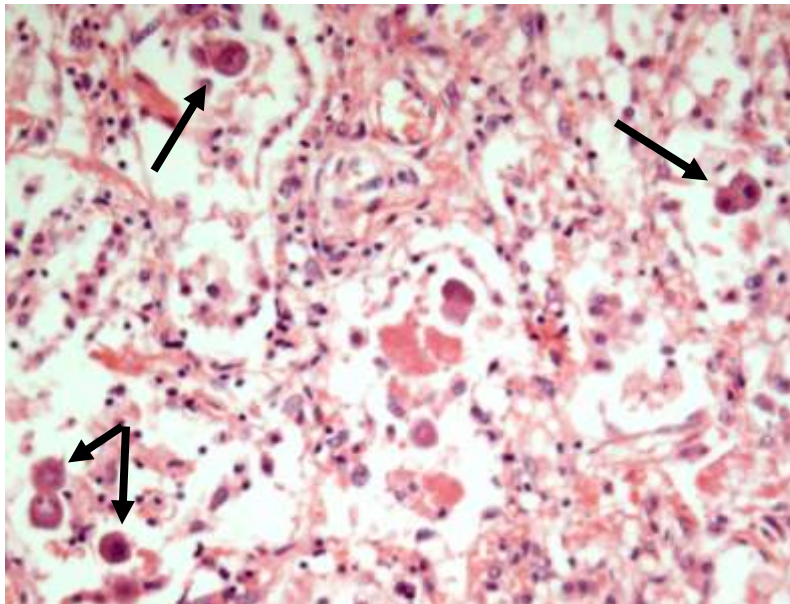
- Varicella zoster virus- uzročnik je ovčijih boginja i predominantno pogađa decu. Plućne komplikacije kod imunokompetentne dece su retke (manje od 1%), međutim 15% odraslih obolelih od ovčijih boginja razvijaju pneumoniju nezavisno od stanja imuniteta<sup>40</sup>. Histopatološka slika slična je onoj kod HSV, ali se ovde virusne inkluzije teže detektuju (Slika 4).



Slika 4. **DAD- varičela pneumonija.** Retke intranuklearne eozinofilne inkluzije slične onima kod herpes simpleks virusa.

2005 Elsevier Inc. Leslie & Wick: Practical Pulmonary Pathology

- Cytomegalovirus- važan je uzrok pneumonije kod imunokompromitovanih, naročito kod pacijenata nakon transplantacije koštane srži, transplantacije organa i kod pacijenata sa HIV-om<sup>41-43</sup>. Histološki, u plućnom parenhimu prisutni su hemoragijski noduli sa nekrozom i DAD. U endotelnim ćelijama, epitelnim ćelijama i makrofagima mogu se, pored uvećanja ovih ćelija, videti i prominentne intranuklearne acidofilne inkluzije oivičene svetlim haloom (liče na sovino oko) i sitnozrnaste bazofilne intracitoplazmatske inkluzije (Slika 5)<sup>41</sup>.

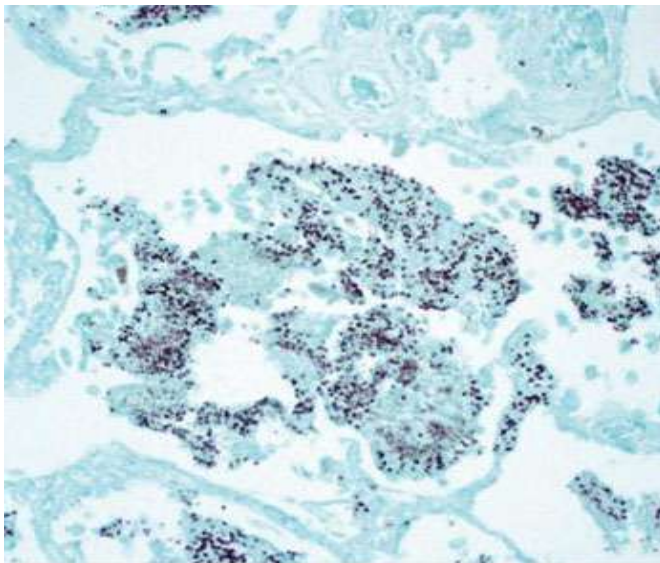


Slika 5. **DAD- citomegalovirus pneumonija.** Uvećane epitelne ćelije sa prominentnim intranuklearnim acidofilnim inkluzijama oivičenim svetlim haloom tzv. ćelije sovino oka, H&E

x 200.

#### 1.4.1.2. Gljivice

- *Pneumocystis yiroveci* (raniji naziv je bio *Pneumocystis carinii*)- najčešći je uzročnik DAD-a<sup>44-46</sup>. Infekcija ovom gljivicom karakteristična je za teško imunokompromitovane pacijente kod kojih se u parenhimu pluća mogu naći mikroorganizmi izmešani sa penastim intraalveolarnim eksudatom<sup>45,46</sup>. Međutim, kod srednje imunokompromitovanih pacijenta ovi agregati intraalveolarnog eksudata i mikroorganizama nedostaju a histološkom slikom dominira DAD. U hijalinim membranama i intraalveolarnim depozitima fibrina raspoređen u manje grupe i klastere nalazi se *Pneumocystis yiroveci* koji se boji Grocott`s methenamin silver metodom (GMS metoda) (Slika 6)<sup>44,45,47</sup>.



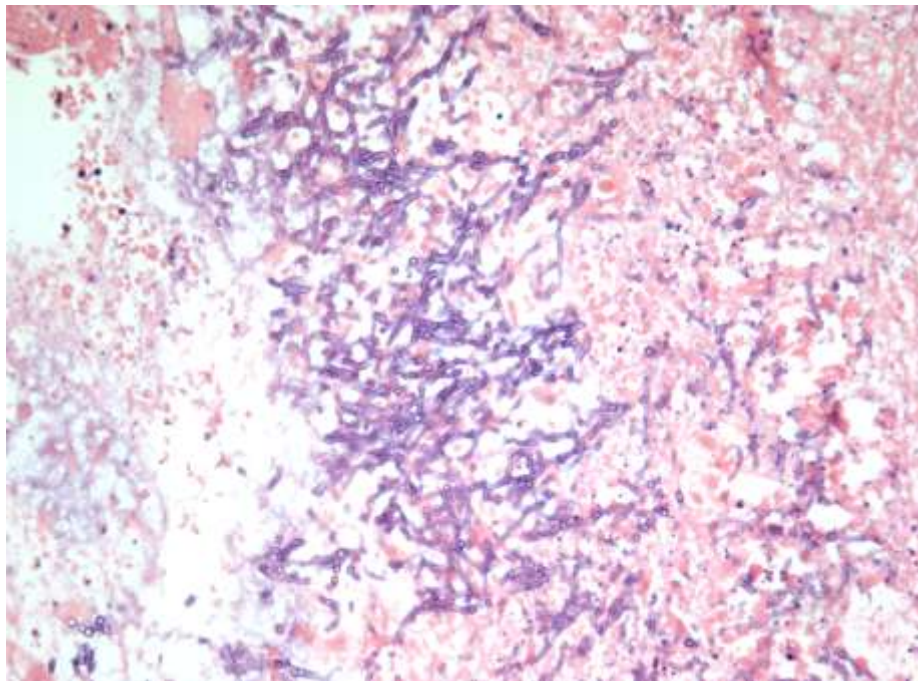
Slika 6. **DAD- pneumocistis pneumonija.** Mnogobrojni mikroorganizmi. (GMS metoda).

2005 Elsevier Inc. Leslie & Wick: Practical Pulmonary Pathology

- *Aspergillus* je ubikvitarna gljivica široko rasprostranjena u prirodi, prisutna u vazduhu, vodi, organskom debrisu, zemljištu. Do sada je identifikovano više od 200 vrsta ove gljivice, ali je samo 19 vrsta patogeno za čoveka, a među njima na prvom mestu po značaju je *Aspergillus fumigatus*. Infekcija pluća nastaje inhalacijom spora i manifestuje se, u zavisnosti od imunog statusa domaćina i već postojećeg plućnog oboljenja, kao alergijska bronhopulmonarna aspergiloza (ABPA), kolonizacija preegzistirajućih šupljina (Aspergilom), hronična nekrotizirajuća plućna aspergiloza (HNPA) i invazivna plućna aspergiloza (IPA). ABPA je česta kod pacijenata koji pokazuju hipersenzitivnost na



*Aspergillus* antigen, aspergilom se uglavnom viđa kod pacijenata sa kavitarnim plućnim oboljenjem, HNPA kod pacijenata sa hroničnim plućnim oboljenjem ali i kod imunokompromitovanih, dok je pojava IPA karakteristična za pacijente sa izuzetno kompromitovanim imunološkim odgovorom i čest je uzrok smrti kod ovih pacijenata<sup>48,49</sup>. Histološki, IPA se karakteriše nekrozom plućnog tkiva i prisustvom hifa gljivice koje su veoma često i same nekrotične (Slika 7), a u najtežim slučajevima i difuznim alveolarnim oštećenjem<sup>48</sup>.



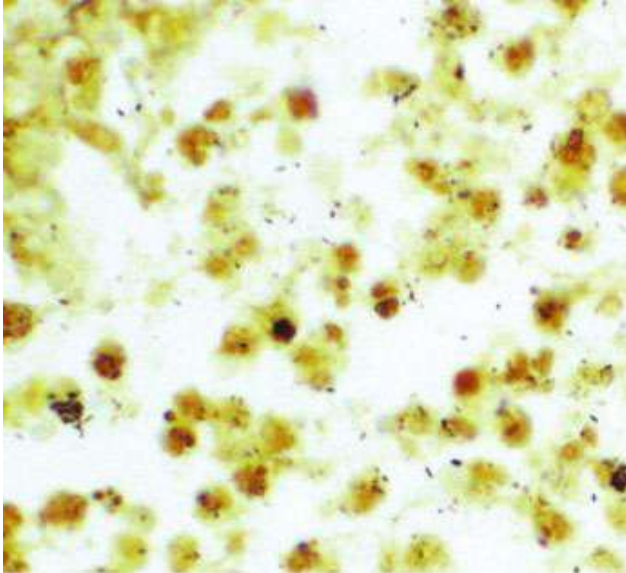
Slika 7. **IPA**- delom očuvane, a delom nekrotične hife *Aspergillus fumigatus*, H&E x 200.

#### **1.4.1.3. Bakterije**

Bakterije izazivači tzv. atipičnih pneumonija među kojima najčešće Legionella, a ređe Chlamydia, Mycoplasma i Coxiella mogu dovesti do slike difuznog alveolarnog oštećenja u plućnom parenhimu<sup>50,51</sup>.

- *Legionella* je Gram negativni bacil koji karakteristično dovodi do akutne respiratorne insuficijencije kod imunodeficientnih pacijenata. Histološki, prisutna je piogena nekrotizirajuća bronhopneumonija koja zahvata respiratorne bronhiole, alveolarne

duktuse i prateće alveolarne prostore, a veoma često prisutan je i DAD<sup>50,52,53</sup>. Dieterle silver bojenjem mogu se detektovati štapićasti mikroorganizmi (Slika 8)<sup>50</sup>.



Slika 8. **DAD- legionela pneumonija.**

Štapićasti mikroorganizmi (Dieterle silver bojenje).

2005 Elsevier Inc. Leslie & Wick: Practical Pulmonary Pathology

- *Mycoplasma*, *Chlamydia* i *Coxiella* su česti uzočnici primarnih atipičnih pneumonija gde je zapaljenski proces lokalizovan pretežno u intersticijumu. Histološki, međualveolarne pregrade su edematozno proširene sa infiltratima limfocita, histiocita i plazmocita, a u alveolama je prisutna manja količina seroznog eksudata izmešanog sa limfocitima i deskvamovanim alveolarnim ćelijama. U teškim oblicima zapaljenja u alveolama su prisutne hijaline membrane, a u međualveolarnim pregradama žarišta nekroze i krvarenja. U alveolarnim kapilarima mogu se videti i fibrinski trombi<sup>51</sup>.
- *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* i *Haemophilus influenzae* najčešći su uzročnici lobularne pneumonije tj. bronhopneumonije. Bronhopneumonija je često oboljenje koje pokazuje sklonost pojavljivanja kod dece i kod starih osoba, a naročito u završnoj fazi nekog drugog oboljenja i nastaje širenjem preegzistirajućeg bronhitisa i bronhiolitisa. Ove bakterije u plućima mogu prouzrokovati i sliku lobarne pneumonije, nekrotizirajuće pneumonije, a u teškim slučajevima i sliku DAD-a<sup>54</sup>. Histopatološka, kao i klinička slika, zavise od puta kojim se infekcija proširila na pluća, od virulencije samog uzročnika i od imunog statusa domaćina.

- *Streptococcus pneumoniae* je piogena bakterija koja je u 90-95% slučajeva prouzrokovatelj lobarne tj. fibrinozne pneumonije koja zahvata ceo plućni režanj i karakteristično se javlja kod odraslih osoba u srednjoj životnoj dobi. Histološki, u alveolama su prisutne obilne količine fibrina, neutrofilni granulociti i ekstravazirani eritrociti, a zapaljenski proces zahvata i pleuru u odgovarajućem delu pluća. Najčešće, zapaljenski proces kroz fazu rezolucije zaceljuje, ali u izvesnom broju slučajeva ova faza može izostati i tada dolazi do organizacije fibrina i urastanja proliferisanih fibroblasta u lumene alveola zbog čega ove obliterišu. Pored lobarne pneumonije, pneumokok može dovesti i do slike DAD-a u plućnom parenhimu kada infekcija pluća praćena teškom kliničkom slikom i, često, letalnim ishodom<sup>54</sup>.
- *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* i porodica *Enterobacteriaceae* (*Klebsiela pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Proteus* i *Serratia*) su aerobni gram-negativni bacili koji često izazivaju nozokomijalne respiratorne infekcije, naročito u imunokompromitovanih bolesnika. Klinička slika nozokomijalnih pneumonija je teža nego kod drugih bakterijskih pneumonija, a histološki se često prezentuju DAD-om<sup>55</sup>.

Treba naglasiti da u imunokompromitovanih pacijenata, bilo koji od navedenih infektivnih uzročnika može dovesti do slike DAD-a u parenhimu pluća, ali da je na prvom mestu po učestalost *Pneumocystis* yiroveci. Iz tog razloga, kada je kao uzročnik akutne respiratorne insuficijencije označena infekcija, neophodno je izvršiti specijalno bojenje Grocott`s methenamin silver metodom na svakoj biopsiji pluća u kojoj je histološki prisutna slika DAD-a<sup>32</sup>.

#### **1.4.2. Kolagene vaskularne bolesti**

Sistemske kolagene vaskularne bolesti su dobro poznat uzrok difuznog oštećenja pluća<sup>56-</sup><sup>61</sup>. U nekim slučajevima, plućne manifestacije mogu biti prvi znak sistemske bolesti i mogu biti od velike pomoći pri postavljanju dijagnoze čak i bez serološke potvrde oboljenja<sup>59</sup>.

#### **1.4.2.1. Sistemski lupus eritematozus**

U sklopu ovog oboljenja na plućima se razvija akutni lupusni pneumonitis (ALP) koji predstavlja fulminantni oblik intersticijalne bolesti pluća sa visokom stopom mortaliteta i prvu manifestaciju sistemskog eritematoznog lupusa kod oko 50% obolelih<sup>60</sup>. Klinički, akutni lupusni pneumonitis praćen je teškom dispneom, tahipneom, povišenom telesnom temperaturom i arterijskom hipoksemijom. Histološki, u plućnom parenhimu prisutna je slika DAD-a sa alveolarnim krvarenjem, vaskulitisom i kapilaritisom malih krvnih sudova i plućnim edemom<sup>59,62</sup>. Imunofluorescencija pokazuje prisustvo imunih kompleksa u plućnom parenhimu, a ultrastrukturalno pored imunih kompleksa mogu se detektovati i tubuloretikularne inkluzije<sup>59,60,62</sup>.

#### **1.4.2.2. Reumatoidni artritis**

Značajan procenat pacijenata sa reumatoidnim artritismom (RA) ima plućne manifestacije ovog oboljenja<sup>56,63,64</sup>. Morfološki, slika u plućima je šarolika, ali je specifično prisustvo reumatoidnih nodula. Akutno oštećenje pluća u sklopu RA se histološki u nekim slučajevima opisuje kao akutna intersticijalna pneumonija<sup>65</sup>, a u drugim kao DAD<sup>56</sup>.

#### **1.4.2.3. Polimiozitis/Dermatomiozitis**

Dobro je poznata povezanost ovih sistemskih bolesti vezivnog tkiva sa intersticijalnim bolestima pluća<sup>57,58</sup>. Promene na plućima mogu se klinički manifestovati kao:

- akutni fulminantni respiratorni distres sličan Hamman-Rich sindromu
- sporo progresivna dispnea
- asimptomatska forma (kod koje se plućne promene mogu otkriti radiloškim ispitivanjem i ispitivanjem plućne funkcije)

Histološki, polimiozitis i dermatomiozitis mogu dati sliku DAD-a, organizirajuće pneumonije i hronične fibroze<sup>66</sup>. Klinički fulminantan tok oboljenja morfološki odgovara difuznom alveolarnom oštećenju i nosi najgoru prognozu.

#### **1.4.2.4. Sklerodermija i mešovita bolest vezivnog tkiva**

Ove sistemske bolesti vezivnog tkiva takođe mogu biti praćene simptomima od strane reespiratornog trakta, a histološki pored slike organizirajuće pneumonije i fibroze pluća može se, u težim slučajevima, naći i slika difuznog alveolarnog oštećenja<sup>59,67</sup>.

Treba istaći da veliki broj pacijenata obolelih od kolagenih vaskularnih bolesti u terapiji prima citotoksične lekove koji imaju za cilj da suprimiraju imunološki odgovor domaćina i koji, sami po sebi, mogu biti uzrok razvoja akutnog respiratornog distresa i histološke slike DAD-a.

#### **1.4.3. Toksičnost lekova**

Lekovi mogu dovesti do širokog spektra plućnih promena od difuznog alveolarnog oštećenja do fibroze. Između ova dva ekstrema u plućima se, kao reakcija na lekove, mogu razviti i organizirajuća pneumonija, hronična intersticijalna pneumonija, eozinofilna pneumonija, granulomatozna intersticijalna pneumonija, obliterantni bronhiolitis, hemoragija, edem, plućna hipertenzija i veno-okluzivna bolest pluća<sup>68-72</sup>.

DAD je česta i dramatična manifestacija toksičnosti lekova<sup>68</sup>, a najčešći lekovi koji ga mogu prouzrokovati su:

##### **1.4.3.1. Hemioterapeutici**

Među hemioterapeuticima bleomicin, busulfan i metotreksat najčešće dovode do akutne plućne povrede praćene dispneom, kašljem i difuznim plućnim infiltratima, a histološka slika je nespecifična sa stvaranjem hijalinih membrana. Međutim, neke promene u plućnom tkivu su karakteristične za određene lekove. Npr. kod toksičnosti indukovane bleomicinom i busulfanom, u atipičnim pneumocitima tipa II uvećanih pleomorfnih jedara i prominentnih jedaraca ultrastrukturalno se mogu detektovati intranuklearne tubularne strukture<sup>73-77</sup>. Metotreksat je često korišćen citostatik i istovremeno antiinflamatorni lek koji se primenjuje u terapiji RA, a kao što je već navedeno ovo oboljenje samo po sebi može dovesti do difuznog alveolarnog oštećenja. Pored

histološke slike DAD-a metotreksat može dovesti i do slike granulomatozne intersticijalne pneumonije<sup>78</sup>.

U većini slučajeva, toksičnost citostatika kao uzrok DAD-a može se pretpostaviti iz istorije bolesti. Diferencijalno dijagnostički problem mogu predstavljati i drugi vidovi terapije onkoloških bolesnika kao što su zračenje i primena kiseonika ali i komplikacije terapije (npr. infekcija) s obzirom da zračenje, terapijska primena kiseonika i infekcija mogu biti uzročnici razvoja DAD-a<sup>79</sup>.

#### **1.4.3.2. Amjodaron**

Ovaj antiaritmik široko se primenjuje u terapiji kardioloških bolesnika kod kojih se slika osnovne bolesti često komplikuje i razvojem plućnih simptoma kao posledica toksičnosti amjodarona. Histološki, u plućima se mogu videti hronična intersticijalna pneumonija sa fibrozom i organizirajuća pneumonija ali i akutna i organizirajuća faza ARDS-a<sup>80</sup>. Kao odgovor na terapiju amjodaronom, pneumociti tipa II i alveolarni makrofagi pokazuju finu vakuolizovanost citoplazme ali ova promena sama po sebi nije dovoljan dokaz toksičnosti izazvane ovim lekom s obzirom da se ovakve promene mogu naći i kod pacijenata koji su takođe na terapiji amjodaronom ali koji nemaju kliničkih znakova oštećenja pluća<sup>80-82</sup>.

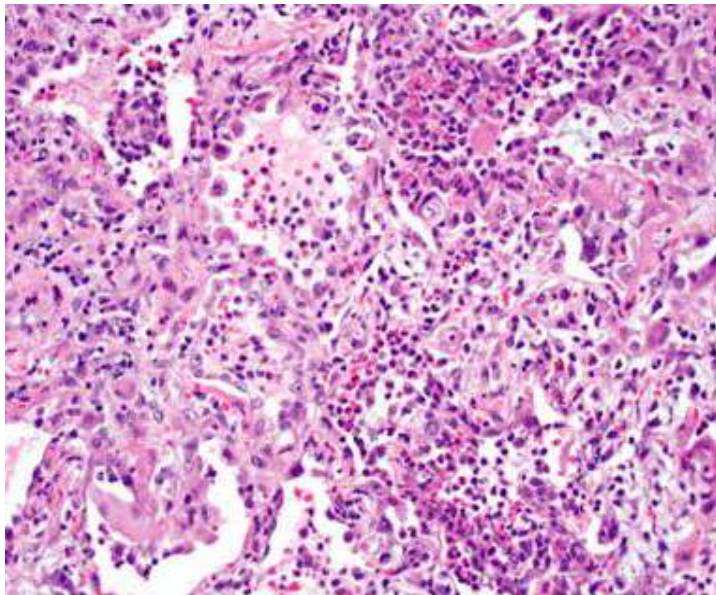
#### **1.4.3.3. Antiinflamatorni lekovi**

Metotreksat i zlato koji se koriste u terapiji pacijenata sa RA često mogu biti uzrok nastanka akutne plućne povrede i razvoja histološke slike difuznog alveolarnog oštećenja u plućima<sup>83-85</sup>.

#### **1.4.4. Akutna eozinofilna pneumonija**

Akutna eozinofilna pneumonija (AEP) prvi put je opisana 1989. godine<sup>86</sup> i karakteriše se akutnim popuštanjem respiratorne funkcije, povišenom telesnom temperaturom u trajanju od nekoliko dana do nekoliko nedelja, difuznim plućnim infiltratima i eozinofilijom u BAL-u ili

biopsiji pluća uz odsustvo gljivične ili parazitarne infekcije, astme ili atopije<sup>87</sup>. Lako se može pomešati sa akutnom intersticijalnom pneumonijom s obzirom da se oba oboljenja prezentuju pod slikom akutnog respiratornog distresa nastalom bez očiglednog uzroka. Histološki, AEP se karakteriše: alveolarnim septalnim edemom, reaktivnom atipijom alveolarnih ćelija tipa II, prisustvom eozinofila u alveolarnim prostorima i plućnom intersticijumu i intraalveolarnom proliferacijom fibroblasta, ali se mogu videti i intraalveolarni depoziti fibrina kao i hijaline membrane. Ipak, najvažnija osobina je prisustvo eozinofila i alveolarnim prostorima i intersticijumu kao i u malim krvnim sudovima pluća (Slika 9)<sup>54,88,89</sup>.



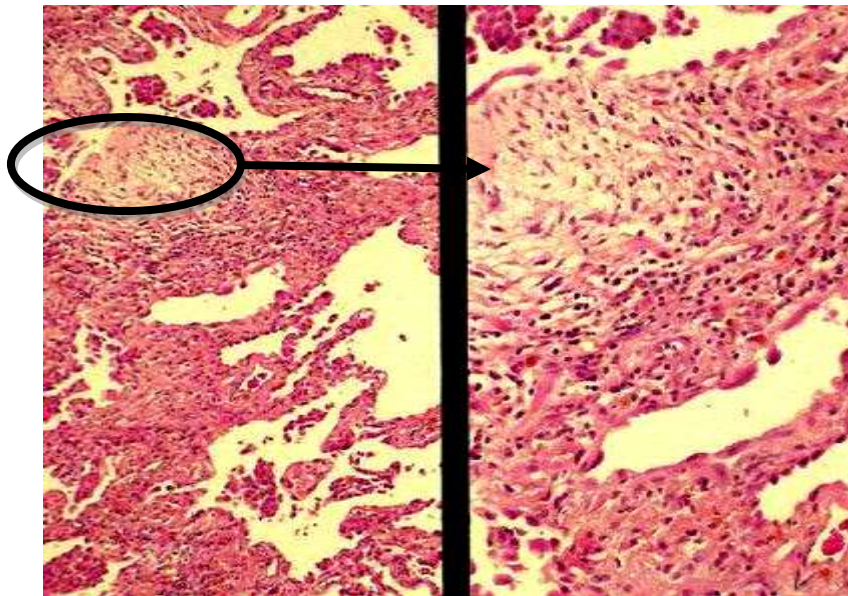
**Slika 9. Akutna eozinofilna pneumonija.** Alveolarni septalni edem, hiperplazija pneumocita tipa II i prisustvo eozinofila u alveolarnim prostorima i intersticijumu pluća.

2005 Elsevier Inc. Leslie & Wick: Practical Pulmonary Pathology

Veoma je važno dijagnostikovati AEP kao uzrok DAD-a jer uz sistemsku kortikosteroidnu terapiju dolazi do promptnog oporavka ovih pacijenata. Međutim, pre uvođenja imunosupresivne terapije neophodno je isključiti prisustvo infekcije, s obzirom da se gljivične i parazitarne infekcije takođe manifestuju krvnom i tkivnom eozinofilijom<sup>89</sup>.

### 1.4.5. Akutna intersticijalna pneumonija

Akutna intersticijalna pneumonija (AIP) je fulminantna plućna bolest nepoznate etiologije koja se razvija kod prethodno zdravih pacijenata<sup>90-92</sup>. Klinički se prezentuje kao virusna infekcija gornjih respiratornih puteva prodromalnog toka praćena progresivnim slabljenjem respiratorne funkcije. Stopa smrtnosti je visoka i do smrtnog ishoda obično dolazi nekoliko nedelja ili meseci nakon akutnog početka bolesti<sup>90,92</sup>. Histološki, mogu se naći područja akutne i organizirajuće faze DAD-a sa alveolarnim septalnim edemom i formiranjem hijalinih membrana u ranoj fazi i prisustvom reaktivno izmenjenih pneumocita tipa II i proliferacijom fibroblasta u alveolarnim septama u organizirajućoj fazi (Slika 10). U praksi, često se u istom isečku plućnog tkiva mogu videti područja i akutnih i hroničnih promena. U većini slučajeva, mogu se videti i organizacija u alveolarnim prostorima, mononuklearni zapaljenski infiltrat, trombi u malim plućnim arterijama kao i reparatorna peribronhiolarna skvamozna metaplazija<sup>93</sup>.



Slika 10. AIP- fibrozirajuća faza. Proliferacija fibroblasta u alveolarnim septama.

S obzirom da je AIP idiopatsko oboljenje, pre postavljanja dijagnoze treba isključiti druge potencijalne uzroke ARDS-a (videti tabelu 1). U najvećem broju slučajeva, iza histološke slike DAD-a kriju se drugi uzročnici ARDS-a, a specifična etiologija može se razrešiti detaljnim kliničkim, radiološkim, serološkim i mikrobiološkim ispitivanjem.



## **1.4.6. Sindrom plućne hemoragije i vaskulitisa**

### **1.4.6.1. Goodpasture sindrom**

U studiji Lombarda i saradnika koja je obuhvatila pacijente sa ovim sindromom kod svih pacijenata u biopsijama plućnog tkiva bila je prisutna slika akutne plućne povrede koja je varirala od fokalne do difuzne zahvaćenosti. Histološki, tipično su bile prisutne akutna i organizirajuća faza DAD-a sa edematoznim alveolarnim septama, proliferacijom fibroblasta i prisustvom reaktivno izmenjenih alveolarnih ćelija tipa II i, ređe, prisustvom hijalinih membrana. U svim slučajevima, bili su prisutni kapilaritis i fokalno ili difuzno alveolarno krvarenje<sup>94</sup>.

### **1.4.6.2. Wegenerova granulomatoza**

Kod ovog sistemskog nekrotizirajućeg granulomatoznog zapaljenja pluća su zahvaćena u čak 94% slučajeva<sup>95</sup>. Histološki, tipično su prisutna ognjišta nekroze okružena hroničnim zapaljenskim infiltratom i džinovskim ćelijama koja daju sliku geografske karte i nekrotizirajući alveolarni kapilaritis praćen fokalnim ili difuznim alveolarnim krvarenjem<sup>96</sup>. Ređe, prisutna je i slika difuznog alveolarnog oštećenja sa prisustvom hijalinih membrana<sup>95,97</sup>.

### **1.4.6.3. Mikroskopski poliangitis, poliarteritis nodoza i vaskulitisi udruženi sa sistemskim bolestima vezivnog tkiva**

Navedena oboljenja mogu se klinički manifestovati akutnom respiratornom insuficijencijom a histološki najvažniji patološki nalaz u plućnom parenhimu je alveolarno krvarenje sa kapilaritisom<sup>62,98,99</sup>.

#### **1.4.7. Radijacija**

Zračenje može dovesti kako do akutnog tako i do hroničnog oštećenja pluća izazivajući akutni radijacioni pneumonitis i hroničnu progresivnu fibrozu. Kakvo će oštećenje plućnog parenhima nastati zavisi od doze zračenja i ukupnog vremena izloženosti zračenju kao i od veličine dela tela koji je izložen radijaciji. Prateća hemioterapija i infekcije, koje same po sebi mogu biti uzrok razvoja ARDS-a, dodatno potenciraju efekat zračenja i doprinose razvoju slike DAD-a<sup>4,101</sup>.

Akutni radijacioni pneumonitis javlja se jedan do dva meseca nakon terapije zračenjem<sup>4,102</sup>. Klinički se manifestuje dispneom, kašljem, pleuralnim bolom i povišenom telesnom temperaturom. Biopsija pluća pokazuje područja akutne i organizirajuće faze DAD-a<sup>103,104</sup> sa prisustvom povećanog broja alveolarnih makrofaga i atipičnih pneumocita tipa II čija su jedra uvećana, hiperhromatska, a citoplazma vakuolizovana. U nekim slučajevima, ove penaste ćelije su prisutne u intimi i mediji plućnih krvnih sudova, a može se videti i tromboza sa ili bez transmuralne fibrinoidne nekroze<sup>105,106</sup>.

#### **1.4.8. Inhalirani agensi**

Kiseonik je dobro poznat uzrok nastanka ARDS-a i koristan model za objašnjavanje njegovog patogenetskog mehanizma i histološke slike razvoja difuznog alveolarnog oštećenja<sup>16,107,108</sup>. On se koristi u terapiji patoloških stanja kao što su sepsa, šok i/ili trauma a koja opet, kao što je već naglašeno, i sama mogu biti potencijalni uzrok ARDS-a. Izloženost povišenim koncentracijama kiseonika u dužem vremenskom periodu dovodi do karakterističnih pulmonalnih oštećenja i slike DAD-a u plućnom tkivu. 1958. godine Pratt je prvi opisao promene na plućima nastale kao posledica visokih koncentracija udahnutog kiseonika<sup>109</sup>. 1967. godine Nash i saradnici su opisali patološke promene u parenhimu pluća kao posledicu terapijske primene kiseonika<sup>105</sup>. U nedonoščadi koja primaju oksigenoterapiju u lečenju bolesti hijalinih membrana razvija se bronhopulmonalna displazija (BPD)<sup>110</sup>. Kao što se može i pretpostaviti, nema razlike u patohistološkom nalazu u plućima kod nedonoščadi sa bolešću hijalinih membrana i kiseonikom indukovanoj DAD-a kod odraslih.

Pored kiseonika i dim, iritantni gasovi (NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, Cl, NH<sub>3</sub>, fozgen), bojni otrovi, herbicidi i visoke koncentracije ugljendioksida se takođe navode kao uzročnici ARDS-a<sup>4,5,16</sup>.

#### **1.4.9. Ingestirani agensi**

Parakvat je potentni herbicid koji dovodi do oslobađanja slobodnih radikala hidrogen peroksida i superoksida koji potom oštećuju ćelijsku membranu<sup>111-113</sup>. Inicijalni simptom trovanja parakvatom je orofaringitis praćen popuštanjem funkcije bubrega i jetre. Nakon pet dana pacijenti razvijaju ARDS. Histološki, u plućima se najčešće nalazi slika DAD-a u fazi organizacije. Dijagnoza se postavlja analizom tkiva pluća na prisustvo parakvata koja se može izvršiti i na uzorcima uzetim u toku autopsije. I drugi toksini, poput kerozina, mogu dovesti do razvoja ARDS-a<sup>4</sup>.

#### **1.4.10. Šok i trauma**

Za vreme Drugog svetskog rata masivne vanplućne traume i šok prvi su bili prepoznati kao uzroci nastanka respiratorne insuficijencije akutnog toka. Ovo tzv. *war-time condition* označeno je kao šokno pluće, traumatsko vlažno pluće, kongestivna atelektaza, Da Nang pluće, posttraumatska plućna insuficijencija i progresivna konsolidacija pluća<sup>5</sup>. Postalo je jasno da šok bilo kog porekla (septični, kardiogeni, hipovolemijski...) može dovesti do razvoja ARDS-a. Klinički se kod ovakvih pacijenata nekoliko sati do nekoliko dana nakon nastanka šoka iznenada razvijala dispnea praćena razvojem difuznih infiltrata vidljivim na radiogramu grudnog koša. Jednom kada se razvila akutna respiratorna insuficijencija, stopa mortaliteta je bila izuzetno visoka<sup>2,114</sup>.

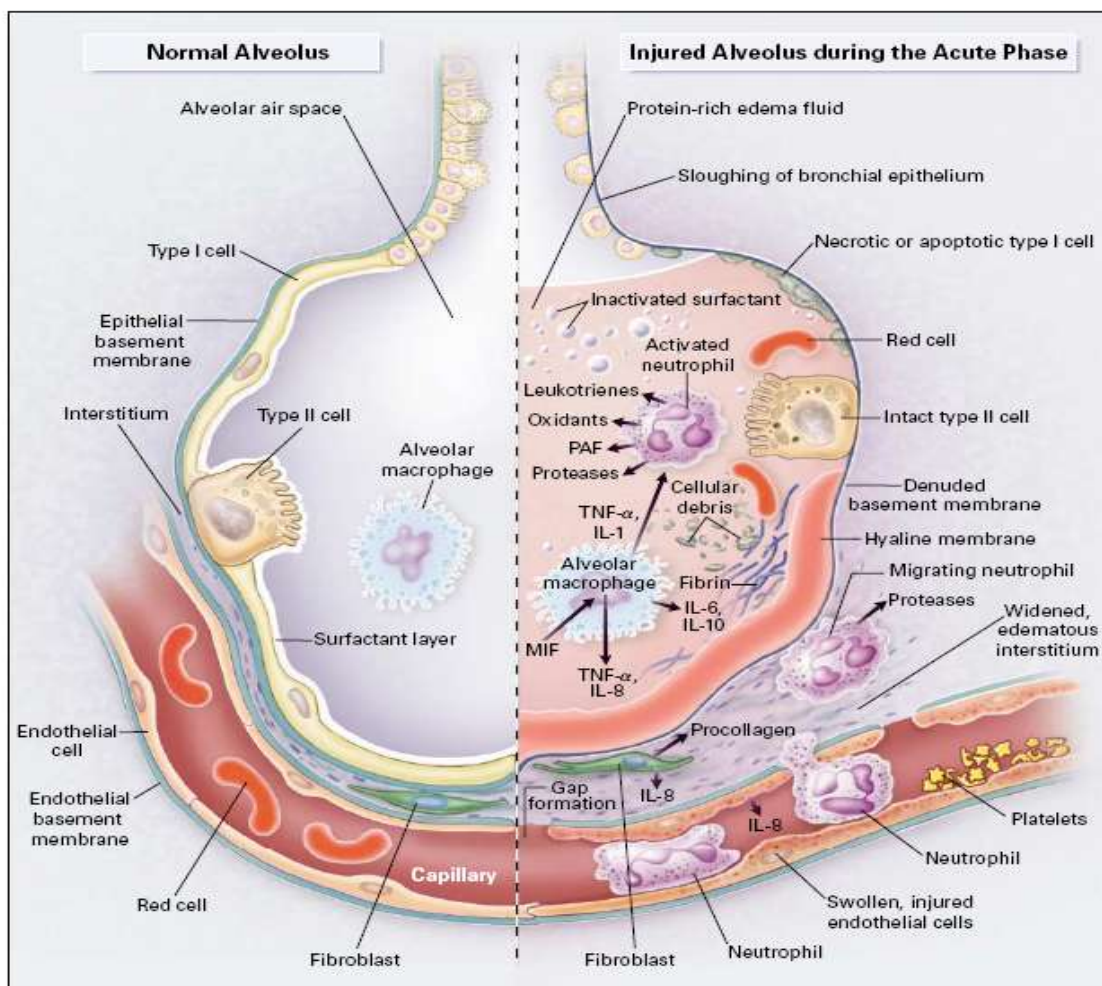
## **1.5. PATOGENEZA**

Osnovni patofiziološki mehanizam je nekontrolisana zapaljenska reakcija sa oštećenjem alveolarnog epitela i endotela koje dovodi do povećane permeabilnosti alveolo-kapilarne membrane i izlaska proteinima bogate tečnosti u ekstravaskularni prostor i razvoja edema pluća. U ovom slučaju, kapilarni pritisak je normalan za razliku od drugih uzroka edema pluća<sup>115</sup>.

Pojedini etiološki faktori deluju direktno na endotelne ćelije (inhalacija toksičnih gasova i aspiracija kiselina), a u drugim slučajevima indirektno putem aktivacije zapaljenskih ćelija pre svega neutrofila i monocita koji adheriraju na površinu endotelnih ćelija i oslobađaju medijatore zapaljenja, lizozomske enzime i slobodne kiseonične radikale. Bez obzira na koji način deluje etiološki faktor, brzo dolazi do širenja zapaljenske reakcije koja zahvata endotelne ćelije, alveole i intersticijum pluća. Upravo je zapaljenje okidač koji dovodi do oslobađanja medijatora zapaljenja koji doprinose intenzitetu i širenju inflamacije. Poseban značaj imaju adhezivni molekuli (integrini, selektini i neki imunoglobulini) čijim se aktiviranjem omogućava adhezija neutrofila i monocita na površinu endotelni ćelija kapilara, odakle ove ćelije prelaze u intersticijum. U početnim fazama oštećenja kod ARDS-a, aktivirani neutrofilu imaju važnu ulogu jer oslobađaju proteaze i slobodne radikale koji dovode do oštećenja plućnog parenhima. Sa druge strane, makrofagi oslobađaju brojne citokine (poput tkivnog nekrotizirajućeg faktora alfa (TNF) koji ima centralnu ulogu u ARDS-u i sepičnom šoku i interleukina 1 (IL1)), proteaze, tromboksen i leukotrijene, kao i faktore rasta i fibronektin koji u kasnim fazama ARDS-a stimulišu proliferaciju fibroblasta. Agregacija trombocita dovodi do stvaranja tromba u malim krvnim sudovima, njihove opstrukcije i razvoja diseminovane intravaskularne koagulacije sa posledičnom ishemijom tkiva i daljim oštećenjem<sup>3,5,54</sup>.

Kao što je već rečeno, zapaljenska reakcija oštećuje alveolo-kapilarnu membranu koja postaje propustljiva za tečnost, makromolekule i ćelijske elemente. Razvija se edem u intersticijumu, a potom i u alveolama. Oštećenje alveolarnih epitelnih ćelija tipa I za posledicu ima smanjeno stvaranje surfaktanta, a sa druge strane tečnost u alveolama oštećuje već postojeći

surfaktant što sve zajedno dovodi do smanjenja površinskog napona u alveolama i njihovog kolapsa (Slika 11).



Slika 11. **Patogeneza razvoja ARDS-a.** Alveolarno oštećenje u akutnoj fazi ARDS-a

Pruzeto iz: Ware LB, Matthay MA. The Acute Respiratory Distress Syndrome. The New England Journal of Medicine 2000;342(18):1334-49.

U daljem toku u alveolama se stvaraju hijaline membrane i kao posledica svih navedenih promena na alveolo-kapilarnoj membrani, u alveolama i kapilarima remeti se odnos ventilacija-perfuzija. Povećava se alveolo-arterijski gradijent za kiseonik sa efektom vensko-arterijskog šanta a smanjuje se i difuzija kiseonika kroz alveolo-kapilarnu membranu. Sve ovo ima za rezultat razvoj hipoksije sa hipokapnijom u arterijskoj krvi. Kada se ventilacija mrtvog prostora u plućima poveća na 60% i više od ukupne ventilacije pluća, hipoksemija se pogoršava i nastaje hiperkapnija. Razvojem hipoksije, ćelijski metabolizam prelazi na anaerobnu glikolizu sa

stvaranjem mlečne kiseline i piruvata što dodatno još više pogoršava acidozu. Pluća su rigidna usled smanjenja komplijanse, disajni rad je povećan i zbog velikog opterećenja disajnih mišića dolazi do njihovog zamora i daljeg pogoršanja razmene gasova. Zbog povećanja vaskularne rezistencije u plućima razvija se plućna hipertenzija i akutno opterećenje desne polovine srca<sup>1,10,54,115</sup>.

Ako se zaustavi zapaljenska reakcija i proces krene ka oporavku, alveolo-kapilarna membrana se oporavlja tako što proliferišu pneumociti tipa II koji se zatim diferenciraju u pneumocite tipa I i na taj način regenerišu membranu. U slučajevima kada proces traje duže (obično duže od deset dana) dolazi do proliferacije fibroblasta i razvoja fibroze pluća<sup>54</sup>.

## **1.6. HISTOLOŠKI ASPEKTI ARDS-a**

Morfološki supstrat akutnog respiratornog distres sindroma je difuzno alveolarno oštećenje (engl. *diffuse alveolar damage-DAD*) koje je prvi put opisano 1976. od strane Katzensteinove i saradnika<sup>4</sup>. Ono predstavlja najekstremniju manifestaciju plućne povrede koja nastaje kao posledica dejstva niza direktnih i indirektnih činilaca. Bez obzira na etiologiju plućno tkivo reaguje na sličan način. Rezultat oštećenja endotelnih ćelija i ćelija alveolarnog epitela je eksudacija tečnosti i ćelijskih elemenata, a posledična proliferacija fibroblasta je praćena hiperplazijom pneumocita tipa II. Histološka slika zavisi od vremenskog intervala između događaja i uzimanja biopsije kao i od ekstenzivnosti povrede tj. obima zahvaćenosti parenhima pluća<sup>10,54</sup>.

Prema patohistološkoj slici ARDS se može podeliti na tri faze<sup>9,54</sup>:

1. eksudativna faza- faza edema i hemoragije
2. proliferativna faza- faza organizacije
3. fibrotična faza

### **1.6.1. Eksudativna faza (razvija se u prvih sedam dana od povrede)**

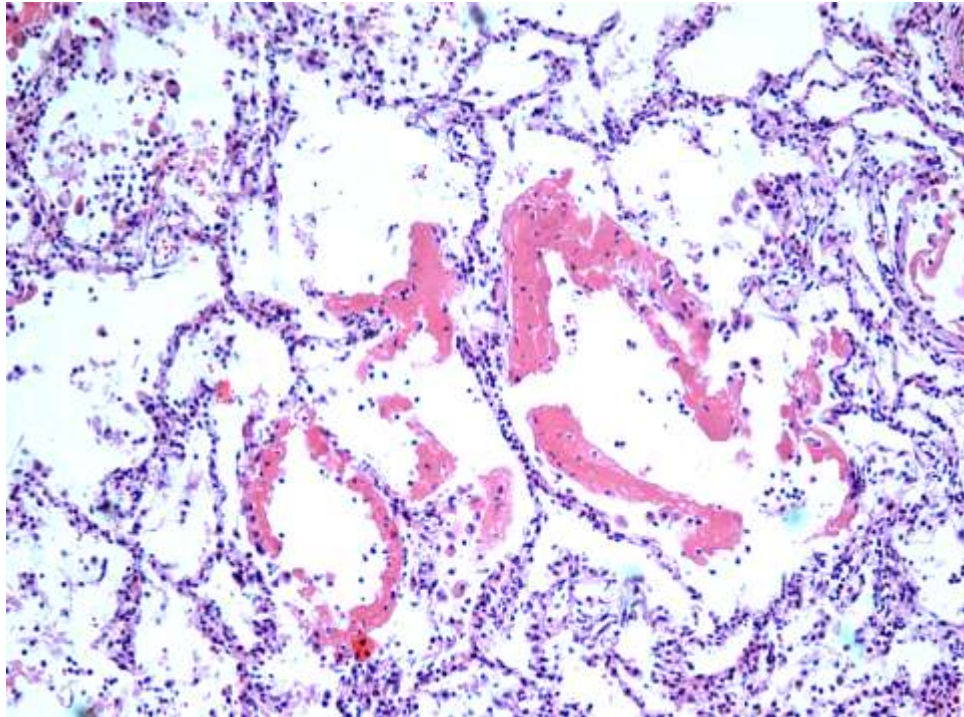
Makroskopski, pluća su teška, čvršća, smanjene vazdušnosti, tamnocrvene boje, a sa površine preseka se na pritisak cedi manja količina krvlju prebojene tečnosti (Slika 12). Promene

u ovoj fazi uključuju intersticijalni i intraalveolarni edem sa hemoragijom, kapilarnom kongestijom, nekrozom pneumocita tipa I i eksudacijom fibrinogena. Koagulacijom fibrinogena nastaje fibrin koji sa serumskim proteinima i ostacima nekrotičnih epitelnih ćelija formira eozinofilne, lamelarne strukture tzv. hijaline membrane. Ove membrane su histološko obeležje ove faze i najprominentnije su od 3 do 7 dana nakon povrede i one oblažu alveolarne septe i duktuse, a nekad ispunjavaju i lumene respiratornih bronhiola (Slika 13). Hijaline membrane se svetlosnim mikroskopom najranije mogu videti 48-72h nakon delovanja inicijalnog događaja koji je doveo do nastanka ARDS-a i to naročito u područjima oštećenih i deskvamovanih pneumocita tipa I. Srednje gust intersticijalni mononuklearni infiltrat i fibrinski mikrotrombi u plućnim kapilarima, arteriolama i arterijama se takođe mogu videti (Slika 14)<sup>9,54</sup>.

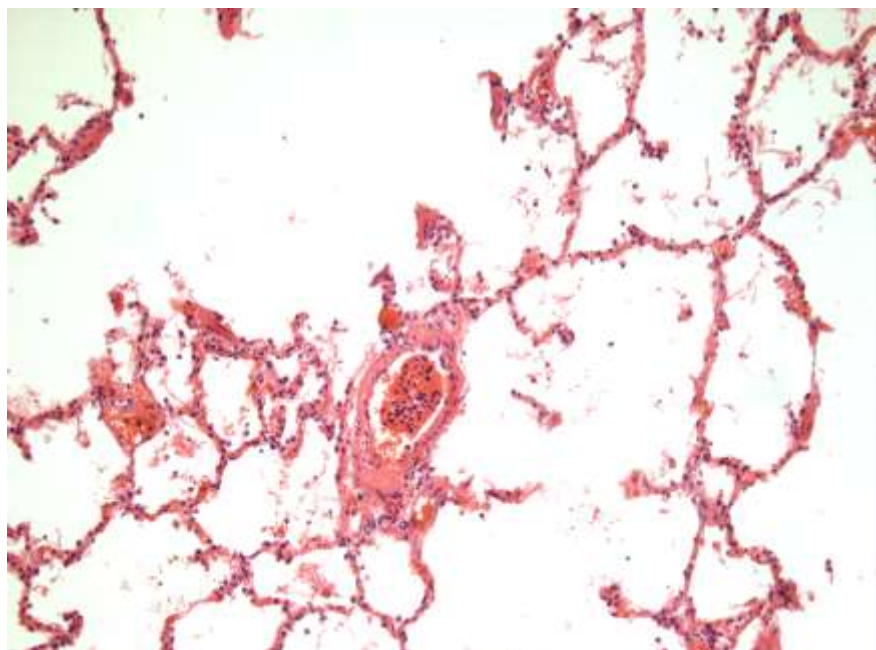
Već krajem ove faze, dolazi do hiperplazije pneumocita tipa II koja perzistira i tokom cele proliferativne faze (Slika 15a). Ove hiperhromatske i uvećane epitelne ćelije zamenjuju oštećene pneumocite tipa I oblažući unutrašnjost alveolarnih septi. Reaktivno izmenjeni pneumociti tipa II pokazuju i znake nuklearne atipije, a mogu se uočiti i brojne mitotske figure (Slika 15b). U zavisnosti od mehanizma povrede, stepen atipije se kreće od blagog, preko srednjeg do teškog, a histološki ove ćelije mogu imati klinast izgled (engl. *hobnail*) simulirajući tako citopatske promene ili su predstavljene agregatima svetlo eozinofilnih ćelija smeštenim u centru kolabirane alveole<sup>1,54</sup>.



**Slika 12. ARDS- makroskopski izgled pluća u eksudativnoj fazi.** Pluća su tamnocrvene boje, smanjene vazdušnosti, čvršća, konzistencije parenhimatoznih organa.

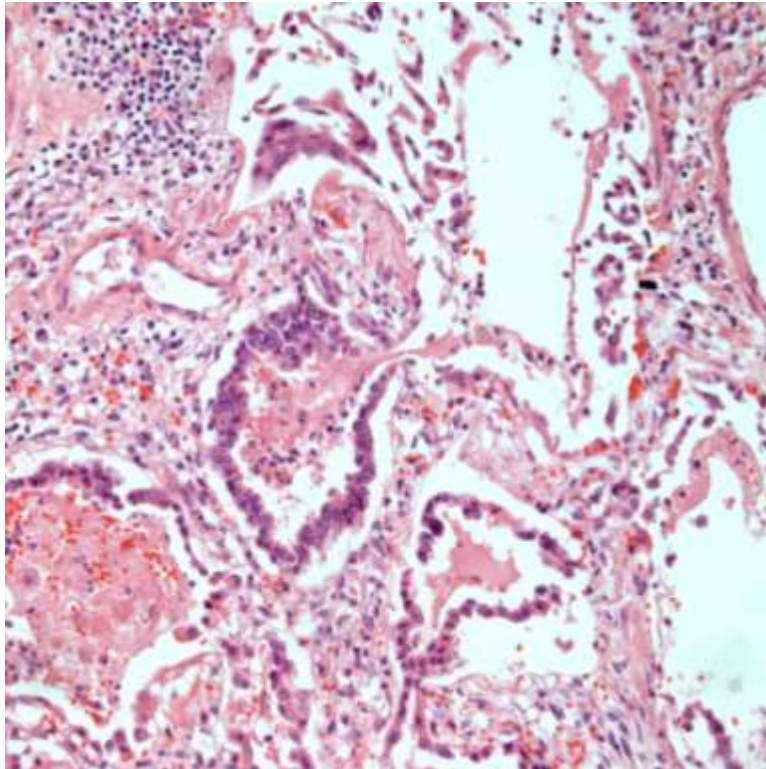


Slika 13. **ARDS- eksudativna faza.** Dobro definisane hijaline membrane i povećana celularnost u plućnom intersticijumu, H&E x 100.

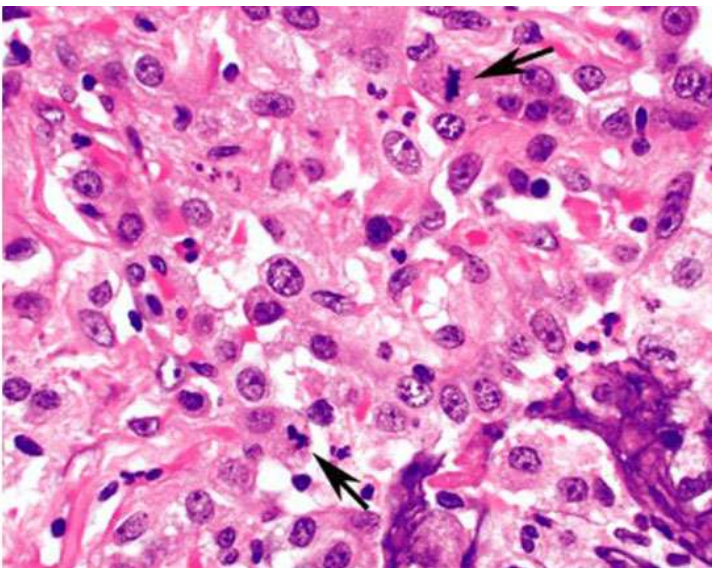


Slika 14. **ARDS- eksudativna faza.** Mikrotromb u plućnoj arterioli, H&E x 100.





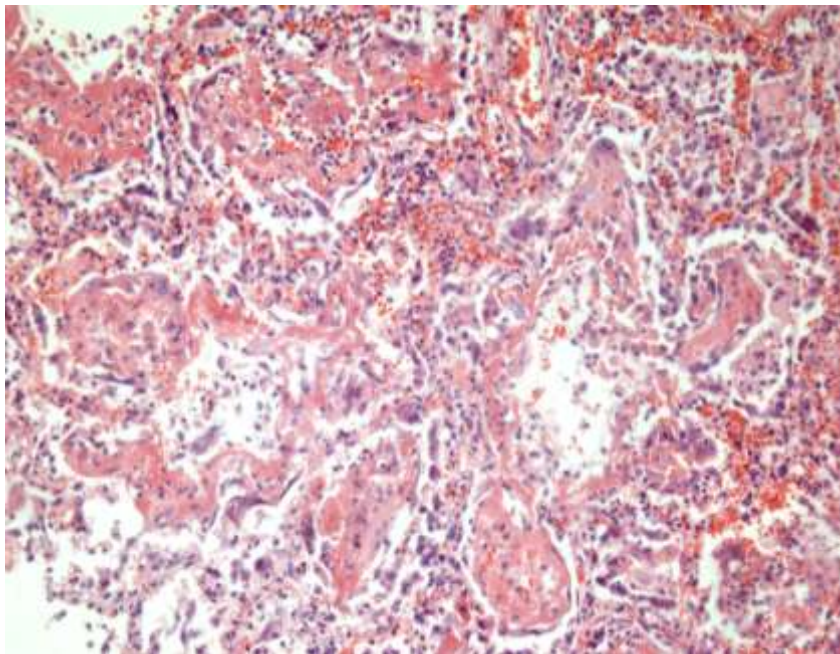
Slika 15a. **ARDS- pneumociti tipa II.** Hiperhromatske i uvećane epitelne ćelije svetleoziinofilne citoplazme zamenjuju oštećene pneumocite tipa I, H&E x 100.



Slika 15b. **ARDS- mitotska aktivnost.** U pojedinim hiperplastičnim pneumocitima tipa II uočljive su i mitotske figure (strelice).

### **1.6.2. Proliferativna faza** (razvija se od 7 do 21 dana nakon povrede)

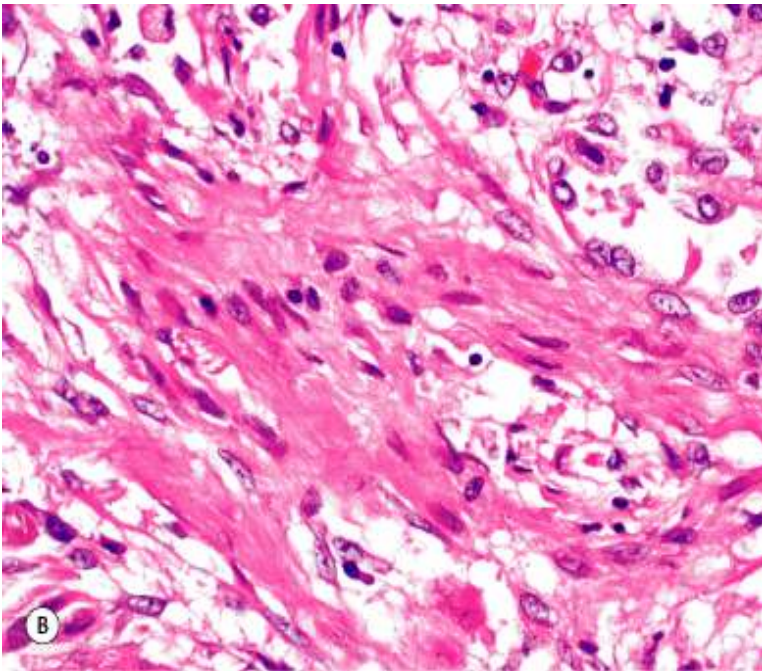
Makroskopski, pluća su teška, čvršća, bezvazdušna, sivocrvene boje, na preseku sjajna, mestimice staklasta. Ova faza se karakteriše proliferacijom fibroblasta uglavnom unutar intersticijuma, ali i fokalno unutar alveolarnih prostora (Slika 16). Ova područja su sastavljena od agregata fibroblasta izmešanih sa inflamatornim ćelijama, depoovanje kolagena je minimalno, a reaktivno izmenjeni pneumociti tipa II su prisutni tokom cele faze proliferacije<sup>9</sup>. U ovoj fazi, može se detektovati i nezrela skvamozna metaplazija u i oko terminalnih bronhiola, a stepen citološke atipije skvamoznog epitela može biti tako visok da praktično imitira skvamozni karcinom<sup>54</sup>. Tokom ove faze, hijaline membrane se jednim delom resorbuju i u kasnoj proliferativnoj fazi njihovi zaostaci se mogu videti duž alveolarnih septi. Oni se inkorporiraju u postojeću mrežu alveolarnih pregrada deponovanjem novoformiranog kolagena dovodeći na taj način do intersticijalne fibroze. Usled vezivne obliteracije arterija, vena i limfnih sudova dolazi do dilatacije neizmenjenih krvnih sudova, hipertrofije medije mišićnih arterija i posledične plućne hipertenzije. Ova faza ARDS-a se završava ili kompletnom rezolucijom ili razvojem fibroze pluća<sup>116,117</sup>.



**Slika 16. ARDS- proliferativna faza.** Proliferacija fibroblasta kako u intersticijumu tako i unutar samih vazdušnih prostora. Hijaline membrane su manje prominentne i njihovi zaostaci se vide duž alveolarnih septi, H&E x 100.

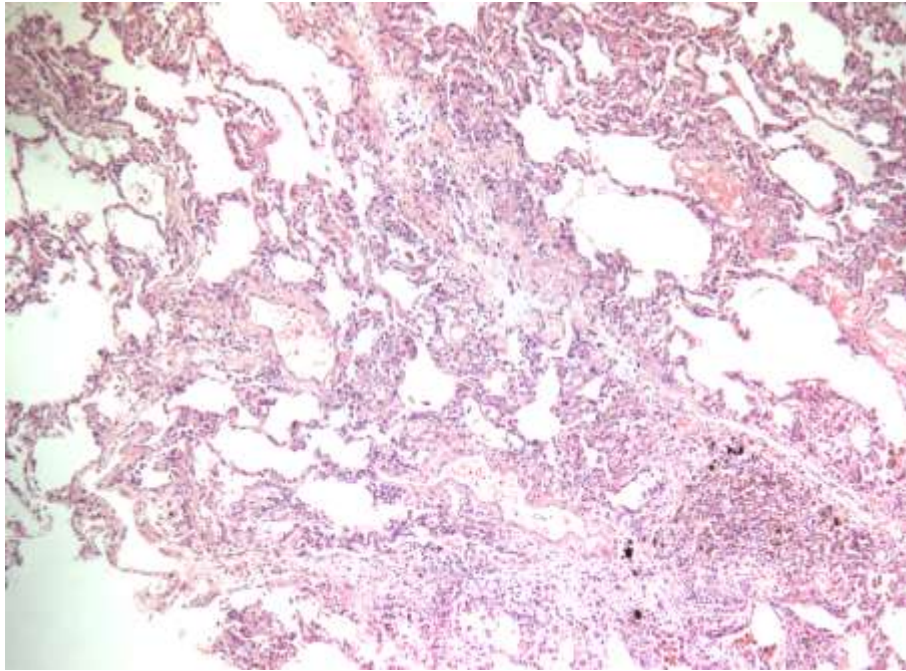
### 1.6.3. Fibrotična faza (razvija se 21 dan nakon povrede)

U nekim slučajevima difuznog alveolarnog oštećenja histološke promene mogu skoro u potpunosti regredirati ostavljajući za sobom samo diskretne morfološke promene, a u drugim slučajevima fibroza dovodi do remodeliranja arhitektonike plućnog parenhima što za posledicu ima stvaranje tzv. saćastih pluća<sup>9</sup>. Fibroza pluća nastaje 3 do 4 nedelje od početka ARDS-a. Makroskopski, pluća su smanjena, čvrsta, nodularne površine (podsećaju na jetru kod mikronodularne ciroze), na preseku imaju saćast izgled sa prisustvom brojnih mikrocističnih prostora promera do 0,5cm između kojih se nalazi umnoženo, sivobeličasto, čvrsto ožiljno tkivo. Histološki, umnoženo vezivo se nalazi ili u intersticijumu (intersticijalna fibroza) (Slike 17 i 18) ili ukida alveolarnu strukturu (mutilantna fibroza)<sup>54,118</sup>.



Slika 17. **ARDS- fibrotična faza.** Proliferacija fibroblasta i odlaganje kolagena u plućnom intersticijumu.

2005 Elsevier Inc. Leslie & Wick: Practical Pulmonary Pathology

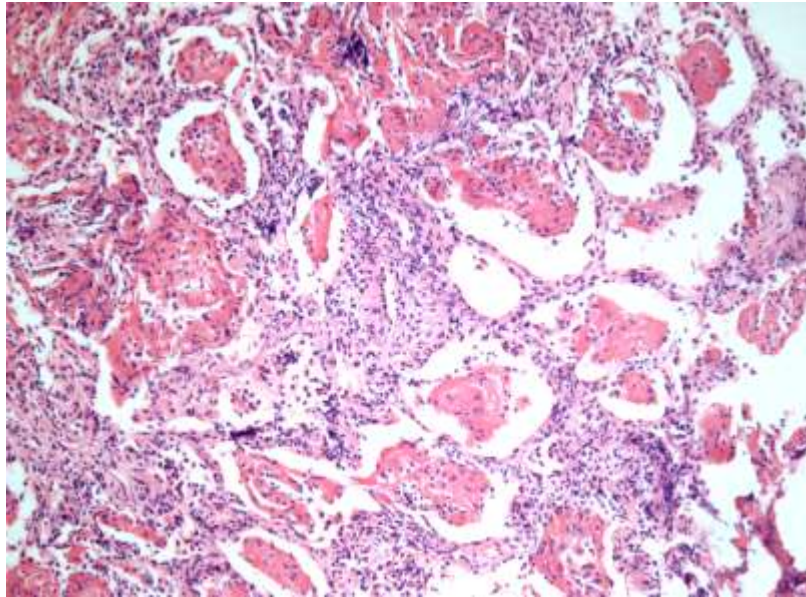


Slika 18. **ARDS- intersticijalna fibroza**- umnoženo vezivno tkivo u plućnom intersticijumu, H&E x 50.

Opisana histološka slika je bazirana na modelu ARDS-a nastalog kao posledica toksičnosti kiseonika, jer se evolucija patoloških promena u plućima može pratiti kroz definisan vremenski period<sup>4,5</sup>. U praksi, biopsije pluća se često izvode kod pacijenata kod kojih se ARDS razvio iz nepoznatog uzroka, štaviše neki uzroci akutne plućne povrede dovode do oštećenja pluća tokom protražovanog perioda (npr. lekovi). U ovakvim slučajevima, promene na plućima ne moraju prolaziti kroz sve navedene jasno definisane faze pa se tako akutna faza i faza organizacije mogu naći u istoj biopsiji<sup>54</sup>.

Diferencijalno dijagnostički problem u odnosu na DAD sa histološkog aspekta može predstavljati akutna fibrinozna organizirajuća pneumonija (AFOP) koja predstavlja histološku sliku ALI-ja i kod koje, za razliku od DAD-a, nema hijalinih membrana. Ovde histološkom slikom dominiraju intraalveolarni agregati fibrina. Distribucija ovih agregata je tipična, trakasta, a organizirajuća pneumonija sa stvaranjem fibroznog tkiva unutar alveola okružuje ove fibrinske depozite. Alveolarne septe uz područja fibrinskih depozita pokazuju promene slične onima u DAD-u kao što su edem septi, hiperplazija pneumocita tipa II i prisustvo akutne i hronične

inflamacije (Slika 19). Prema nekim autorima, AFOP može predstavljati i fibrotičnu varijantu DAD-a<sup>119</sup>.



Slika 19. **AFOP**. Intraalveolarni agregati fibrina, edem alveolarnih septi, hiperplazija pneumocita tipa II i prisustvo akutne i hronične inflamacije, H&E x 50.

## ***1.7. KLINIČKA SLIKA***

Klinička slika je tipična: nakon inicijalnog delovanja faktora rizika, nastaje latentni period, od 24 do 72 sata, a zatim se javljaju tahipneja i dispneja a nekada kašalj, bol u prekordijumu i uznemirenost<sup>3</sup>. Gasnom analizom arterijske krvi otkriva se hipoksemija sa hipokapnijom. Fizikalni nalaz na plućima je najčešće normalan ili se čuju retki kasno-inspirijumski pukoti. Rendgenološki nalaz na plućima je normalan ili se uočavaju minimalne intersticijske promene. Progresija bolesti je veoma brza: tahipneja i dispneja se pogoršavaju, razvija se cijanoza centralnog tipa<sup>10</sup>. Na plućima se čuje masa kasnoinspirijumskih pukota, a na rendgenogramu pluća vide se difuzni bilateralni plućni infiltrati. U ovom stadijumu postoji teška hipoksemija, koja se ne može korigovati oksigenoterapijom. Ako bolest progredira dalje, u terminalnoj fazi se razvija i hiperkapnija, sa respiratornom acidozom i znacima insuficijencije desne polovine srca. Dolazi do hipotenzije u sistemske cirkulaciji i insuficijencije drugih organa<sup>12, 115</sup>. Prema studiji sprovedenoj na Mayo klinici u Ročesteru, ARDS se najčešće razvija

tokom hospitalizacije ili već postoji prilikom prijema u bolnicu. Kod 67% pacijenata sindrom se razvio unutar 30h od prijema u bolnicu, dok je kod 33% pacijenata bio prisutan na prijemu. U poređenju sa ARDS-om dijagnostikovanim na prijemu, ARDS nastao tokom boravka u bolnici češće se razvio kod hirurških pacijenata<sup>120</sup>.

## **1.8. KOMPLIKACIJE**

Iako ARDS predstavlja komplikaciju nekog drugog oboljenja ili oštećenja, on i sam može biti komplikovan razvojem<sup>121-127</sup>:

- bronhopneumonije
- pneumotoraksa
- bronhoopstrukcije
- plućne hipertenzije
- fibroze pluća
- hroničnog plućnog srca
- pneumonije povezane sa mehaničkom ventilacijom (engl. *ventilator associated pneumonia-VAP*)
- trahealne stenozе (posledica endotrahealne intubacije)
- insuficijencije leve polovine srca
- akutne renalne insuficijencije u sklopu MODS-a
- gastrointestinalnog krvarenja
- malnutricije i poremećajem balansa elektrolita

## **1.9. DIJAGNOZA**

S obzirom da je dijagnoza ARDS-a bazirana prvenstveno na kliničkim kriterijumima pre nego na patohistološkoj analizi, na ARDS se mora misliti kod svih kritično bolesnih pacijenata<sup>128</sup>. Dijagnoza se postavlja na osnovu postojanja faktora rizika, tipične kliničke slike, refrakternosti na oksigenoterapiju i radioloških znakova na plućima. Detaljnom i iscrpnom anamnezom mogu se identifikovati predisponirajući faktori za razvoj akutne respiratorne insuficijencije, a akutni

početak bolesti sa pojavom dispnee i tahipnee, prisustvo bilateralnih plućnih infiltrata uz poštedu kostofreničnih uglova, i prema još važećim i široko prihvaćenim AECC kriterijumima za ARDS odsustvo kliničkih znakova popuštanja leve polovine srca, odnos  $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2 < 200$  mmHg (26.7 kPa) i wedge pritisak u plućnoj arteriji manji od 18mm Hg potvrđuju dijagnozu ARDS-a. Merenje pritiska u plućnoj arteriji nije rutinska dijagnostička metoda i primenjuje se kada etiologija nastanka akutnog plućnog edema ostane nerazjašnjena nakon primene svih neinvazivnih dijagnostičkih procedura<sup>129,130</sup>. Na žalost, patohistološka analiza ne igra primarnu ulogu u pravovremenom postavljanju dijagnoze ARDS-a s obzirom da se na ovaj način bolest uglavnom dijagnostikuje na uzorcima tkiva uzetim tokom autopsije i praktično služi za potvrdu klinički suspektog ARDS-a. Bitno je istaći da postoji diskrepanca u broju klinički dijagnostikovanih slučajeva ARDS-a i u broju patohistološki potvrđenih slučajeva ovog sindroma jer, kao što je poznato, patohistološko ispitivanje jedino može sa sigurnošću potvrditi postojanje difuznog alveolarnog oštećenja tj. postojanje ARDS-a<sup>131,132</sup>. Otvorena biopsija pluća, iako se smatra zlatnim standardom u pravovremenom postavljanju dijagnoze ARDS-a, još uvek nije našla svoje mesto u rutinskom dijagnostičkom algoritmu<sup>133,134</sup>. Danas se u jedinicama intenzivne nege za ocenjivanje stepena oštećenosti plućnog tkiva primenjuje tzv. Lung injury score- LIS<sup>135-137</sup> (Tabela 2.)

PARAMETAR		NALAZ	VREDNOST
<b>RTG snimak</b>	nema konsolidacije		0
	alveolarna konsolidacija	1 kvadrant	1
		2 kvadranta	2
		3 kvadranta	3
		4 kvadranta	4
<b>Stepen hipoksemije</b>	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	>300 225-299 175-224 100-174 < 100	0 1 2 3 4
<b>PEEP - positive end-expiratory pressure</b> (u slučaju mehaničke ventilacije)	cm H <sub>2</sub> O	< 5 cm H <sub>2</sub> O 6-8 cm H <sub>2</sub> O 9-11 cm H <sub>2</sub> O 12-14 cm H <sub>2</sub> O > 15 cm H <sub>2</sub> O	0 1 2 3 4
<b>Komplijansa pluća</b> (u slučaju mehaničke ventilacije)	mL/cm H <sub>2</sub> O	>= 80 60-79 40-59 20-39 <=19	0 1 2 3 4

**Tabela 2.** Lung injury score

Kada se zbir vrednosti parametara podeli sa brojem parametara dobija se LIS:

- ocena 0- nema ozlede pluća
- ocena 0.1-2.5- ozleda pluća lakšeg stepena/ALI ili prema Berlinskoj definiciji tzv. blagi ARDS
- ocena > 2,5- ARDS

U svakodnevnom kliničkom radu problem u dijagnostici predstavlja razlikovanje kardiogenog edema pluća od edema pluća koji se javlja u sklopu ARDS-a<sup>138-140</sup>. U razlikovanju ova dva tipa edema veliku ulogu ima stepen hipoksemije. Za razliku od teške refrakterne hipoksemije ranog ARDS-a hipoksemija kardiogenog plućnog edema obično je umerena do finalnog stadijuma bolesti. Ako je odnos  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$  (26.7 kPa) možemo govoriti o ARDS-u, a ako je  $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2 < 300$  mmHg (40 kPa) u obzir treba uzeti ALI, odnosno blagi ARDS. Ako je  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 300$  smatra se da nema oštećenja pluća<sup>141,142</sup>. Kod ARDS-a na radiogramu grudnog koša vide se difuzni infiltrati s perifernom dominacijom uz čiste baze, dok hidrostatski edem pokazuje perihilarnu predominaciju i zasenčenje plućnih baza sa pleuralnim izlivom<sup>143</sup>. Da bi se isključio kardiogeni uzrok nastanka plućnog edema može se izvršiti neinvazivna (EHO srca) i invazivna dijagnostika tj. merenje PCWP (pulmonary artery wedge pressure) plućnim arterijskim kateterom. Međutim, uvođenje katetera u plućnu arteriju nije neophodno i danas se retko primenjuje u dijagnostičkom algoritmu ARDS-a s obzirom da kod kritičnih pacijenata poput onih sa ARDS-om može samo da pogorša tok i ishod bolesti. PCWP < 18 mmHG govori u prilog ARDS-u, a PCWP > 18 mmHg u prilog kardiogenom pulmonarnom edemu<sup>144</sup>.

## **1.10. TERAPIJA**

Smanjenje stope mortaliteta pacijenata sa ARDS-om u poslednje dve decenije povezano je sa napretkom kako dijagnostičkih tako i terapijskih procedura<sup>15</sup>. U svim slučajevima postojanja faktora rizika i sumnje na ARDS lečenje treba početi odmah, svim raspoloživim terapijskim sredstvima<sup>130,145-148</sup>.



Danas, u terapiji ARDS-a postoji nekoliko ciljeva<sup>149-156</sup>:

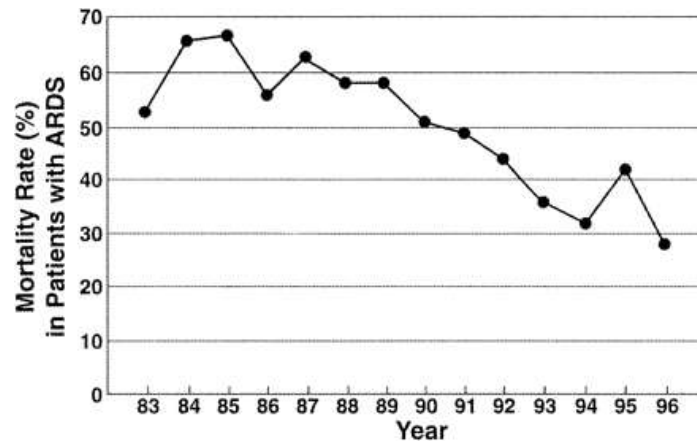
- Rano prepoznavanje kritičnog bolesnika
- Lečenje osnovnog uzroka nastanka ARDS-a
- Respiratorna potpora sa akcentom na "*lung protective ventilation strategy*" niskim Tidalovim volumenom
- Antiinflamatorna kortikosteroidna terapija je i dalje predmet stručne rasprave
- Održavanje hemodinamskog stabilnog stanja
- Enteralna ishrana
- Prevencija komplikacija
- Prevencija i rani tretman nozokomijalnih infekcija

Bolje razumevanje patogeneze ARDS-a dovelo je do važnog pomaka u lečenju ovog sindroma, ali stopa mortaliteta je još uvek visoka. Takođe, kod znatnog broja preživelih nakon oporavka zaostaju sekvele, te prema istraživanju, od 109 pacijenata koji su preživeli akutni respiratorni distres kod svih je zabeleženo trajno oštećenje plućne funkcije godinu dana nakon otpusta iz jedinice za intenzivnu negu<sup>157</sup>. Sve navedeno jasno govori o potrebama i neophodnosti daljeg usavršavanja terapije ARDS-a.

## ***1.11. PROGNOZA***

Stopa mortaliteta varira od 30% pa čak i do 85%. Opservacione studije beleže stopu mortaliteta od 50% do 60%, dok randomizirane kontrolisane studije beleže nižu stopu smrtnosti kako u kontrolnoj grupi tako i u grupi pacijenata koji su primali terapiju, što je verovatno posledica definisanja strogih kriterijuma za uključanje u studiju<sup>7</sup>.

Tokom poslednje dve decenije, zahvaljujući savremenom terapijskom pristupu, stopa mortaliteta opada i kreće se između 25% i 40% (Slika 20)<sup>8,114,158</sup>. Prema ARDSNetwork kliničkim studijama, stopa mortaliteta je sa 35% 1996 godine pala na 26% u 2005 godini<sup>159</sup>. Najčešće, smrtni ishod je posledica infekcije (multiorganske disfunkcije ili sepse) dok je progresivna respiratorna insuficijencija uzrok smrti u oko 15% slučajeva<sup>160,161</sup>.



Slika 20. Mortalitet pacijenata sa ARDS-om.

Preuzeto iz: Milberg, JA, Davis, DR, Steinberg, KP, et al Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): 1983–1993. JAMA 1995;273,306-309

Prognoza zavisi od težine bolesti na prijemu, respiratornih parametara, postojanja multiorganske disfunkcije, uzroka nastanka ARDS-a, faze bolesti u kojoj je primenjena terapija, faktora rizika koji su doveli do razvoja sindroma, životne dobi, komorbiditeta i prethodnog stanja organizma<sup>158,159</sup>.

## **2. CILJEVI**

1. Uporediti klinički nalaz sa patohistološkim nalazom kod obdukovanih pacijenata u odnosu na dijagnozu akutnog respiratornog distres sindroma.
2. Utvrditi da li je difuzno alveolarno oštećenje češće kod umrlih pacijenata sa pulmonalnim ili ekstrapulmonalnim faktorima rizika za akutni respiratorni distres sindrom.
3. Utvrditi koji su komorbiditeti prisutni kod obdukovanih pacijenata sa patohistološki dokazanim akutnim respiratornim distres sindromom.
4. Utvrditi koliki je procenat slaganja kliničkih dijagnoza i obdukcionog nalaza na osnovu Goldman-ove klasifikacije.

### **3. RADNE HIPOTEZE**

1. Postoji slaganje klinički suspektih slučajeva akutnog respiratornog distres sindroma i patohistološki potvrđenih slučajeva ovog sindroma.
2. Difuzno alveolarno oštećenje je češće kod obdukovanih pacijenata sa pulmonalnim faktorima rizika za akutni respiratorni distres sindrom.
3. Komorbiditeti prisutni kod obdukovanih pacijenata sa patohistološki dokazanim akutnim respiratornim distres sindromom su sistemska hipertenzija i gojaznost.
4. Kliničke dijagnoze i obdukcioni nalaz na osnovu Goldman-ove klasifikacije slažu se u više od 75% slučajeva.

## 4. MATERIJAL I METODE

Istraživanje retrospektivno-prospektivnog karaktera sprovedeno je u Institutu za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici i obuhvatilo je vremenski period od januara 2005. do jula 2014. godine. Veći deo studije bio je retrospektivnog karaktera s obzirom da ARDS predstavlja retko patološko stanje čak i u ustanovama specijalizovanim za oboljenja respiratornog sistema.

Studija je obuhvatila 67 pacijenata Instituta za plućne bolesti Vojvodine koji su umrli pod kliničkom slikom ARDS-a i/ili kod kojih je na obdukciji patohistološki dokazan ARDS u periodu od januara 2005. do jula 2014. godine. Jedini kriterijum za uključivanje u studiju bila je izvršena klinička obdukcija. Za sve pacijente podaci su dobijeni iz istorija bolesti, patohistoloških uputnica i obdukcioničkih zapisnika. Kriterijum za isključenje bio je eventualni nedostatak podataka iz medicinske dokumentacije.

U prospektivnom delu studije, tokom autopsije, obducent je uzimao više isečaka plućnog tkiva iz makroskopski najsuspektnijih područja. Isečci tkiva su potom obrađivani za standardnu patohistološku analizu koja podrazumeva:

- fiksaciju tkiva u 10% neutralnom formalinu
- dehidraciju tkiva u rastućim koncentracijama alkohola (od 70% do apsolutnog-99%)
- obradu tkiva u hloroformu
- kalupljenje tkiva u parafinske blokove
- rezanje preparata na mikrotomu na tkivne isečke debljine 4 mikrona
- otapanje preparata na pločicama u termostatu na 60 stepeni pola sata
- deparafinisanje kroz seriju ksilola i opadajućih koncentracija alkohola od 99% do 70%, a potom ispiranje u vodi
- bojenje preparata hematoksilin-eozin (HE) metodom (5 minuta hematoksilin, ispiranje u vodi, 1 minut eozin)
- obrada preparata kroz seriju alkoholnih rastvora rastućih koncentracija, a potom kroz ksilol da se izbistre
- pokrivanje preparata ljušpicama

Veći deo studije bio je retrospektivnog karaktera i u ovim slučajevima pločice i kalupi iz arhive Centra za patologiju ponovo su patohistološki analizirani.

Za postavljanje kliničke dijagnoze ARDS-a korišćeni su kriterijumi The American-European Consensus Conference- AECC iz 1994. godine koji podrazumevaju:

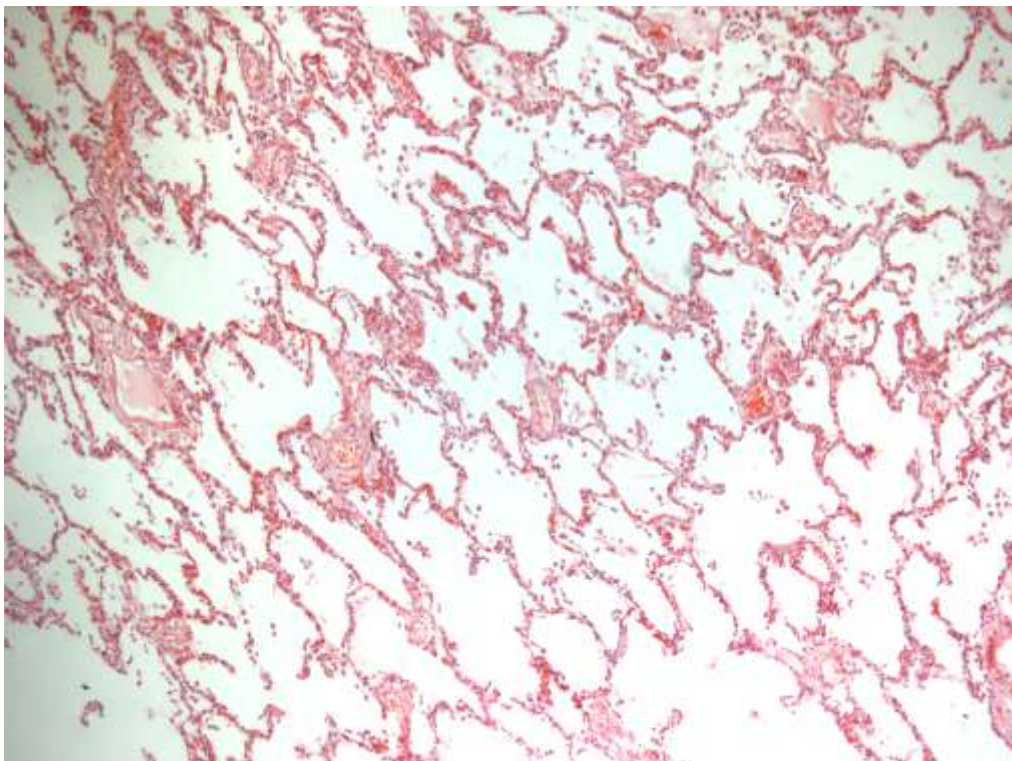
- akutni početak
- prisustvo bilateralnih plućnih infiltrata uz poštedu kostofreničnih uglova na radiogramu grudnog koša
- pritisak u plućnoj arteriji manji od 18mm Hg
- odsustvo kliničkih znakova popuštanja leve polovine srca
- odnos  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200 \text{ mmHg}$  (26.7 kPa)

Kod pacijenata sa patohistološki potvrđenom dijagnozom ARDS-a, analizirani su osnovni parametri difuznog alveolarnog oštećenja:

- hijaline membrane
- edem
- krvarenje
- prisustvo mikrotromba
- proliferacija pneumocita tipa II
- fibroza

Edem, krvarenje, mikrotromboza, proliferacija pneumocita tipa II i fibroza nisu kvantifikovani, već je samo notirano njihovo prisustvo u plućnom tkivu.

Plućno tkivo bez patoloških promena je očuvane arhitektonike, alveolarne septe su tanke, krvni sudovi u njima su diskretni, često jedva vidljivog lumena, a alveole su ispunjene vazduhom (Slika 21).



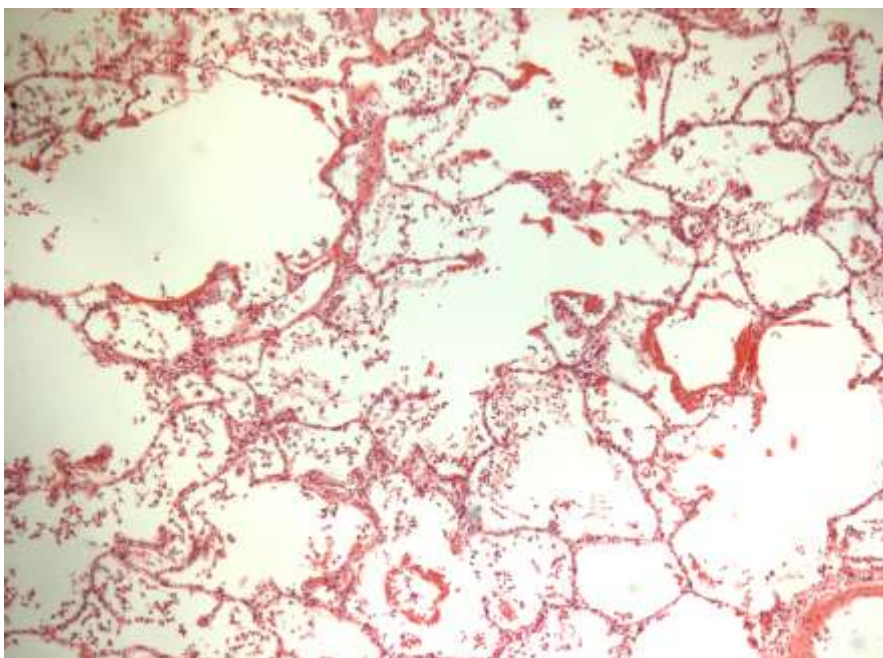
Slika 21. Plućno tkivo uobičajenog histološkog izgleda, H&E x 50.

#### ***4.1. Hijaline membrane***

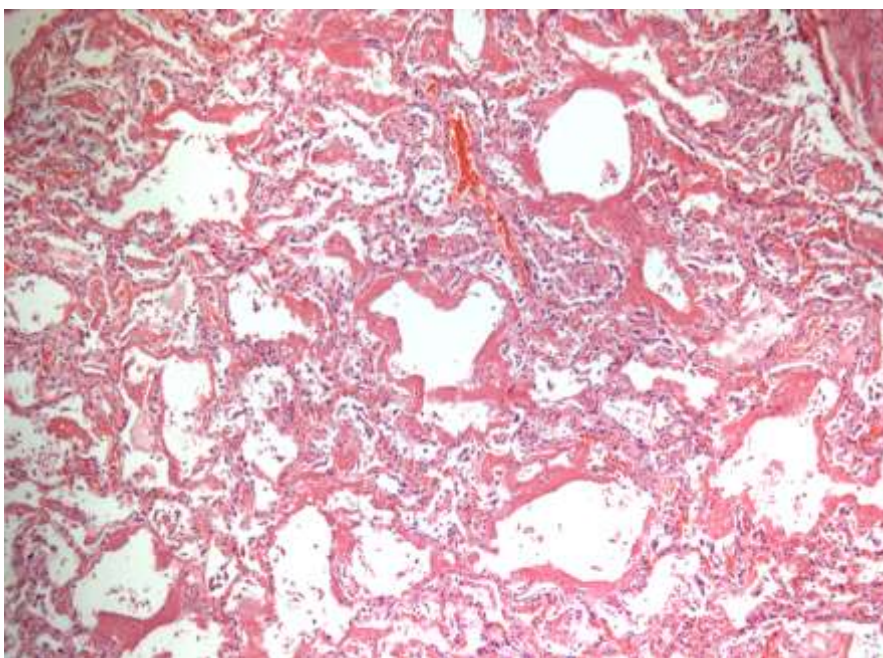
U akutnoj fazi difuznog alveolarnog oštećenja dominiraju hijaline membrane koje predstavljaju histološko obeležje ove faze. Ove membrane su eozinofilne, lamelarne strukture sagrađene od fibrina, deskvamovanih i nekrotičnih pneumocita tipa I i serumskih proteina i one oblažu alveolarne septe i duktuse, a nekad ispunjavaju i lumene respiratornih bronhiola.

Prisustvo hijalinih membrana je semikvantitativno analizirano na sledeći način:

- prisustvo hijalinih membrana u manje od 50% analiziranog plućnog tkiva/ slabo izražene hijaline membrane- gradus 1 (+) (Slika 22)
- prisustvo hijalinih membrana u više od 50% analiziranog plućnog tkiva/ jako izražene hijaline membrane- gradus 2 (++) (Slika 23)



Slika 22. **Akutna faza difuznog alveolarnog oštećenja**- hijaline membrane gradus 1, H&E x 50.

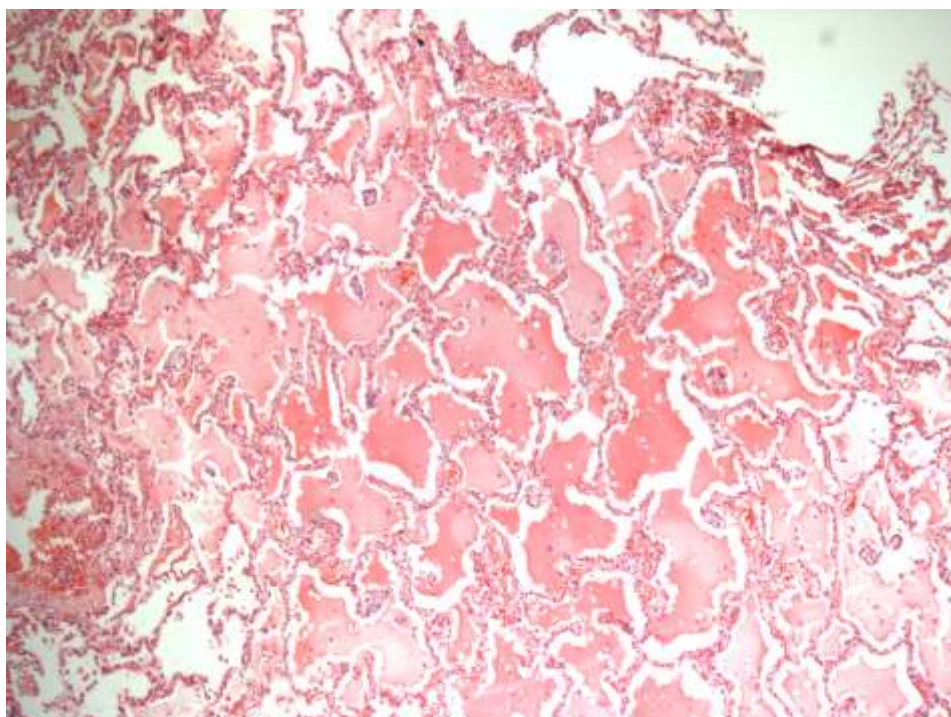


Slika 23. **Akutna faza difuznog alveolarnog oštećenja**- hijaline membrane gradus 2, H&E x 50.



## **4.2. Edem**

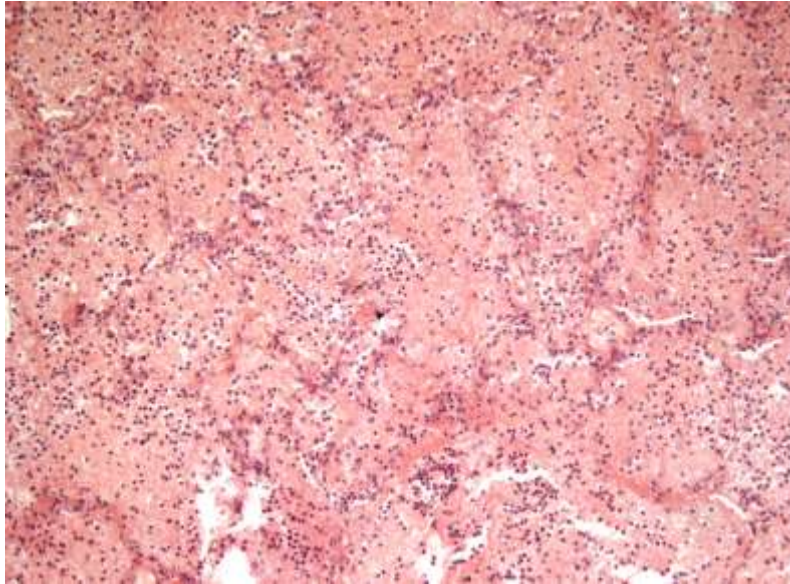
Kada dođe do razvoja edema, u alveolama se umesto vazduha nalazi tečnost bogata proteinima koja se na HE bojenju prikazuje kao homogen, eozinofilan materijal koji ispunjava alveole, dok su krvni sudovi unutar alveolarnih septi prošireni i kongestirani (Slika 24).



Slika 24. **Edem**- u alveolama se nalazi homogen, eozinofilan materijal koji odgovara edemskoj tečnosti, H&E x 50.

## **4.3. Krvarenje**

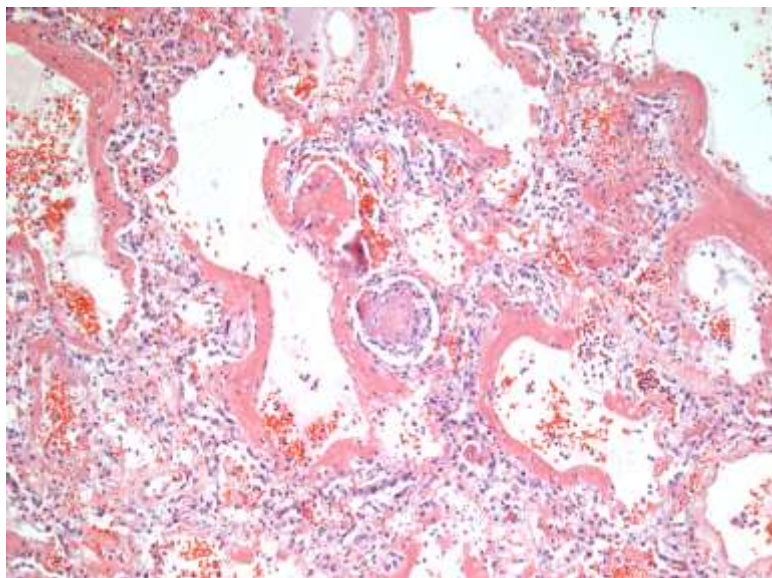
U slučaju pojave krvarenja u plućnom tkivu, u alveolama se nalaze sveži ili hemolizirani eritrociti, alveolarne septe su često raskidane i arhitektonika plućnog tkiva je narušena (Slika 25).



Slika 25. **Krvarenje**- u alveolama se nalaze sveži eritrociti dok su alveolarne septe najvećim delom očuvane, pa građa plućnog tkiva nije značajnije narušena, H&E x 100.

#### **4.4. Mikrotrombi**

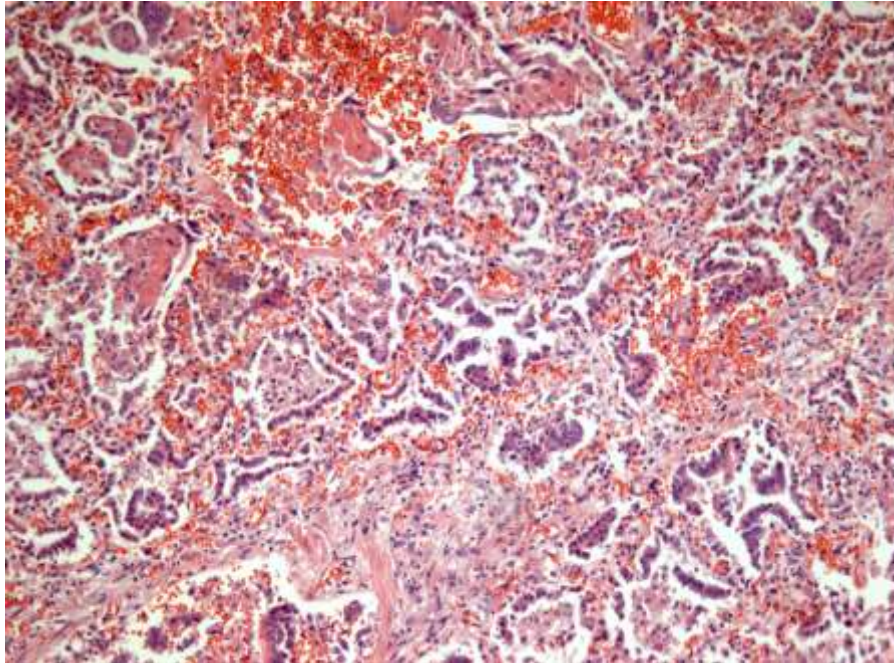
Trombi u malim krvnim sudovima unutar alveolarnih septi, sveži ili u početnoj organizaciji, čest su nalaz naročito u akutnoj fazi difuznog alveolarnog oštećenja (Slika 26). U proliferativnoj fazi DAD-a u malim krvnim sudovima pluća najčešće se mogu naći trombi u organizaciji, dok se u fibrotičnoj fazi u plućnom tkivu najčešće nalaze organizovani mikrotrombi.



Slika 26. **Mikrotromb i hijaline membrane gradusa 2**- delom organizovan tromb u malom krvnom sudu u interalveolarnoj septi, okolo se vide alveole obložene hijalnim membranama, H&E x 100.

#### **4.5. Hiperplazija pneumocita tipa II**

Krajem akutne, odnosno eksudativne faze difuznog alveolarnog oštećenja dolazi do hiperplazije pneumocita tipa II koja perzistira i tokom cele proliferativne faze. Ove hiperhromatske i uvećane epitelne ćelije zamenjuju oštećene pneumocite tipa I oblažući unutrašnjost alveolarnih septi, a mogu pokazivati i znake nuklearne atipije (Slika 27).

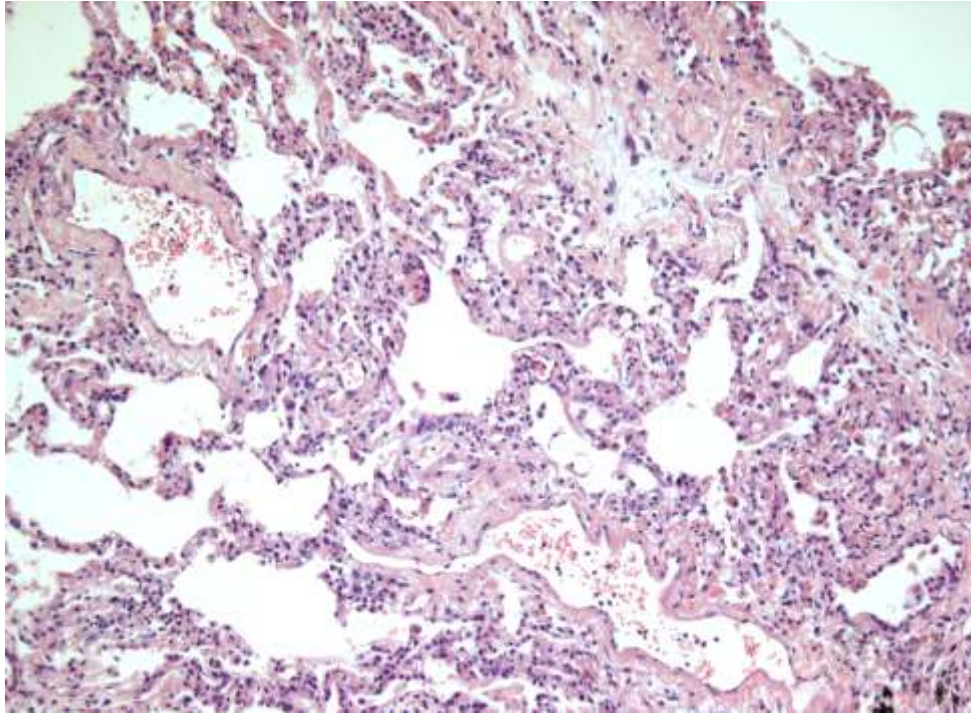


Slika 27. **Hiperplazija pneumocita tipa II**- uvećane epitelne ćelije sa hiperhromatičnim jedrima, H&E x 100.

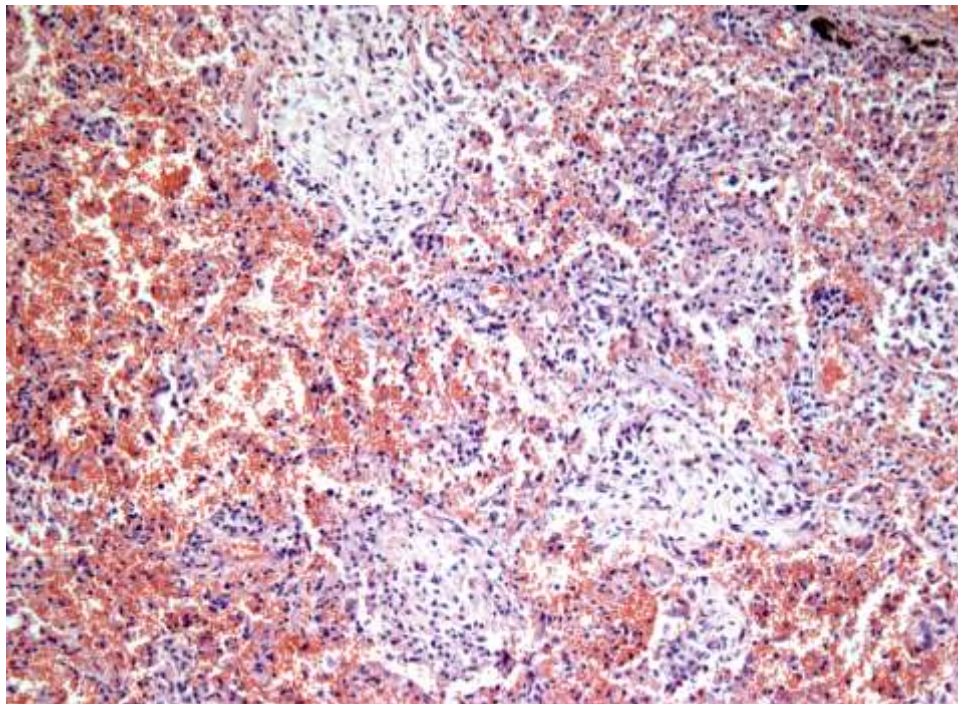
#### **4.6. Fibroza**

U proliferativnoj fazi difuznog alveolarnog oštećenja dolazi do proliferacije fibroblasta i umnožavanja vezivnog tkiva koje je naročito izraženo u fibrotičnoj fazi ovog oštećenja. Umnoženo vezivno tkivo može biti prisutno u plućnom intersticijumu, u alveolarnim prostorima ili može difuzno prožimati tkivo pluća ukidajući njegovu karakterističnu građu (Slika 28, 29 i 30), pa je fibroza podeljena na tri osnovna tipa:

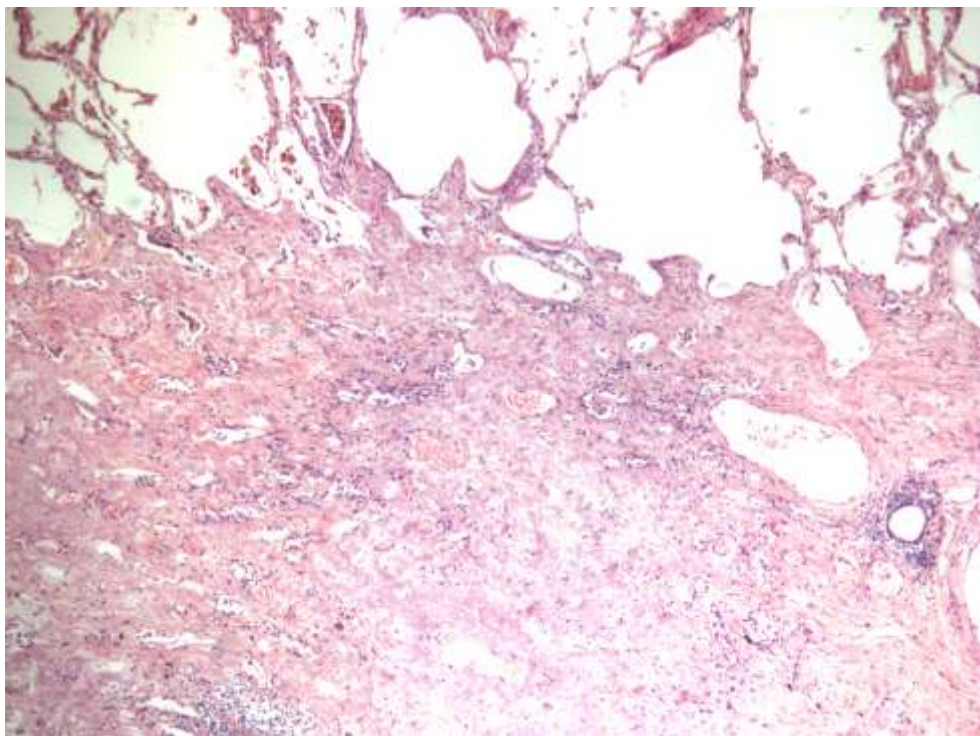
1. Intersticijalna fibroza
2. Organizirajuća pneumonija- Massonova telašca
3. Mutilantna fibroza



Slika 28. **Intersticijalna fibroza**- umnoženo vezivno tkivo u plućnom intersticijumu, H&E x 100.



Slika 29. **Organizirajuća pneumonija**- umnoženo vezivno tkivo unutar alveolarnih prostora u vidu tzv. Masson-ovih telašaca, H&E x 100.



Slika 30. **Mutilantna fibroza**- umnoženo vezivo ukida karakterističnu građu plućnog tkiva, H&E  
x 100

Nakon semikvantitativne analize patohistoloških parametara difuznog alveolarnog oštećenja određivan je histološki stadijum ARDS-a i svi pacijenti podeljeni su u dve grupe:

- I grupa - pacijenti u eksudativnoj fazi difuznog alveolarnog oštećenja
- II grupa - pacijenti u proliferativnoj fazi difuznog alveolarnog oštećenja

Formirane grupe pacijenata upoređivane su u odnosu na vrednosti kliničkih parametara 12h pre smrtnog ishoda. Od kliničkih parametara analizirani su:

- telesna temperatura (T),
- srčana frekvencija (heart rate-HR),
- sistolni pritisak
- dijastolni pritisak
- srednji arterijski pritisak (medial arterial pressure-MAP),
- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> odnos
- kao i parametri mehaničke ventilacije: pozitivni end-respiratorni pritisak (positive end-expiratory pressure-PEEP) i frakcija inspirovanog kiseonika (fraction of inspired oxygen-FiO<sub>2</sub>).

Pored toga, formirane grupe pacijenata upoređivane su u odnosu na dužinu boravka u jedinici intenzivne nege (engl. *intensive care unit- ICU*) i u odnosu na dužinu trajanja mehaničke ventilacije.

U cilju procene prisustva komorbiditeta prisutnih kod obdukovanih pacijenata sa patohistološki dokazanim ARDS-om, kod svih pacijenata umrlih pod kliničkom slikom i/ili patohistološkom dijagnozom ovog sindroma analizirani su indeks telesne mase (engl. *body mass index- BMI*) i podaci o prethodno dijagnostikovanoj arterijskoj hipertenziji.

Kod svih pacijenata uključenih u studiju upoređivane su kliničke dijagnoze sa obdukcionim nalazom. Za klasifikaciju autopsijskih dijagnoza korišćena je *Goldman-ova klasifikacija* prema kojoj postoji pet klasa neslaganja između kliničkih i autopsijskih dijagnoza.

- klasa I označava nalaz na autopsiji koji bi, da je klinički bio prepoznat, doveo do promene terapije i verovatnog preživljavanja,
- klasa II nalaz koji ne bi doveo do promene terapije niti bi povećao preživljavanje,
- klasa III označava nalaz na autopsiji koji je u vezi sa uzrokom smrti ali koji nije direktno doveo do smrti,
- klasa IV označava minoran sporedan nalaz koji nije povezan sa uzrokom smrti,
- klasa V označava nalaz koji u potpunosti odgovara kliničkim dijagnozama.

## PROTOKOL ISPITIVANJA

Ime i prezime:

Pol:

Datum rođenja:

Datum prijema u ICU:

Datum smrti:

BMI=

### **Klinički nalaz 12h pre smrtnog ishoda**

T=            sistolni p=        dijastolni p=    MAP=            HR=

PEEP=        FiO<sub>2</sub> =                    PaO<sub>2</sub> /FiO<sub>2</sub> =

### **Uputne dijagnoze za prosekturu (5 najznačajnijih):**

### **Obdukcioni nalaz (5 najznačajnijih):**

Prilikom statističke obrade podataka, računate su deskriptivne statistike: frekvencije, prosečna vrednost, medijana, standardna devijacija, minimum, maksimum, procenti. Podaci su predstavljani grafički pomoću stubičastih dijagrama, pita, histograma i boks dijagrama. Slaganje raspodela promenljivih sa normalnom raspodelom testirano je Kolmogorov Smirnovim testom.

U statističkoj analizi korišćene su parametarske i neparametarske metode, t-test i hi-kvadrat test, Mann Withney i Kruskal Vallisov test. Kao mera povezanosti kod kategorijalnih promenljivih računati su koeficijent phi ( $\phi$ ) i Cramér's V koeficijent čije su vrednosti kategorisane na sledeći način:

- $> 0.5$  jaka povezanost
- $0.3 - 0.5$  umerena povezanost
- $0.1 - 0.3$  niska povezanost
- $0 - 0.1$  nema povezanosti

Razlike za koje je p vrednost bila manja od 0,05 uzete su kao statistički značajne.

Za statističku obradu podataka korišćeni su Excel i statistički paket Statistica 12 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA), univerzitetska licenca za Univerzitet u Novom Sadu.



## 5. REZULTATI

Studija je obuhvatila 67 pacijenata koji su na osnovu uputne kliničke dijagnoze ili na autopsiji dokazane patohistološke dijagnoze ARDS-a svrstani u dve grupe:

- grupu pacijenata sa kliničkom dijagnozom ARDS-a i
- grupu pacijenata sa patohistološki dokazanim ARDS-om

57 pacijenata imalo je klinički dijagnostikovan ARDS koji je kod 46 (80,70%) pacijenata i patohistološki dokazan na uzorcima plućnog tkiva uzetim tokom obdukcije, dok kod 11 (19,30%) pacijenata u plućnom tkivu nisu nađeni elementi difuznog alveolarnog oštećenja.

56 pacijenata imalo je na autopsiji patohistološki dokazan ARDS koji je kod 46 (80,70%) pacijenata i klinički dijagnostikovan, dok je kod 10 (14,92%) pacijenata ovaj sindrom ostao klinički neprepoznat.

Dakle, od ukupno 67 pacijenata, 46 pacijenata imalo je i kliničku i patohistološku dijagnozu ARDS-a, 11 pacijenata kliničku dijagnozu bez patohistološke potvrde ovog sindroma, dok je 10 pacijenata imalo patohistološki dokazan, ali ne i klinički dijagnostikovan ARDS (Grafikon 1).

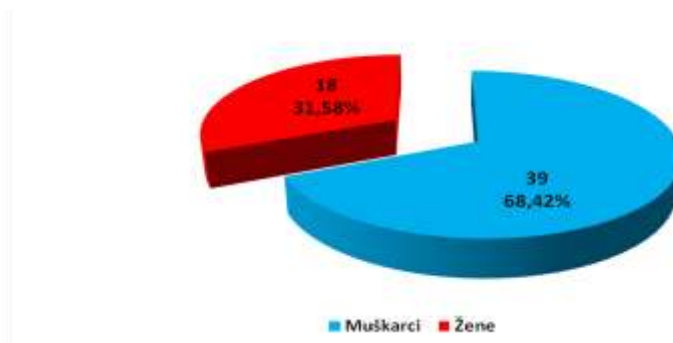


**Grafikon 1.** Pacijenti uključeni u istraživanje

## 5.1. Pacijenti sa kliničkom dijagnozom ARDS-a

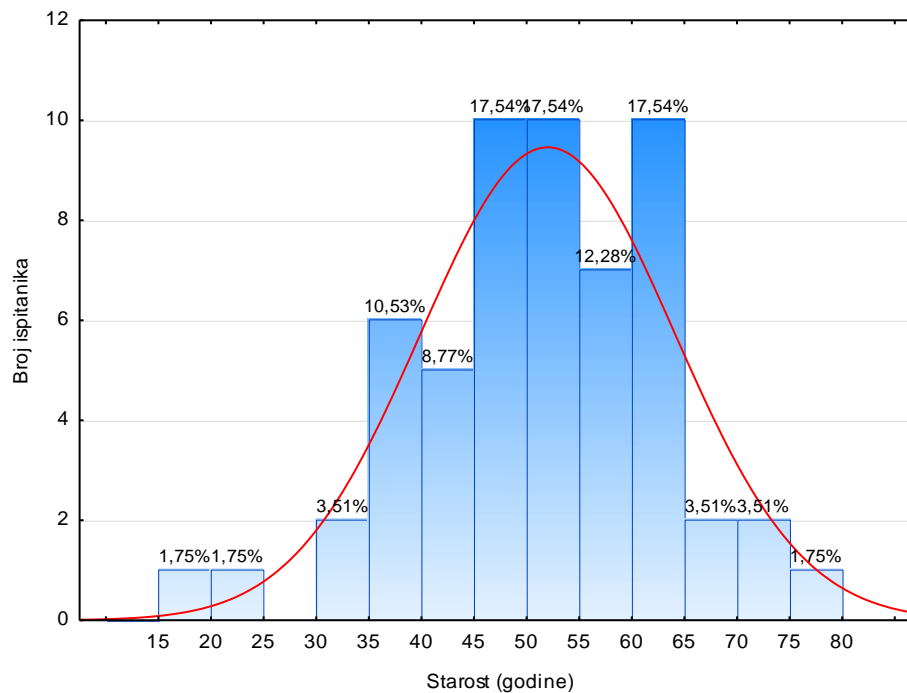
### 5.1.1. Analiza demografskih podataka, štetnih navika pacijenata i prisutnih komorbiditeta

Od 57 pacijenata sa klinički dijagnostikovanim ARDS-om, 39 su bili muškarci (68,42%), a 18 žene (31,58%), odnosno ARDS se klinički manifestovao dva puta češće kod muškaraca u odnosu na žene (Grafikon 2).



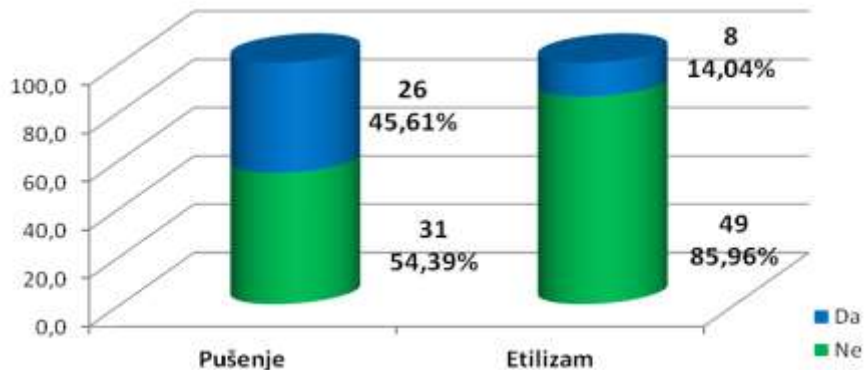
**Grafikon 2.** Polna struktura ispitanika

Prosečna starost pacijenata sa kliničkom dijagnozom ARDS-a bila je 51,79 godina (SD 12,02), najmlađi pacijent imao je 19, a najstariji 77 godina (Grafikon 3).



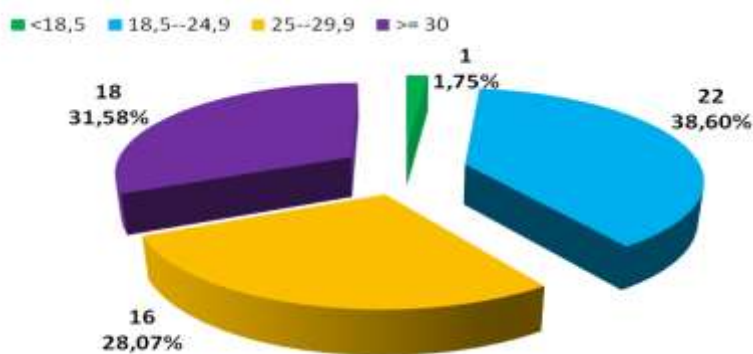
**Grafikon 3.** Starosna struktura ispitanika

26 (45,61%) pacijenata sa kliničkom dijagnozom ARDS-a bili su dugogodišnji pušači, a njih 8 (14,04%) navelo je hroničnu upotrebu alkohola (Grafikon 4).



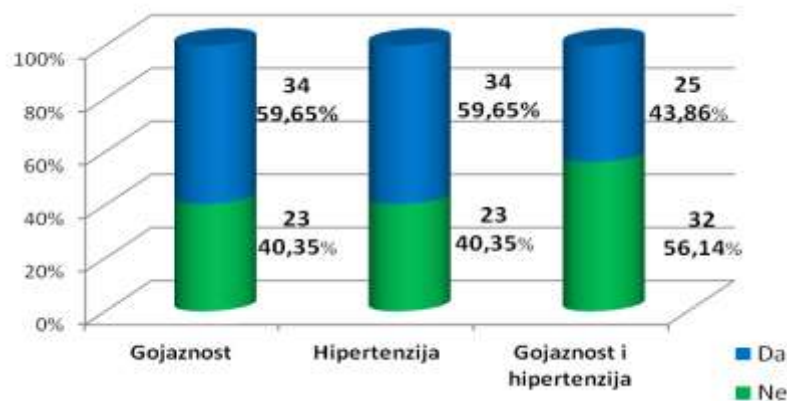
**Grafikon 4.** Štetne navike ispitanika: pušenje i etilizam

Što se komorbiditeta tiče, kod 34 pacijenta sa kliničkom dijagnozom ARDS-a indeks telesne mase (engl. *body mass index-BMI*) je iznosio preko 25, od kojih je kod 18 (31,58%) BMI iznosio preko 30 (Grafikon 5). Prosečan BMI kod pacijenata sa patohistološki potvrđenim ARDS-om iznosio je 28,15 (SD 5,75), a kod pacijenata bez patohistološke potvrde ovog sindroma 25,45 (SD 5,44) i ovde je  $p = 0,09$  pa nema statistički značajne razlike u vrednostima BMI između pacijenata sa patohistološki potvrđenom kliničkom dijagnozom ARDS-a i pacijenata bez patohistološke potvrde ovog sindroma.



**Grafikon 5.** BMI kategorije

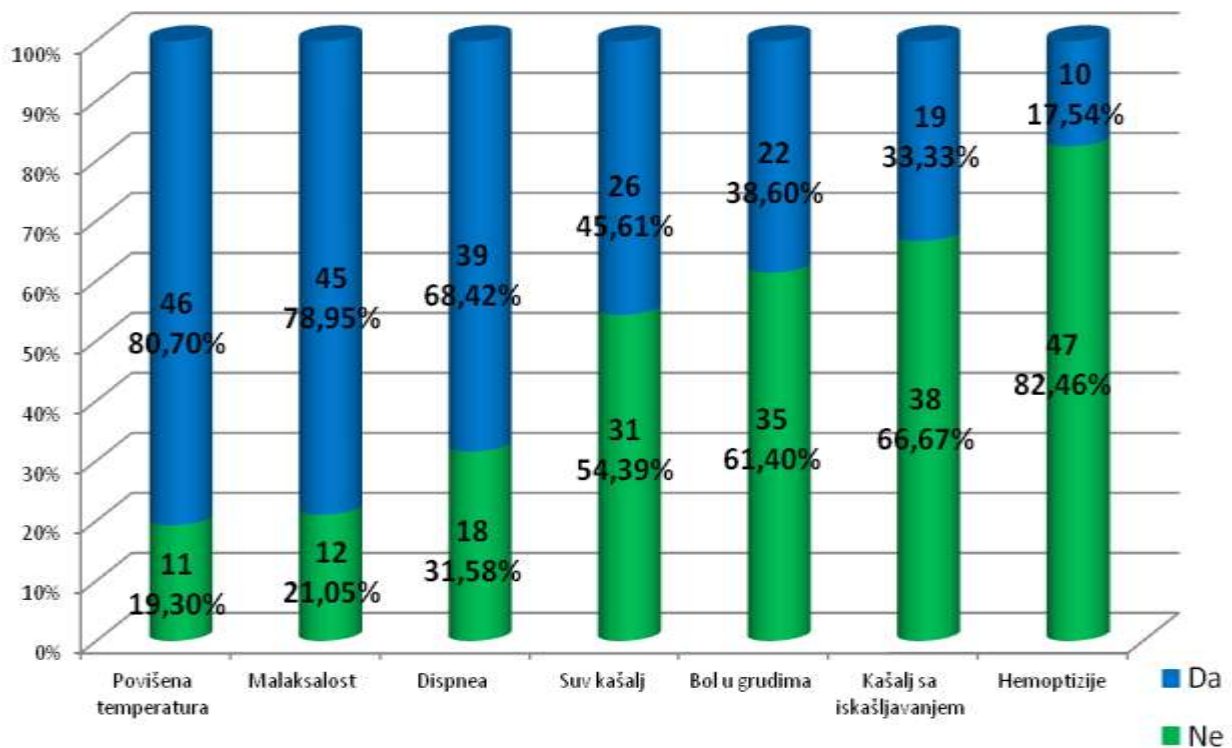
34 (59,65%) pacijenta lečila su se od sistemske hipertenzije, a gojaznost udruženu sa hipertenzijom imalo je 25 (43,86%) pacijenata (Grafikon 6).



**Grafikon 6.** Analizirani komorbiditeti

### 5.1.2. Klinički simptomi

Najčešći simptomi kod pacijenata sa kliničkom dijagnozom ARDS-a bili su: povišena telesna temperatura (80,70% pacijenata), malaksalost (78,95% pacijenata) i dispnea (68,42% pacijenata) (Grafikon 7).



**Grafikon 7.** Klinički simptomi

### 5.1.3. Dužina boravka u ICU, dužina mehaničke ventilacije i vrednosti kliničkih parametara 12h pre smrtnog ishoda

Prosečne dužine boravka u ICU, dužine mehaničke ventilacije i prosečno trajanje tegoba, kao i vrednosti kliničkih parametara 12h pre smrtnog ishoda kod pacijenata sa i bez patohistološki potvrđenom kliničkom dijagnozom ARDS-a date su u Tabeli 3.

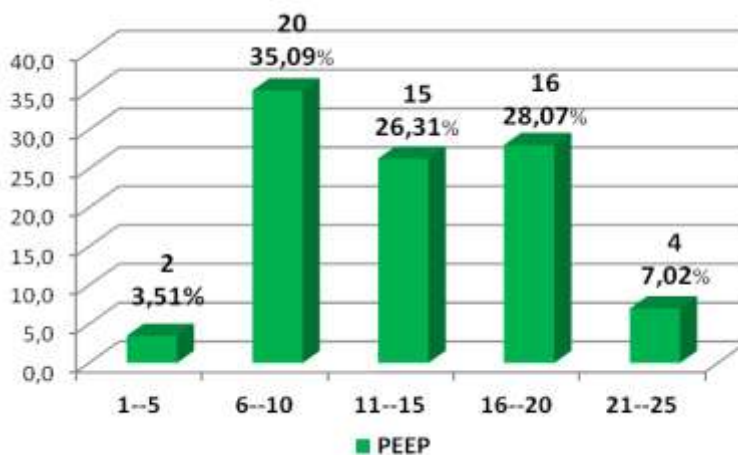
	Ph dijagnoza		Bez ph dijagnoze		t-value	P
	Prosek	Std.Dev.	Prosek	Std.Dev.		
Dužina boravka u ICU (dani)	12,69	10,24	11,18	12,87	0,41	0,67
Dužina meh. ventilacije (dani)	12,46	9,90	11,09	12,62	0,38	0,69
Trajanje tegoba (dani)	7,21	4,48	6,45	6,13	0,47	0,63
Telesna temp.	37,70	1,50	37,40	2,05	0,55	0,58
Sistolni p	102,23	25,58	91,27	28,41	1,25	0,21
Dijastolni p	55,58	14,18	47,63	7,27	1,79	0,07
MAP	70,45	17,14	61,00	12,11	1,72	0,09
Frekvencija	116,65	20,80	117,90	20,05	-0,18	0,85
PEEP	14,28	4,79	11,09	3,83	2,05	0,04
FiO2 (%)	86,67	16,95	81,81	17,35	0,84	0,39

**Tabela 3.** Prosečne vrednosti dužine boravka u ICU, dužine mehaničke ventilacije i kliničkih parametara 12h pre smrtnog ishoda

Iz tabele se može zaključiti da postoji statistički značajna razlika između vrednosti PEEP kod na obdukciji patohistološki potvrđenog ARDS-a i kod klinički dijagnostikovanog, ali patohistološki nepotvrđenog ARDS-a, odnosno da su vrednosti PEEP veće kada se u plućima zaista nalazi difuzno alveolarno oštećenje koje predstavlja morfološki supstrat ovog sindroma, nego kod pacijenata bez ovih promena u plućima. Što se drugih parametara tiče, ne postoji statistički značajna razlika između prosečnih vrednosti kliničkih parametara kod pacijenata sa i bez patohistološki potvrđene dijagnoze klinički dijagnostikovanog ARDS-a ( $p > 0,05$ ).

Od ukupno 57 pacijenata na mehaničkoj ventilaciji koji su imali kliničku dijagnozu ARDS-a, kod njih 20 (35,09%) vrednosti PEEP kretale su se u rasponu od 6 do 10, kod 15

(26,31%) pacijenata od 11 do 15, kod 16 (28,07%) od 16 do 20, dok je kod 4 pacijenta (7,02%) vrednost PEEP prelazila 20 (najviši PEEP je bio 22). Samo 2 pacijenta (3,51%) imala su vrednost PEEP  $\leq 5$  (Grafikon 8).



**Grafikon 8.** Vrednosti PEEP-a kod pacijenata na mehaničkoj ventilaciji sa kliničkom dijagnozom ARDS-a

#### 5.1.4. Makroskopski nalaz na plućima na autopsiji

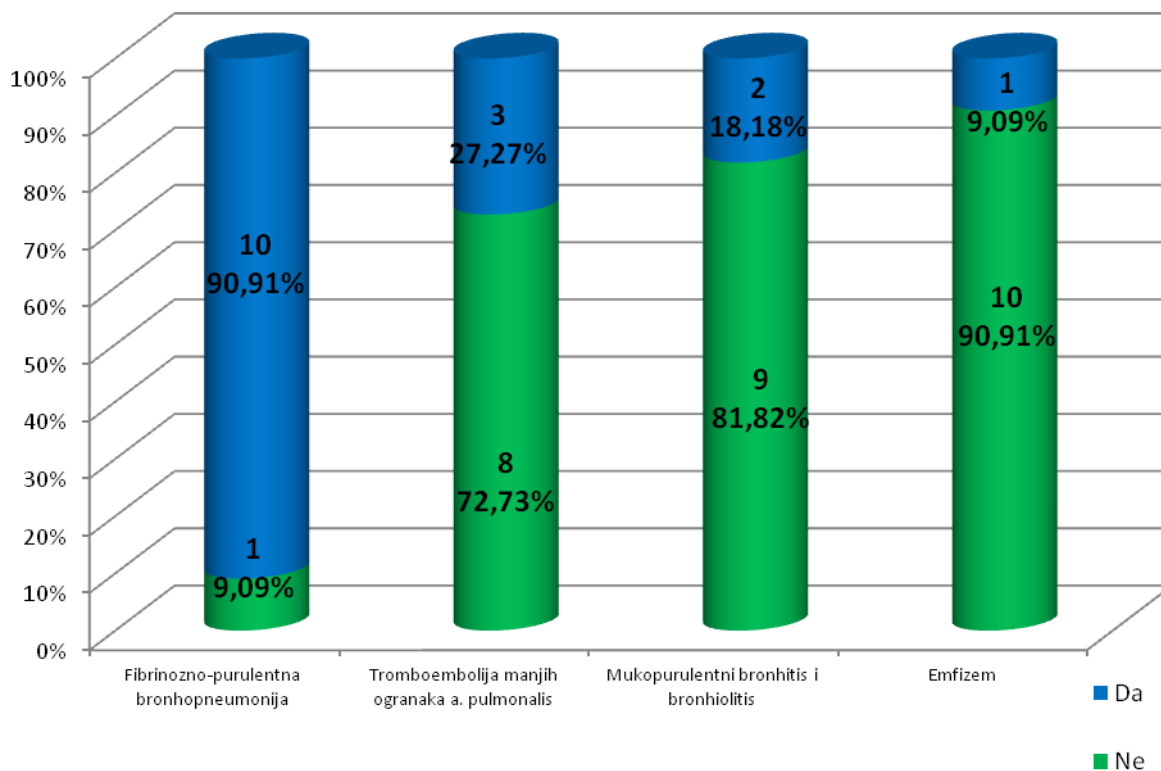
Na obdukciji, kod svih 57 pacijenata merene su težina plućnih krila i količina pleuralnog izliva (efuzija je definisana kao količina pleuralne tečnosti veća od 100 ml) i njihove vrednosti date su u Tabeli 4. Iz tabele se vidi da nema statistički značajne razlike između prosečnih vrednosti težine pluća i količine pleuralnog izliva kod pacijenata sa patohistološki potvrđenom i patohistološki nepotvrđenom kliničkom dijagnozom ARDS-a.

	Ph dijagnoza		Bez ph dijagnoze		t-value	P
	Prosek	Std.Dev.	Prosek	Std.Dev.		
Pleuralni izliv (levo)	509,78	374,55	586,36	942,36	-0,43	0,66
Pleuralni izliv (desno)	404,34	306,56	309,09	170,02	0,99	0,32
Težina pluća levo (gr)	1167,93	422,09	1418,18	396,12	-1,78	0,07
Težina pluća desno (gr)	1409,56	416,78	1350,00	454,07	0,41	0,67
Težina oba pluća (gr)	2577,50	743,65	2768,18	774,37	-0,75	0,45

**Tabela 4.** Makroskopski nalaz na plućima na obdukciji kod pacijenata sa kliničkom dijagnozom ARDS-a

### 5.1.5. Nalaz na plućima kod pacijenata sa kliničkom dijagnozom ARDS-a, ali bez patohistološke potvrde istog

Od 67 pacijenata uključenih u istraživanje, kod 11 od 57 pacijenata sa kliničkom dijagnozom ARDS-a pregledom isečaka plućnog tkiva uzetih tokom autopsije nije nađeno prisustvo patohistoloških parametara DAD-a. U plućnom tkivu ovih pacijenata najčešće su nađeni fibrinozno-purulentna bronhopneumonija, nešto ređe tromboembolija manjih ogranaka arterije pulmonalis i mukopurulentni bronhitis i bronhiolitis, a najređe emfizem (Grafikon 9).

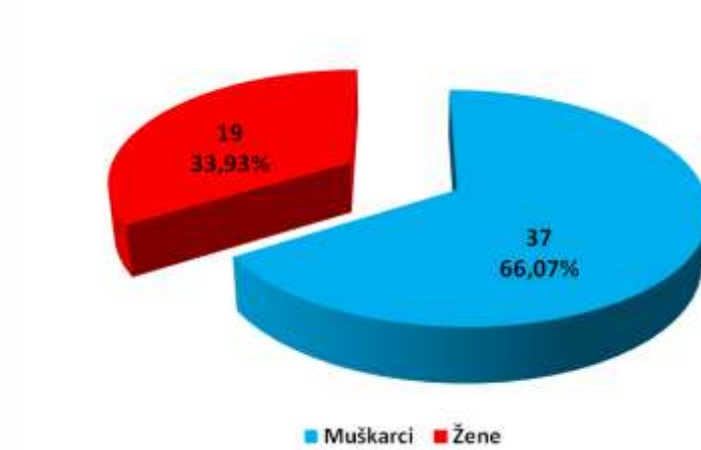


**Grafikon 9.** Nalaz na plućima kod pacijenata bez patohistološki dokazanog ARDS-a

## **5.2. Pacijenti sa patohistološkom dijagnozom ARDS-a**

### **5.2.1. Analiza demografskih podataka, štetnih navika pacijenata i prisutnih komorbiditeta**

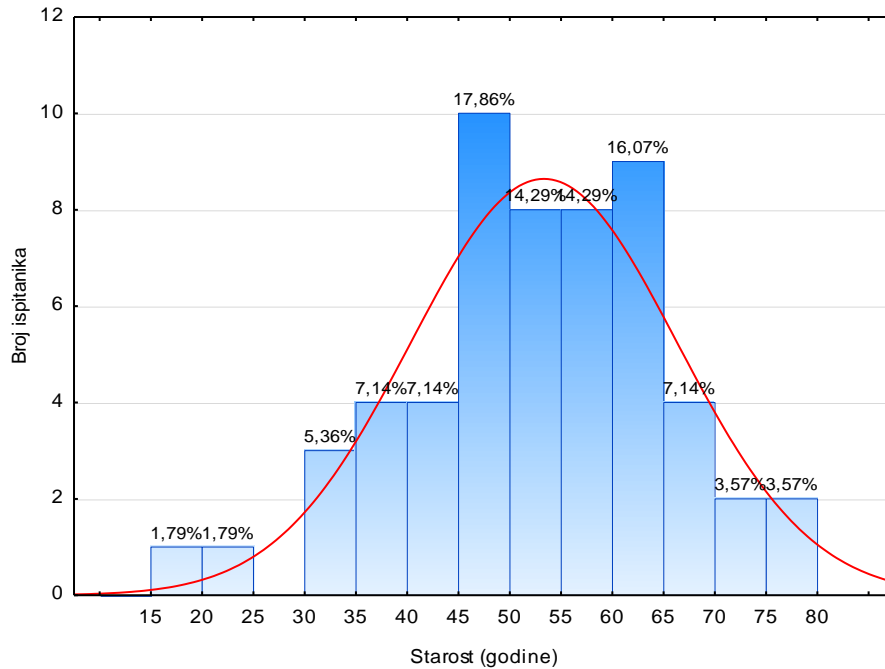
Od 56 pacijenata sa patohistološki dokazanom dijagnozom ARDS-a 37 su bili muškarci (66,07%), a 19 žene (33,93%), odnosno ARDS se dva puta češće javljao kod muškaraca u odnosu na žene (Grafikon 10).



**Grafikon 10.** Polna struktura ispitanika

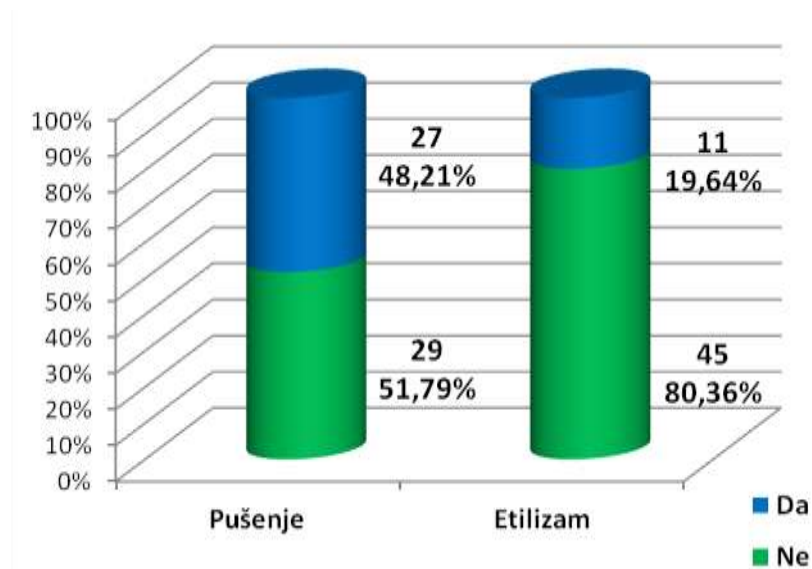
Prosečna starost pacijenata sa patohistološki dokazanim ARDS-om bila je 53,11 (SD12,93), najmlađi pacijent je imao 19, a najstariji 80 godina (Grafikon 11).





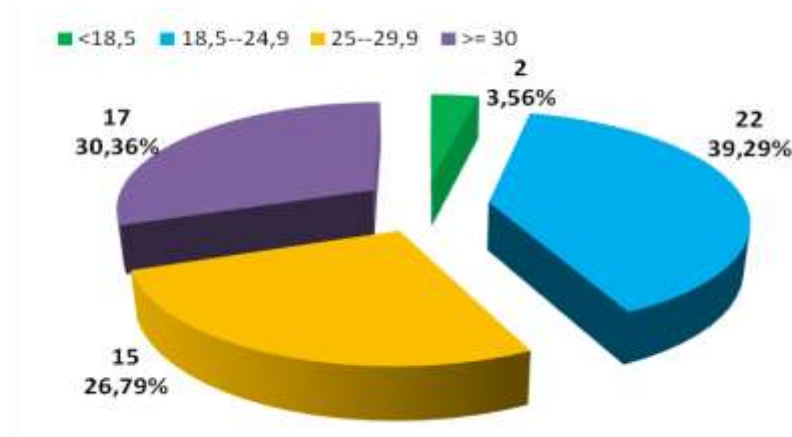
**Grafikon 11.** Starosna struktura ispitanika

27 (48,21%) pacijenata sa patohistološki dokazanim ARDS-om bili su dugogodišnji pušači, a njih 11 (19,64%) navelo je hroničnu upotrebu alkohola (Grafikon 12).



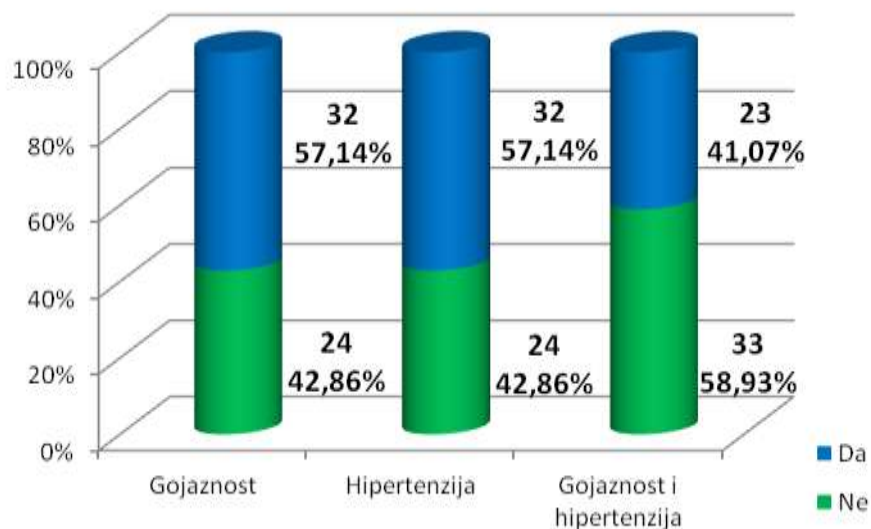
**Grafikon 12.** Štetne navike ispitanika: pušenje i etilizam

Što se komorbiditeta tiče, 32 pacijenta sa patohistološki dokazanim ARDS-om imalo je BMI preko 25, od kojih je 17 (30,36%) imalo BMI preko 30 (Grafikon 13).



**Grafikon 13.** BMI kategorije

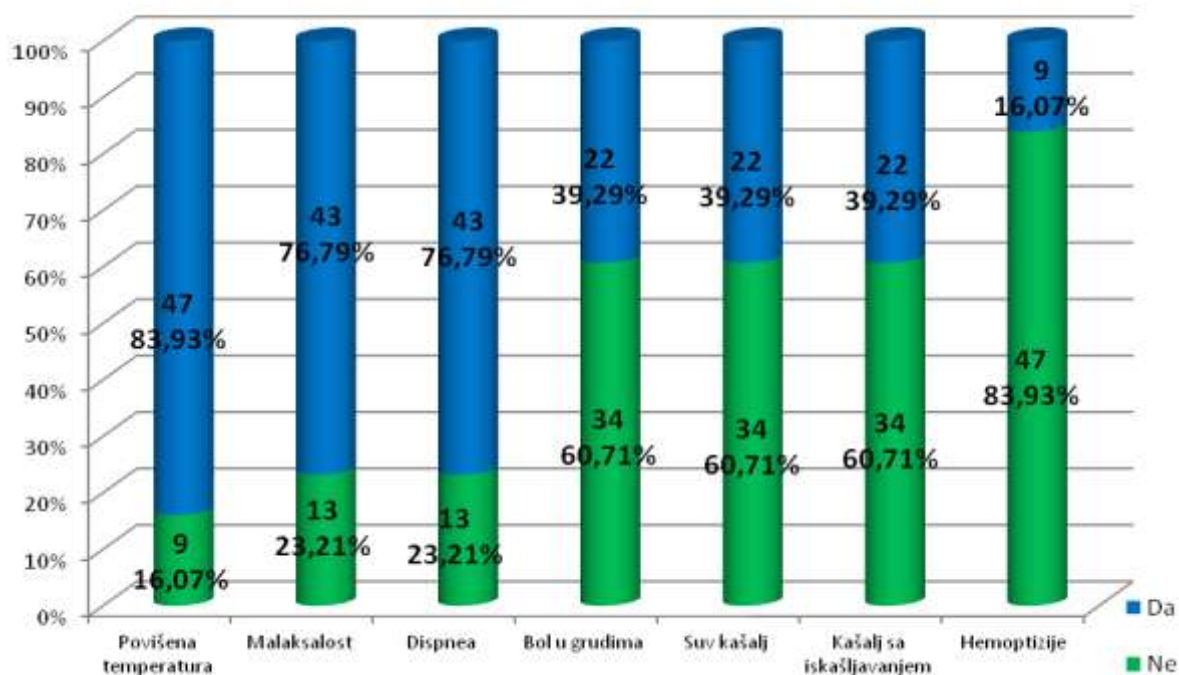
Statistički značajna razlika postoji u odnosu na BMI. Prosečan BMI kod pacijenata sa patohistološki dijagnostikovanim ARDS-om koji je bio i klinički prepoznat iznosio je 28,15 (SD 5,75), dok je prosečna BMI kod pacijenata kod kojih je ARDS ostao klinički nem iznosio 22,80 (SD 4,34) i ovde je  $p= 0,003$ , odnosno kod gojaznih pacijenata češće je postavljena klinička dijagnoza ovog sindroma. Lečenu hipertenziju imalo je 32 (57,14%) pacijenata, a gojaznost udruženu sa hipertenzijom 23 pacijenta (41,07%) (Grafikon 14).



**Grafikon 14.** Analizirani komorbiditeti

## 5.2.2. Klinički simptomi

Najčešći simptomi kod pacijenata sa patohistološkom dijagnozom ARDS-a bili su: povišena telesna temperatura (83,93% pacijenata), malaksalost (76,79% pacijenata) i dispnea (76,79% pacijenata) (Grafikon 15).



**Grafikon 15.** Klinički simptomi

U odnosu na patohistološku dijagnozu ARDS-a, kao najznačajniji simptom izdvojila se dispnea. Statistički je značajno veći procenat pacijenata sa dispneom (89,58%) imao patohistološki dokazan ARDS, dok se među pacijentima bez patohistološki potvrđene dijagnoze ovog sindroma samo njih 10,42% žalilo na otežano disanje,  $p=0,03$  (Tabela 5).

Dispnea	Bez patohistološke dijagnoze ARDS-a	Sa patohistološkom dijagnozom ARDS-a	Ukupan broj pacijenata
Ne	6 (31,58%)	13 (68,42%)	19
Da	5 (10,42%)	43 (89,58%)	48
	11	56	67

**Tabela 5.** Pojava dispnee kod pacijenata sa i bez patohistološke potvrde ARDS-a

### 5.2.3. Dužina boravka u ICU, dužina mehaničke ventilacije i vrednosti kliničkih parametara 12h pre smrtnog ishoda

Prosečne dužine boravka u ICU, dužine mehaničke ventilacije i prosečno trajanje tegoba, kao i vrednosti kliničkih parametara 12h pre smrtnog ishoda kod pacijenata sa i bez klinički prepoznatog, a patohistološki dijagnostikovanog ARDS-a date su u Tabeli 6.

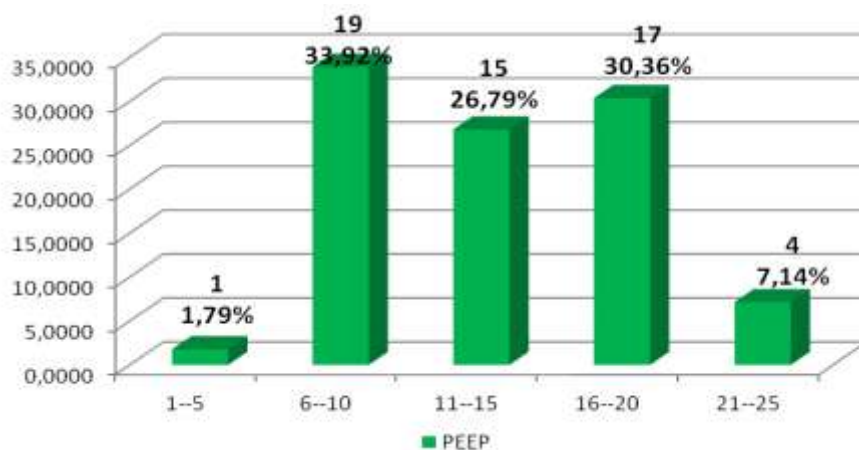
	Klinička dijagnoza		Bez kliničke dijagnoze		t-value	P
	Prosek	Std.Dev.	Prosek	Std.Dev.		
Dužina boravka u ICU (dani)	12,69	10,23	4,700	3,88	2,41	0,02
Dužina meh. ventilacije (dani)	12,45	9,90	4,700	3,88	2,42	0,02
Trajanje tegoba (dani)	7,75	4,76	6,45	6,13	0,78	0,43
Telesna temp.	37,70	1,50	37,490	2,11	0,37	0,71
Sistolni p	102,23	25,58	99,900	19,94	0,27	0,78
Dijastolni p	55,58	14,18	53,800	5,65	0,38	0,69
MAP	70,45	17,14	69,000	9,22	0,25	0,79
Frekvencija	116,65	20,80	113,100	15,63	0,50	0,61
PEEP	14,28	4,79	12,400	3,83	1,16	0,25
FiO2 (%)	86,67	16,95	87,700	15,97	-0,17	0,86

**Tabela 6.** Prosečne vrednosti dužine boravka u ICU, dužine mehaničke ventilacije i kliničkih parametara 12h pre smrtnog ishoda

Iz tabele se vidi da ne postoji statistički značajna razlika između prosečnih vrednosti kliničkih parametara kod pacijenata sa i bez kliničke dijagnoze na obdukciji patohistološki dokazanog ARDS-a ( $p > 0,05$ ).

Statistički značajna razlika između ove dve grupe pacijenata postoji u pogledu dužine hospitalizacije u jedinici intenzivne nege i terapije i u pogledu dužine trajanja mehaničke ventilacije. Pacijenti sa klinički postavljenom dijagnozom ARDS-a duže su boravili u ICU (prosečno 12,7 dana) i samim tim su i duže bili mehanički ventilirani (prosek 12,5 dana), za razliku od pacijenata kod kojih klinički nije postavljena dijagnoza i koji su u ICU i na mehaničkoj ventilaciji proveli u proseku 4,7 dana.

Od ukupno 56 pacijenata na mehaničkoj ventilaciji koji su imali patohistološki potvrđen ARDS, kod njih 19 (33,92%) vrednosti PEEP kretale su se u rasponu od 6 do 10, kod 15 (26,79%) pacijenata od 11 do 15, kod 17 (30,36%) od 16 do 20, dok je kod 4 pacijenta (7,14%) vrednost PEEP prelazila 20 (najviši PEEP je bio 21). Samo 1 pacijent (3,51%) imao je vrednost PEEP  $\leq$  5 (Grafikon 16).



**Grafikon 16.** Vrednosti PEEP-a kod pacijenata na mehaničkoj ventilaciji sa patohistološkom dijagnozom ARDS-a

#### 5.2.4. MODS i ARDS

Od 56 pacijenata sa patohistološki postavljenom dijagnozom ARDS-a kod 42 pacijenta postavljena je i dijagnoza MODS-a, od toga su kod 26 (61,90%) pacijenata promene u plućnom tkivu bile u eksudativnoj, a kod 16 (38,10%) pacijenata u proliferativnoj fazi (Tabela 7). Od ukupno 11 pacijenata sa kliničkom, ali ne i patohistološki potvrđenom dijagnozom ARDS-a, MODS je dijagnostikovao kod njih 8, tako da nema statistički značajne razlike u razvoju MODS-a između pacijenata sa kliničkom i patohistološkom dijagnozom ARDS-a i pacijenata sa klinički dijagnostikovanim, ali patohistološki nepotvrđenim ARDS-om.

MODS	ARDS	
	Patohistološka dijagnoza Ne	Patohistološka dijagnoza Da
<i>Nema</i>	3 (27,27%)	14 (25,00%)
<i>Ima</i>	8 (72,73%)	42 (75,00%)
<i>Ukupno</i>	11 (100%)	56 (100%)

**Tabela 7.** Udruženost MODS-a i ARDS-a

### 5.2.5. Makroskopski nalaz na plućima na autopsiji

Na obdukciji, kod svih 56 pacijenata merene su težina plućnih krila i količina pleuralnog izliva (efuzija je definisana kao količina pleuralne tečnosti veća od 100 ml) i njihove vrednosti date su u Tabeli 8. Iz tabele se vidi da nema statistički značajne razlike između prosečnih vrednosti težine pluća i količine pleuralnog izliva kod pacijenata sa klinički prepoznatim i klinički neprepoznatim, a patohistološki potvrđenim ARDS-om.

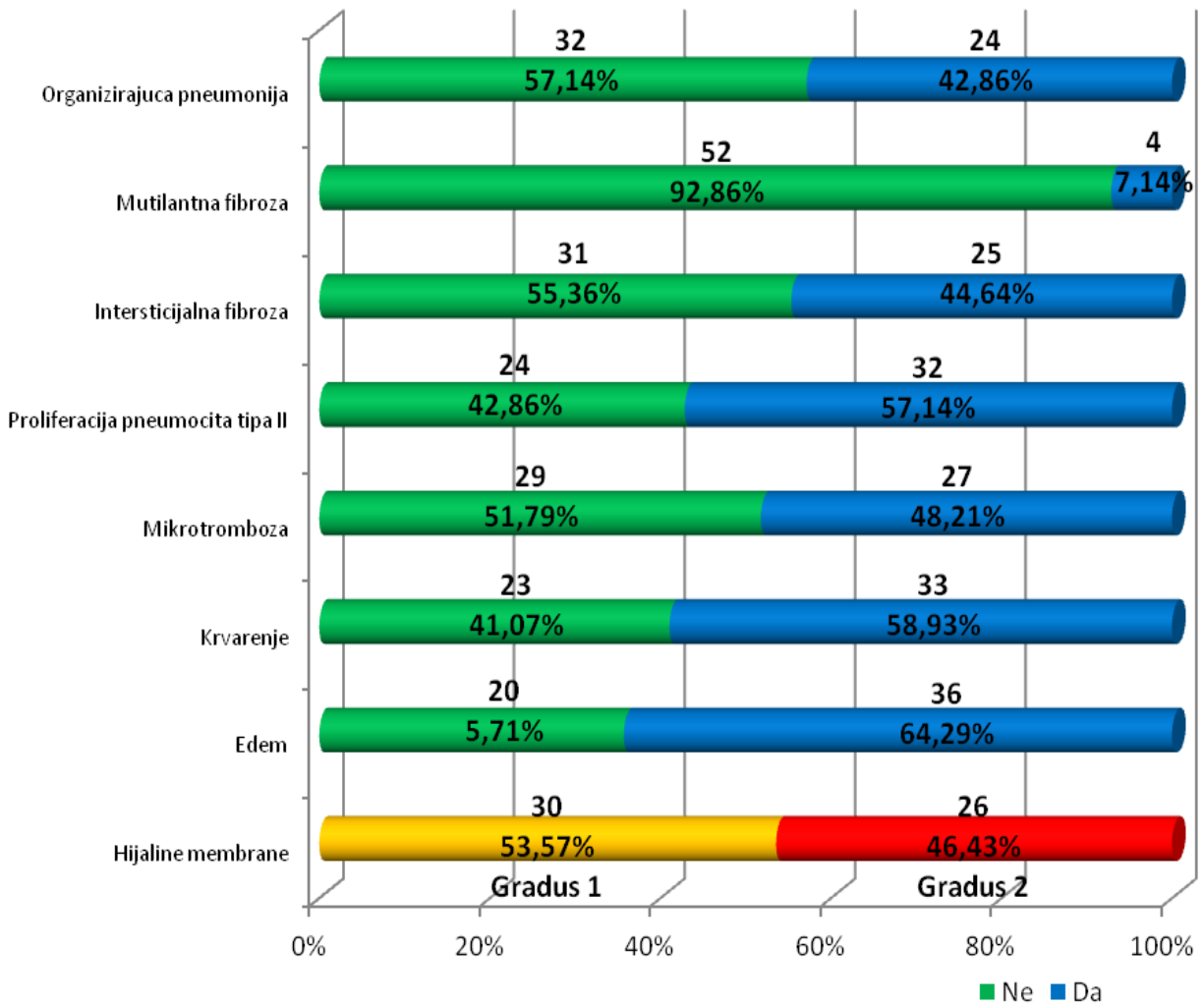
	Klinička dijagnoza		Bez kliničke dijagnoze		<i>t-value</i>	<i>P</i>
	<i>Prosek</i>	<i>Std.Dev.</i>	<i>Prosek</i>	<i>Std.Dev.</i>		
Pleuralni izliv (levo)	471,43	356,86	586,36	942,36	-0,70	0,48
Pleuralni izliv (desno)	403,57	315,92	309,09	170,02	0,96	0,34
Težina pluća levo (gr)	1162,95	396,98	1418,18	396,13	-1,95	0,08
Težina pluća desno (gr)	1339,82	423,62	1350,00	454,07	-0,07	0,94
Težina oba pluća (gr)	2502,76	717,56	2768,18	774,37	-1,10	0,27

**Tabela 8.** Makroskopski nalaz na plućima na obdukciji

### 5.2.6. Patohistološki nalaz na plućima

#### 5.2.6.1. Analiza patohistoloških parametara DAD-a

U grafikonu 17. prikazani su patohistološki parametri DAD-a: gradus hijalinih membrana i prisustvo ili odsustvo edema, krvarenja, mikrotromboze, proliferacije pneumocita tipa II, intersticijalne i mutilantne fibroze i organizirajuće pneumonije kod svih 56 pacijenata sa patohistološki postavljenom dijagnozom ARDS-a.

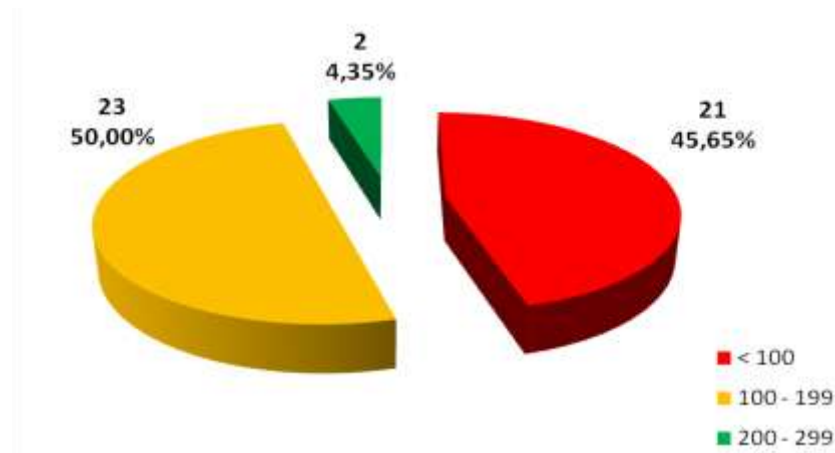


**Grafikon 17.** Patohistološki parametri DAD-a

### 5.2.6.2. Poređenje patohistoloških parametara DAD-a i vrednosti PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> odnosa

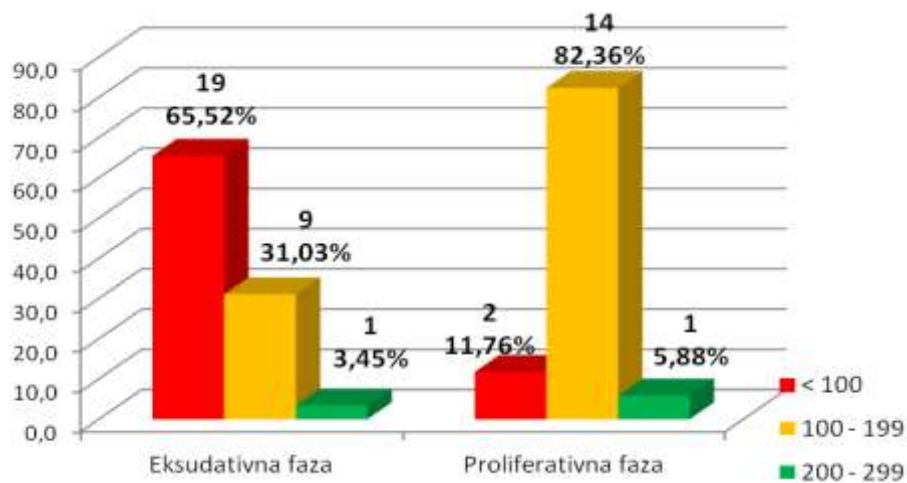
S obzirom da je vrednost PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> najvažniji klinički parametar u postavljanju dijagnoze ARDS-a, od 56 pacijenata sa patohistološkom dijagnozom ovog sindroma njih 46 je imalo i kliničku dijagnozu tj. PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300. Prema vrednostima ovog odnosa koje definišu stepen težine ARDS-a svi pacijenti su podeljeni na tri grupe: prva grupa/težak ARDS- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>

< 100 (n=21), druga grupa/srednje težak ARDS-  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$  (n=23) i treća grupa/blagi ARDS-  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$  (n=2) (Grafikon 18).



**Grafikon 18.** Vrednosti  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  odnosa kod pacijenata sa kliničkom i patohistološkom dijagnozom ARDS-a

Vrednosti  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  u svakoj od faza DAD-a prikazane su u grafikonu 19. Pacijenti sa nalazom eksudativne faze (faze 1) DAD-a u plućnom tkivu su u najvećem procentu imali klinički težak ARDS, dok su se pacijenti sa nalazom proliferativne faze (faze 2) sindroma češće manifestovali pod kliničkom slikom srednje teškog ARDS-a. Kako je ovde  $p=0,00186 < 0,05$ , postoji statistička povezanost između vrednosti  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  i faza ARDSa (Cramér's V koeficijent povezanosti između kategorijalnih promenljivih iznosi 0,53 što ukazuje na jaku povezanost).



**Grafikon 19.** Vrednosti  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  odnosa u fazi 1 i fazi 2 DAD-a



U tabeli 9. prikazani su patohistološki parametri za svaku od ovih grupa. Kod pacijenata sa teškim ARDS-om češće su bili prisutni patohistološki parametri akutne faze ARDS-a tj. eksudativne faze DAD-a: hijaline membrane gradusa 2 i edem. Sa druge strane, kod pacijenata sa srednje teškom formom ovog sindroma u plućnom tkivu su češće notirani hijaline membrane gradusa 1 i patohistološki parametri proliferativne faze DAD-a: proliferacija pneumocita tipa II, intersticijalna i mutilantna fibroza i organizirajuća pneumonija. Cramér's V koeficijent koji meri povezanosti između kategorijalnih promenljivih pokazao je jaku povezanost za sledeće parametre: hijaline membrane i intersticijalnu fibrozu, a umerenu povezanost za edem, proliferaciju pneumocita tipa II, organizirajuću pneumoniju i mutilantnu fibrozu.

Patohistološki parametri DAD-a		PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>						Ukupno (n=46)	p	Cramér's V
		< 100		< 200		< 300				
		n	%	n	%	n	%			
Hijaline membrane	<i>Gr. 1</i>	1	4,55	19	86,36	2	9,09	22	0,00000*	0,79
	<i>Gr. 2</i>	20	83,33	4	16,67	0	0,00	24		
Edem	<i>Da</i>	19	61,29	11	35,48	1	3,23	31	0,00921*	0,45
	<i>Ne</i>	2	13,33	12	80,00	1	6,67	15		
Krvarenje	<i>Da</i>	14	53,85	12	46,15	0	0,00	26	0,16070	-
	<i>Ne</i>	7	35,00	11	55,00	2	10,00	20		
Mikrotromboza	<i>Da</i>	12	50,00	11	45,83	1	4,17	24	0,82456	-
	<i>Ne</i>	9	40,91	12	54,54	1	4,55	22		
Proliferacija pneumocita tipa II	<i>Da</i>	8	28,57	19	67,86	1	3,57	28	0,00987*	0,45
	<i>Ne</i>	13	72,22	4	22,22	1	5,56	18		
Intersticijalna fibroza	<i>Da</i>	3	15,00	16	80,00	1	5,00	20	0,00107*	0,55
	<i>Ne</i>	18	69,23	7	26,92	1	3,85	26		
Mutilantna fibroza	<i>Da</i>	0	0,00	3	75,00	1	25,00	4	0,03263*	0,38
	<i>Ne</i>	21	50,00	20	47,62	1	2,38	42		
Organizirajuća pneumonija	<i>Da</i>	6	27,27	15	68,18	1	4,55	22	0,05203*	0,36
	<i>Ne</i>	15	62,50	8	33,33	1	4,17	24		
<b>Ukupno</b>		<b>21</b>		<b>23</b>		<b>2</b>		<b>46</b>		

**Tabela 9.** Analiza patohistoloških parametara u odnosu na vrednosti odnosa PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>

### **5.2.6.3. Poređenje patohistoloških parametara DAD-a i vrednosti MAP**

Kod svih 56 pacijenata sa patohistološkom dijagnozom ARDS-a notirane su vrednosti MAP-a 12h pre smrtnog ishoda. Za graničnu vrednost MAP uzeta je vrednost od 60 mm Hg i svi pacijenti podeljeni su u dve grupe: prva grupa sa vrednošću MAP < ili = 60 (n=13) i druga grupa sa vrednošću MAP > 60 (n=43) i njihovim poređenjem došlo se do zaključka da ne postoje statistički značajne razlike u prisustvu patohistoloških parametara između ovih grupa, odnosno da stepen promena u plućnom tkivu ne utiče na vrednost MAP.

### **5.2.6.4. Poređenje patohistoloških parametara DAD-a i vrednosti PEEP**

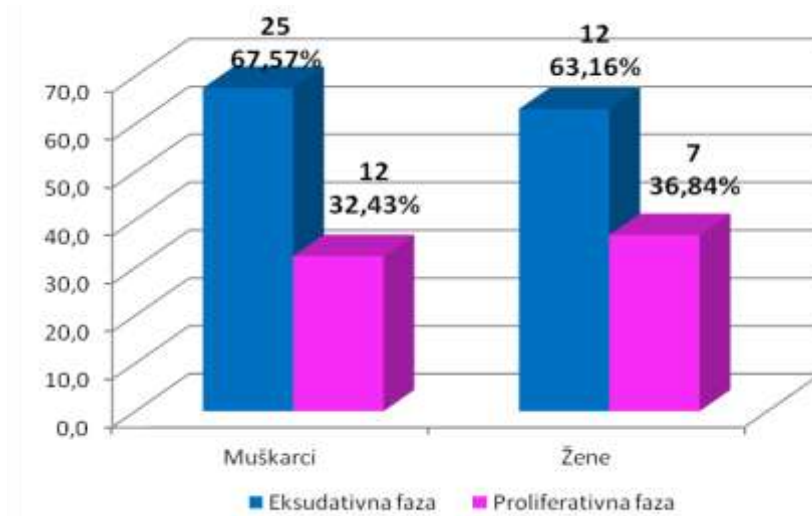
Kod svih 56 pacijenata sa patohistološkom dijagnozom ARDS-a notirane su vrednosti PEEP-a 12h pre smrtnog ishoda. Vrednosti PEEP-a su podeljene na 5 grupa: 1-5 (n=1), 6-10 (n=19), 11-15 (n=15), 16-20 (n=17) i 20-25 (n=4) i njihovim poređenjem došlo se do zaključka da ne postoje statistički značajne razlike u prisustvu patohistoloških parametara između ovih grupa, odnosno da stepen promena u plućnom tkivu ne utiče na vrednost PEEP.

### **5.2.7. Faze difuznog alveolarnog oštećenja**

Od 56 pacijenata, 37 imalo je difuzno alveolarno oštećenje u eksudativnoj fazi, a njih 19 u proliferativnoj.

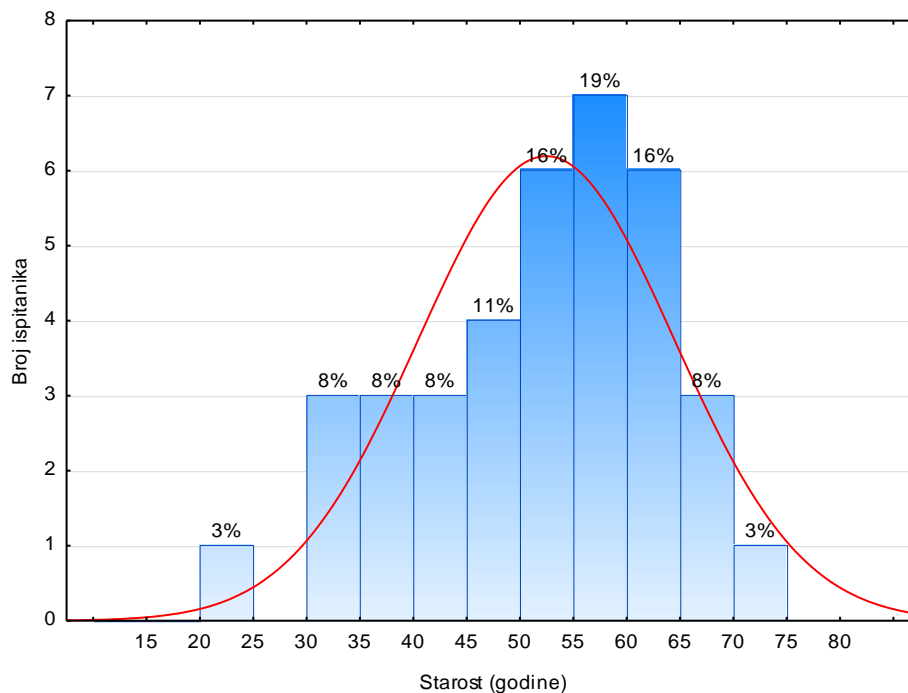
#### **5.2.7.1. Analiza demografskih podataka, štetnih navika pacijenata i prisutnih komorbiditeta**

Od ukupno 37 pacijenata sa eksudativnom fazom DAD-a bilo je 25 (67,57%) muškaraca i 12 (32,43%) žena, dok je od 19 pacijenata sa proliferativnom fazom DAD-a bilo 12 (63,16%) muškaraca i 7 (36,84%) žena (Grafikon 20).

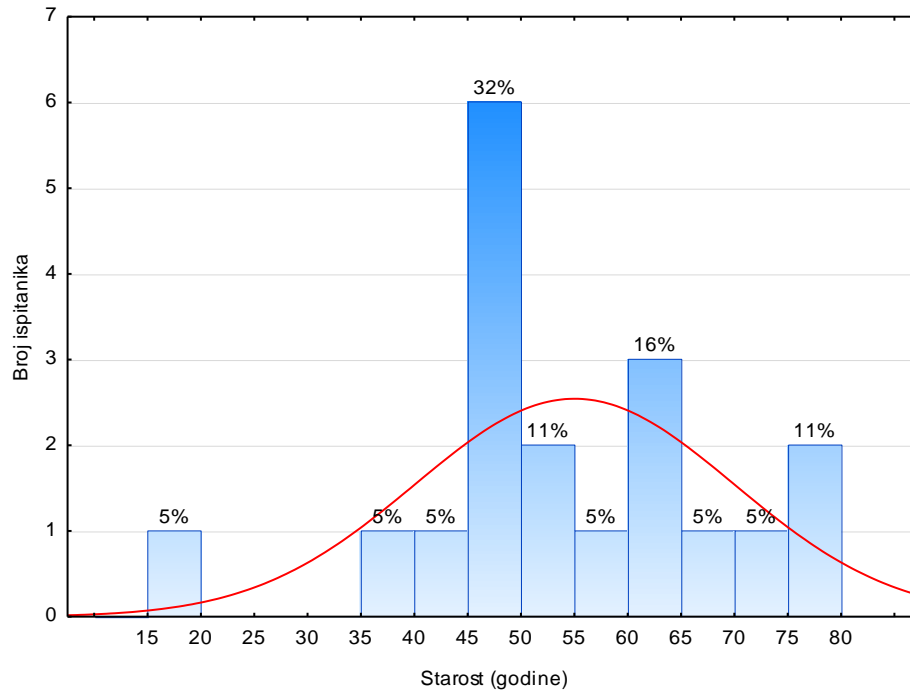


**Grafikon 20.** Polna struktura pacijenata u odnosu na fazu DAD-a

Prosečna starost pacijenata sa difuznim alveolarnim oštećenjem u eksudativnoj fazi bila je 52,24 godine (SD 11,91), a kod pacijenata u proliferativnoj fazi 54,79 (SD 14,90) godina (Grafikoni 21a i 21b).

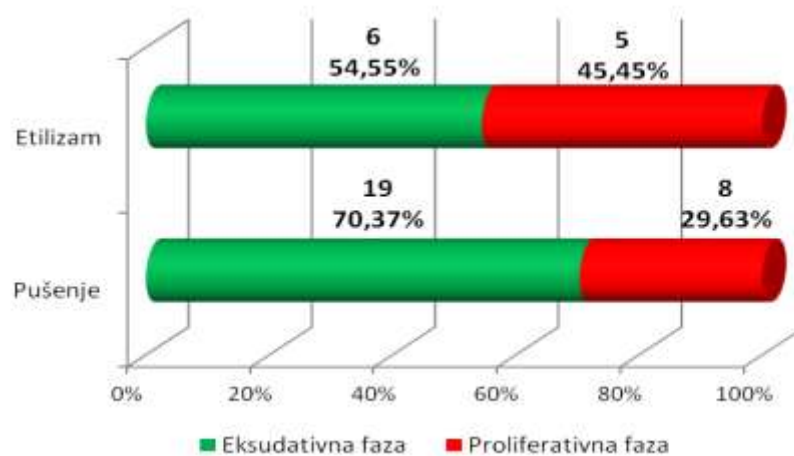


**Grafikon 21a.** Starosna struktura ispitanika u eksudativnoj fazi DAD-a



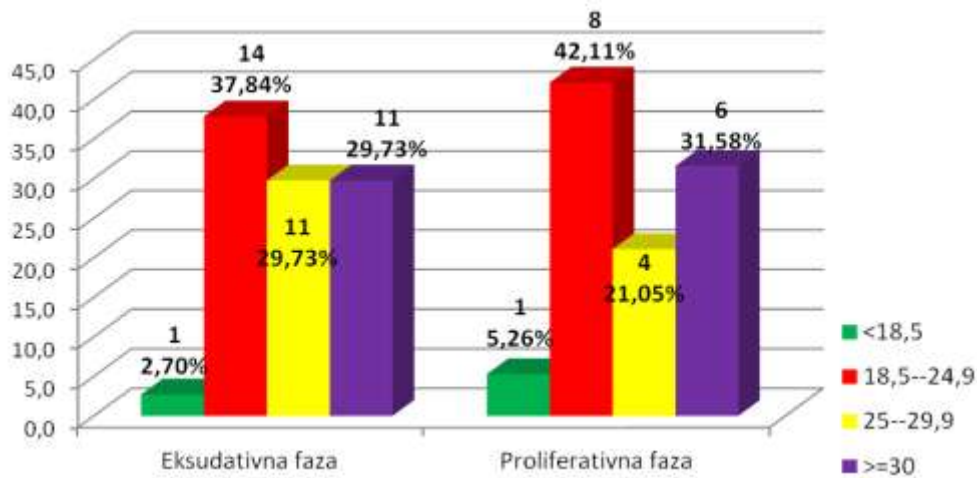
**Grafikon 21b.** Starosna struktura ispitanika u proliferativnoj fazi DAD-a

U odnosu na prisustvo štetnih navika, 19 (70,37%) pacijenata kod kojih je DAD bio u eksudativnoj fazi i 8 (29,63%) pacijenata kod kojih je DAD bio u proliferativnoj fazi bili su pušači. Od 11 pacijenata sa patohistološki dokazanim ARDS-om koji su anamnezi naveli hroničnu upotrebu alkohola, njih 6 (54,55%) je imalo eksudativnu, a 5 (45,45%) proliferativnu fazu DAD-a (Grafikon 22).



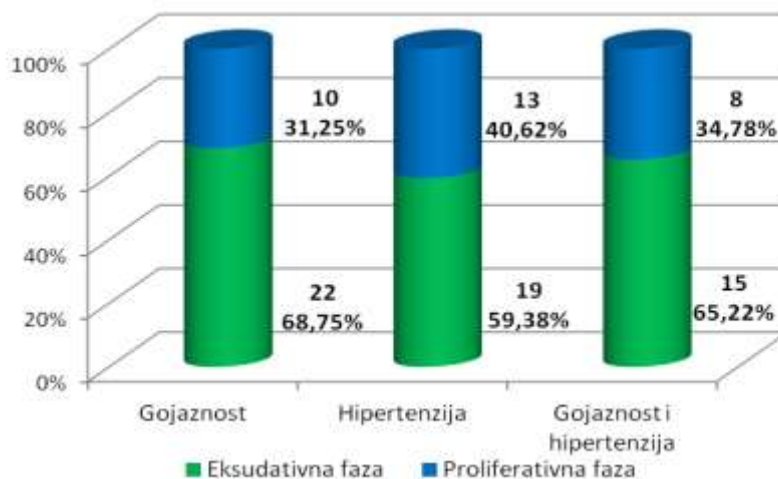
**Grafikon 22.** Štetne navike ispitanika: pušenje i etilizam u odnosu na fazu DAD-a

Prosečan BMI kod pacijenata u fazi 1 ARDS-a bio je 27,70 (SD 5,46), a u fazi 2 26,21 (SD 6,63). BMI preko 25 imalo je 32 pacijenta, od čega 22 pacijenta u fazi 1, a 10 pacijenata u fazi 2 (Grafikon 23).



**Grafikon 23.** BMI kategorije u odnosu na fazu DAD-a

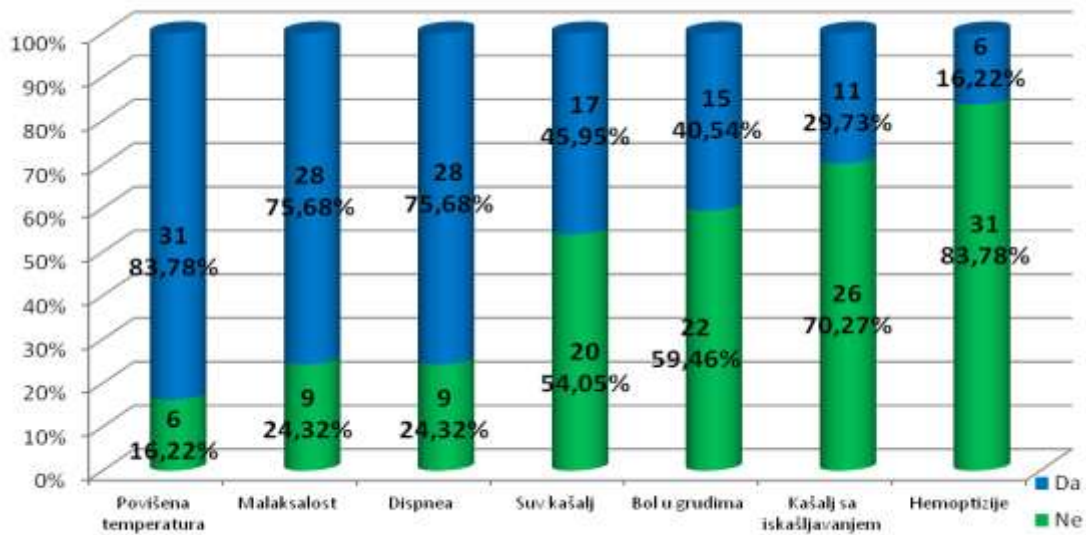
Od ukupno 32 pacijenta sa patohistološki potvrđenim ARDS-om koji su naveli u anamnezi da se leče od hipertenzije, kod njih 19 (59,38%) promene u plućima bile su u eksudativnoj, a kod 13 (40,62%) pacijenata u proliferativnoj fazi difuznog alveolarnog oštećenja. Kombinaciju komorbiditeta (gojaznost i hipertenziju) imala su 23 pacijenta i to 15 pacijenata u fazi 1 i 8 pacijenata u fazi 2 (Grafikon 24).



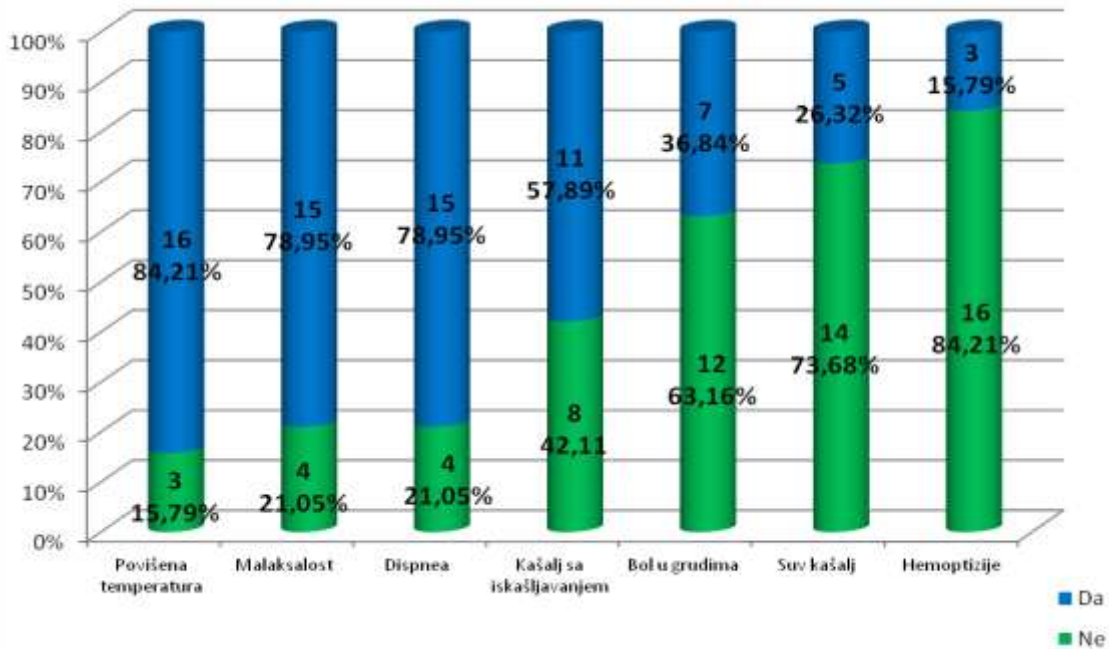
**Grafikon 24.** Analizirani komorbiditeti u odnosu na fazu DAD-a

### 5.2.7.2. Klinički simptomi

U grafikonima 25a. i 25b. prikazani su klinički simptomi pacijenata sa fazom 1 i fazom 2 DAD-a. Analizom dobijenih podataka nije nađena statistički značajna razlika između ovih grupa.



**Grafikon 25a.** Klinički simptomi kod pacijenata sa fazom 1 DAD-a



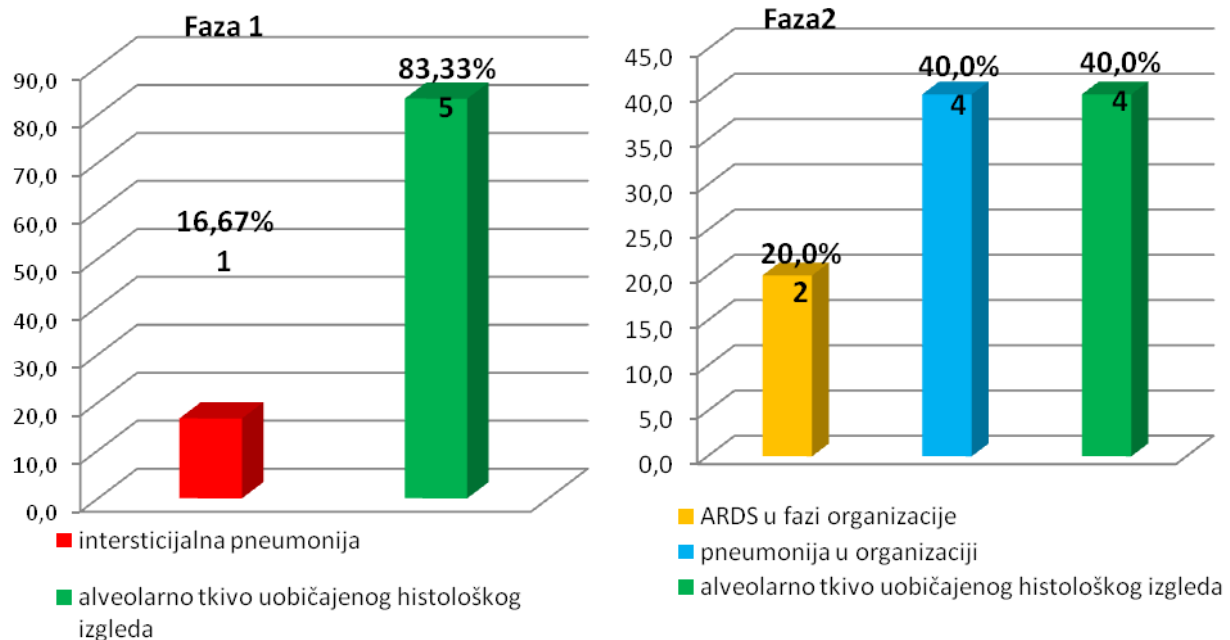
**Grafikon 25b.** Klinički simptomi kod pacijenata sa fazom 2 DAD-a

### 5.2.7.3. Bronhoskopska ispitivanja

Od 56 pacijenata sa patohistološki dijagnostikovanim ARDS-om tokom perioda hospitalizacije kod 6 pacijenata u fazi 1 i kod 10 pacijenata u fazi 2 sprovedeno je bronhoskopsko ispitivanje sa uzimanjem uzoraka za patohistološku analizu.

Kod 5 pacijenata u fazi 1 patohistološki nalaz je odgovarao alveolarnom tkivu uobičajenog histološkog izgleda, dok je kod jednog pacijenta postavljena dijagnoza intersticijalne pneumonije. Patohistološki nalaz koji je odgovarao intersticijalnoj pneumoniji podrazumevao je prisustvo proširenih alveolarnih septi sa umnoženim hipocelularnim vezivnim tkivom prožetim oskudnim inflamatornim infiltratom limfocita i plazma ćelija, kao i prisustvo hiperplastičnih i hipertrofičnih alveolarnih epitelnih ćelija koje oblažu opisanu zadebljale alveolarne septe, bez prisustva sadržaja u alveolama.

Kod dva pacijenta kod kojih je DAD bio u fazi 2 postavljena je dijagnoza ARDS-a u fazi organizacije, a kod 4 pacijenta dijagnoza pneumonije u organizaciji. Kod preostala 4 pacijenta nalaz je odgovarao alveolarnom tkivu uobičajenog histološkog izgleda (Grafikoni 26a i 26b).



**Grafikoni 26a i 26b.** Bronhoskopski nalaz u fazi 1 i fazi 2 DAD-a

#### **5.2.7.4. Dužina boravka u ICU, dužina mehaničke ventilacije i vrednosti kliničkih parametara 12h pre smrtnog ishoda**

Prosečne vrednosti dužine boravka u ICU, dužine mehaničke ventilacije i trajanja tegoba, kao i vrednosti kliničkih parametara 12 pre smrtnog ishoda kod pacijenata u eksudativnoj i proliferativnoj fazi DAD-a prikazane su u Tabeli 10.

Statistički značajna razlika na nivou 0,07 postoji između trajanja tegoba u fazi 1 i fazi 2, odnosno pacijenti sa promenama u plućima u proliferativnoj fazi DAD žalili su se na vremenski duže postojanje tegoba u odnosu na pacijente u eksudativnoj fazi.

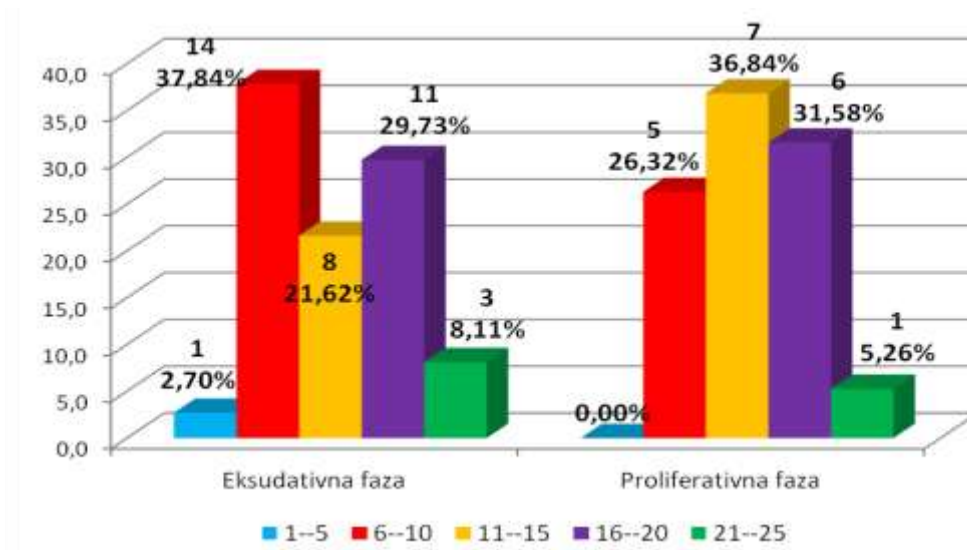
Analizom preostalih promenljivih, nisu nađene statistički značajne razlike između vrednosti ovih promenljivih u fazi 1 i fazi 2 ARDS-a.

	<b>ARDS Faza 1</b>	<b>ARDS Faza 2</b>	<b>t-value</b>	<b>p</b>	<b>Stand. Dev. ARDS Faza 1</b>	<b>Stand. Dev. ARDS Faza 2</b>
Dužina boravka u ICU (dani)	10,37	13,00	0,93	0,35	11,03	7,09
Dužina mehanicke ventilacije (dani)	10,21	12,73	0,93	0,35	10,75	6,69
Trajanje tegoba (dani)	6,91	9,36	1,86	0,07	4,27	5,36
Telesna temperatura	37,76	37,46	-0,66	0,51	1,70	1,42
Sistolni pritisak	98,16	108,97	1,57	0,12	24,94	22,64
Dijastolni pritisak	54,27	57,21	0,79	0,42	14,41	9,95
MAP	68,37	73,73	1,19	0,23	16,93	13,58
Frekvencija	115,67	116,68	0,17	0,85	21,24	17,52
PEEP	13,83	14,15	0,24	0,81	4,72	4,66
FiO2 (%)	86,13	88,26	0,44	0,65	17,47	15,26

**Tabela 10.** Prosečne vrednosti dužine boravka u ICU, dužine mehaničke ventilacije i kliničkih parametara 12h pre smrtnog ishoda između dve faze difuznog alveolarnog oštećenja



Vrednosti PEEP kod pacijenata u fazi 1 i fazi 2 prikazane su u grafikonu 27. Analizom dobijenih rezultata, nisu nađene statistički značajne razlike između vrednosti PEEP u fazi 1 i fazi 2 ARDS-a.



**Grafikon 27.** Vrednosti PEEP u fazi 1 i fazi 2 DAD-a

### 5.2.7.5. Makroskopski nalaz na plućima na autopsiji

Na obdukciji, kod svih 56 pacijenata merene su težina plućnih krila i količina pleuralnog izliva (efuzija je definisana kao količina pleuralne tečnosti veća od 100 ml) i njihove vrednosti date su u Tabeli 11.

	ARDS Faza 1	ARDS Faza 2	t-value	p	Stand. Dev. ARDS Faza 1	Stand. Dev. ARDS Faza 2
Pleuralni izliv (levo)	410,81	589,47	1,81	0,07	300,49	431,59
Pleuralni izliv (desno)	397,29	415,78	0,20	0,83	338,90	273,88
Težina pluća levo (gr)	1159,05	1170,52	0,10	0,91	424,11	348,87
Težina pluća desno (gr)	1306,75	1404,21	0,81	0,42	407,75	457,37
Težina oba pluća (gr)	2465,81	2574,73	0,53	0,59	732,20	701,98

**Tabela 11.** Makroskopski nalaz na plućima u fazi 1 i fazi 2 DAD-a

#### **5.2.7.6. Analiza histoloških parametara u eksudativnoj i proliferativnoj fazi difuznog alveolarnog oštećenja**

U tabeli 12. prikazani su patohistološki parametri DAD-a.

Hijaline membrane, edem i krvarenje izdvojili su se kao najvažnija obeležja eksudativne faze ARDS-a. Hijaline membrane gradusa 1 i 2, kao i edem bili su zastupljeniji u akutnoj fazi DAD-a ( $p < 0,05$ ), dok je krvarenje statistički značajno češće u ovoj fazi, ali na nivou značajnosti od 0,07.

U pogledu mikrotromboze nije nađena statistički značajna razlika između dve faze DAD-a, s obzirom da su trombi u malim krvnim sudovima čest nalaz u obe faze (sveži ili u fazi organizacije).

Kao najvažnija obeležja proliferativne faze ARDS-a izdvojili su se: proliferacija pneumocita tipa II, intersticijalna i mutilantna fibroza i organizirajuća pneumonija ( $p < 0,05$ ).

Organizirajuća pneumonija sa stvaranjem pupoljaka miksomatoznog vezivnog tkiva unutar alveolarnih prostora tzv. Masson-ovih telašaca čest je nalaz u ARDS-u, ali i u svakoj pneumoniji u fazi izlečenja u kojoj dolazi do organizovanja intraalveolarnog eksudata. Diferencijalno dijagnostički od pomoći može biti nalaz hijalinih membrana koje, kada su prisutne, jasno ukazuju na to da se radi o difuznom alveolarnom oštećenju. U slučaju da ove membrane nisu prisutne, najadekvatnije bi bilo ipak postaviti dijagnozu pneumonije u fazi organizacije.

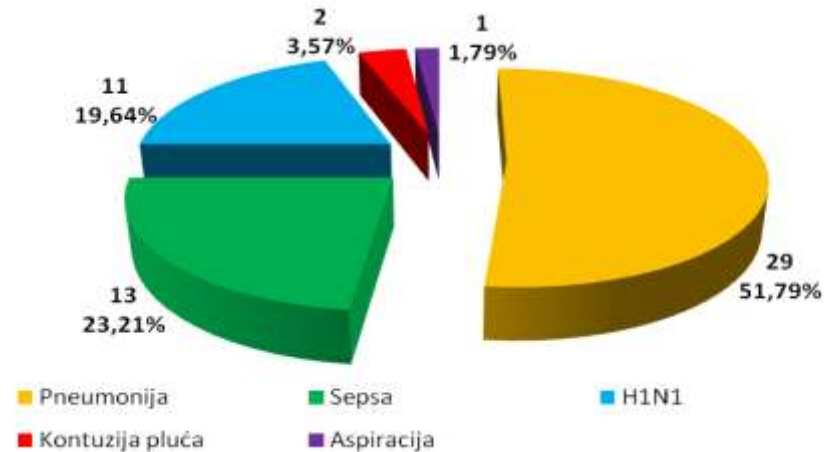
Phi koeficijent koji meri povezanosti između kategorijalnih promenljivih pokazao je jaku povezanost za sledeće parametre: edem, proliferaciju pneumocita tipa II, intersticijalnu fibrozu i organizirajuću pneumoniju, umerenu povezanost za mutilantnu fibrozu, a slabu povezanost za hijaline membrane i krvarenje.

Patohistološki parametri DAD-a		Faza ARDS-a				Ukupno	p	Phi
		Faza 1		Faza 2				
		n	%	n	%			
Hijaline membrane	<i>Gradus 1</i>	16	53,33	14	46,67	30	p=0,03057*	0,29
	<i>Gradus 2</i>	21	80,77	5	19,23	26		
Edem	<i>Da</i>	31	86,11	5	13,89	36	p=0,00002*	0,57
	<i>Ne</i>	6	30,00	14	70,00	20		
Krvarenje	<i>Da</i>	25	75,76	8	24,24	33	p=0,06669	0,25
	<i>Ne</i>	12	52,17	11	47,83	23		
Mikrotromboza	<i>Da</i>	20	74,07	7	25,93	27	p=0,22229	-
	<i>Ne</i>	17	58,62	12	41,38	29		
Proliferacija pneumocita tipa II	<i>Da</i>	13	40,63	19	59,38	32	p=0,00000*	0,62
	<i>Ne</i>	24	100,00	0	0,00	24		
Intersticijalna fibroza	<i>Da</i>	8	32,00	17	68,00	25	p=0,00000*	0,65
	<i>Ne</i>	29	93,55	2	6,45	31		
Mutilantna fibroza	<i>Da</i>	0	0,00	4	100,00	4	p=0,00378*	0,38
	<i>Ne</i>	37	71,15	15	28,85	52		
Organizirajuća pneumonija	<i>Da</i>	5	20,83	19	79,17	24	p=0,00000*	0,83
	<i>Ne</i>	32	100,00	0	0,00	32		
<b>Ukupno</b>		<b>37</b>		<b>19</b>		<b>56</b>		

**Tabela 12.** Prikaz patohistoloških parametara u odnosu na fazu DAD-a

### 5.2.8. Uzroci nastanka ARDS-a

U više od polovine pacijenata, kod njih 29 (51,79%) uzrok nastanka ARDS-a bila je pneumonija. Kod 13 (23,21%) pacijenata kao uzrok ARDS-a naznačena je sepsa, kod 11 (19,64%) pacijenata virus influence H1N1, dok je kontuzija pluća dovela do nastanka ovog sindroma kod 2 (3,57%) pacijenta. Samo kod jednog pacijenta (1,79%) aspiracija je bila uzrok ARDS-a (Grafikon 28).



**Grafikon 28.** Uzroci nastanka ARDS-a

### 5.2.8.1. Analiza patohistoloških parametara u odnosu na uzrok nastanka ARDS-a

U tabeli 13. prikazano je prisustvo patohistoloških parametara DAD-a u plućnom tkivu nastalog kao posledica različitih etioloških faktora. Jedino je kod ARDS-a nastalog zbog virusa influence H1N1 u svih 11 pacijenata (100% slučajeva) u plućima nađeno teško oštećenje parenhima pluća sa edemom i krvarenjem, kao i fokalnim prisustvom nekrotizirajućeg bronhitisa i traheobronhitisa, dok su se ostala patohistološka obeležja javljala sa različitom učestalošću u zavisnosti od faze DAD-a. Npr. kod ARDS-a nastalog nakon kontuzije pluća u plućnom tkivu notirano je samo prisustvo hijalinih membrana i edema što ukazuje na akutnost promena u plućima.

Patohistološki parametri DAD-a	Uzrok nastanka ARDS-a				
	<i>Pneumonija</i>	<i>Sepsa</i>	<i>H1N1 virus influence</i>	<i>Kontuzija pluća</i>	<i>Aspiracija</i>
Hijaline membrane gr. 1	15	8	5	1	1
Hijaline membrane gr. 2	14	5	6	1	0
Edem	15	8	11	2	0
Krvarenje	17	4	11	0	1
Mikrotromboza	13	7	7	0	0
Proliferacija pneumocita tipa II	17	7	7	0	1
Intersticijalna fibroza	13	7	4	0	1
Mutilantna fibroza	2	2	0	0	0
Organizirajuća pneumonija	13	7	3	0	1

**Tabela 13.** Prisustvo patohistoloških parametara DAD-a u ARDS-u nastalom delovanjem različitih etioloških faktora

### 5.2.8.2. Analiza kliničkih parametara u odnosu na uzrok nastanka ARDS-a

U tabeli 14. prikazane su vrednosti kliničkih parametara (odnos PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, MAP i PEEP) kod pacijenata sa ARDS-om nastalim kao posledica dejstva različitih etioloških faktora. Odnos PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300 koji definiše blagi ARDS (tzv. ALI po definiciji AECC iz 1994. godine) nađen je samo kod 2 (4,35%) pacijenta kod kojih se ARDS razvio kao posledica sepse. Kod 23 (50%) pacijenta odnos PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ukazivao je na srednje težak, a kod 21 (45,65%) pacijenta na težak ARDS. Hemodinamska nestabilnost (MAP < 60) 12h pre smrtnog ishoda bila je prisutna kod 13 (23,22%) pacijenata.

Klinički parametri	Uzrok nastanka ARDS-a				
	<i>Pneumonija</i>	<i>Sepsa</i>	<i>H1N1 virus influence</i>	<i>Kontuzija pluća</i>	<i>Aspiracija</i>
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 100*	12	3	5	1	0
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 200 (100-199)*	10	6	6	0	1
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300 (200-299)*	0	2	0	0	0
MAP < = 60	8	3	2	0	0
MAP > 60	21	10	9	2	1
PEEP < =5	1	0	0	0	0
PEEP 6-10	10	5	3	1	0
PEEP 11-15	4	4	5	1	1
PEEP 16-20	11	4	2	0	0
PEEP > 20	3	0	1	0	0

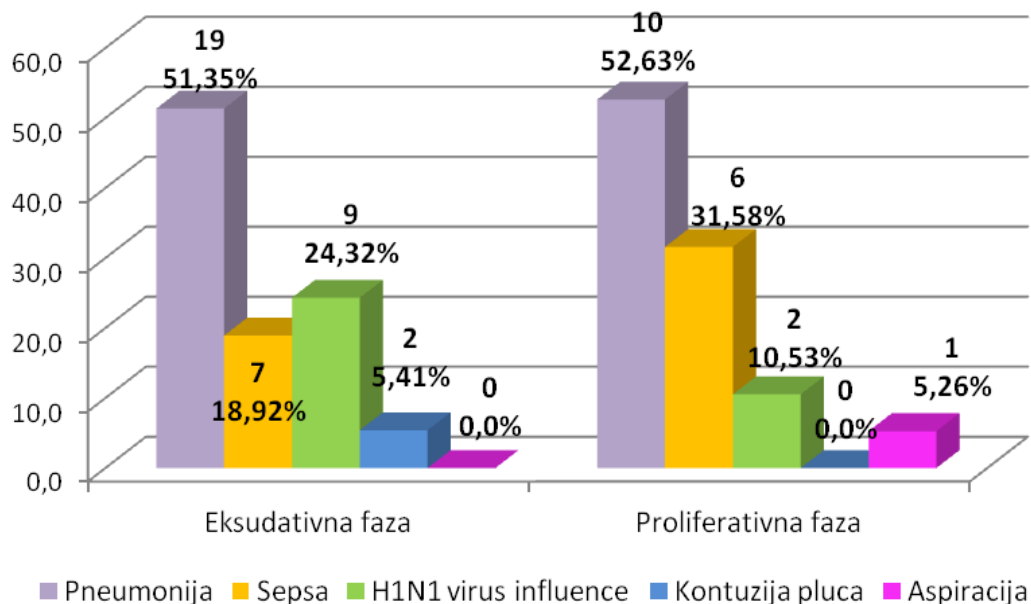
\* Samo pacijenti sa patohistološki i klinički dijagnostikovanim ARDS-om (n=46).

**Tabela 14.** Vrednosti kliničkih parametara u ARDS-u nastalom delovanjem različitih etioloških faktora

### 5.2.8.3. Faze difuznog alveolarnog oštećenja i uzrok nastanka ARDS-a

Kod pacijenata kod kojih su promene u plućima bile u eksudativnoj fazi DAD-a, uzroci nastanka ARDS-a bili su: pneumonija (51,35%), virus influence H1N1 (24,32%), sepsa (18,92%) i kontuzija pluća (5,41%), a kod pacijenata kod kojih su promene bile u proliferativnoj fazi: pneumonija (52,63%), sepsa (31,58%), virus influence H1N1 (10,53%) i aspiracija (5,26%)

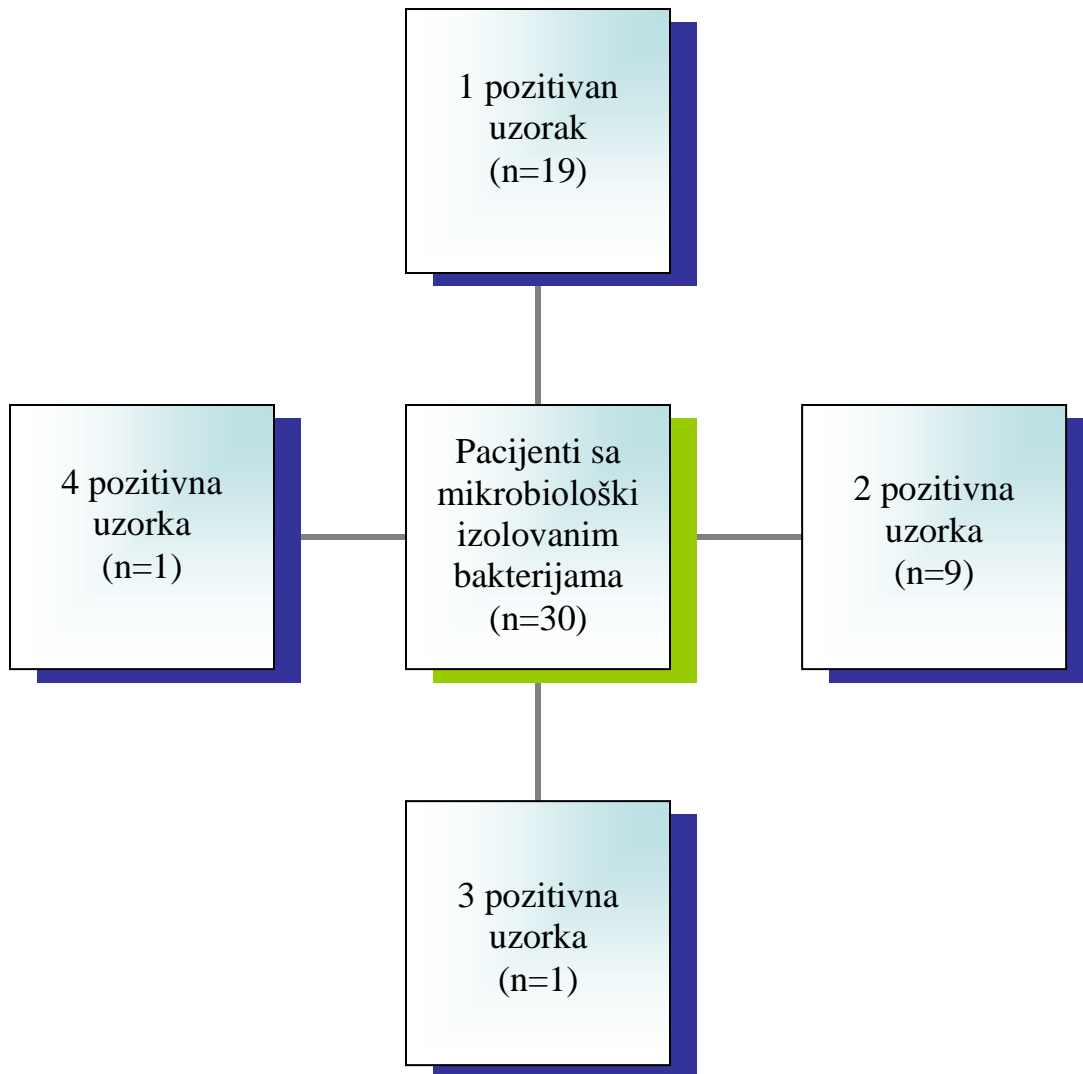
(Grafikon 29). Analizom dobijenih rezultata, nije nađena statistički značajna razlika u pogledu etiologije ARDS-a između ove dve grupe.



**Grafikon 29.** Analiza uzroka nastanka ARDS-a u odnosu na fazu DAD-a

### 5.2.9. Mikrobiološke analize

Od 56 pacijenata sa patohistološki dokazanim ARDS-om, kod 26 (46,43%) pacijenata za života uzeti uzorci za mikrobiološku analizu bili su negativni. Kod preostalih 30 (53,57%) pacijenata, 50 uzoraka bilo je mikrobiološki pozitivno na prisustvo bakterija i kod njih 19 bakterije su nađene samo u jednom uzorku, kod 9 pacijenata u dva, a kod po jednog pacijenta u tri i u sva četiri analizirana uzorka (Grafikon 30).



**Grafikon 30.** Uzorci mikrobiološki analizirani na prisustvo bakterija.

Nalaz hemokulture bio je pozitivan kod 21 (37,5%) pacijenta, uzorci trahealnog aspirata bili su mikrobiološki pozitivni kod njih 19 (33,93%), kod 8 (14,28%) pacijenata u BAL-u su detektovane bakterije, dok je urinokultura bila pozitivna samo kod 2 (3,57%) pacijenta. Najčešće su izolovani *Acinetobacter* (21 uzorak) i meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus* (engl. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus- MRSA*) (10 uzoraka), nešto ređe *P. aeruginosa* (8 uzoraka) i *Enterococcus* (5 uzoraka), a najređe *Candida* i *P. mirabilis* (po 3 uzorka) (Tabela 15).

<b>Vrsta bakterija</b>	<b>Hemokultura</b>	<b>Trahealni aspirat</b>	<b>BAL</b>	<b>Urinokultura</b>	<b>Ukupno</b>
<i>Acinetobacter</i>	7	10	4	0	<b>21</b>
<i>MRSA</i>	6	3	1	0	<b>10</b>
<i>P. aeruginosa</i>	3	4	1	0	<b>8</b>
<i>Enterococcus</i>	4	1	0	0	<b>5</b>
<i>Candida</i>	0	1	1	1	<b>3</b>
<i>Proteus mirabilis</i>	1	0	1	1	<b>3</b>
<b>Ukupno uzoraka</b>	<b>21</b>	<b>19</b>	<b>8</b>	<b>2</b>	<b>50</b>

**Tabela 15.** Broj uzoraka u kojima su izolovane bakterije kod pacijenata sa patohistološki potvrđenom dijagnozom ARDS-a

### **5.3. Komparacija kliničke i patohistološke dijagnoze ARDS-a**

S obzirom da je patohistološka dijagnoza poslednja stepenica u dijagnostičkom algoritmu ARDS-a, jedan od ciljeva ovog istraživanja bio je i da ispitamo pouzdanost kliničke dijagnoze ovog sindroma.

Senzitivnost kliničke dijagnoze ARDS-a iznosila je 82% (oni pacijenti koji imaju kliničku dijagnozu i patohistološku potvrdu postojanja ARDS-a).

Specifičnost nije bilo moguće ispitati, jer su u istraživanje bili uključeni samo pacijenti sa dijagnozom ARDS-a, bila ona klinička ili patohistološka.

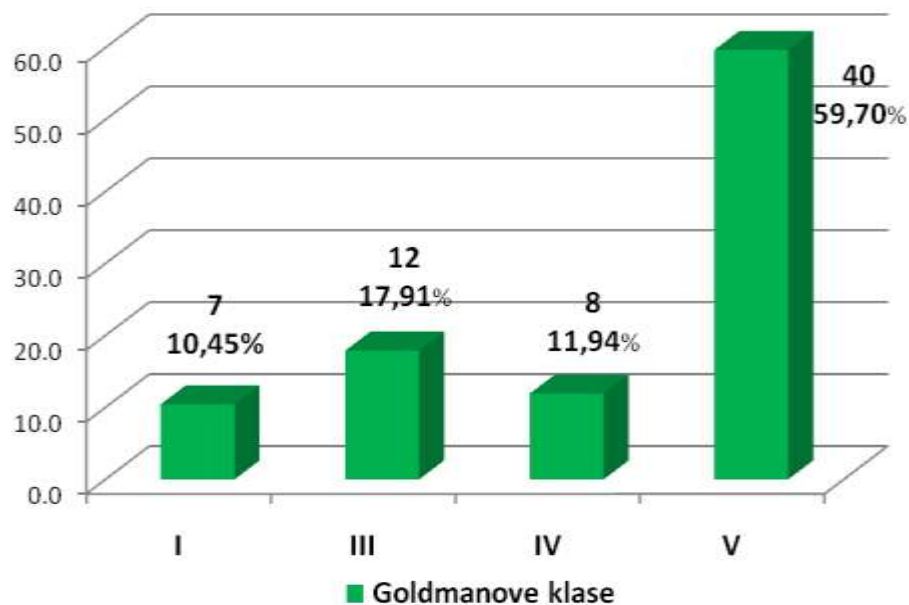
11 pacijenata imalo je lažno pozitivan nalaz (oni koji imaju kliničku dijagnozu ARDS-a, ali koja nije i patohistološki potvrđena), a 10 pacijenata je imalo lažno negativan nalaz (oni kod kojih patohistološki dokazan ARDS nije bio klinički prepoznat). Pozitivna prediktivna vrednost iznosi 80%.

Tačnost kliničke dijagnoze ARDS-a iznosi 0,68, odnosno 68% ukupnog broja ispitanika su tačno dijagnostikovani kao pozitivni ili kao negativni.



#### 5.4. Goldman klasifikacija

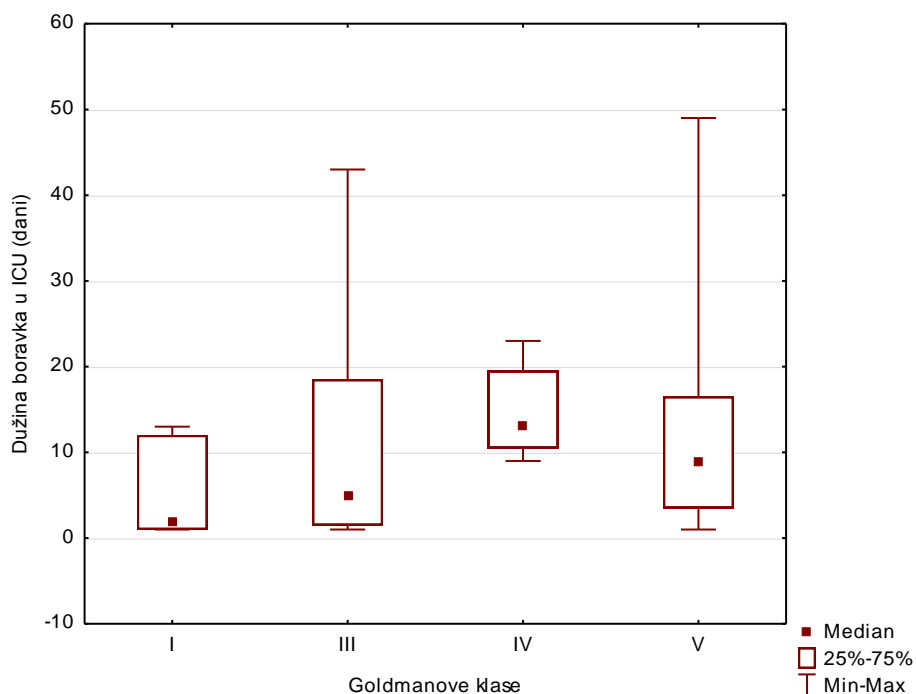
Kod svih pacijenata uključenih u istraživanje upoređivane su kliničke dijagnoze sa obdukcionim nalazom. Za klasifikaciju autopsijskih dijagnoza korišćena je *Goldman-ova klasifikacija* prema kojoj postoji pet klasa neslaganja između kliničkih i autopsijskih dijagnoza. Klasa I bila je prisutna kod 7 (10,45%) obdukovanih pacijenata, klasa III kod 12 (17,91%), a klasa IV kod 8 (11,94%) pacijenata. Klasa V bila je prisutna kod najvećeg broja pacijenata tj. kod njih 40 (59,70%). Klasu II neslaganja nismo našli kod naših ispitanika (Grafikon 31).



**Grafikon 31.** Goldmanove klase

Dužina boravka u ICU za različite vrednosti Goldman-ove klasifikacije ima asimetričnu raspodelu, zbog čega se za poređenje između Goldmanovih klasa koristi neparametarski, Kruskal Valisov test prema kojem je p-vrednost  $p = 0,0709 > 0,05$ . S obzirom da je ova vrednost granična, može se reći da postoje statistički značajne razlike na nivou značajnosti 0,07. Vrednosti

dužine boravka u ICU za različite vrednosti Goldmanove klasifikacije mogu se prikazati pomoću *box* dijagrama (Grafikon 32). Ovde su kvadratići medijane, i vidi se da su raspodele jako asimetrične.

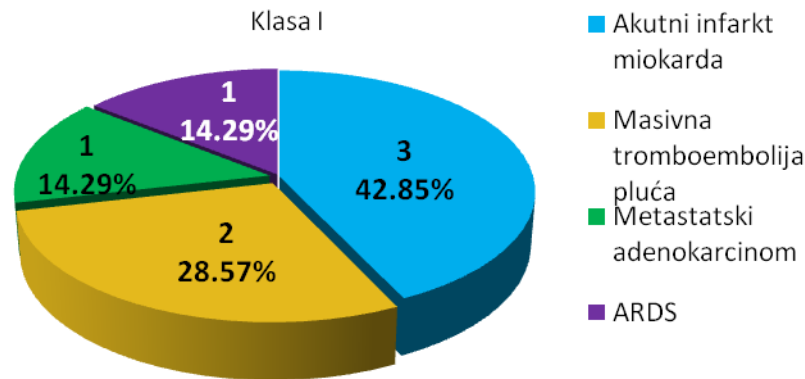


**Grafikon 32.** Vrednosti dužine boravka u ICU za različite vrednosti Goldmanove klasifikacije

Pacijenti sa klasom III (nalaz na autopsiji koji je u vezi sa uzrokom smrti, ali koji nije direktno doveo do smrti) u proseku su ležali 10,50 (SD13,18, medijana 5) dana (najkraće 1, a najduže 43 dana), pacijenti sa klasom IV (nalaz koji nije povezan sa uzrokom smrti) 14,75 (SD5,28, medijana 13) dana (najkraće 9, a najduže 23 dana), a pacijenti sa klasom V (nalaz koji u potpunosti odgovara kliničkim dijagnozama) 11,90 (SD10,56, medijana 9) dana (najkraće 1, a najduže 49 dana). Pacijenti kod kojih je nađena klasa I (nalaz na autopsiji koji bi, da je klinički bio prepoznat, doveo do promene terapije i verovatnog preživljavanja) najkraće su ležali u bolnici u proseku 4,85 (SD5,27) dana (najkraće 1, a najduže 13 dana, medijana 2), što je verovatno posledica neadekvatno postavljene dijagnoze. Statistički značajna razlika u pogledu dužine boravka u ICU postoji između klase I i klase III, IV i V.

U okviru klase I dijagnostikovani su akutni infarkt miokarda, masivna tromboembolija pluća, metastatski adenokarcinom i ARDS, u klasi III pneumonija i ARDS, dok je spektar nađenih patoloških promena u klasi IV obuhvatio: steatozu jetre, koloidnu strumu štitaste žlezde,

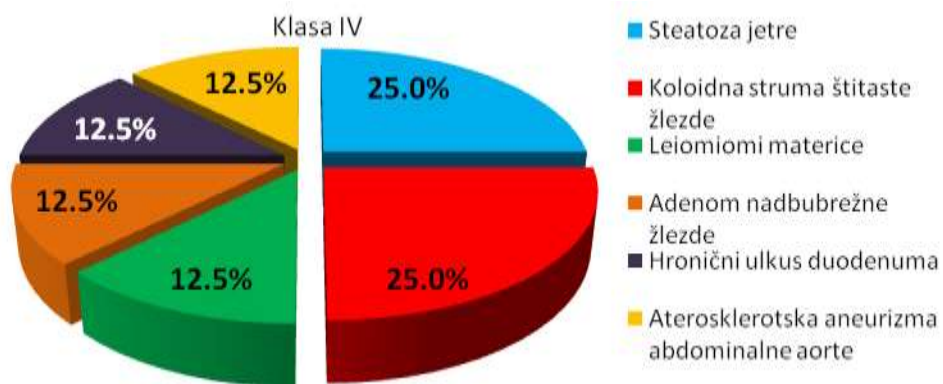
adenom nadbubrega, leiomiome materice, hronični ulkus duodenuma i aterosklerotsku aneurizmu abdominalne aorte (Grafikoni 33, 34 i 35).



**Grafikon 33.** Nalazi u klasi I po Goldman-u



**Grafikon 34.** Nalazi u klasi III po Goldman-u

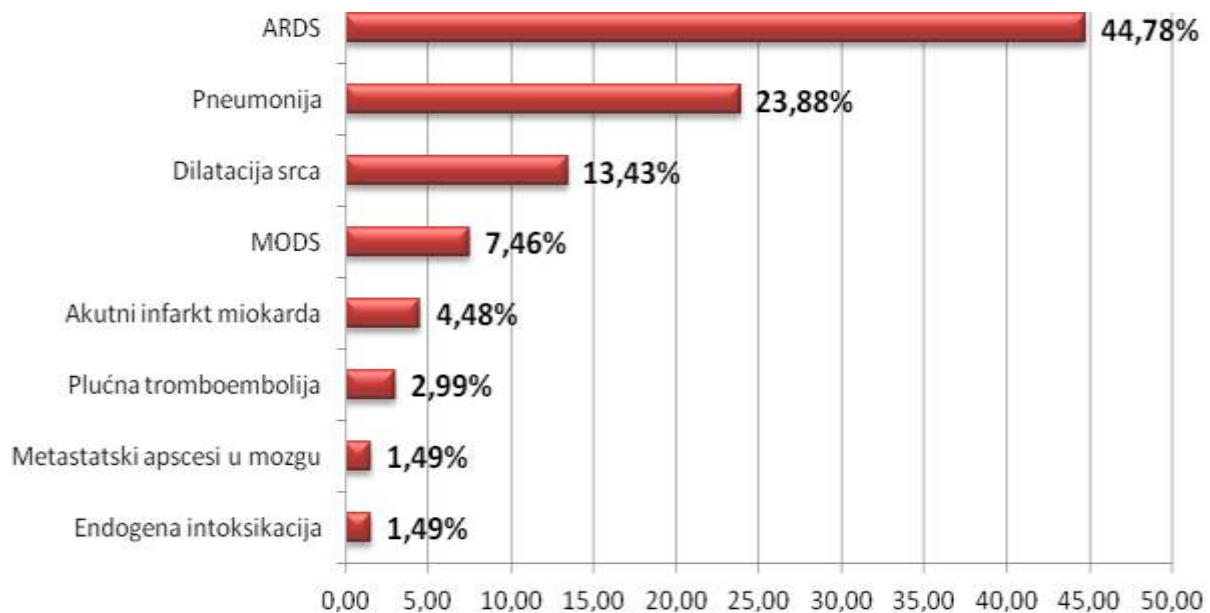


**Grafikon 35.** Nalazi u klasi IV po Goldman-u

## **5.5. Uzroci smrti**

Kod svih 67 pacijenata analizirani su i uzroci smrti. Najčešći uzrok smrti bio je ARDS odnosno DAD koji je doveo do letalnog ishoda kod 30 (44,78%) pacijenata. Kod 16 (23,88%) pacijenata uzrok smrti bila je pneumonija, kod 9 (13,43%) dilatacija srca, kod 5 (7,46) MODS, kod 3 (4,48%) akutni infarkt miokarda, a kod 2 (2,99%) pacijenta plućna tromboembolija. Najređi uzrok smrti bili su metastatski apscesi u mozgu i endogena intoksikacija koji su doveli do smrtnog ishoda kod po jednog (1,49%) pacijenta (Grafikon 36).

MODS i dilatacija srca bili su najčešći uzrok smrti kod pacijenata zaraženim H1N1 virusom influence.



**Grafikon 36.** Uzroci smrti kod svih pacijenata uključenih u istraživanje

## 6. DISKUSIJA

Akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) je klinički sindrom koji se karakteriše neočekivanom, teškom i po život opasnom akutnom respiratornom insuficijencijom sa razvojem akutnog edema pluća u odsustvu znakova popuštanja leve polovine srca. Klinička slika je teška, a ishod često neizvestan sa visokom stopom mortaliteta. Pacijenti sa ARDS-om po pravilu se zbrinjavaju u jedinicama intenzivne nege (engl. *Intensive Care Unit- ICU*), a terapijski pristup u najvećem broju slučajeva podrazumeva sprovođenje mehaničke ventilacije<sup>3</sup>.

Istraživanje sprovedeno na Institutu za plućne bolesti Vojvodine obuhvatilo je 67 pacijenata koji su u periodu od 1. januara 2005. do 31. jula 2014. umrli pod kliničkom i/ili patohistološkom dijagnozom ARDS-a. Od ukupno 67 pacijenata, kod 57 (85,07%) pacijenata dijagnoza ARDS-a postavljena je klinički, a kod 56 (83,58%) pacijenata patohistološki. Od 57 pacijenata sa kliničkom dijagnozom ARDS-a kod 46 (80,70%) pacijenata je u plućima nađeno difuzno alveolarno oštećenje koje predstavlja morfološki supstrat ovog sindroma, odnosno kod 46 pacijenata ARDS je i patohistološki potvrđen. I obrnuto, od 56 pacijenata sa na obdukciji patohistološki potvrđenim ARDS-om, kod 10 (17,85%) pacijenata sindrom je bio klinički neprepoznat.

Od 67 pacijenata, bilo je 46 (68,66%) muškaraca i 21 (31,34%) žena. Od 57 pacijenata sa klinički dijagnostikovanim ARDS-om, 39 su bili muškarci (68,42%), a 18 žene (31,58%), dok su od 56 pacijenata sa patohistološkom dijagnozom ARDS-a 37 bili muškarci (66,07%), a 19 žene (33,93%), odnosno ARDS se dva puta češće i klinički i patohistološki dijagnostikovao kod muškaraca u odnosu na žene. Ovo je u potpunoj saglasnosti sa navodima iz literature, prema kojima se ovaj sindrom javlja dva puta češće kod muškog pola<sup>131, 162</sup>.

Dok nema razlike u incidenci javljanja ARDS-a među rasama, prema novim istraživanjima, mortalitet od ARDS-a veći je kod Afro-Amerikanaca i Hispano populacije, nego kod populacije Kavkaza<sup>163,164</sup>.

Prosečna starost ispitanika iznosila je 52,55 godina (SD 12,39). Najmlađi pacijent imao je 19, a najstariji 80 godina. Prosečna starost pacijenata sa kliničkom dijagnozom ARDS-a bila je 51,79 godina (SD 12,02), a pacijenata sa patohistološki dokazanim ARDS-om 53,11 (SD12,93). Prosečna starost ispitanika u studiji Sarmienta i saradnika bila je 53 godine (SD 17,5)<sup>162</sup>, a u

studiji DeHemptinne i saradnika 62 (SD 18)<sup>131</sup>, što dokazuje da je ARDS oboljenje srednje i starije životne dobi.

Definitivna dijagnoza ARDS-a jeste patohistološka i zlatni standard za njeno dobijanje predstavlja otvorena biopsija pluća<sup>165</sup>. Međutim, s obzirom da su ovi pacijenti u teškom opštem stanju, otvorena biopsija pluća se ne izvodi rutinski, pa se kod ovih pacijenata, ukoliko to njihovo opšte stanje dozvoli, rade bronhoskopska ispitivanja. U slučajevima kada se ipak uzorak plućnog tkiva dobije otvorenom biopsijom pluća, u isečcima plućnog tkiva najčešće se identifikuju promene karakteristične za proliferativnu fazu DAD-a, što se objašnjava visokim mortalitetom i morbiditetom ovih pacijenata tokom akutne faze oboljenja, ali i time što se bronhoskopsko ispitivanje ređe sprovodi kod pacijenata u akutnoj fazi ARDS-a upravo zbog njihovog teškog opšteg stanja<sup>166</sup>.

Od 67 pacijenata uključenih u ovo istraživanje, samo kod njih 17 rađena je bronhoskopija. Kod 1 pacijenta kod kojeg je dijagnoza postavljena klinički, nalaz na bronhoskopiji upućivao je na intersticijalnu pneumoniju, dok je kod preostalih 16 pacijenata sa patohistološki dokazanim ARDS-om u jednom slučaju (6,25%) postavljena dijagnoza intersticijalne pneumonije, u 2 slučaja (12,50%) ARDS u fazi organizacije, a u 4 slučaja (25%) pneumonija u organizaciji. U svim preostalim slučajevima (56,25%), na bronhoskopskim uzorcima nalaz je odgovarao alveolarnom tkivu uobičajenog histološkog izgleda.

Na obdukciji, kod svih 67 pacijenata merene su težina plućnih krila i količina pleuralnog izliva (efuzija je definisana kao količina pleuralne tečnosti veća od 100 ml). Poređenjem dobijenih vrednosti nisu nađene statistički značajne razlike između prosečnih vrednosti težine pluća i količine pleuralnog izliva kod pacijenata sa patohistološki potvrđenom i patohistološki nepotvrđenom kliničkom dijagnozom ARDS-a, kao i kod pacijenata sa klinički prepoznatim i klinički neprepoznatim, a patohistološki potvrđenim ARDS-om.

Od 56 pacijenata, 37 imalo je difuzno alveolarno oštećenje u eksudativnoj fazi, a njih 19 u proliferativnoj. Hijaline membrane, edem i krvarenje izdvojili su se kao najvažnija obeležja eksudativne faze ARDS-a. Hijaline membrane gradusa 1 i 2, kao i edem bili su zastupljeniji u akutnoj fazi DAD-a ( $p < 0,05$ ), dok je krvarenje statistički značajno češće u ovoj fazi, ali na nivou značajnosti od 0,07. U pogledu mikrotromboze nije nađena statistički značajna razlika između dve faze DAD-a, s obzirom da su trombi u malim krvnim sudovima čest nalaz u obe faze (sveži ili u fazi organizacije). Kao najvažnija obeležja proliferativne faze ARDS-a izdvojili su se:

proliferacija pneumocita tipa II, intersticijalna i mutilantna fibroza i organizirajuća pneumonija ( $p < 0,05$ ). Phi koeficijent koji meri povezanosti između kategorijalnih promenljivih pokazao je jaku povezanost za sledeće parametre: edem, proliferaciju pneumocita tipa II, intersticijalnu fibrozu i organizirajuću pneumoniju, umerenu povezanost za mutilantnu fibrozu, a slabu povezanost za hijaline membrane i krvarenje.

U prospektivnoj kohortnoj studiji sprovedenoj u Univerzitetškoj bolnici u Madridu u periodu od januara 1. januara 1991. do 31. decembra 2010. godine, analizirani su isečci pluća 159 pacijenata kod kojih je patohistološki na obdukciji postavljena dijagnoza ARDS-a. Kapilarna kongestija i intraalveolarni edem bili su glavna obeležja akutne faze, dok su proliferacija pneumocita tipa II ili fibroblasta, kao i fibroza karakterisali proliferativnu fazu oboljenja. Prevalenca eksudativnih promena smanjivala se tokom vremena, pa su se tako obeležja eksudativne faze javljala kod 90% pacijenata sa trajanjem ARDS-a manjim od nedelju dana, kod 74% pacijenata sa ARDS-om koji je trajao 1-3 nedelje kod i 17% pacijenata kod kojih je ARDS trajao duže od 3 nedelje. Sa druge strane, incidenca promena karakterističnih za proliferativnu fazu povećavala se tokom vremena, pa su se tako one javljale kod 54% pacijenata kod kojih je ARDS trajao manje od nedelju dana, kod 78% pacijenata kod kojih je trajao od 1 do 3 nedelje i kod 100% pacijenata kod kojih je bolest trajala duže od 3 nedelje. Npr. fibroza je bila notirana kod samo 4% pacijenata sa trajanjem ARDS-a manjim od nedelju dana, dok se kod pacijenata kod kojih je ARDS trajao duže od tri nedelje fibroza javljala u čak 61% slučajeva<sup>167</sup>.

U jednoj studiji sprovedenoj na Institutu za forenzičku medicinu Medicinskog fakulteta Univerziteta u Istanbulu, od 55 obdukovanih pacijenata, 50 je imalo DAD u eksudativnoj, a 11 u proliferativnoj fazi. Edem je u značajno većem procentu bio prisutan u akutnoj fazi, a alveolarna septalna fibroza i organizirajuća pneumonija u proliferativnoj fazi, dok nije bilo statistički značajne razlike između dve faze DAD-a u pogledu prisustva hijalinih membrana i proliferacije pneumocita tipa II<sup>166</sup>.

Već je rečeno da je ARDS teško oboljenje pluća uzrokovano nizom kako direktnih/pulmonalnih (aspiracija, pneumonija, kontuzija pluća, inhalacija toksina, utapanje...), tako i indirektnih/ekstrapulmonalnih činilaca (sepsa, teška netorakalna trauma, hipertransfuzija, akutni pankreatitis, predoziranje, kardiopulmonarni bajpas...) i da u mnogim slučajevima, do razvoja akutne respiratorne insuficijencije može dovesti kombinacija različitih faktora<sup>1,168</sup>. Kao najčešći uzroci ARDS-a u literaturi se navode pneumonija, multiple traume i sepsa (npr. 40%

pacijenata sa septičnim sindromom razvija akutni respiratorni distres), mada oni mogu biti, a često i jesu komplikacije ARDS-a<sup>2,17</sup>.

U našem istraživanju u više od polovine pacijenata, kod njih 29 (51,79%) uzrok nastanka ARDS-a bila je pneumonija. Kod 27 pacijenata pneumonija je bila bakterijske, a kod 2 pacijenta virusne etiologije uzrokovana CMV i HSV. Prema retrospektivnoj kohortnoj studiji sprovedenoj na Mayo klinici koja je uključila 596 pacijenata sa mikrobiološki potvrđenom pneumonijom, kod 171 pacijenta postavljena je dijagnoza ALI. Pojava ALI bila je ređa u bakterijskim (24%) u poređenju sa virusnim (35%) i gljivičnim pneumonijama (41%)<sup>169</sup>.

Drugi najčešći uzrok nastanka ARDS-a kod naših pacijenata bila je sepsa (23,21%), iako je prema nekim istraživačima, sepsa dominantan etiološki faktor nastanka ARDS-a. Estenssoro i saradnici su posmatrali 3050 pacijenata primljenih u ICU tokom perioda od 15 meseci, 1193 pacijenata bilo je mehanički ventilirano, a 235 je ispunilo The American-European Consensus Conference - AECC kriterijume za kliničku dijagnozu ARDS-a. Kod 44% njih sepsa je bila uzrok nastanka plućne povrede, a najčešći uzrok nastanka sepse bila je pneumonija<sup>170</sup>.

Kod 11 (19,64%) pacijenata do ARDS-a je doveo virus influence H1N1 tj. virus svinjskog gripa. Ovaj virus identifikovan je u martu 2009. kao patogen koji dovodi do teške i često fatalne pneumonije. Teža forma bolesti javljala se kod mlađih pacijenata, trudnica i gojaznih osoba, a većina pacijenata koji su zahtevali prijem u jedinicu intenzivne nege ispunjavala je kliničke kriterijume za ARDS<sup>27,171,172</sup>.

Pored virusa svinjskog gripa, do ARDS-a mogu dovesti i virusi tzv. ptičijeg gripa. Među njima najznačajniji sojevi su H5N1<sup>173</sup> i novootkriveni H7N9<sup>174</sup>. 29 marta 2013. u Kini, Centar za kontrolu bolesti i prevenciju laboratorijski je potvrdio kod tri pacijenta infekciju sa ptičijim gripom H7N9 koji do tada nije detektovan kod čoveka. Sva tri pacijenta razvila su tešku pneumoniju i posledično ARDS koji je i doveo do fatalnog ishoda<sup>174</sup>. Većina naknadno otkrivenih simptomatskih pacijenata zaraženih ovim virusom bili su starije životne dobi (prosek 61 godina), većinom muškog pola (71%) i većina je imala pridružene komorbiditete<sup>26</sup>. Poređenja radi, prosečna starost 45 pacijenata zaraženih virusom H5N1 u Kini u periodu od 2003 do 2013. iznosila je 26 godina<sup>26</sup>.

Kao najređi uzroci ARDS-a izdvojili su se kontuzija pluća (3,57%) i aspiracija (1,79%). Iz ovoga se može zaključiti da je ARDS kod naših pacijenata u najvećem broju slučajeva nastao kao posledica delovanja direktnih/pulmonalnih činilaca. Ovo je u skladu sa podacima iz literature



prema kojima je prevalenca pulmonalnog ARDS-a veća u poređenju sa ekstrapulmonalnim i varira od 47% do 75%<sup>175,176</sup>. Prema Hoelzu i saradnicima, pulmonalni i ekstrapulmonalni ARDS imaju i različite patohistološke aspekte, pa se tako u pulmonalnom ARDS-u češće javljaju alveolarni kolaps, fibrinozni eksudat i edem<sup>177</sup>, dok je Negri sa saradnicima detektovao povećano odlaganje kolagenih vlakana u pulmonalnom ARDS-u<sup>178</sup>.

Kod pacijenata kod kojih su promene u plućima bile u eksudativnoj fazi DAD-a, uzroci nastanka ARDS-a bili su: pneumonija (51,35%), virus influence H1N1 (24,32%), sepsa (18,92%) i kontuzija pluća (5,41%), a kod pacijenata kod kojih su promene bile u proliferativnoj fazi: pneumonija (52,63%), sepsa (31,58%), virus influence H1N1 (10,53%) i aspiracija (5,26%). Analizom patohistoloških parametara DAD-a u plućnom tkivu nastalog kao posledica različitih etioloških faktora jedino su kod ARDS-a nastalog zbog virusa influence H1N1 u svih 11 pacijenata (100% slučajeva) u plućnom tkivu nađeni edem i krvarenje, kao i prisustvo nekrotizirajućeg bronhitisa i traheobronhitisa, dok su se ostala patohistološka obeležja javljala sa različitim učestalošću u zavisnosti od faze DAD-a. Npr. kod ARDS-a nastalog nakon kontuzije pluća u plućnom tkivu notirano je samo prisustvo hijalinih membrana i edema što ukazuje na akutnost promena u plućima.

Od 57 pacijenata sa kliničkom dijagnozom ARDS-a, kod 11 pacijenata pregledom isečaka plućnog tkiva uzetih tokom autopsije nije nađeno prisustvo patohistoloških parametara DAD-a, dok je kod preostalih 46 patohistološki postavljena dijagnoza, što rezultira diskrepancom od 19%. Sarmiento i saradnici su među 49 pacijenata umrlih pod kliničkom slikom ARDS-a, patohistološki postavili dijagnozu ovog sindroma samo kod 31 pacijenta, pa je diskrepanca u njihovom istraživanju iznosila 37%. Oni su ovo odstupanje između kliničke i patohistološke dijagnoze objasnili time da kod pojedinih pacijenata nije prošlo dovoljno vremena od početka bolesti da bi se razvile hijaline membrane (<48h) ili da je bolest dugo trajala, pa su se hijaline membrane potpuno resorbovale<sup>162</sup>.

U studiji Pinheira i saradnika, komparacijom kliničke i patohistološke dijagnoze ARDS-a nađena je senzitivnost AECC kliničkih kriterijuma od 71% i specifičnost od 67%, pozitivna prediktivna vrednost bila je 50%, a negativna 83%<sup>179</sup>. Prema jednoj drugoj studiji, od 42 pacijenta kod kojih je na autopsiji nađen DAD, samo kod njih 20 (47,6%) ARDS je bio klinički prepoznat, pa su senzitivnost i specifičnost AECC kriterijuma bile 83% i 51%, a LIS-a 74% i 77%<sup>180</sup>. Ova korelacija je bila insuficijentna i u istraživanju DeHemptinne i saradnika, jer se

ARDS pokazao kao heterogen sindrom, koji je samo kod polovine ispitivanih pacijenata i patohistološki potvrđen<sup>131</sup>. Esteban i saradnici su od 127 pacijenata sa kliničkom dijagnozom ARDS-a, patohistološki ovaj sindrom potvrdili kod njih 66%<sup>132</sup>. U retrospektivnom pregledu nalaza biopsija pluća u pacijenata sa klinički dokazanim ARDS-om, Patel i saradnici su utvrdili da je DAD nađen samo kod 40% pacijenata<sup>133</sup>, dok je u jednoj studiji analizom plućnih biopsija kod 56% pacijenata potvrđen DAD<sup>166</sup>. U nekim studijama korelacija kliničke i patohistološke dijagnoze ARDS-a bila je veoma dobra sa samo 11% lažno pozitivnih nalaza<sup>181</sup>.

Senzitivnost kliničke dijagnoze ARDS-a u našem istraživanju iznosi 82% (oni pacijenti koji imaju kliničku dijagnozu i patohistološku potvrdu postojanja ARDS-a). Specifičnost nije bilo moguće ispitati, jer su u istraživanje bili uključeni samo pacijenti sa dijagnozom ARDS-a, bila ona klinička ili patohistološka. 11 (19,30%) pacijenata imalo je lažno pozitivan nalaz (oni koji imaju kliničku dijagnozu ARDS-a, ali koja nije i patohistološki potvrđena), a 10 (17,86%) pacijenata je imalo lažno negativan nalaz (oni kod kojih patohistološki dokazan ARDS nije bio klinički prepoznat). Pozitivna prediktivna vrednost iznosi 80%. Tačnost kliničke dijagnoze ARDS-a iznosi 0,68, odnosno 68% ukupnog broja ispitanika su tačno dijagnostikovani kao pozitivni ili kao negativni.

U plućnom tkivu naših pacijenata koji su imali samo kliničku dijagnozu ARDS-a najčešće su nađeni fibrinozno-purulentna bronhopneumonija i edem, nešto ređe tromboembolija manjih ogranaka arterije pulmonalis i mukopurulentni bronhitis i bronhiolitis, a najređe emfizem. Od 11 pacijenata sa kliničkom dijagnozom ARDS-a kod kojih u plućnom tkivu nisu nađeni elementi DAD-a, kod čak 10 pacijenata patohistološki je postavljena dijagnoza pneumonije. Kod kritično bolesnih pacijenata ARDS i pneumonija koreliraju. Iako je ARDS često komplikovan nastankom nozokomijalne pneumonije, pneumonija je, kao što je već naglašeno, najčešći pojedinačni uzrok nastanka ARDS-a. Teška pneumonija često ima nagli početak, radiološki se karakteriše obostranim infiltratima na radiogramu grudnog koša, a klinički manifestuje teškom akutnom respiratornom insuficijencijom, zbog čega je često veoma teško, a nekada nemoguće klinički razlikovati pneumoniju od ARDS-a i obrnuto<sup>182</sup>. U jednoj novijoj studiji, pneumonija je bila najčešći imitator ARDS-a. Kod 43 pacijenta koji su ispunili AEEC kriterijume za ARDS, a koji nisu imali patohistološku potvrdu DAD-a, pneumonija je nađena čak kod 32 (74%) pacijenta<sup>132</sup>, dok je u istraživanju DeHemptinne i saradnika polovina pacijenata bez DAD-a imala pneumoniju koja je klinički imitirala ARDS<sup>131</sup>. U studiji Pinheira i saradnika od 5 pacijenata sa kliničkom

dijagnozom ARDS-a kod kojih nisu nađeni elementi DAD-a kod 2 pacijenta u plućnom tkivu nađena su žarišta pneumonije, a kod po jednog pacijenta tuberkuloza, kriptokokoza i plućna embolija<sup>179</sup>.

Obrnuto, kod pacijenata sa patohistološki dokazanim, ali klinički neprepoznatim ARDS-om, najčešća klinička dijagnoza bila je upravo pneumonija. U jednom istraživanju, od 27 pacijenata bez kliničke dijagnoze patohistološki dokazanog ARDS-a najčešći nalaz bili su pneumonija i edem<sup>132</sup>. U našem istraživanju, od 10 pacijenata sa patohistološki dijagnostikovanim ARDS-om koji klinički nije bio prepoznat, kod svih je klinički postavljena dijagnoza pneumonije.

Bitno je istaći da, sa stanovišta patohistologije, nije moguće razlikovati pneumoniju kod koje je sekundarno došlo do razvoja DAD-a u plućnom parenhimu i DAD koji se zakomplikovao razvojem pneumonije.

Uprkos napretku medicinske tehnologije i dalje postoji visok nivo neslaganja između kliničkih dijagnoza i patohistološkog nalaza na autopsiji i do sada je sprovedeno više studija koje su se bavile ovom problematikom<sup>131,183</sup>.

Kod svih pacijenata uključenih u istraživanje upoređivane su kliničke dijagnoze sa obdukcionim nalazom. Za klasifikaciju autopsijskih dijagnoza korišćena je *Goldman-ova klasifikacija* prema kojoj postoji pet klasa neslaganja između kliničkih i autopsijskih dijagnoza<sup>184</sup>.

Klasa I (nalaz na autopsiji koji bi, da je klinički bio prepoznat, doveo do promene terapije i verovatnog preživljavanja) nađena je kod 7 (10,45%) obdukovanih pacijenata i u okviru ove klase nađeni su: akutni infarkt miokarda, masivna tromboembolija pluća, metastatski adenokarcinom i ARDS.

Klasa II (nalaz koji ne bi doveo do promene terapije niti bi povećao preživljavanje) neslaganja nije nađena kod naših ispitanika.

Klasa III (nalaz na autopsiji koji je u vezi sa uzrokom smrti, ali koji nije direktno doveo do smrti) nađena je kod 12 (17,91%) pacijenata i nalazi u ovoj klasi obuhvatili su pneumoniju i ARDS.

Klasa IV (nalaz koji nije povezan sa uzrokom smrti) nađena je kod 8 (11,94%) pacijenata i u njoj su notirani: steatoza jetre, koloidna struma štitaste žlezde, adenom nadbubrega, leiomiomi materice, hronični ulkus duodenuma i aterosklerotska aneurizma abdominalne aorte.

Klasa V (nalaz koji u potpunosti odgovara kliničkim dijagnozama) nađena je kod najvećeg broja pacijenata tj. kod njih 40 (59,70%).

S obzirom da klasa IV predstavlja sporedne patološke nalaze na autopsiji koji nisu u vezi sa uzrokom smrti, odnosno koji predstavljaju minimalno odstupanje između kliničkih i patohistoloških dijagnoza, pri analiziranju dobijenih rezultata klasu IV i klasu V uvrstili smo u istu grupu i tumačili da nalazi u ovim grupama u potpunosti odgovaraju kliničkim dijagnozama, pa se kliničke dijagnoze i obdukcioni nalaz u našem istraživanju poklapaju u 72% slučajeva.

U istraživanju koje je sprovedeno u našem institutu u trogodišnjem periodu, od 137 umrlih pacijenata u ICU nad 54 je izvršena autopsija, a kompletna medicinska dokumentacija za retrospektivnu analizu bila je dostupna kod njih 33. Klasa I neslaganja nađena je kod 15% pacijenata i nalazi u ovoj klasi obuhvatili su gangrenoznu plućnu infekciju sa krvarenjem, plućnu tromboemboliju, infarkt mozga i neprepoznate maligne neoplazme, dok je klasa II neslaganja nađena kod 18% pacijenata i u ovoj klasi najčešći nalazi bili su infekcija i tromboembolija manjih ogranaka arterije pulmonalis. Klasa III neslaganja nađena je kod 36% pacijenata<sup>185</sup>.

U retrospektivnoj studiji sprovedenoj u Univerzitetskoj bolnici u Birminghamu između januara 1998. i juna 2001, od 636 umrlih pacijenata, 38 je obdukovano. Kod 39% pacijenata nađene su klase I i II neslaganja, a kod 16% klase III i IV. Potpuno slaganje kliničkih dijagnoza i patohistološkog nalaza nađeno je kod 45% pacijenata. U klasi I najčešći nalaz je bio akutni infarkt miokarda<sup>183</sup>.

DeHemptonne i saradnici su analizom autopsijskih nalaza 64 pacijenata kod 7 pacijenata našli klasu I neslaganja (invazivna plućna aspergiloza, plućna embolija, bakterijski endokarditis i diseminovana tuberkuloza), a kod 8 pacijenata klasu II (neoplazma bubrega, akutni pankreatitis, akutni peritonitis, nefrolitijaza, infarkt bubrega i krvarenje u digestivnom traktu)<sup>131</sup>.

Analizom dužine boravka u ICU za različite vrednosti Goldman-ovih kriterijuma nađene su statistički značajne razlike na nivou značajnosti 0,07. Pacijenti sa klasom III u proseku su ležali 10,50 (SD13,18, medijana 5) dana (najkraće 1, a najduže 43 dana), pacijenti sa klasom IV 14,75 (SD5,28, medijana 13) dana (najkraće 9, a najduže 23 dana), a pacijenti sa klasom V 11,90 (SD10,56, medijana 9) dana (najkraće 1, a najduže 49 dana). Pacijenti kod kojih je nađena klasa I najkraće su ležali u bolnici u proseku 4,85 (SD5,27) dana (najkraće 1, a najduže 13 dana, medijana 2), što je verovatno posledica neadekvatno postavljene dijagnoze.

Najvažniji rizični faktori za nastanak ARDS-a su: starost > 65 godina, muški pol, pušenje, hronične bolesti pluća i hronična upotreba alkohola<sup>14,17,131,162</sup>.

Pušenje cigareta predstavlja potencijalni faktor rizika za nastanak ARDS-a. Ono ne samo da povećava rizik mnogih plućnih i sistemskih poremećaja koji mogu dovesti do ovog sindroma, već dim cigareta sadrži visoko reaktivne hidroksilne radikale koji dovode do peroksidacije ćelijskih membrana, oštećenja DNK i inflamatornih reakcija<sup>186</sup>. Prema rezultatima velike randomizirane kontrolisane studije sprovedene u okviru ARDS Network koja je obuhvatila 384 pacijenta sa ARDS-om, u urinu ovih pacijenata meren je tobako-specifičan marker 4-(metilnitrozamino)-1-(3-piridil)-1-butanol i nivoi ovog markera bili su konzistentni sa aktivnim pušenjem u 36% pacijenata i sa pasivnim pušenjem kod 41% nepušača. Signifikantno je bila veća prevalenca aktivnih pušača među pacijentima sa ARDS-om i, iako su oni većinom bili mlađi i boljeg zdravstvenog stanja, promene u plućima su bile teže nego kod nepušača sa dijagnostikovanim ARDS-om<sup>187</sup>.

Moss i Burnham su u svom preglednom članku analizirali efekte hronične upotrebe alkohola na incidencu, težinu i patogenezu ARDS-a. U dve odvojene epidemiološke studije koje su obuhvatile 571 pacijenta hospitalizovanih u ICU, skoro 50% pacijenata sa ARDS-om navelo je u anamnezi hroničnu upotrebu alkohola, pa se etilizam pokazao kao značajan komorbiditet koji je povećavao incidencu ARDS-a i koji je bio povezan sa težim oštećenjem u plućima, kao i težim neplućnim organskim disfunkcijama<sup>188</sup>. U jednoj prospektivnoj kohortnoj studiji koja je obuhvatila 351 pacijenta, incidenca ARDS-a kod pacijenata sa istorijom alkoholnog abuzusa bila je značajno veća nego kod pacijenata bez istorije hroničnog alkoholizma (43% vs 22%). Takođe je utvrđeno da se u pacijenata sa sepsom ARDS razvio kod 52% pacijenata sa istorijom alkoholnog abuzusa i kod samo 20 % pacijenata koji nisu imali ovu štetnu naviku<sup>189</sup>. Iribarren i saradnici nisu našli povezanost između ARDS-a i etilizma, ali su uočili jasnu vezu između pušenja i pojave ARDS-a (oko 50% pacijenata sa ovim sindromom bili su pušači)<sup>186</sup>. Međutim, u nekim studijama, alkohol je više nego pušenje cigareta doprineo razvoju ARDS-a. U pacijenata sa istorijom hronične upotrebe alkohola, pluća su vulnerabilnija na oksidativni stres i povredu najverovatnije zbog nedostatka glutation-GSH koji uklanja slobodne radikale što dovodi do povećanja inflamatorne reakcije u plućnom tkivu<sup>190,191</sup>.

U našem istraživanju, 34 (50,75%) pacijenata bili su višegodišnji pušači, i to 26 (45,61%) pacijenata sa kliničkom dijagnozom ARDS-a i 27 (48,21%) pacijenata sa patohistološki

dokazanim ARDS-om. Hroničnu upotrebu alkohola navelo je 12 (17,91%) pacijenata, odnosno 8 (14,04%) pacijenata sa kliničkom dijagnozom ARDS-a i 11 (19,64%) pacijenata sa patohistološki dokazanim ARDS-om. Analizom dobijenih rezultata nije nađena statistički značajna razlika u pogledu štetnih navika između pacijenata sa kliničkom i sa patohistološkom dijagnozom ARDS-a.

Od komorbiditeta analizirani su gojaznost i hipertenzija. Kod 36 pacijenata (53,73%) vrednost indeksa telesne mase bila je veća od 25 (kod 19 (28,36%) BMI je bio preko 30). 37 (55,22%) pacijenata bilo je lečeno od sistemske hipertenzije, dok je 26 (38,81%) pacijenata imalo udružene komorbiditete: gojaznost i hipertenziju. Među pacijentima sa kliničkom dijagnozom ARDS-a, kod 34 (59,65%) pacijenta vrednost BMI je bila veća od 25 (kod 18 (31,57%) BMI je bio preko 30). Od sistemske hipertenzije lečilo se 34 (59,65%) pacijenata, dok je udružene komorbiditete imalo 25 (43,86%) pacijenata. Među pacijentima sa patohistološki dokazanim ARDS-om, kod 32 (57,14%) pacijenta vrednost BMI bila je veća od 25 (kod 17 (30,36%) BMI je bio preko 30). Statistički značajna razlika postoji između grupe pacijenata sa patohistološki dijagnostikovanim ARDS-om koji je bio i klinički prepoznat i grupe pacijenata kod kojih je ARDS ostao klinički nem, odnosno kod gojaznih pacijenata češće je postavljana klinička dijagnoza ovog sindroma. 32 (57,14%) pacijenata lečilo se od sistemske hipertenzije, dok su udruženi komorbiditeti bili prisutni kod 23 pacijenta (41,07%). Na osnovu svega iznetog, u našoj studiji u svakoj od posmatranih grupa više od polovine pacijenata bilo je gojazno što je u skladu sa podacima iz literature koji potvrđuju da je gojaznost nezavisan faktor koji dovodi do povećanja rizika za razvoj ARDS-a<sup>192,193</sup>.

Najčešći simptomi kod pacijenata sa kliničkom i patohistološkom, samo kliničkom ili samo patohistološkom dijagnozom ARDS-a bili su: povišena telesna temperatura pacijenata, malaksalost i dispnea. U odnosu na patohistološku dijagnozu ARDS-a, kao najznačajniji simptom izdvojila se dispnea. Statistički je značajno veći procenat pacijenata sa dispneom (89,58%) imao patohistološki dokazan ARDS, dok se među pacijentima bez patohistološki potvrđene dijagnoze ovog sindroma samo njih 10,42% žalilo na otežano disanje. Ovo je u saglasnostima sa podacima iz literature prema kojima je progresivna dispnea najznačajniji simptom ARDS-a<sup>3,17,19,163</sup>.

Najveći broj pacijenata sa ARDS-om umire upravo usled razvoja MODS-a i zbog toga bi ARDS trebalo tretirati kao sistemsko oboljenje<sup>2</sup>. Napredak u razumevanju sistemskih faktora koji dovode do MODS-a, a samim tim i do ARDS-a, trebao bi u budućnosti da omogući razvoj novih

terapijskih strategija koje bi pospešile ishod bolesti kod ovih pacijenata<sup>3</sup>. U našem istraživanju 50 (74,63%) pacijenata imalo je dijagnozu MODS-a. Kod 42 pacijenta patohistološki je postavljena dijagnoza ARDS-a, od toga su kod 26 (61,90%) pacijenata promene u plućnom tkivu u okviru ARDS-a bile u eksudativnoj, a kod 16 (38,10%) pacijenata u proliferativnoj fazi. Od ukupno 11 pacijenata sa kliničkom, ali ne i patohistološki potvrđenom dijagnozom ARDS-a, MODS je dijagnostikovao kod njih 8, tako da nema statistički značajne razlike u razvoju MODS-a između pacijenata sa kliničkom i patohistološkom dijagnozom ARDS-a i pacijenata sa klinički dijagnostikovanim, ali patohistološki nepotvrđenim ARDS-om.

Prosečna dužina boravka u jedinici intenzivne nege (ICU) iznosila je 11,25, a prosečna dužina mehaničke ventilacije 11,07 dana, iz čega se zaključuje da je najveći broj pacijenata stavljen na mehaničku ventilaciju odmah po prijemu u ICU. Statistički značajna razlika u pogledu dužine hospitalizacije u ICU i u pogledu dužine trajanja mehaničke ventilacije postoji između pacijenata sa i bez kliničke dijagnoze ARDS-a. Pacijenti sa klinički postavljenom dijagnozom ARDS-a duže su boravili u ICU (prosečno 12,7 dana) i samim tim su i duže bili mehanički ventilirani (prosek 12,5 dana), za razliku od pacijenata kod kojih klinički nije postavljena dijagnoza i koji su u ICU i na mehaničkoj ventilaciji proveli u proseku 4,7 dana. Statistički značajna razlika postoji i između trajanja tegoba u fazi 1 i fazi 2 ARDS-a, odnosno pacijenti sa promenama u plućima u proliferativnoj fazi DAD žalili su se na vremenski duže postojanje tegoba u odnosu na pacijente u eksudativnoj fazi.

Što se prosečnih vrednosti kliničkih parametara kod pacijenata sa i bez kliničke dijagnoze na obdukciji patohistološki dokazanog ARDS-a tiče, nema statistički značajne razlike između ove dve grupe. Statistički značajna razlika postoji jedino između pacijenata sa i bez patohistološki potvrđene dijagnoze klinički dijagnostikovanog ARDS-a i to u pogledu vrednosti PEEP. Naime, vrednosti PEEP veće su kada se u plućima zaista nalazi difuzno alveolarno oštećenje koje predstavlja morfološki supstrat ovog sindroma, nego kod pacijenata bez ovih promena u plućima. Što se drugih parametara tiče, ne postoji statistički značajna razlika između prosečnih vrednosti kliničkih parametara kod na obdukciji patohistološki potvrđenog ARDS-a i kod klinički dijagnostikovanog, ali patohistološki nepotvrđenog ARDS-a.

S obzirom da je vrednost  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  najvažniji klinički parametar u postavljanju dijagnoze ARDS-a<sup>194</sup>, od 56 pacijenata sa patohistološkom dijagnozom ovog sindroma njih 46 imalo je i kliničku dijagnozu tj.  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ . Prema vrednostima ovog odnosa koje definišu

stepen težine ARDS-a svi pacijenti podeljeni su na tri grupe: prva grupa/težak ARDS-  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ , druga grupa/srednje težak ARDS-  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$  i treća grupa/blagi ARDS-  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ . U našem istraživanju, blagi ARDS imala su samo dva pacijenta, dok je u radu Fergusona i saradnika od 53 pacijenta sa dijagnozom ARDS-a njih 20 imalo vrednosti  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  odnosa potrebne za dijagnozu ALI-ja. Prosečan  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  odnos u ALI-ju u njihovom istraživanju iznosio je 229 (210-264), a u ARDS-u 98 (78,5-146)<sup>195</sup>. Prosečna vrednost  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  odnosa kod naših pacijenata bio je 133,03 (44-268).

Pacijenti sa nalazom eksudativne faze DAD-a u plućnom tkivu u najvećem procentu su imali klinički težak ARDS, dok su se pacijenti sa nalazom proliferativne faze sindroma češće manifestovali pod kliničkom slikom srednje teškog ARDS-a, odnosno postoji statistička povezanost između vrednosti  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  i faza ARDSa (Cramér's V koeficijent povezanosti između kategorijalnih promenljivih iznosi 0,53 što ukazuje na jaku povezanost). Kod pacijenata sa teškim ARDS-om češće su bili prisutni patohistološki parametri akutne faze ARDS-a tj. eksudativne faze DAD-a: hijaline membrane gradusa 2 i edem. Sa druge strane, kod pacijenata sa srednje teškom formom ovog sindroma u plućnom tkivu su češće notirani hijaline membrane gradusa 1 i patohistološki parametri proliferativne faze DAD-a: proliferacija pneumocita tipa II, intersticijalna i mutilantna fibroza i organizirajuća pneumonija. Cramér's V koeficijent koji meri povezanosti između kategorijalnih promenljivih pokazao je jaku povezanost za sledeće parametre: hijaline membrane i intersticijalnu fibrozu, a umerenu povezanost za edem, proliferaciju pneumocita tipa II, organizirajuću pneumoniju i mutilantnu fibrozu.

Analizom vrednosti MAP i PEEP nisu nađene statistički značajne razlike u prisustvu patohistoloških parametara, odnosno stepen promena u plućnom tkivu ne utiče na vrednosti MAP i PEEP.

Od 56 pacijenata sa patohistološki dokazanim ARDS-om, kod 26 (46,43%) pacijenata za života uzeti uzorci za mikrobiološku analizu bili su negativni. Kod preostalih 30 (53,57%) pacijenata, 50 uzoraka bilo je mikrobiološki pozitivno na prisustvo bakterija i kod njih 19 bakterije su nađene samo u jednom uzorku, kod 9 pacijenata u dva, a kod po jednog pacijenta u tri i u sva četiri analizirana uzorka. Nalaz hemokulture bio je pozitivan kod 21 (37,5%) pacijenta, uzorci trahealnog aspirata bili su mikrobiološki pozitivni kod njih 19 (33,93%), kod 8 (14,28%) pacijenata u BAL-u su detektovane bakterije, dok je urinokultura bila pozitivna samo kod 2 (3,57%) pacijenta. Najčešće su izolovani *Acinetobacter* (21 uzorak) i meticilin rezistentni



*Staphylococcus aureus* (engl. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus- MRSA*) (10 uzoraka), nešto ređe *P. aeruginosa* (8 uzoraka) i *Enterococcus* (5 uzoraka), a najređe *Candida* i *P. mirabilis* (po 3 uzorka). U studiji Sarmienta i saradnika, najčešći mikroorganizmi izolovani kod pacijenata sa DAD-om bili su *S. pneumoniae*, *Legionella*, *P. aeruginosa* i *H. influenzae*<sup>162</sup>. Neke studije su eksperimentalno pokazale da virulentni kapacitet *P. aeruginosa* određuje težinu promena u plućnom tkivu<sup>196</sup>.

S obzirom da ARDS ima heterogenu etiologiju, progresivan tok i visoku stopu mortaliteta, pravovremena i tačna dijagnoza esencijalna je u primeni efektivne i rane terapije, a samim tim i u poboljšanju prognoze bolesti. ARDS je bio i ostao veliki izazov za sve lekare koji se svakodnevno suočavaju sa ovim teškim oboljenjem u jedinicama intenzivne nege i terapije.

## 7. ZAKLJUČCI

- Slaganje klinički dijagnostikovanih i patohistološki potvrđenih slučajeva ARDS-a iznosi 68%.
- Senzitivnost kliničke dijagnoze ARDS-a iznosi 82%, a pozitivna prediktivna vrednost iznosi 80%.
- Najvažnija obeležja eksudativne faze ARDS-a su: hijaline membrane, edem i krvarenje, a kao najvažnija obeležja proliferativne faze ARDS-a izdvojili su se: proliferacija pneumocita tipa II, intersticijalna i mutilantna fibroza i organizirajuća pneumonija.
- Kod pacijenata sa kliničkom dijagnozom ARDS-a kod kojih ARDS nije i patohistološki dokazan, najčešći nalaz na plućima bila je fibrinozno-purulentna bronhopneumonija.
- Postoji statistička povezanost između nižih vrednosti  $PaO_2/FiO_2$  i teže faze ARDSa.
- ARDS je najčešće nastao kao posledica delovanja direktnih/pulmonalnih činilaca: pneumonije i virusa gripa H1N1.
- Komorbiditeti prisutni kod pacijenata sa ARDS-om su sistemska hipertenzija i gojaznost.
- Kliničke dijagnoze i obdukcioni nalaz prema Goldman klasifikaciji slažu se u 72% slučajeva.

## 8. LITERATURA

1. Wright J. Adult respiratory distress syndrome. In: Pathology of the lung, Thurlbeck W, Churg A. 1995, Thieme, New York.
2. Petty T: 41<sup>st</sup> Aspen Lung Conference: overview. Chest 1999;116:1S-2S.
3. Bellingan G. The pulmonary physician in critical care 6: the pathogenesis of ALI/ARDS. Thorax 2002;57:540-6.
4. Katzenstein A. Acute lung injury patterns: diffuse alveolar damage and bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia. In: Surgical pathology of non-neoplastic lung disease, Katzenstein A, Askin F. 1997, WB Saunders, Philadelphia.
5. Tomashefski J, Jr. Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. Clin Chest Med 2000;21(3):435-66.
6. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. Intens Care Med 2012;38(10):1573-82.
7. Fein AM, Lippman M, Holtzman H, Eliraz A, Goldberg SK. The risk factors, incidence and prognosis of ARDS following Septicemia. Chest 1983;83:40-42.
8. Suchyta MR, Grissom CK, Morris AH. Epidemiology in ARDS. Intens Care Med 1999;25:538-9.
9. Eri Ž. Adultni respiratorni distres sindrom. U: Patologija respiratornog sistema, Eri Ž. 2003, Univerzitetski udžbenik, Novi Sad.
10. Ashbaugh D, Bigelow D, Petty T, Levine B. Acute respiratory distress in adults. Lancet 1967;2(7511):319-23.
11. Bernard G, Artigas A, Brigham K, 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.
12. Irwin RS, Rippe JM. Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine (5th ed.) 2003, Lippincott Williams & Wilkins.

13. MacCallum NS, Evans TW. Epidemiology of acute lung injury. *Curr Opin Crit Care* 2005;11(1):43-9.
14. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med* 2005;353:1685-93.
15. Li G, Malinchoc M, Cartin-Ceba R, Venkata CV, Kor DJ, Peters SG, et al. Eight-year trend of acute respiratory distress syndrome: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 1;183(1):59-66.
16. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. *Intensive Care Med* 2004;30(1):51-61.
17. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1334-49.
18. Katzenstein A, Bloor C, Liebow A. Diffuse alveolar damage- the role of oxygen, shock and related factor. *Am J Pathol* 1976;85:209-28.
19. Lew TW, Kwek TK, Tai D, Earnest A, Loo S, Singh K, et al. Acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with severe acute respiratory syndrome. *JAMA* 2003;290(3):374-80.
20. Smith RD. Responding to global infectious disease outbreaks, Lessons from SARS on the role of risk perception, communication and management. *Soc Sci Med* 2006;63(12):3113–23.
21. Zaki AM, Van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus A, Fouchier R. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 2012;367(19):1814-20.
22. Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeah AA, Al-Rabiah FA, Al-Hajjar S, Al-Barrak A, et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study". *Lancet Infect Dis* 2013;13(9):752-61.
23. Oseasohn R, Adelson L, Kaji M. Clinicopathology study of 33 fatal cases of Asian influenza. *N Engl J Med* 1959;260:509-18.
24. Yeldandi A, Colby T. Pathologic features of lung biopsy specimens from influenza pneumonia cases. *Hum Pathol* 1994;25:47-53.

25. Tamura H, Aronson B. Intranuclear fibrillary inclusions in influenza pneumonia. *Pathol Lab Med* 1978;102:252-7.
26. World Health Organization. Update on human cases of influenza at the human – animal interface, 2012. *Wkly Epidemiol Rec* 2013;88:137–44.
27. Ramsey C, Kumar A. H1N1: viral pneumonia as a cause of acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2011;17(1):64-71.
28. Sobonya RE, Hiller FC, Pingleton W, Watanabe I. Fatal measles pneumonia in adults. *Arch Pathol Lab Med* 1978;102:366-71.
29. Enders JF, McCarthy K, Mitus A, Cheatham WJ. Isolation of measles virus at autopsy in cases of giant-cell pneumonia without rash. *N Engl J Med* 1959;261:875-81.
30. Mitus A, Enders JF, Craig JM, Holloway A. Persistence of measles virus and depression of antibody formation in patients with giant-cell pneumonia after measles. *N Eng J Med* 1959;261:882-9.
31. Haram K, Jacobsen J. Measles and its relationship to giant-cell pneumonia. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1973;81:761-9.
32. Katzenstein A, Infection I. Unusual pneumonias. In: *Surgical pathology of non-neoplastic lung disease*, Katzenstein A, Askin F, Eds. 1997, WB Saunders, Philadelphia.
33. Becroft D. Histopathology of fatal adenovirus of the respiratory tract in young children. *J Clin Pathol* 1967;20:561-9.
34. Becroft D. Bronchiolitis obliterans, bronchiectasis and other sequelae of adenovirus type 21 infection in young children. *J Clin Pathol* 1971;24:72-9.
35. Zahradnik J, Spencer M, Porter D. Adenovirus infection in the immunocompromised patient. *Am J Med* 1980;68:725-32.
36. Ebsen M, Anhenn O, Roder C, Morgenroth K. Morphology of adenovirus type 3 infection of human respiratory epithelial cells in vitro. *Virchows Arch* 2002;440(5):512-18.
37. Abbondanzo SL, English CK, Kagan E, McPherson RA. Fatal adenovirus pneumonia in a newborn identified by electron microscopy and in situ hybridization. *Arch Pathol Lab Med* 1989;113(12):1349-53.

38. Ramsey PG, Fife KH, Hackman RC, Meyers JD, Corey L. Herpes simplex virus pneumonia: clinical, virologic, and pathologic features in 20 patients. *Ann Intern Med* 1982;97(6):813-20.
39. Graham B, Snell JJ. Herpes Simplex Virus Infection of the Adult Lower Respiratory Tract. *Medicine (Baltimore)* 1983;62:384-93.
40. Pugh RN, Omar RI, Hussain MM. Varicella infection and pneumonia among adults. *Int J Infect Dis* 1998;2(4):205-10.
41. Craighead J. Cytomegalovirus pulmonary disease. *Pathobiol Annu* 1975;5:197-220.
42. Beschorner WE, Hutchins GM, Burns WH, Saral R, Tutschka PJ, Santos GW. Cytomegalovirus pneumonia in bone marrow transplant recipients: miliary and diffuse patterns. *Am Rev Respir Dis* 1980;122(1):107-14.
43. Winston D, Ho W, Champlin R. Cytomegalovirus after allogenic bone marrow transplantation. *Rev Infect Dis* 1992;12(suppl):S776-92.
44. Weber WR, Askin FB, Dehner LP. Lung biopsy in *Pneumocystis carinii* pneumonia: a histopathologic study of typical and atypical features. *Am J Clin Pathol* 1977;67(1):11-9.
45. Ognibene FP, Shelhamer J, Gill V, Macher AM, Loew D, Parker MM, et al. The diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome using subsegmental bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1984;129(6):929-32.
46. Grimes MM, LaPook JD, Bar MH, Wasserman HS, Dwork A. Disseminated *Pneumocystis carinii* infection in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Hum Pathol* 1987;18(3):307-8.
47. Akin F, Katzenstein A: *Pneumocystis* infection masquerading as diffuse alveolar damage: a potential source of diagnostic error. *Chest* 1979;4:420-2.
48. Zmeili OS, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical update. *Q J Med* 2007;100:317-34.
49. Lovrenski A, Panjković M, Eri Ž, Klem I, Považan Đ, Ilinčić D, Milić M. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis. *Vojnosanit pregl* 2011;68(11):988-91.

50. Lattimen G, Rachman R, Scarlato M. Legionnaires` disease pneumonia: histopathologic features and comparison with microbial and chemical pneumonias. *Ann Clin Lab Sci* 1979;9:353-61.
51. Rollin S, Colby T, Clayton F. Open lung biopsy in *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Arch Pathol Lab Med* 1986;110:34-41.
52. Blackmon J, Hicklin M, Chandler F. Legionnaires` disease. Pathological and historical aspects of a new disease. *Arch Pathol Lab Med* 1978;102:337-43.
53. Winn WJ, Myerowitz R. The pathology of the *Legionella* pneumonias. A review of 74 cases and the literature. *Hum Pathol* 1981;12:401-22.
54. Cheung OY, Leslie KO. Acute lung injury. In: *Practical pulmonary pathology: A diagnostic approach*, Leslie KO, Wick MR. 2005, Churchill-Livingstone, New York.
55. Kuzovlev A, Moroz V, Goloubev A, Polovnikov S. Diagnosis of Acute Respiratory Distress Syndrome in Nosocomial Pneumonia. *Semin cardiothorac vasc anesth* 2010;14(4):231-41.
56. Yousem S, Colby T, Carrington C. Lung biopsy in rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:770-7.
57. Lakhanpal S, Lie JT, Conn DL, Martin WJ. Pulmonary disease in polymyositis/dermatomyositis: a clinicopathological analysis of 65 autopsy cases. *Ann Rheum Dis* 1987;46:23-9.
58. Tazelaar H, Viggiano R, Pickersgill J, Colby TV. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. Clinical features and prognosis as correlated with histologic findings. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:727-33.
59. Colby T. Pulmonary pathology in patients with systemic autoimmune disease. *Clin Chest Med* 1998;19:587-612.
60. Quismorio Jr F, Cheema G. Interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Pulm Med* 2000;6:424-9.
61. Lamblin C, Bergoin C, Saelens T, Wallaert B. Interstitial lung disease in collagen vascular disease. *Eur Resp J* 2001;18(Suppl 32):69s-80s.
62. Myers J, Katzenstein A. Microangiitis in lupus-induced pulmonary hemorrhage. *Am J Clin Pathol* 1986;85:552-6.

63. Hakala M, Paakko P, Huhti E, Tarkka M, Sutinen S. Open lung biopsy of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1990;9(4):452-60.
64. Gochuico BR. Potential pathogenesis and clinical aspects of pulmonary fibrosis associated with rheumatoid arthritis. *Am J Med Sci* 2001;321(1):83-8.
65. Pratt D, Schwartz M, May J, Dreisin R. Rapidly fatal pulmonary fibrosis: the accelerated variation of interstitial pneumonitis. *Thorax* 1979;34:587-93.
66. Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, Hartman RP, Decker PA, Schroeder DR, et al. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(7):1182-5.
67. Muir T, Tazelaar HD, Colby T, Myers JL. Organizing diffuse alveolar damage associated with progressive systemic sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1997;72:639-42.
68. Rossi SE, Erasmus JJ, McAdams HP, Sporn TA, Goodman PC. Pulmonary drug toxicity: radiologic and pathologic manifestations. *Radiographics* 2000;20(5):1245-59.
69. Erasmus J, McAdams H, Rossi S. Drug-induced lung injury. *Semin Roentgenol* 2002;37(1):72-81.
70. Cleverley J, Sreaton N, Hiorus M, Flint JD, Müller NL. Drug-induced lung disease: high resolution CT and histological finding. *Clin Radiol* 2002;57:292-9.
71. Camus PH, Foucher P, Bonniaud PH, Ask K. Drug-induced infiltrative lung disease. *Eur Respir J Suppl* 2001;32:93s-100s.
72. Ozkan M, Dweik RA, Ahmad M. Drug-induced lung disease. *Cleve Clin J Med* 2001;68(9):782-5.
73. Samuels M, Johnson D, Holoye P, Lanzotti VJ. Large-dose bleomycin therapy and pulmonary toxicity. A possible role of prior radiotherapy. *JAMA* 1976;235:1117-20.
74. Littler W, Kay J, Haselton P. Busulphan lung. *Thorax* 1969;24(6):639-55.
75. Koss L, Melamed M, Mayer K. The effect of busulfan on human epithelia. *Am J Clin Pathol* 1965;44:385-97.
76. Feingold M, Koss L. Effect of long-term administration of busulfan. *Arch Intern Med* 1969;124:66-71.
77. Gyorkey F, Gyorkey P, Sinkovics J. Origin and significance of intranuclear tubular inclusions in type II pulmonary alveolar epithelial cells of patients with bleomycin and busulfan toxicity. *Ultrastruc Pathol* 1980;1:211-21.



78. Imokawa S, Colby T, Leslie K, Helmers R. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J* 2000;15:373-81.
79. Ingrassia TS, Ryu JH, Trastek VF, Rosenow EC. Oxygen-exacerbated bleomycin pulmonary toxicity. *Mayo Clin Proc* 1991;66:173-8.
80. Myers JL, Kennedy JI, Plumb VJ. Amiodarone lung: pathologic findings in clinically toxic patients. *Hum Pathol* 1987;18(4):349-54.
81. Martin W 2<sup>nd</sup>, Rosenow E 3<sup>rd</sup>. Amiodarone pulmonary toxicity. Recognition and pathogenesis (part I). *Chest* 1988;93:1067-75.
82. Donaldson L, Grant IS, Naysmith MR, Thomas JSJ. Acute amiodarone-induced lung toxicity. *Intens Care Med* 1998;24(6):626-30.
83. Shapira D, Nahir M, Scharf Y. Pulmonary injury induced by gold salts treatment. *Med Interne* 1985;23(4):259-63.
84. Slingerland R, Hoogsteden H, Adriaansen H, Van der Kwast TH, Hilvering C. Gold-induced pneumonitis. *Respiration* 1987;52(3):232-6.
85. Blancas R, Moreno JL, Martin F, De la Casa R, Onoro JJ, Gomez V. Alveolar-interstitial pneumopathy after gold-salts compounds administration requiring mechanical ventilation. *Intens Care Med* 1998;24(10):1110-2.
86. Allen J, Pacht E, Gadek J, Davis W. Acute eosinophilic pneumonia as a reversible cause of noninfectious respiratory failure. *N Engl J Med* 1989;321:569-74.
87. Tazelaar H, Linz L, Colby T, Myers JL, Limper AH. Acute eosinophilic pneumonia: histopathologic findings in nine patients. *Am J Resp Crit Care Med* 1997;155:296-302.
88. Hayakawa H, Sato A, Toyoshima M. A clinical study of idiopathic eosinophilic pneumonia. *Chest* 1994;105:1462-6.
89. Pope-Harman A, Davis W, Allen E. Acute eosinophilic pneumonia: a review of 12 cases. *Chest* 1994;106:156s.
90. Hamman L, Rich A. Acute diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1944;74:177-212.
91. Katzenstein A, Myers J, Mazur M. Acute interstitial pneumonia. A clinicopathologic, ultrastructural and cell kinetic study. *Am J Surg Pathol* 1986;10:256-67.
92. Olson J, Colby T, Elliott C. Hamman-Rich syndrome revisited. *Mayo Clin Proc* 1990;65:1538-48.

93. Bouros D, Nicholson A, Polychronopoulos V, Du Bois RM. Acute interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2000;15:412-8.
94. Lombard C, Colby T, Elliott C. Surgical pathology of the lung in anti-basement membrane antibody-associated Goodpastures syndrome. *Hum Pathol* 1989;20:445-51.
95. Stanić J, Eri Ž. Wegenerova granulomatoza (sa prikazom slučaja). *Saopštenja* 1989;1-2:115-21.
96. Lovrenski A, Panjković M, Klem I, Eri Ž, Považan Đ. Rare clinical and morphological presentation of Wegener's granulomatosis. *Materia Medica* 2009;25(1):53-6.
97. Stokes TC, McCann BG, Rees RT, Sims EH, Harrison BD. Acute fulminating intrapulmonary haemorrhage in Wegener's granulomatosis. *Thorax* 1982; 37(4):315-6.
98. Akikusa B, Kondo Y, Irabu N, Yamamoto S, Saiki S. Six cases of microscopic polyarteritis exhibiting acute interstitial pneumonia. *Pathol Int* 1995;45:580-8.
99. Matsumoto T, Homma S, Okadam M, Kuwabara N, Kira S, Hoshi T, et-al. The lung in polyarteritis nodosa: a pathologic study of 10 cases. *Hum Pathol* 1993;24:717-24.
100. Colby TV, Fukuoka J, Ewaskow SP, Helmers R, Leslie KO. Pathologic approach to pulmonary hemorrhage. *Ann Diagn Pathol* 2001;5:309-19.
101. Abid S, Malhotra V, Perry M. Radiation-induced and chemotherapy-induced pulmonary injury. *Curr Opin Oncol* 2001;13(4):242-8.
102. Gross N. Pulmonary effects of radiation therapy. *Ann Intern Med* 1977;86:81-92.
103. Fajardo L, Berthron M. Radiation injury in surgical pathology. Part I. *Am J Surg Pathol* 1978;2:159-99.
104. Flint A, Colby T. Diffuse alveolar damage. In: *Surgical pathology of diffuse infiltrative lung disease*. 1987, Grune and Stratton, Orlando.
105. Fajardo L. Pathology of radiation injury. *Masson monographs in diagnostic pathology*, No. 6, Sternberg SS, series Ed. 1982, Masson Publishing, New York.
106. Coggle J, Lambert B, Moores S. Radiation effects in the lung. *Environ Health Perspect* 1986;70:261-91.
107. Nash G, Blennerhassett J, Pontoppidan H. Pulmonary lesions associated with oxygen therapy and artificial ventilation. *N Engl J Med* 1967;276:368-74.
108. Pratt P. Pathology of pulmonary oxygen toxicity. *Am Rev Respir Dis* 1974;suppl 110:51-7.

109. Pratt P. Pulmonary capillary proliferation induced by oxygen. *Am J Pathol* 1958;34:1033-50.
110. Northway W Jr, Rosan R, Porter D. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967;276:357-68.
111. Anderson C. Paraquat and the lung. *Austral Radiol* 1970;14:409-11.
112. Dearden LC, Fairshter RD, McRae DM, Smith WR, Glauser FL, Wilson AF. Pulmonary ultrastructure of the late aspects of human paraquat poisoning. *Am J Pathol* 1978;93:667-80.
113. Fairshter R. Paraquat poisoning an update. *West J Med* 1978;128:56-8.
114. Milberg J, Davis D, Steinberg K, Hudson LD. Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): 1983-1993. *JAMA* 1995;273(4):306-9.
115. Crompton GK, Haslett C. The adult respiratory distress syndrome. In: Davidson's principles and practice of medicine, Edwards CRW, Boutshier IAD, Haslett C, Chilvers ER. 1995, Churchill-Livingstone, Edinburgh.
116. Meduri GU, Belenchia JM, Estes RJ, Wunderink RG, el Torky M, Leeper KV Jr. Fibroproliferative phase of ARDS. Clinical findings and effects of corticosteroids. *Chest* 1991;100:943-52.
117. Meduri GU, Chinn A. Fibroproliferation in late ARDS. pathophysiology, clinical and laboratory manifestations, and response to corticosteroid rescue treatment. *Chest* 1994;105:127S-129S.
118. Snyder LS, Hertz MI, Peterson MS, Harmon KR, Marinelli WA, Henke CA, et al. Acute lung injury: pathogenesis of intraalveolar fibrosis. *J Clin Invest* 1991;88:663-73.
119. Beasley MB, Franks TJ, Galvin JR, Gochuico B, Travis WD. Acute fibrinous and organizing pneumonia: A histologic pattern of lung injury and possible variant of diffuse alveolar damage. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:1064-70.
120. Shari G, Kojicic M, Li G, Cartin-Ceba R, Alvarez CT, Kashyap R, et al. Timing of the onset of acute respiratory distress syndrome: a population-based study. *Respir Care* 2011;56(5):576-82.

121. Stapleton RD, Wang BM, Hudson LD, Rubenfeld GD, Caldwell ES, Steinberg KP. Causes and Timing of Death in Patients With ARDS. *Chest* 2005;128(2):525-32.
122. Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Clavier H, Dombret MC, et al. Nosocomial Pneumonia in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(4):1165-72.
123. Boussarsar M, Thierry G, Jaber S, Roudot-Thoraval F, Lemaire F, Brochard L. Relationship between ventilatory settings and barotrauma in the acute respiratory distress syndrome. *Intens Care Med* 2002;28(4):406-13.
124. Vidaur L, Gualis B, Rodriguez A, Ramírez R, Sandiumenge A, Sirgo G, et al. Clinical resolution in patients with suspicion of ventilator-associated pneumonia: A cohort study comparing patients with and without acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2005;33(6):1248-53.
125. Metnitz PGH, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, Lenz K, et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002;30(9):2051-8.
126. Brunet F, Mira JP, Belghith M, Lanore JJ, Schlumberger S, Toulon P, et al. Effects of aprotinin on hemorrhagic complications in ARDS patients during prolonged extracorporeal CO<sub>2</sub> removal. *Intens Care Med* 1992;18(6):364-7.
127. Dvirab D, Cohenab J, Singerab P. Computerized energy balance and complications in critically ill patients: An observational study. *Clinical Nutrition* 2006;25(1):37-44.
128. Schuster DP. Identifying patients with ARDS: time for a different approach. *Intens Care Med* 1997;23:1197-203.
129. Schuster DP. The search for `objective` criteria of ARDS. *Intens Care Med* 2007;33:400-2.
130. Matthay MA, Zimmerman GA. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: four decades of inquiry into pathogenesis and rational management. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2005;33(4):319-27.
131. DeHemptinne Q, Rimmelink M, Brimiouille S, Salmon I, Vincent JL. ARDS: A clinicopathological confrontation. *Chest* 2009;135:944-9.

132. Esteban A, Fernandez-Segoviano P, Frutos-Vivar F, Aramburu JA, Najera L, Ferguson ND, et al. Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings. *Ann Intern Med* 2004;141:440-5.
133. Patel SR, Karpaliotis D, Ayas NT, Mark EJ, Wain J, Thompson BT, et al. The role of open-lung biopsy in ARDS. *Chest* 2004;125:197-202.
134. Soh LH, Chian CF, Su WL, Yan HC, Perng WC, Wu CP. Role of lung biopsy in patients with diffuse lung infiltrates and acute respiratory failure. *J Formos Med Assoc* 2005;104:17-21.
135. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:720-3.
136. Maskara S, Sen N, Raj JP, Korah I, Antonisamy B. Correlation between lung injury score and serum albumin levels in patients at risk for developing acute lung injury. *Nutrition* 2000;16(2):91-4.
137. Atabai K, Matthay MA. The pulmonary physician in critical care- 5: Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: definitions and epidemiology. *Thorax* 2002;57:452-8.
138. Wiener-Kronish JP, Matthay MA. Pleural effusions associated with hydrostatic and increased permeability pulmonary edema. *Chest* 1988;93:852-8.
139. Goodman LR. Congestive heart failure and adult respiratory distress syndrome: new insights using computed tomography. *Radiol Clin North Am* 1996;34:33-46.
140. Gattinoni L, Caironi P, Pelosi P, Goodman LR. What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1701-11.
141. Leaver SK, Evans TW. Acute respiratory distress syndrome. *BMJ* 2007;335:389-94.
142. Schwarz MI, Albert RK. "Imitators" of the ARDS: implications for diagnosis and treatment. *Chest* 2004;125:1530-5.
143. Aberle DR, Wiener-Kronish JP, Webb WR, Matthay MA. Hydrostatic versus increased permeability pulmonary edema: diagnosis based on radiographic criteria in critically ill patients. *Radiology* 1988;168:73-9.

144. National Heart, Lung and Blood Institute: Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Network. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354:2213-24.
145. Abraham E, Matthay MA, Dinarello CA, Vincent JL, Cohen J, Opal SM. Consensus conference definitions for sepsis, septic shock, acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: time for reevaluation. *Crit Care Med* 2000;28:232-5.
146. Matthay MA. Conference summary: acute lung injury. *Chest* 1999;116(suppl):119S-126S.
147. Luce JM. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1998;26:369-76.
148. Berthiaume Y, Lesur O, Dagenais A. Treatment of adult respiratory distress syndrome: plea for the rescue therapy of the alveolar epithelium. *Thorax* 1999;54:150-60.
149. Calfee CS, Matthay MA. Nonventilatory treatments for acute lung injury and ARDS. *Chest* 2007;131:913-20.
150. Adhikari N, Burns KE, Meade MO. Pharmacologic therapies for adults with acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* (database online). Issue 4, 2004.
151. Peter JV, John P, Graham PL, Moran JL, George IA, Bersten A. Corticosteroids in the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults: meta-analysis. *BMJ* 2008;336:1006-9.
152. The ARDS Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1301-8.
153. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, DeBoisblank B, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354:2564-75.
154. Eisner MD, Thompson T, Hudson LD, Luce JM, Hayden D, Schoenfeld D, et al. Efficacy of low tidal volume ventilation in patients with different clinical risk factors for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:231-36.

155. Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, Pacht ER, Donahoe M, Albertson TE, et al. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid,  $\gamma$ -linoleic acid and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. Enteral Nutrition in ARDS Study Group. *Crit Care Med* 1999;27:1409-20.
156. Brower RG, Ware LB, Berthiaume Y, Matthay MA. Treatment of ARDS. *Chest* 2001;120:1347-67.
157. Herridge MS, Cheung Am, Tansey CM, Matte-Martyn A, Diaz-Granados N, Al-Saidi F, et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2003;348(8):683-93.
158. Zilberberg MD, Epstein SK. Acute lung injury in the medical ICU: comorbid conditions, age, etiology and hospital outcome. *Am J Resp Crit Care Med* 1998;157:1159-64.
159. Erickson SE, Martin GS, Davis JL, Matthay MA, Eisner MD. Recent trends in acute lung injury mortality: 1996-2005. *Crit Care Med* 2009;37:1574-9.
160. Montgomery A, Stager M, Carrico C, Hadson LD. Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:485-9.
161. Bell RC, Coalson JJ, Smith JD, Johanson WG Jr. Multiple organ system failure and infection in adult respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 1983;99:293-8.
162. Sarmiento X, Guardiola JJ, Almirall J, Mesalles E, Mate JL, Soler M, et al. Discrepancy between clinical criteria for diagnosing acute respiratory distress syndrome secondary to community acquired pneumonia with autopsy findings of diffuse alveolar damage. *Respiratory Medicine* 2011;105(8):1170-5.
163. Matthay MA, Zemans RL. The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment. *Annu Rev Pathol* 2011;6:147-63.
164. Erickson SE, Shlipak MG, Martin GS, Wheeler AP, Ancukiewicz M, Matthay MA, et al. Racial and ethnic disparities in mortality from acute lung injury. *Crit Care Med* 2009;37:1-6.
165. Kao KC, Tsai YH, Wu YK, Chen NH, Hsieh MJ, Huang SF, et al. Open lung biopsy in early stage acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2006;10:R106(doi:10.1186/cc4981).

166. Urer HN, Ersoy G, Yilmazbayhan ED. Diffuse alveolar damage of the lungs in forensic autopsies: assesment of histopathological stages and causes of death. *The Scientific World Journal* 2012;doi:10.1100/2012/657316.
167. Thille AW, Esteban A, Fernandez-Segoviano P, Rodriguez JM, Aramburu JA, Vargas-Errazuriz P, et al. Chronology of histological lesions in acute respiratory distress syndrome with diffuse alveolar damage: a prospective cohort study of clinical autopsies. *Lancet Respir Med* 2013;1(5):395-401.
168. Rocco PR, Pelosi P. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: myth or reality? *Curr Opin Crit Care* 2008;14(1):50-5.
169. Kojicic M, Li G, Hanson AC, Lee KM, Thakur L, Vedre J, Ahmed A, Baddour LM, Ryu JH, Gajic O. Risk factors for the development of acute lung injury in patients with infectious pneumonia. *Crit Care* 2012;16(2):R46.
170. Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E, Canales H, Saenz G, Moseinco M, et al. Incidence, clinical course, and outcome in 217 patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2002;30:2450-6.
171. Mauad T, Hajjar LA, Callegari GD, Da Silva LF, Schout D, Galas FR, et al. Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:72-9.
172. Lai AR, Keet K, Yong CM, Diaz JV. Severe H1N1-associated acute respiratory distress syndrome: a case series. *Am J Med* 2010;123(3):282-5.
173. Kawachi S, Luong ST, Shigematsu M, Furuya H, Bich Phung TT, Phan PH, et al. Risk Parameters of Fulminant Acute Respiratory Distress Syndrome and Avian Influenza (H5N1) Infection in Vietnamese Children. *J Infect Dis* 2009;200(4):510-5.
174. Gao R, Cao B, Hu Y, Feng Z, Wang D, Hu W, et al. Human infection with a novel avian-origin influenza A (H7N9) virus. *N Engl J Med* 2013;368:1888-97.
175. Pelosi P, Brazzi L, Gattinoni L. Diagnostic imaging in acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 1999;5:9–16.
176. Pelosi P, Brazzi L, Gattinoni L. Prone position in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* 2002;20:1017–28.



177. Hoelz C, Negri EM, Lichtenfels AJ, *et al.* Morphometric differences in pulmonary lesions in primary and secondary ARDS. A preliminary study in autopsies. *Pathol Res Pract* 2001;197:521–30.
178. Negri EM, Hoelz C, Barbas CSV, Montes GS, Saldiva PHN, Capelozzi VL. Acute remodeling of parenchyma in pulmonary and extrapulmonary ARDS. An autopsy study of collagen elastic system fibers. *Pathol Res Pract* 2002;198:355–61.
179. Pinheiro BV, Muraoka FS, Assis RV, Lamin R, Pinto SP, Ribeiro PJ, *et al.* Accuracy of clinical diagnosis of acute respiratory distress syndrome in comparison with autopsy findings. *Bras Pneumol* 2007;33(4):423-8.
180. Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A, Fernandez-Segoviano P, Aramburu JA, Najera L, *et al.* Acute respiratory distress syndrome: underrecognition by clinicians and diagnostic accuracy of three clinical definitions. *Crit Care Med* 2005;33(10):2228-34.
181. Sarmiento X, Almirall J, Guardiola JJ, Messalles E, Labarta L, Mate JL, *et al.* Study on the clinicopathological correlation in the secondary acute respiratory distress syndrome. *Med Intensiva* 2011;35(1):22-7.
182. Bauer TT, Ewig S, Rodloff AC, Muller EE. Acute respiratory distress syndrome and pneumonia: a comprehensive review of clinical data. *Clin Infect Dis* 2006;43(6):748-56.
183. Perkins GD, McAuley DF, Davies S, Gao F. Discrepancies between clinical and postmortem diagnosis in critically ill patients: an observational study. *Crit Care* 2003;7(6):129-32.
184. Goldman L, Sayson R, Robbins S, Cohn LH, Bettmann M, Weisberg M. The value of autopsy in three medical eras. *N Engl J Med* 1983;308:1000-5.
185. Panjković M, Eri Ž, Babić B, Klem I. Discrepancies between clinical and autopsy diagnoses in intensive care unit. Annual Congress of European Respiratory Society, 2007, Stocholm (Abstract).
186. Iribarren C, Jacobs DR, Sidney S, Gross MD, Eisner MD. Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of ARDS: a 15-year cohort study in a managed care setting. *Chest* 2000;117(1):163-8.

187. Hsieh SJ, Zhuo H, Benowitz NL, Thompson BT, Liu KD, Matthay MA, et al. Prevalence and impact of active and passive cigarette smoking in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2014; 42(9):2058-68.
188. Moss M, Burnham EL. Chronic alcohol abuse, acute respiratory distress syndrome, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med* 2003;31(4):207-12.
189. Moss M, Bucher B, Moore FA, Moore EE, Parsons PE. The role of chronic alcohol abuse in the development of acute respiratory distress syndrome in adults. *JAMA* 1996;275:50-4.
190. Thakur L, Kojičić M, Thakur SJ, Pieper MS, Kashyap R, Trillo-Alvarez CA, et al. Alcohol consumption and development of acute respiratory distress syndrome: a population-based study. *Int J Environ Res Public Health* 2009;6(9):2426-35.
191. Dawson DA, Grant BF, Li TK. Quantifying the risks associated with exceeding recommended drinking limits. *Alcohol Clin Exp Res* 2005;29:902-8.
192. Karnatovskaia LV, Lee AS, Bender SP, Talmor D, Festic E; US critical illness and injury trials group: lung injury prevention study investigators (USCIITG-LIPS). Obstructive sleep apnea, obesity, and the development of acute respiratory distress syndrome. *J Clin Sleep Med* 2014;10(6):657-62.
193. Malhotra A, Hillman D. Obesity and the lung: 3. Obesity, respiration and intensive care. *Thorax* 2008;63:925-31.
194. Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, Hayden DL, Schoenfeld DA, Ware LB. Comparison of the SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio and the PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest* 2007;132:410-7.
195. Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A, Goedo F, Honrubia T, Penuelas O, et al. Clinical risk conditions for acute lung injury in the intensive care unit and hospital ward: a prospective observational study. *Crit Care* 2007;11:R96 (doi:10.1186/cc6113).
196. Moskowitz SM, Wiener-Kronish JP. Mechanisms of bacterial virulence in pulmonary infections. *Cur Opin Crit Care* 2010;16:8-12.