

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Snežana N. Rsovac

**PROCENA ISHODA KONVENCIONALNE I
VISOKOFREKVENTNE OSCILATORNE
MEHANIČKE VENTILACIJE KOD DECE SA
AKUTNIM RESPIRATORNIM DISTRES
SINDROMOM**

doktorska disertacija

Beograd, 2020.

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Snežana N. Rsovac

**EVALUATION OF THE OUTCOMES OF
CONVENTIONAL MECHANICAL
VENTILATION AND HIGH FREQUENCY
OSCILLATORY MECHANICAL VENTILATION
IN CHILDREN WITH ACUTE RESPIRATORY
DISTRESS SYNDROME**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2020.

Mentor: Prof. dr Branimir Nestorović, pedijatar, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, u penziji od 2019.godine

Komentor: Prof. dr Ljiljana Šćepanović, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Katedra fizioloških nauka, u penziji od 2019.godine

Članovi komisije:

1. Prof. dr Dušica Simić, anesteziolog, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Univerzitetska dečja klinika u Beogradu
2. Prof. dr Dušan Mitrović, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Katedra fizioloških nauka Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Dragan Mikić, infektolog, Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije, Univerzitet odbrane u Beogradu, Vojnomedicinska akademija u Beogradu

“Mnogo je lakše nešto započeti nego završiti”

Tit Makcije Plaut (oko 250-184 p.n.e.)

Posvećeno svim novim generacijama lekara

Hvala svima koji su mi ispunili srce i dušu, u prošlosti, sadašnjosti i budućnosti.....

Sadržaj

1	UVOD.....	1
1.1	AKUTNI RESPIRATORNI DISTRES SINDROM.....	1
1.1.1	Definicija akutnog respiratornog distres sindroma.....	1
1.1.2	Incidencija akutnog respiratornog distres sindroma.....	4
1.1.3	Epidemiologija akutnog respiratornog distres sindroma.....	4
1.1.4	Podela ARDS-a i fenotipovi.....	5
1.1.5	Etiopatogeneza i patofiziologija akutnog respiratornog distres sindroma.....	6
1.1.6	Klinička slika akutnog respiratornog distres sindroma.....	10
1.1.7	Uticaj patofizioloških mehanizama na terapijske mogućnosti lečenja.....	15
1.1.8	Terapija pedijatrijskog akutnog respiratornog distres sindroma.....	17
1.2	MEHANIČKA VENTILACIJA.....	20
1.2.1	Definicija mehaničke ventilacije.....	20
1.2.2	Mehanička ventilacija.....	20
1.2.3	Osobine pluća koje utiču na veličinu mehaničke ventilacije.....	20
1.2.4	Vrste mehaničke ventilacije.....	24
1.2.5	Klasifikacija ventilatora.....	24
1.2.6	Indikacije za mehaničku ventilaciju.....	27
1.2.7	Konvencionalna mehanička ventilacija.....	29
1.2.8	Visokofrekventna oscilatorna mehanička ventilacija.....	31
2	CILJ RADA.....	34
3	ISPITANICI I METODE.....	35
3.1	ISPITANICI.....	35
3.2	METODE.....	35
3.2.1	Kriterijumi za uključivanje u ispitivanje.....	36
3.2.2	Kriterijumi za isključivanje iz ispitivanja.....	37
3.2.3	Statistička analiza.....	37
4	REZULTATI.....	38
4.1	DEMOGRAFSKI PODACI.....	38
4.2	PODACI O MEHANIČKOJ VENTILACIJI.....	40
4.2.1	Podaci o vrednostima mehaničke ventilacije.....	40

4.2.2	Dan hospitalizacije kada je započeta MV	41
4.2.3	Prosečna dužina MV	42
4.2.4	Ventilator slobodni dani	42
4.2.5	Uticaj moda mehaničke ventilacije na ishod	42
4.2.6	Mod ventilacije i uzrast pacijenata	44
4.3	ANALIZA PRISM III SKORA	44
4.3.1	Vrednost PRISM III skora na ishod.....	44
4.3.2	Vrednost PRISM III skora i mod ventilacije	44
4.3.3	Vrednost PRISM III skora na prijemu i komplikacije tokom lečenja	45
4.3.4	Korelacija PRISM III skora i trajanja mehaničke ventilacije.....	45
4.4	Analiza indeksa oksigenacije.....	47
4.4.1	Indeks oksigenacije u prvom danu mehaničke ventilacije	47
4.4.2	Analiza uticaja vrednosti indeksa oksigenacije u prvom i trećem danu mehaničke ventilacije na ishod lečenja	47
4.4.3	Analiza indeksa oksigenacije i cutt off vrednosti prema PALICC kriterijumima...51	
4.5	KOMPLIKACIJE TOKOM LEČENJA DECE SA ARDS.....	53
4.5.1	Značajnost komplikacija na ishod lečenja.....	53
4.5.2	Komplikacije i mod mehaničke ventilacije	54
4.5.3	Komplikacije i uzrast	55
4.5.4	Komplikacije u odnosu na mod ventilacije i uzrast	55
5	DISKUSIJA	58
6	ZAKLJUČAK	70
7	LITERATURA.....	72

PROCENA ISHODA KONVENCIONALNE I VISOKOFREKVENTNE OSCILATORNE MEHANIČKE VENTILACIJE KOD DECE SA AKUTNIM RESPIRATORNIM DISTRES SINDROMOM

Rezime

Cilj rada: Cilj ove studije bio je da uporedi ishod lečenja konvencionalnom mehaničkom ventilacijom i visokofrekventnom oscilatornom ventilacijom kod dece sa akutnim respiratornim distres sindromom.

Metoda istraživanja: Ispitivanje je dizajnirano kao retrospektivno-prospektivna studija, sprovedena na odeljenju pedijatrijskog intenzivnog lečenja Univerzitetske dečje klinike u Beogradu, u periodu od aprila 2011. do marta 2016.godine. Ispitivanje je sprovedeno na 70 bolesnika, uzrasta od 1 meseca do 7. godine života, kod kojih je postavljena dijagnoza akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS). Pacijente smo podelili u dve kategorije: odojčad (do 12 meseci starosti), decu starosti 1-7 godina. Svi pacijenti su inicijalno, u prvom danu lečenja ARDS, tretirani konvencionalnom protektivnom mehaničkom ventilacijom. Zatim su prevođeni na HFOV ukoliko su imali pogoršanje indeksa oksigenacije, odstupanje od minimum 20% inicijalnih vrednosti za gasne analize ili pogoršanje (radiografija pluća, smanjenje PaO_2/FiO_2 odnosa).

Rezultati: Mehanička ventilacija (MV) započeta je u proseku 2,3 dana od prijema (medijana 1,0; maksimalno 14 dana). Prosečno trajanje MV za sve pacijente je bilo 11,8 (medijana, 7,0) dana. Prosečna vrednost OI 1. dana MV iznosila je 14.01 (SD, 5.34), a 3. dana MV 16.41 (SD, 8.82). Analiza OI prvog i trećeg dana MV otkrila je da je OI trećeg dana MV bio značajan prediktor mortaliteta (OR, 256,5, 95% CI 27,1-2424, $p < 0,001$; pozitivna prediktivna vrednost 0.905; negativna prediktivna vrednost 0.964). Nije postojala statistički značajna razlika u ishodu dece sa ARDS koja su lečena konvencionalnom mehaničkom ventilacijom u odnosu na decu lečenu visoko frekventnom oscilatornom mehaničkom ventilacijom ($p > 0.05$).

Zaključak: Ishodi kod pedijatrijskih ARDS pacijenata lečenih konvencionalnom mehaničkom ventilacijom i visokofrekventnom oscilatornom ventilacijom nisu značajno različiti.

Ključne reči: Visoko frekventna oscilatorna ventilacija, konvencionalna mehanička ventilacija, pedijatrijski ARDS, indeks oksigenacije, mortalitet

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Fiziološke nauke

EVALUATION OF THE OUTCOMES OF CONVENTIONAL MECHANICAL VENTILATION AND HIGH FREQUENCY OSCILLATORY MECHANICAL VENTILATION IN CHILDREN WITH ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

Abstract

Purpose: The aim of this study was to compare the outcomes between conventional and high frequency oscillatory ventilation in children with acute respiratory distress syndrome.

Methods: This study was designed as a retrospective-prospective study, conducted at the Department of Pediatric Intensive Care of the University Children's Hospital in Belgrade, in the period from April 2011 to March 2016. The study was conducted on 70 patients, aged from 1 month to 7 years of age, who were diagnosed with acute respiratory distress syndrome. We divided patients into two categories: infants (up to 12 months of age), children (from 1 to 7 years of age). All patients were initially treated with conventional protective mechanical ventilation on the first day of ARDS treatment. They were then transferred to HFOV if they had a worsening of the oxygenation index and / or a deviation of at least 20% of the initial values blood gas had worsening (lung radiography, decreasing PaO₂ / FiO₂).

Results: Mechanical ventilation was initiated a mean of 2.3 days after admission (median, 1.0; maximum 14 days). Average mechanical ventilation duration for all patients was 11.8 (median, 7.0) days. Analysis of OI on the first and third days of MV revealed that OI on the third day of MV was a highly significant predictor of mortality (OR, 256.5, 95%CI 27.1-2424, p < 0,001; positive predictive value, 0.905; negative predictive value, 0.964). Different modes of mechanical ventilation were not significantly predictor of the survival (short-term mortality) of children mechanically ventilated for ARDS.

Conclusion: Outcomes in pediatric ARDS patients treated with conventional mechanical ventilation and high frequency oscillatory ventilation are not significant different. OI is a simple and sensitive predictor of the survival (short-term mortality) of children mechanically ventilated for ARDS.

Keywords: High-frequency oscillatory ventilation, conventional mechanical ventilation, pediatric ARDS, oxygenation index, mortality

Naučna oblast: Medicine

Uža naučna oblast: Physiological sciences

1 UVOD

1.1 AKUTNI RESPIRATORNI DISTRES SINDROM

1.1.1 Definicija akutnog respiratornog distres sindroma

Akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) predstavlja životno ugrožavajuće akutno zapaljensko oštećenje pluća koje se manifestuje hipoksijom i poremećajem elastičnosti tj. pojavom “krutih” pluća usled zapaljenskih promena sa stvaranjem hijalinih membrana i povećanjem plućne vaskularne propustljivosti i koje gotovo uvek zahteva mehaničku podršku ventilacije. Akutni respiratorni distres sindrom predstavlja najteži oblik akutne respiratorne insuficijencije, koji se razvija unutar 7 dana od prethodno poznatog kliničkog insulta ili predstavlja nove patološke promene ili pogoršanja respiratornih simptoma. Radiografski se karakteriše bilateralnim promenama plućnog parenhima tj. “mlečnim staklom” po tipu smanjene transparentnosti i alveolarnim edemom koji nije posledica kardiovaskularne insuficijencije ili preopterećenjem tečnosti, a poremećaj oksigenacije može biti blagi, umereni i teški (u zavisnosti od vrednosti odnosa parcijalnog arterijskog pritiska kiseonika i inspiratorne frakcije kiseonika pri pozitivnom end-ekspiratornom pritisku od 5 cmH₂O; opseg od 200 do 300 za blagi, od 100 do 200 za umereni i manji od 100 za teški) (1).

Prvi opis entiteta koji je nazvao akutni respiratorni distres sindrom dao je Ashbaugh sa saradnicima, davne 1967.godine (2). Od tada pedijatrijski intenzivisti su prepoznali da se ARDS kod dece razlikuje od ARDS-a kod odraslih. Međutim, u nedostatku identifikacije ovih razlika, deca su okarakterisana kao da imaju akutnu povredu pluća (ALI) i ARDS na osnovu definicije koja potiče iz Američko-evropske konsenzusne konferencije (AECC) 1994. godine (3). Sedamnaest godina kasnije, sazvana je druga konferencija sa namerom da se poboljša izvodljivost, pouzdanost i valjanost definicija ALI/ARDS. Kao i kod prethodnog AECC-a, i ovde je konferencija sprovedena bez posebnog razmatranja dece. Nova “Berlinske definicije” uključuje nekoliko značajnih promena: 1) ALI kategorija je eliminisana i zamenjena gradacijom ozbiljnosti ARDS-a (blag, umeren i težak) na osnovu stepena poremećaja oksigenacije; 2) potrebno je

minimalno 5 cm H₂O pozitivnog end-ekspiratornog pritiska (PEEP); i 3) određivanje srčane insuficijencije postalo je subjektivnije s obzirom na smanjenu upotrebu katetera plasiranog u plućnu arteriju (1).

AECC i Berlinska ARDS definicije su usmerene na populaciju odraslih i imaju ograničenja kada se primenjuju kod dece. Na primer, glavni nedostatak je neophodnost invazivnog merenja arterijskog kiseonika. Pulsna oksimetrija sve više ukida primenu merenja gasa u arterijskoj krvi u pedijatriji i, prema tome, definicije koje zahtevaju direktno merenje parcijalnog pritiska kiseonika u arterijskoj krvi (PaO₂) mogu smanjiti prevalenciju ARDS-a kod dece. Ovo može uticati na izbor dece sa težom hipoksemijom i/ili kardiovaskularnom insuficijencijom. Postoji i ograničenje upotrebe odnosa parcijalnog pritiska kiseonika u arterijskoj krvi i inspiratorne frakcije kiseonika tj. PaO₂/FiO₂ (P/F). Pored toga što zahteva merenje PaO₂, na ovaj odnos uveliko utiču i pritisci koje isporučuje ventilator (4–7). Iako Berlinska definicija zahteva najmanje PEEP od 5 cm H₂O, ostali parametri mehaničke ventilacije takođe mogu izmeniti ovaj odnos. Shodno tome, razlike u kliničkoj praksi mogu uticati na dijagnozu, posebno u pedijatrijskim jedinicama intenzivnog lečenja i nege, gde postoji veća varijabilnost u parametrima mehaničke ventilacije u odnosu na odrasle (8,9). To je dovelo da se usvoji indeks oksigenacije pedijatrijskih pacijenata (OI) ($[\text{FiO}_2 \times \text{srednji pritisak u disajnim putevima (Pav)} \times 100] / \text{PaO}_2$) i indeks zasićenosti kiseonikom (OSI) ($[\text{FiO}_2 \times \text{Pav} \times 100] / \text{SpO}_2$) da bi procenili hipoksemiju kod dece (10,11). Konačno, razlike u faktorima rizika, etiologiji, patofiziologiji i ishodima između odraslih i dece nisu uzeti u obzir ni u AECC ni u Berlinskoj definiciji.

Ove razlike su podstakle organizovanje konferencije za konsenzus akutnih plućnih oštećenja kod dece (PALICC) (12). Početno koncept je nastao povezivanjem istraživača koji su istraživali akutno plućno oštećenje i sepsu (PALISI), ali su ga potom podržale australijsko i novozelandsko društvo intenzivnog lečenja, kanadska grupa za intenzivno lečenje, svetska federacija za pedijatrijsko intenzivno i kritično zbrinjavanje, evropsko društvo za pedijatrijsku i neonatalnu intenzivnu negu, i francuska grupa za dečije intenzivno i hitno zbrinjavanje. Ciljevi konferencije bili su: 1) razviti taksonomiju koja bi definisala pedijatrijski ARDS (PARDS), posebno predisponirajuće faktore, etiologiju i patofiziologiju; 2) dati preporuke u pogledu terapijske podrške pacijenata sa PARDS; i 3) identifikovati prioritete za buduća istraživanja u okviru PARDS, uključujući definisanje kratkoročnih i dugoročnih rezultata od interesa.

PALICC je eliminisao termin akutno oštećenje pluća (ALI) i preporučio da se težina PARDS-a stratifikuje na osnovu poremećaja oksigenacije kao blaga, umerena i teška forma. Da bi se prevazišlo ograničenje upotrebe $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, kao što je već pomenuto, definicija PALICC se oslanja na indeks oksigenacije (OI) ($[\text{FiO}_2 \times \text{srednji pritisak u disajnom putu} \times 100] / \text{PaO}_2$) ili indeks zasićenosti kiseonikom (OSI) ($[\text{FiO}_2 \times \text{srednji pritisak u disajnom putu}] \times 100 / \text{SpO}_2$ (kada gasna analiza arterijske krvi nije dostupna, saturacija kiseonikom meri se pulsним oksimetrom) za procenu stepena hipoksemije u PARDS. Važno je napomenuti da preporuka za primenu SpO_2 kriterijuma za definiciju PARDS zahteva da se dodavanje kiseonika titrira radi postizanja SpO_2 u opsegu od 88% do 97%. Blagi PARDS je definisan kao OI od 4 do 8 (indeks zasićenosti kiseonikom = 5–7,5), umeren kao OI od 8 do 16 (indeks zasićenosti kiseonikom = 7,5–12,3) i teška kao OI > 16 (indeks zasićenosti kiseonikom > 12,3) (tabela 1). Khemani i saradnici su prijavili stopu smrtnosti za PARDS od 40% kada OI prelazi 16, i to postavili kao cut off vrednost (13).

Tabela 1. PALICC kriterijumi za definiciju PARDS

Godine Vreme Poreklo edema	Nisu uključeni pacijenti sa perinatalno-udruženim oboljenjem pluća Unutar 7 dana od utvrđene kliničke slike Respiratorna insuficijencija nije uzrokovana srčanom insuficijencijom ili prekomernim unosom tečnosti			
Radiografija pluća	Novi infiltrati u korelaciji sa akutnom parenhimskom plućnom bolešću			
Oksigenacija Umereni PARDS	Neinvazivna ventilacija		Invazivna mehanička ventilacija	
	Srednje teški PARDS	Teški PARDS		
ili CPAP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$	“Bi level” ventilacija (maska)	$4 \leq \text{OI} \leq 8$	$8 \leq \text{OI} \leq 16$	$\text{OI} \geq 16$
	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$			
	$\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 264$	$5 \leq \text{OSI} \leq 7,5$	$7,5 \leq \text{OSI} \leq 12,3$	$\text{OSI} \geq 12,3$

ARDS je rezultat širokog spektra različitih faktora rizika, koji mogu imati lokalni ili sistemski karakter (14).

ARDS se može klasifikovati kao zapaljenski proces na plućima uslovljen direktnim ili van-plućnim insultom. Zato možemo govoriti o tzv. “plućnom ARDS-u” i “van-plućnom ARDS-u” (15,16).

1.1.2 Incidencija akutnog respiratornog distres sindroma

Incidencija ARDS-a je veoma različita, na osnovu studija koje su sprovedene u prethodnoj dekadi. Incidencija u Južnoj Americi je 10,1 na 100 000 osoba godišnje, u Evropi je 17,9 na 100 000 (17), u Australiji 34 na 100 000 (18) i Sjedinjenim Američkim Državama 78,9 na 100 000 (19). U okviru Evrope postoje takođe razlike, pa tako za Finsku ona iznosi 10,6 na 100 000 (20), a za Španiju 25,5 na 100 000 (21). Incidencija ARDS-a u jedinicama intenzivne nege i lečenja se kreće od 7,1% (22) do 12,5% (23).

Podaci o incidenciji ARDS-a u pedijatrijskoj populaciji pokazuju manje razlike u geografskoj raspodeli. U Evropi npr. incidencija za Holandiju je 2,2 na 100 000 a za Španiju 3,9 na 100 000. U Australiji je 2,6 na 100 000 (24), a najveća incidencija je u Sjedinjenim Američkim Državama sa 9,5 ARDS slučajeva na 100 000 (25). Razlog je možda i u činjenici da je učestalost ARDS-a u dečijoj populaciji globalno niža u odnosu na populaciju odraslih.

1.1.3 Epidemiologija akutnog respiratornog distres sindroma

Činjenica je da gotovo svako kliničko-terapijsko ispitivanje ARDS-a nije u potpunosti uspelo. Mnoge studije su pokušale da utvrde učestalost, ishod i populacionu metriku ARDS-a (17, 18, 26, 27). Uprkos standardizovanim definicijama, nedostaci studija su brojni usled varijabilnosti među posmatračima u utvrđivanju slučajeva, varijacijama u validnosti definicija slučajeva, razlikama u raspoloživosti medicinskih resursa (kao što su kreveti za intenzivnu negu), heterogenosti faktora rizika među populacijom i problemima u određivanju smrtnosti koji se mogu direktno pripisati ARDS-u, što dovodi do nedoslednosti epidemioloških rezultata (28-30). Velika opservatorna studija za razumevanje globalnog uticaja teškog akutnog respiratornog zastoja (LUNG-SAFE) najnovije je istraživanje koje pruža podatke o epidemiologiji ARDS-a (31). Od 29 144 pacijenata hospitalizovanih na odeljenjima intenzivne terapije i nege, u 50 zemalja, prevalencija ARDS-a bila je 10,4%. Od 12 906 pacijenata koji su lečeni mehaničkom ventilacijom, 23,4% je ispunilo berlinsku definiciju ARDS-a. Bilo je prisutno veliko variranje izmerene incidencije ARDS-a tokom četvoronedeljnog perioda uprkos sezonskom prilagođavanju i standardizaciji definicija slučajeva. Ova odstupanja su posledica neujednačenosti u opremi, lečenju kao i smrtnom ishodu. Odstupanja su se kretala 35,3% i 40% za oba parametra.

1.1.4 Podela ARDS-a i fenotipovi

ARDS predstavlja rezultat uticaja različitih riziko-faktora, koji mogu biti lokalni ili sistemski (32). Na osnovu toga da li je poremećaj na nivou samih pluća ili se odigrava van pluća ARDS se može klasifikovati na tzv. "plućni" i "vanplućni" ARDS (tabela 2).

Tabela 2. Klasifikacija uzroka akutnog respiratornog distress sindroma

KLASIFIKACIJA UZROKA ARDS	
Plućni	Van-plućni
Pneumonija (bakterijska, virusna, gljivična, parazit)	Tromboembolija
Aspiracija	Sepsa
Inhalacija toksičnih gasova	Transfuzija krvi
Neprotektivna ventilacija (VILI)	Trauma
Kontuzija pluća	Pankreatitis
Torakalna hirurška intervencija	Reakcija na lekove
Utapanje	Opekotina
	Kardiopulmonalni „by-pass“
	Nekardiogeni šok

Sa pokušajima da se shvati zašto gotovo svako kliničko-terapijsko ispitivanje ARDS-a nije uspelo, pažnja se preusmerila na shvatanje kliničke i biološke heterogenosti ARDS-a kao sindroma. Takvi pokušaji su učinjeni i u drugim složenim sindromima kao što je astma gde je identifikacija endotipova (podvrsta stanja, koja je definisana izrazitim funkcionalnim ili

patofiziološkim mehanizmom) dovela do ispitivanja i kasnijeg uspeha novih terapija (33,34). Korišćenje sofisticirane terapije matematičkim pristupom nazvanim latentna analiza klasa, istraživači su uspeali da identifikuju dva klinički i biološki različita subfenotipa ARDS-a u nezavisnim analizama tri velike studije, hiperinflamatorni i hipoinflamatorni fenotip (35). Ova dva subfenotipa imaju izrazito različite profile biomarkera i kliničke tokove i različito reaguju na primenu pozitivnog end-ekspiratornog pritiska tj. PEEP-a i nadoknadu tečnosti (35,36).

1.1.5 Etiopatogeneza i patofiziologija akutnog respiratornog distress sindroma

ARDS je složen klinički sindrom sa heterogenim kliničkim fenotipom. Napredak u laboratorijskim i kliničkim studijama dao je značajan uvid u mehanizme odgovorne za patogenezu i patofiziologiju ovog stanja. Kada je pluće oštećeno infekcijom, traumom ili zapaljenskim stanjima, aktiviraju se zapaljenski mehanizmi. Zapaljenski odgovor može pomoći u borbi protiv patogena, ali nekontrolisana zapaljenska reakcija takođe može doprineti oštećenju alveola, posebno povećanoj propustljivosti endotela i epitela, dovodeći do akumulacije tečnosti bogate proteinima tj. alveolarnog edema. Ovo izaziva pojačan disajni rad i poremećenu razmenu gasova što uzrokuje hipoksemiju, smanjeno izlučivanje ugljen-dioksida i na kraju akutnu respiratornu insuficijenciju. U neoštećenim plućima aktivni transport jona kroz alveolarni epitel stvara osmotski gradijent koji pokreće klirens alveolarne tečnosti (AFC). Međutim, kod ARDS-a, osmotski gradijent je poremećen i AFC je smanjen, što dodatno povećava smanjeni kapacitet za uklanjanje edema (37). Plućni edem se može razviti i zbog povećanog plućnog vaskularnog pritiska u sklopu leve srčane insuficijencije (kardiogeni plućni edem).

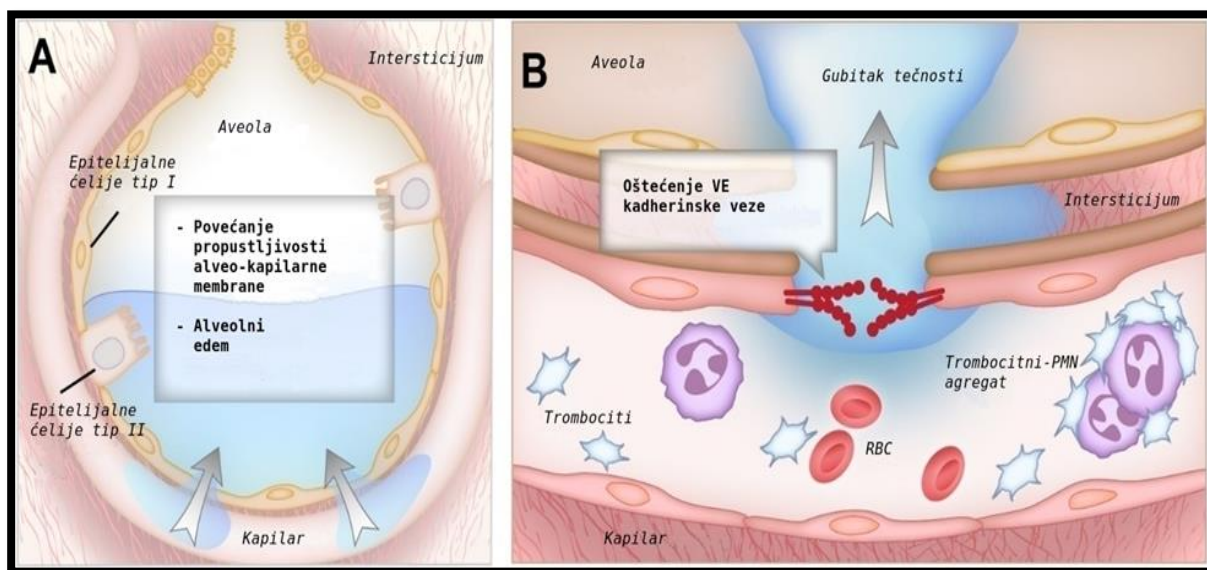
U neoštećenom pluću vektorski transport jona kroz netaknuti epitelni sloj alveola stvara osmotski gradijent koji uslovljava da tečnost izlazi iz alveola u plućni intersticijum, gde na osnovu mehanizama zasnovanih na Starlingovoj jednačini prelazi u vaskularno korito. Prvobitno se smatralo da su samo alveolarne epitelne ćelije tipa II uključene u transport vektorskog jona, ali naknadne studije pokazale su važnu ulogu i alveolarnih epitelnih ćelija tipa I (38). Transport jona natrijuma je najvažniji pokretač za stvaranje osmotskog gradijenta, natrijum se transportuje preko

natrijumskih kanala (ENaC) na apikalnoj površini, a zahvaljujući regulaciji od strane Na / K ATPaze (ATP) i na bazolateralnoj površini. U životinjskim modelima ovaj je put važan za opstanak; isključivanjem alfa-podjedinice ENaC kod miševa dolazi do nemogućnosti uklanjanja alveolarne tečnosti pri rođenju, uzrokujući respiratorno zatajenje i preranu smrt (39). Pored ENaC, neselektivni katjonski kanali, ciklički nukleotidni kanali i hloridni regulator cistične fibroze transmembranske provodljivosti (CFTR) takođe pomažu u održavanju osmotskog gradijenta (40). Jednom kada se uspostavi vektorski gradijent, akvaporini olakšavaju kretanje vode po površini epitela, ali nisu potrebni za transport tečnosti (41). Ovaj sistem aktivne jonske reapsorpcije alveolarne tečnosti je primarni mehanizam koji uklanja alveolarnu edemsku tečnost i pod fiziološkim i pod patološkim uslovima (41). Međutim, kod ARDS-a, sposobnost uklanjanja alveolarne tečnosti je smanjena, što se naziva oštećenim klirensom alveolarne tečnosti (AFC).

Postoji nekoliko patofizioloških poremećaja koji su ključni za razvoj ARDS-a, uključujući nekontrolisano zapaljenje i povećanu propustljivost endotela i epitela u plućima. U početku, akutno oštećenje pluća pokreće zapaljenski odgovor. Mikrobnii proizvodi ili endogeni molekuli povezani sa oštećenjem ćelija (molekularni obrasci) vežu se za Toll-like receptore na plućnom epitelu i alveolarnim makrofazima i aktiviraju odgovor urođenog imunog sistema (43). Mehanizmi urođene imune odbrane, kao što su aktiviranje neutrofila i oslobađanje histona, mogu biti korisni u savladavanju patogena, ali mogu i pogoršati alveolarno oštećenje (44). Imuni sistem takođe stvara reaktivne vrste kiseonika, leukocitne proteaze, hemokine i citokine koji pomažu u neutralizaciji patogena, ali mogu uzrokovati i pogoršanje oštećenja pluća (45).

Pored nekontrolisanog prekomernog zapaljenskog odgovora kod ARDS-a, drugi centralni patofiziološki poremećaj je poremećaj mikrovaskularne barijere pluća zbog povećane endotelne i epiteljske propustljivosti. U zdravim plućima, stabilizaciji endotela posreduje vaskularni endotelni kadherin (VE-kadherin), koji je endotelni specifični adherentni protein, potreban za održavanje integriteta endotelne barijere u mikrocirkulaciji pluća (46). Za vreme oštećenja pluća povećane koncentracije trombina, faktora nekroze tumora- α (TNF- α), vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF) i leukocitni signali u plućima destabilizuju VE-kadherinske veze, što uzrokuje povećanje endotelne propustljivosti i nakupljanje alveolarne tečnosti (47). Važnost VE-kadherinskih veza potvrđena je na modelima miševa. Konkretno, alveolarna tečnost se nakuplja u mišjem modelu sa oštećenim plućima, koje je u modelima izazvano lipopolisaharidom (LPS). Ali

kada se VE-kadherinske veze stabilizuju genetskim promenama koje ili sprečavaju njihov raspad ili blokiraju VE fosfodiesterazu onda se smanjuje stvaranje edema (slika 1) (48,49). Sve u svemu, oštećenje endotela pluća izazvano zapaljenjem rezultira povećanom propusnošću kapilara i tako dovodi do stvaranja plućnog edema. Pored endotelne propustljivosti, propusnost epitela pluća je takođe važan faktor u patogenezi ARDS-a (50,51). Alveolarna epitelijska barijera je slična endotelijumskoj, ali ima E-kadherinske spojnice umesto VE-kadherinskih spojnica i bitno je manje propusna. Pod patološkim uslovima, migracija neutrofila izaziva oštećenje epitela tako što narušava međucelijske veze i izaziva apoptozu i denudaciju, što se na kraju ogleda povećanom propusnošću epitela (52). Obnova integriteta epitela je kritična za oporavak i preživljavanje u ARDS-u. Migracija neutrofila pokreće popravku plućnog epitela putem beta-kateninske signalizacije (53).



Slika 1. Poremećaj permeabilnosti endotela kod obolelih od ARDS.

(A). Kod ARDS-a inflamatorni molekuli oštećuju funkciju alveolarne barijere i dovode do akumulacije tečnosti u alveolama. (B). Specifično oštećenje VE-kadherinske veze uzrokuje povećanje permeabilnosti endotela uslovljavajući nakupljanje vode, leukocita, trombocita i ostalih inflamatornih molekula u alveolarnom prostoru.

Konačno, takođe je važno napomenuti da spoljašnji i genetski faktori doprinose podložnosti i ozbiljnosti ARDS-a. Izloženost zagađivačima spoljnog vazduha povezana je sa rizikom za razvoj ARDS-a; ovo je najizraženije kod pacijenata koji su pod rizikom od ARDS-a zbog teških traumatičnih povreda (54). Aktivno i pasivno izlaganje dimu cigarete povezano je sa razvojem ARDS-a nakon trauma, transplantacije pluća i ne-plućne sepse (55, 56, 57). Takođe su utvrđene genetske varijante koje predstavljaju povećan rizik od razvoja ARDS-a i prediktivne su za ozbiljnost bolesti (58). Na primer, geni koji su uključeni u zapaljenski odgovor i funkciju endotelnih ćelija, kao što su PPFIA1 i ANGPT2, identifikovani su kao kandidatski geni za rizik od ARDS-a nakon velike traume (59, 60). Genetske varijante Fas-ovog liganda (transmembranski protein, jedan od pripadnika TNF), koji reguliše apoptozu i oštećenje endotelnih ćelija, takođe su povezane sa povećanim rizikom od ARDS-a (61). Kod Amerikanaca afričkog porekla ispitivanje gena identifikovalo je da polimorfizam T-46C u promotorskom regionu gena Duff-ovog antigen / receptora za hemokine (DARC) je povezan sa većom smrtnošću (62). Potrebne su dodatne studije da bi se bolje razumele ove životne i genetske asocijacije, koje mogu dodatno doprineti našem razumevanju molekularnih puteva uključenih u patogenezu ARDS-a.

1.1.6 Klinička slika akutnog respiratornog distres sindroma

ARDS se odlikuje progresijom simptoma dispneje, hipoksemije i promenama na radiografiji pluća 6-72 sata od početnog insulta (tabela 3). ARDS ima više od 60 etioloških uzroka.

Tabela 3. Klinička slika, etiologija i dijagnostika ARDS.

Etiologija ARDS	Klinička slika	Dijagnostički testovi
Sepsa	febrilnost, hipotenzija, leukocitoza, laktična acidoza	hemokultura
Aspiracioni pneumonitis	pneumonitis sa podacima o aspiriranju	Bronhoskopija i negativne kulture
Pneumonija	produktivni kašalj, pleuralni bol, febrilnost, leukocitoza, lobarna konsolidacija ili obostrane infiltracije	Radiografija, pozitivan BAL
Trauma/frakture	prethodna trauma	
Kontuzija pluća	trauma g.koša, bol	Radiografija, skener g.koša
Opekotine/inhalacija gasova	izlaganje vatri, inhalaciona opekotina, kašalj, dispneja, diseminovana intravaskularna koagulopatija	Bronhoskopija, radiografija, negativne bakteriološke analize
Transfuzijom uzrokovan ARDS	dispneja nakon transfuzije	Dijagnostika na osnovu kliničke slike

1.1.6.1 Klinička slika ARDS-a

U kliničkoj slici prisutna je dispneja i smanjena vrednost arterijske saturacije kiseonikom. Pored toga prisutna je tahipneja, tahikardija, a auskultatorno difuzni kasnoinspirijumski pukoti. Kod teške forme ARDS-a postoji poremećaj stanja svesti po tipu konfuznosti, cijanoza i dijaforeza. Kašalj, bol u grudima, opstruktivni nalaz sa zviždanjem takođe se sreću u prezentaciji bolesti.

Klinička slika ARDS-a zavisi od etiologije. Kod pacijenata sa ARDS-om i pneumonijom indukovnom sepsom može se naći leukocitoza sa skretanjem u levo, lobarne konsolidacije i

laktična acidoza. Kod pacijenata sa šokom nalazimo poremećaj funkcije organa što se ogleda poremećajem u biohemijskim analizama.

1.1.6.2 Laboratorijske analize

Laboratorijske analize su nespecifične. Broj leukocita može biti snižen, normalan ili povišen, sa ili bez skretanja u levo. Kao posledica hipoksemije ili sistemskog inflamatornog odgovora pa i šoka u biohemijskim analizama se može videti poremećaj vrednosti ureje, kreatinina, transaminaza. Takođe protrombinsko i aktivaciono parcijalno tromboplastinsko vreme mogu biti produženi, a D-dimer povišen, ali je potvrda diseminovane intravaskularne koagulopatije (DIK) ograničena na pacijente sa sepsom ili malignitetom. U gasnim analizama beleži se hipoksemija sa često početno udruženom respiratornom alkalozom, povećan alveolo-arterijski gradijent kiseonika. Razvoj respiratorne acidoze sa hiperkapnijom predstavlja odliku teškog ARDS-a koji vodi ka respiratornom arestu. Metabolička acidoza je najčešće prisutna kod pacijenata sa udruženom sepsom (ARDS je predvorje sepse) ili multisistemskim popuštanjem.

1.1.6.3 Radiološke analize

Radiografija pluća kod ARDS-a se odlikuje tipičnim bilateralnim difuznim promenama u transparentnosti alveola (mlečno staklo) i prisustvo atelektaza (slika 2). Na kompjuterizovanoj tomografiji pluća mogu se videti zone konsolidacija, sa progresijom od mestimičnih promena do potpune odsutnosti transparentnosti pluća. Za praćenje stanja danas se sve više koristi ultrazvučni pregled pluća kojim se mogu utvrditi zone poremećene vazdušnosti pluća.



Slika 2. Radiografske promene kod pedijatrijskog akutnog respiratornog distres sindroma

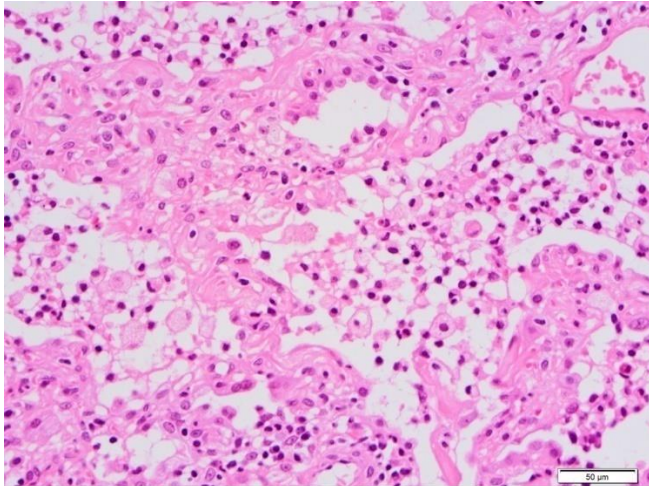
Izvor: Children's Hospital Los Angeles; Medicalxpress.2018.

1.1.6.4 Stadijumi u razvoju ARDS-a prema patološkim promenama na plućima

Pacijenti sa ARDS-om prolaze kroz tri patološki različita stadijuma:

1) Rani stadijum eksudacije (DAD)

Ovaj stadijum traje prvih 7 do 10 dana. Karakteriše se nespecifičnim odgovorom plućnog tkiva na agens koji pokreće zapaljensku reakciju. Karakteriše se intersticijumskim edemom, hiperplazijom ćelija tip II i formiranjem hijalinih membrana (slika3).



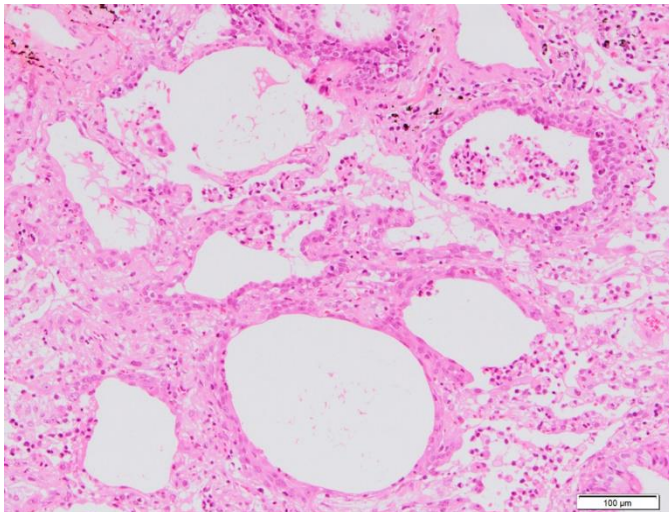
neutrofili i limfociti

Slika 3. Rana faza DAD

Izvor: Yoshikawa A et al. Lung Other nonneoplastic disease ARDS / DAD. Pathology Outlines. 2003-2020

2) Fibroproliferativni stadijum

Nakon početnog stadijuma, u ovoj fazi dolazi do rezolucije pulmonalnog edema, proliferacije alveolarnih ćelija tip II, skvamozne metaplazije, infiltracije intersticijuma miofibroblastima i rane faze taloženja kolagena. Trajanje ove faze je obično 2 do 3 nedelje (slika 4).



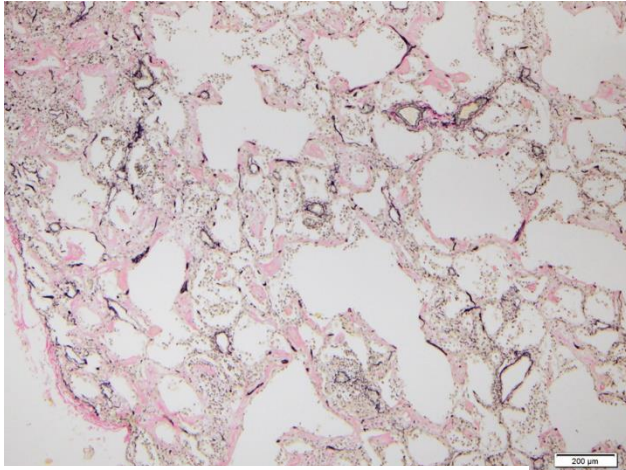
skvamozna metaplazija

Slika 4. Fibroproliferativni stadijum ARDS

Izvor: Yoshikawa A et al. Lung Other nonneoplastic disease ARDS / DAD. Pathology Outlines. 2003-2020

3) Stadijum fibroze

Kod nekih pacijenata dolazi do razvoja stadijuma fibroze koja se ogleda u razvoju obliteracija i narušavanju normalne plućne arhitekture, fibrozi i formiranju cističnih promena. Oštećenja se mogu okarakterisati od minimalnih do jako teških (slika 5).



kolagena fibroza

Slika 5. Fibrozni stadijum kod ARDS

Izvor: Yoshikawa A et al. Lung Other nonneoplastic disease ARDS / DAD. Pathology Outlines. 2003-2020

I dalje ne postoje sigurni podaci o procentu pacijenata sa ARDS-om koji prolaze kroz ove faze.

1.1.7 Uticaj patofizioloških mehanizama na terapijske mogućnosti lečenja

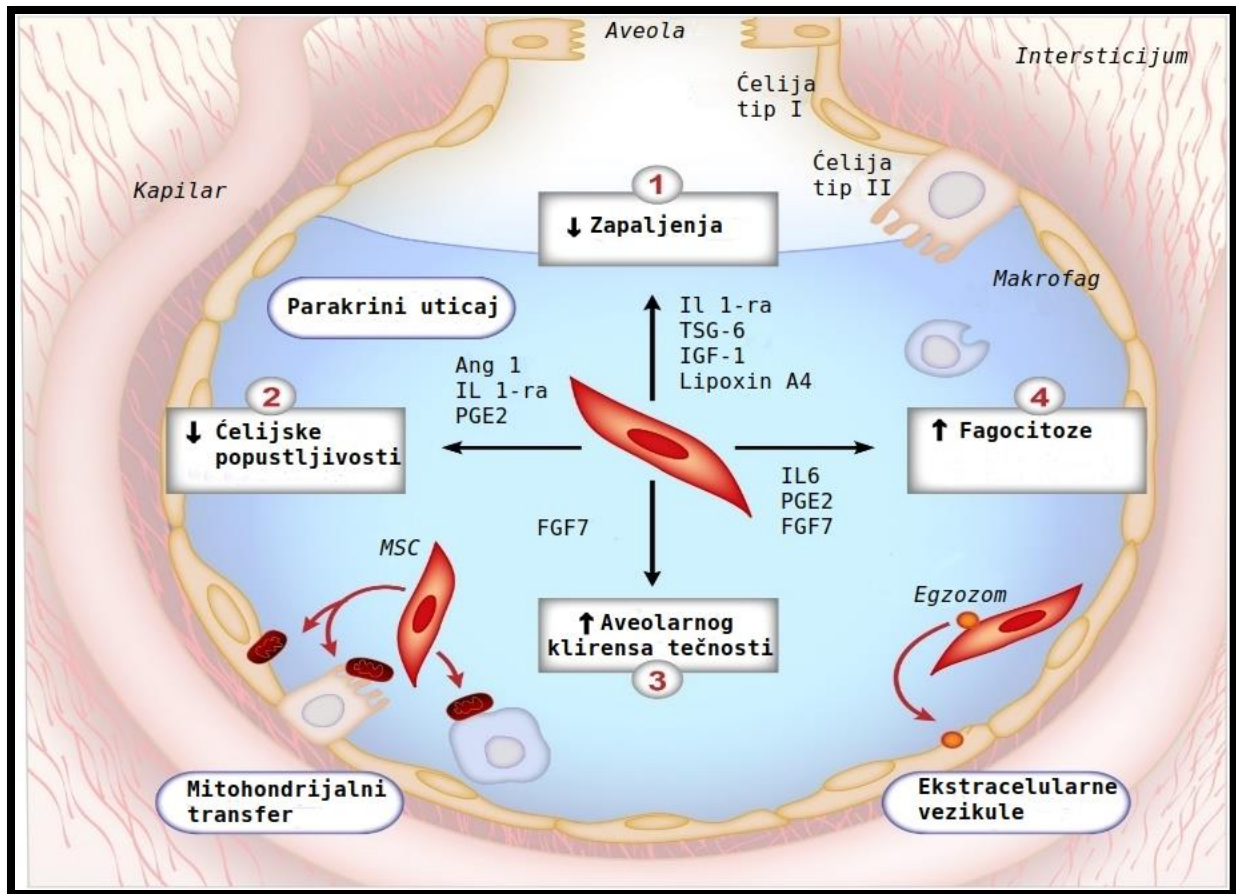
Prvo, primarna fiziološka respiratorna oštećenja koja su karakteristična za ARDS, hipoksiju i hiperkapniju mogu direktno da naruše klirens alveolarne tečnosti (AFC). ENaC transkripcija i razmena su regulisani i Na/K-ATP-aza deluje manje efikasno u stanjima sa malo kiseonika (hipoksemija) ili visokim ugljen-dioksidom (hiperkapnija), delom i zato što reaktivne vrste kiseonika pokreću endocitozu i ćelijsku nekrozu (63,64,65). Zbog toga, dodatni kiseonik i korekcija hiperkapnije mogu smanjiti alveolarni edem pomažući u održavanju aktivnog transporta natrijuma kroz plućni epitel.

Drugo, biomehanički stres u plućima može smanjiti AFC. Primena povišenog pozitivnog end-ekspiratornog pritiska (PEEP) i maksimalnog vršnog inspirijumskog pritiska (PIP) u disajnim putevima oštećuju alveolarni epitel, izazivajući ćelijsku smrt i upalu, što dodatno smanjuje AFC (66). Ako je plućni hidrostatski pritisak povišen, brzina AFC-a se smanjuje. Ovi nalazi pomažu da se objasni uspeh u smanjenju morbiditeta i smrtnosti od ARDS-a primenom protektivne ventilacije pluća i konzervativne strategije u nadoknadi tečnosti.

Treće, sada bolje razumemo molekularne mehanizme koji doprinose smanjenju AFC u ARDS-u. Specifično, tečnost kod plućnog edema u ARDS-u sadrži visok nivo prozapaljenskih citokina uključujući interleukin IL-1 β , IL-8, TNF α (tumor nekrozis faktor) i transformirajući faktor rasta -P1 (TGF β 1) (67). Terapijska strategija koja je predložena je uticaj na molekule koji stabilizuju endotelne i epitelne veze, s obzirom na centralnu ulogu alveolarne endotelne i epitelne propustljivosti u patogenezi ARDS-a. Jedan od terapijskih pristupa koji je još uvek u fazi ispitivanja je i primena sfingozin 1-fosfata (S1P) (68).

Nedavno su mezenhimske stromalne ćelije (MSC) prepoznate kao obećavajuća nova ćelijska terapija za ARDS. MSC su ćelije izvedene iz koštane srži mogu in vitro da se diferenciraju u hondroците, osteoblaste i adipocite, mada nemaju istinska svojstva matičnih ćelija in vivo. Terapijski potencijal MSC-a proučavan je u brojnim medicinskim i hirurškim stanjima, uključujući sepsu, dijabetes, infarkt miokarda, zatajenje jetre, akutnu renalnu insuficijenciju, hroničnu opstruktivnu bolest pluća, neurološke povrede, bolest grafta prema domaćinu i traumama (69,70).

Stoga je postavljena hipoteza da MSC takođe mogu biti korisne u lečenju ARDS-a. Tretman sa MSC-om poboljšao je preživljavanje i smanjio plućni edem kod oštećenja pluća izazvanog endotoksinom *Escherichia coli* kod miševa (71). Mehanizam delovanja MSC-a u lečenju ARDS-a nije još uvek u potpunosti jasan (slika 6). U početku se smatralo da MSC pružaju obnovu direktnim uticajem na oštećene strukture (72). Međutim, nakon ispitivanja pokazalo se da ovaj mehanizam nije dominantan. Umesto toga predloženo je nekoliko parakrinskih mehanizama za objašnjenje reparatornog uticaja MSC. Prvo, sugerisano je da MSC izlučuju proteine koji imaju protivzapaljenska svojstva, a do danas je identifikovano nekoliko: antagonist receptora interleukin-1 (IL1-ra), faktorom nekroze tumora- (TNF) stimulisan gen-6 (TSG-6), insulinu sličan faktor rasta 1 (IGF-1) i lipoksin A4 (73, 74, 75). Drugo, postoje dokazi koji ukazuju na to da MSC utiču na endotelnu propusnost epitela pluća posredstvom angiopoetina-1, IL1-ra i prostaglandina(PG) E2 (76, 77). Treće, MSC mogu izdvojiti parakrinske faktore koji poboljšavaju AFC, sa dokazima koji ukazuju na to da faktor rasta fibroblasta 7 (FGF7) može biti posebno važan u ovom procesu (78). Četvrto, apoptoza i imunih i strukturnih ćelija nastaje tokom ARDS-a, pa se sugerise da parakrini činioci kao što su interleukin 6 (IL6) i faktor rasta keratinocita mogu imati korisne anti-apoptičke efekte. Konačno, MSC-i imaju kapacitet da izmene polarizaciju alveolarnih makrofaga na M2-sličan fenotip.



Slika 6. Potencijalni terapijski efekat mezenhimskih stromalnih ćelija u lečenju ARDS.

Efekat se ostvaruje: (1) antiinflamatorni efekat ćelije domaćina, (2) smanjenje permeabiliteta alveolarnog epitela, (3) porast klirensa tečnosti u alveolama, (4) porast aktivnosti monocita, makrofaga tj. fagocitoze.

1.1.8 Terapija pedijatrijskog akutnog respiratornog distres sindroma

1.1.8.1 Primena protektivne ventilacije

Primena protektivne ventilacije ima za cilj da obezbedi adekvatnu oksigenaciju i ventilaciju, i ujedno smanji rizik od razvoja ventilatorom izazvanog oštećenja pluća (VILI). Primena protektivne ventilacije smanjuje incidencu razvoja komplikacija po tipu barotraume ili volutraume, kao i atelektotraume koja nastaje zbog kolapsa alveola. Takođe smanjuje i pojavu biotrauma koje su posledica oštećenja pluća uzrokovanih biohemijskim medijatorima. PALICC konsenzus preporučuje primenu disajnog volumena 3–6 mL/kg, i 5–8 mL/kg za pacijente sa

sniženom komplijansom pluća, pri čemu je plato pritisak ograničen na 28 cm H₂O (79). Vrednost pozitivnog end-ekspiratornog pritiska (PEEP) treba da zadovolji potrebu da se spreči kolaps alveola i razvoj atelektotraume a ujedno omogući ponovno otvaranje kolabiranih alveola. PALICC preporučuje održavanje oksigenacije od 92% do 97% za srednje težak PARDS i 88% do 92% uz PEEP >10 cm H₂O za težak PARDS (79). Kod pacijenata sa saturacijom manjom od 92% važno je pratiti centralnu vensku saturaciju. PALICC preporučuje održavanje permisivne hiperkapnije za srednji i težak PARDS uz održavanje pH 7,15–7,30.

1.1.8.2 Nadoknada tečnosti

Za sada nema jedinstvenog stava u pogledu nadoknade tečnosti. Postoje dve suprotne strategije.

Prva se zasniva na održavanju adekvatnog minutnog volumena srca, a druga na restrikciji unosa tečnosti kao načinu smanjenja plućnog edema. Ispitivanjem kroz studije nije se utvrdila statistička značajnost bilo koje u odnosu na preživljavanje. Zato nakon inicijalne nadoknade tečnosti u septičnim i šoknim stanjima, PALICC preporučuje nadoknadu tečnosti u okvirima fizioloških potreba i za održavanje intravaskularnog volumena sa što je moguće manjim zadržavanjem tečnosti u tzv.trećem prostoru (79).

1.1.8.3 Sedacija / analgezija

Preporuke PALICC je da se sedacija i analgezija sprovodi radi tolerisanja mehaničke ventilacije ali sa optimalizacijom isporuke kiseonika, disajnog rada i indeksa oksigenacije. Preporuke su da se koristi skala za bol i da se individualno sprovodi analgezija kod pacijenata na osnovu određivanja stepena bola (79).

1.1.8.4 Visokofrekventna oscilatorna ventilacija (HFOV)

Kada se konvencionalnom mehaničkom ventilacijom održava hipoksemija preporuka je da se primeni HFOV. PALICC preporuke su za primenu HFOV kod pacijenata sa srednjim i teškim PARDS i sa plato pritiskom >28 cm H₂O (79) .

1.1.8.5 Pozicioniranje pacijenta

PALICC preporučuje primenu “prone” pozicije, tj. ležanje na trbuhu, kod pacijenata sa teškim PARDS-om, ali se ne preporučuje rutinska primena u dečijoj populaciji (79).

1.1.8.6 Primena kontinuiranog povišenog pritiska u ograničenom vremenu

Primena kontinuiranog povišenog pritiska u ograničenom vremenu predstavlja tzv. manevar otvaranja alveola. PALICC preporuke za manevar otvaranja naglašavaju oprez kod dece u titriranju PEEP-a (79).

1.1.8.7 Neuromišićni blokatori

PALICC preporuke za primenu kod dece su ograničene i daju se samo ukoliko je sedacija neadekvatna, pri čemu se preporučuje minimalna efektivna doza neuromišićnih blokatora (79).

1.1.8.8 Inhalatorni azot-monoksid

Vodič lečenja PALICC konsenzusa preporučuje primenu inhalatornog azot-monoksida kod pacijenata sa utvrđenom plućnom hipertenzijom, teškom disfunkcijom desnog srca, kao i kod pacijenata do priključivanja na ekstrakorporalnu membransku oksigenaciju (ECMO) (79).

1.1.8.9 Surfaktant

Na osnovu činjenica, PALICC ne preporučuje rutinsku primenu surfaktanta u lečenju PARDS-a, ali na osnovu određenih studija takođe nije protiv primene u određenim populacionim kategorijama (79).

1.1.8.10 Kortikosteroidi

PALICC ne preporučuje rutinsku primenu kortikosteroida u lečenju PARDS-a (79).

1.1.8.11 Ekstrakorporalna membranska oksigenacija

PALICC preporučuje ECMO kod teških PARDS-a kada je neophodno obezbediti nivo kiseonika i gasnu razmenu a da bilo koji oblik ventilacije nije bio uspešan (79).

1.2 MEHANIČKA VENTILACIJA

1.2.1 Definicija mehaničke ventilacije

Mehanička ventilacija predstavlja pomoć pri disanju ili zamenu disanja pomoću ventilatora. Uvođenje mehaničke ventilacije i ventilatora u kliničku praksu predstavlja jedan od najznačajnijih pronalazaka savremene medicine. Terapijska primena mehaničke ventilacije predstavlja deo savremene intenzivne terapije i anestezije. Ono što mehanička ventilacija omogućava je održavanje respiratorne funkcije putem rada aparata ventilatora i to svakako nije ekvivalent fiziološkoj ventilaciji.

1.2.2 Mehanička ventilacija

Fiziološki mehanizmi spontanog disanja bitno se menjaju tokom mehaničke ventilacije. Većina ventilatora u toku inspirijuma potiskuje vazduh u pluća. Nadpritisak koji tada nastaje u disajnim putevima (inflacijski pritisak) je pozitivan, pozitivan je i intraalveolarni pritisak, i on se prenosi na ostale strukture grudnog koša tako da intrapleuralni pritisak postaje pozitivan (+3cmH₂O). Intratorakalni pritisak, koji predstavlja razliku između intraalveolarnog i intrapleuralnog pritiska u svim fazama respiracijskog ciklusa je povišen u toku mehaničke ventilacije što se može odraziti na kardiovaskularni i respiratorni sistem.

1.2.3 Osobine pluća koje utiču na veličinu mehaničke ventilacije

Obim mehaničke ventilacije zavisi od disajnog volumena, protoka vazduha, pritiska, vremena trajanja njihovog delovanja. Takođe na obim imaju uticaj i osobine pluća i grudnog koša a to su komplijansa, otpor, vremenska konstanta pluća i ventilaciono-perfuzioni odnos.

Plućni volumeni

1. Respiratorni volumen – količina vazduha koja se udahne i izdahne pri svakoj respiraciji,
2. Inspiratorni rezervni volumen – količina vazduha koja se udahne posle ekspiracije,
3. Ekspiratorni rezervni volumen - količina vazduha koja se izdahne nakon normalne ekspiracije,
4. Rezidualni volumen – količina vazduha koja ostaje u plućima i nakon forsiranog ekspirijuma.

Plućni kapaciteti

Vitalni kapacitet – količina vazduha koja se istisne iz pluća nakon maksimalne inspiracije
Inspiratorni kapacitet - količina vazduha koja se može udahnuti posle ekspirijuma pri mirnom disanju.

Funkcionalni rezidualni kapacitet – volumen vazduha koji ostaje u plućima posle mirnog ekspirijuma.

Totalni kapacitet pluća – volumen vazduha koji se nalazi u plućima posle maksimalnog inspirijuma.

Minutni volumen disanja

To je ukupna količina vazduha koja svakog minuta dospeva u disajne puteve i jednaka je proizvodu respiratornog (disajnog) volumena i frekvencije disanja.

Alveolna ventilacija

Predstavlja količinu vazduha koja se dobija kada se od respiratornog (disajnog) volumena oduzme količina “mrtvog prostora“, odnosno volumena u delu disajnih puteva gde nema razmene gasova.

Minutna alveolna ventilacija

Predstavlja količinu vazduha koja je proizvod alveolne ventilacije i frekvencije.

Komplijansa

Komplijansa je mera rastegljivosti pluća, predstavlja promenu volumena pluća za jedinicu promene pritiska.

$$C = \frac{\Delta V(L)}{\Delta P(\text{cmH}_2\text{O})}$$

Oznake u formuli : komplijansa (C), promena volumena (ΔV), promena pritiska (ΔP).

Komplijansa samih pluća kod spontanog disanja iznosi 0.22 L/cmH₂O, a pluća i grudnog koša 0.13 L/cmH₂O. Ukoliko je komplijansa manja to je rastegljivost pluća manja, odnosno za veću količinu udahnutog vazduha pluća se manje šire. Pri mehaničkoj ventilaciji pluća smanjuje se komplijansa, što znači da je potrebno veću količinu vazduha pod većim pritiskom ubaciti u pluća da bi se pluća rastegla kao pri spontanom disanju. Razlog je u torakalnom zidu koji pri mehaničkoj ventilaciji pasivno leži svojom masom na plućima, dok pri spontanom disanju torakalni zid ima svoj tonus i prvo se on rasteže pa potom plućni parenhim. Po Mushin-u totalna komplijansa kod sediranog i relaksiranog pacijenta varira od 0.02 do 0.17 L/cmH₂O, srednja vrednost je 0.05 L/cmH₂O. U toku mehaničke ventilacije mogu se meriti statička (C_{st}) i dinamička (C_{dyn}) komplijansa.

Statička komplijansa je totalna komplijansa u statičkim uslovima kada nema protoka gasova.

$$C_{st} = \frac{V_t}{P_{plato} - PEEP}$$

Oznake u formuli: statička komplijansa (C_{st}), disajni volumen (V_t), pritisak na kraju ekspirijuma ($PEEP$), pritisak u alveolama na kraju inspirijuma ili plato pritisak (P_{plato})

Dinamička komplijansa predstavlja ukupnu komplijansu koja meri rastegljivost pluća, zida grudnog koša i otpor u disajnim putevima (R) tokom kretanja gasova. U toku mehaničke

ventilacije pokazuje i otpor kružnog sistema ventilatora i endotrahealnog tubusa. Smanjuje se kada se smanji C_{st} i/ili poveća otpor u disajnim putevima.

Izračunava se kada se disajni volumen (V_t) podeli razlikom maksimalnog inspiratornog pritiska (vršni inspiratorni pritisak PIP) i pritiska na kraju ekspirijuma ($PEEP$)

$$C_{dyn} = \frac{V_t}{PIP - PEEP}$$

Oznake u formuli: dinamička komplijansa (C_{dyn}), disajni volumen (V_t), vršni inspiratorni pritisak (PIP), pritisak na kraju ekspirijuma ($PEEP$).

Respiratorni otpor – rezistenca

Respiratorni otpor je zbir otpora u disajnim putevima i tkivnog otpora. Otpor u disajnim putevima predstavlja odnos između razlike pritiska u disajnom putu i protoka kroz disajni put.

$$R = \frac{\Delta P}{V}$$

Oznake u formuli: otpor (R), razlika pritiska (ΔP), volumen (V).

Najveći deo otpora predstavlja otpor u disajnim putevima. Kod normalnog svesnog pacijenta rezistenca iznosi 4 cmH₂O/(L/sec). Otpor se povećava tokom mehaničke ventilacije zbog suženja ili produženja bronhija ili zbog prisustva tubusa. Takođe se rezistenca povećava ukoliko postoji i bolest pluća.

Vremenska konstanta pluća

Punjenje i pražnjenje pojedinih delova pluća zavisi od njihove vremenske konstante, koja se izražava kao proizvod otpora i komplijanse ($t = R \times C$). Uz dati pritisak kod smanjene komplijanse alveole se brže pune, ali je njihova volumenska promena manja (“*brze alveole*”). Vremenska konstanta je kod povećane rezistencije povećana, pa je zato kod datog volumena vreme punjenja duže (“*spore alveole*”). Kod mehaničke ventilacije postoje razlike u komplijansi i rezistenci među pojedinim delovima pluća, različita je vremenska konstanta. Ovo utiče na

regionalni raspored ventilacije, što znači da ventilator često ventilira pre svega zdrave delove pluća, pa u njima zbog toga može doći do hiperinflacije.

Ventilaciono-perfuzioni odnosi u plućima

Ventilaciono-perfuzioni odnos (V_a/Q_t) predstavlja odnos između alveolarne ventilacije i perfuzije. Ovaj odnos kod zdravih pluća iznosi oko 0.8. Gravitacija značajno utiče na perfuziju pluća, tako da veliki deo plućne cirkulacije odlazi u niže delove pluća. Odnos je veći ukoliko postoji ventilacija ali je smanjena perfuzija („*mrtvi prostor*“). Odnos je manji ukoliko je očuvana perfuzija a smanjena ventilacija.

1.2.4 Vrste mehaničke ventilacije

Invazivna mehanička ventilacija predstavlja ventilaciju kod koje je prvi korak endotrahealna intubacija. Prema načinu postavljanja tubusa može biti: nazotrahealna, orotrahealna i kroz traheostomu.

Neinvazivna mehanička ventilacija može biti ventilacija negativnom pritiskom i ventilacija pozitivnim pritiskom.

1.2.5 Klasifikacija ventilatora

- 1. Prema parametrima koji su kontrolisani tj. zadati** (kako se određuje količina gasa koji se isporučuje):
 - a) Volumen kontrolisana kod koje je zadat i limitiran volumen, pritisak varijabilan
 - b) Pritiskom kontrolisana kod koje je zadat i limitiran pritisak a volumen varijabilan
 - c) Dvojno kontrolisana kod koje je volumen zadat a pritisak limitiran

- 2. Prema ciklovanju tj. određivanju trajanja inspirijuma i ekspirijuma:**
 - a) Vremenom ciklovani kod kojih se inspirijum završava istekom zadatog vremena trajanja, izraženog u sekundama ili procentima u odnosu na ceo respiratorni ciklus.

- b) Pritiskom ciklovani kod kojih se inspirijum završava kada se u disajnim putevima postigne zadati pritisak, pri čemu su ostali parametri varijabilni
- c) Volumenom ciklovani kod kojih se inspirijum završava kada se isporučí zadati volumen pri čemu je pritisak ili varijabilan ili je limitirana gornja granica inspiratornog pritiska.

3. Prema trigerovanju:

- a) Trigerovanje vremenom, zadata frekvencija respiracija određuje cikluse kod mehaničke ventilacije
- b) Trigerovanje pritiskom, ventilator registruje pacijentove respiratorne napore
- c) Trigerovanje protokom je najčešće kod modernih aparata koji obezbeđuju stalan protok u toku respiratornog ciklusa, te ukoliko postoji odstupanje protoka pri pacijentovom inspirijumu ventilator to detektuje i obezbeđuje disanje.

1.2.5.1 Vidovi ventiliranja

- a) Mandatorna tj. kontrolisana ventilacija koja obezbeđuje zadati broj respiracija
- b) Asistirana
- c) Spontana ventilacija

1.2.5.2 Modovi ventiliranja

- a) Kontrolisana mehanička ventilacija je ventilacija kod koje je isključeno spontano disanje pacijenta i kod koje su zadati svi parametri ventiliranja u zavisnosti od tipa ventilatora;
- b) Asistirana ventilacija se odlikuje time da pacijent utiče na deo disajnog procesa, zahteva dobru sinhronizovanost pacijenta i ventilatora.
- c) Asistirana-kontrolisana ventilacija se odlikuje time da svaku respiraciju pacijenta pomaže dodajući volumen ili pritisak

- d)** Intermitentna mandatorna ventilacija je udruženost spontanog i kontrolisanog disanja. Sinhronizovano disanje obezbeđuje izostanak asinhronizovanosti pacijentovih respiracija i respiracija od strane ventilatora
- e)** Pritiskom potpomognuta ventilacija je ventilacija pri kojoj pacijent kontroliše sve osim limita pritiska, svaka respiracija je trigerovana od strane pacijenta, nema mandatornih respiracija koje daje aparat, zadata vrednost pritiska potpore se određuje i što je ona manja to je veći rad samog pacijenta
- f)** Kontinuirani pozitivni pritisak u disajnim putevima je mod kod kog pacijent samostalno diše a aparat obezbeđuje stalni kontinuirani pozitivan pritisak
- g)** Visoko frekventna ventilacija se odlikuje velikim brojem respiracija u minuti, (100-3000/min), malim inspiratornim volumenom (1 - 4 ml/kgTT) pri čemu je srednji pritisak konstantan. Postoji više podtipova.
- h)** Ventilacija tečnošću
- i)** Ventilacija sa inverznim odnosom inspirijuma i ekspirijuma, produženim inspiratornim vremenom
- j)** BiPAP - pozitivni pritisak u toku ventilacije se ostvaruje na dva različita nivoa, gornjem i donjem: u toku inspirijuma (inspiratorni pozitivni pritisak u disajnom putu – IPAP) i ekspirijuma (ekspiratorni pozitivni pritisak u disajnom putu – EPAP tj. CPAP). Razlika između IPAP-a i EPAP-a predstavlja pritiskom podržanu ventilaciju pluća
- k)** Neuroasistirana mehanička ventilacija (NAVA) predstavlja vrstu mehaničke ventilacije pluća koja je kontrolisana od strane moždanih signala (vagusna stimulacija dijafragme). Sa ovim modom ventilacije registruje se električna aktivnost dijafragme, a na taj način ventilator i dijafragma dobijaju istovremeni signal za otpočinjanje udaha.

Ovakva kompleksna podela je neophodna obzirom na to da se radi o visoko tehnološki uslovljenom obliku terapije i terapiji u kojoj osnovno mesto ima upravo aparat - ventilator sa svim svojim tehničkim karakteristikama.

1.2.6 Indikacije za mehaničku ventilaciju

Osnovna indikacija za mehaničku ventilaciju je akutna respiratorna insuficijencija, koja nastaje zbog nedovoljne ili potpuno odsutne ventilatorne aktivnosti što dovodi do neadekvantne minutne ventilacije ili zbog poremećaja razmene gasova u plućima što uzrokuje hipoksemiju i/ili hiperkapniju (80).

Uzroci insuficijencija ventilacije mogu biti različiti. Smanjena funkcija respiratornog centra, mehanički defekti zida grudnog koša ili slabost respiratorne muskulature su najčešći uzroci respiratorne slabosti.

Insuficijencija plućne razmene gasova ispoljava se kao: smanjenje funkcionalnog rezidualnog kapaciteta, poremećaj ventilaciono-perfuzionog odnosa ili povećanje vensko-arterijskog šanta (tabela 4).

Tabela 4. Insuficijencija plućne razmene gasova

Parametar	Insuficijencija ventilacije	Insuficijencija razmene gasova
PaCO₂	povećan	normalan/smanjen
PaO₂	smanjen	smanjen
A-aDO₂	normalan	značajno povećan

Etiološki faktori ili bolje rečeno stanja koja zahtevaju primenu mehaničke ventilacije se mogu podeliti prema tome na mehaničke smetnje pri disanju i poremećaje razmene gasova u plućima. Mehaničke smetnje nastaju zbog poremećaja funkcije centralnog nervnog sistema (oboljenja mozga po tipu meningoencefalitisa, tumori mozga, intrakranijalna krvarenja, povrede glave i vrata, predoziranje lekovima i depresija disanja izazvana njima), neuromuskularna oboljenja (bolesti kičmene moždine, bolesti motorog neurona, bolesti neuromišićne ploče, bolesti zbog mišićne slabosti, bolesti izazvane toksinima) i promene na mišićno-koštanom sistemu grudnog koša (povrede grudnog koša, kifoskolioza i drugi deformiteti). Poremećaji razmene gasova u plućima uzrokovani respiratornim distres sindromom, akutnim respiratornim distres

sindromom, bolestima srca sa insuficijencijom kardiovaskularne funkcije, hroničnim bolestima pluća i akutnim oboljenjima pluća.

Primena mehaničke ventilacije se može sprovesti kod prolongiranog šoka bilo koje etiologije kao i u postoperativnom periodu. Ova primena je profilaktička primena mehaničke ventilacije. Kriterijumi za mehaničku ventilaciju se mogu podeliti na : laboratorijske, kliničke i ostale kriterijume (tabela 5) (81).

Tabela 5. Laboratorijski kriterijumi za mehaničku ventilaciju.

Gasne analize	PaO ₂ <55 mm Hg
	PaCO ₂ >50 mmHg i pH <7.32
Funkcionalni testovi	Vitalni kapacitet <10 mL/kg
	FEV ₁ <10 mL/kg

Klinički kriterijumi su:

- apneja ili hipopneja
- respiratorni distres
- dispneja

Ostali kriterijumi su:

- kontrolisana hiperventilacija (npr. kod povreda glave)
- teško stanje šoka

Kriterijumi za primenu mehaničke ventilacije su:

- apneja
- neadekvatna alveolarna ventilacija
- hipoksemija (PaO₂<60 mmHg i pri primeni FiO₂ od 0,5)
- hiperkapnija (PaCO₂ > 55 mmHg)

Kriterijumi za primenu mehaničke ventilacije nisu stroga pravila već putokaz u donošenju odluke za primenu mehaničke ventilacije. Omogućava pravovremeno prepoznavanje stanja koja zahtevaju mehaničku ventilaciju i pokušaj su da se bude korak ispred čime se ekonomiče vremenom i pacijentu u boljoj kondiciji omogućava efektivnije lečenje.

1.2.7 Konvencionalna mehanička ventilacija

Konvencionalni ventilatori koriste ventilaciju pozitivnim pritiskom, kategorisani kao invazivna ventilacija i neinvazivna ventilacija (NIV) (82). Disajni put pacijenta na invazivnoj ventilaciji mora biti obezbeđen bilo intubacijom traheja ili traheotomijom. U neinvazivnoj ventilaciji koristi ili dobro montirana nosna ili maska za lice. NIV se uspešno koristi ne samo kao primarna ventilaciona strategija, već i za odvajanje pacijenata od ventilatora u postektubacionom periodu. NIV u nekim slučajevima ima lošiju sinhronizaciju pacijenta i ventilatora (83). Mehanizam koji pokreće udah u ventilaciji pacijenta se naziva „okidački“ mehanizam koji može biti bilo vreme ili negativni pritisak/protok koji stvara sam pacijent (84). Nakon aktiviranja konvencionalni ventilator isporučuje mešavinu gasova u pluća pacijenta do postavljene „granice“ koja je podešeni pritisak ili zapremina (84). Ove granice lekar prilagođava na osnovu uzrasta, veličine, osnovne patologije i stanja pluća. Otuda se prvi tip ventilacije naziva „ograničena pritiskom“, a drugi „ograničena zapreminom“ (85). Jednom kada dah pokrene okidački mehanizam i smeša gasova se isporučuje do zadate granice, faza zvana „plato“ traje i završava se mehanizmom „ciklusa“ koji je uglavnom zadato vreme, ponekad protok.

1.2.7.1 Inicijalno setovanje

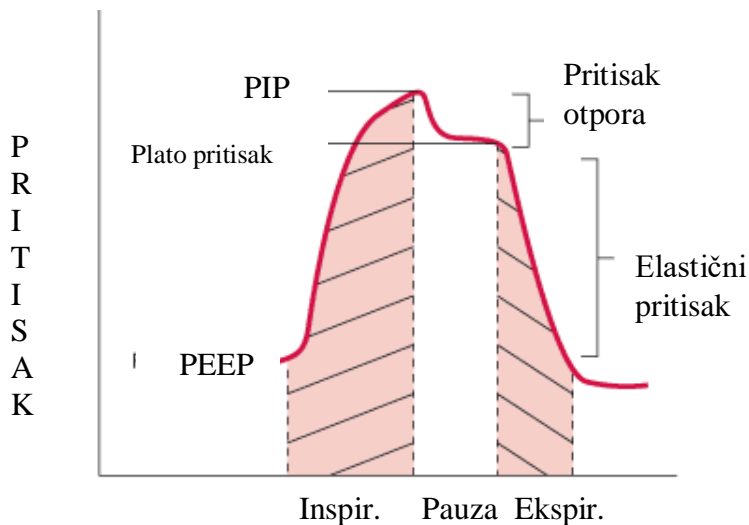
Zadavanje vrednosti mehaničke ventilacije ili tzv. parametara je značajno jer predstavlja terapijsku meru lečenju pacijenata sa respiratornom insuficijencijom. U okviru zadavanja vrednosti polazimo od inspiratorne frakcije kiseonika (FiO_2), potom brzine disanja, odnosa vremena inspirijuma i ekspirijuma (I:E), pozitivnog end-ekspiratornog pritiska (PEEP), i u

zavisnosti od vrste tj. moda ventilacije možemo odrediti vrednost maksimalnog inspiratornog pritiska (PIP) kod moda koji je regulisan pritiskom, ili inspirijumski volumen (Vt) kod moda koji je regulisan volumenom (tabela 6) (86-89).

Tabela 6. Inicijalna setovanja mehaničke ventilacije kod dece

Parametri	Spontano disanje	Mehanička ventilacija
Frekvencija Odojče Dete	30 - 40 20 - 30	30 - 40 20 - 30
Maksimalan inspiratorni pritisak PIP (cmH ₂ O) Odojče: normalna/akutna plućna bolest Dete: normalna/akutna plućna bolest	- 3 - 3	18-22/23-35 16-18/18-25
Srednji pritisak MAP (cmH ₂ O) Odojče Dete	0 0	Optimalan 10-14 10-14
Pozitivan pritisak na kraju ekspirijuma PEEP (cmH ₂ O)	0	Optimalan 3-5
Inspiratorni volumen (ml/kgTT) Odojče Dete	6-8 6-8	6-8 6-10
Inspiratorno vreme (sekunda) Odojče Dete	0.4-0.5 1.2-1.4	0.3-0,4 0.5-1

Vrednosti PEEP se moraju pažljivo odrediti (slika 7).

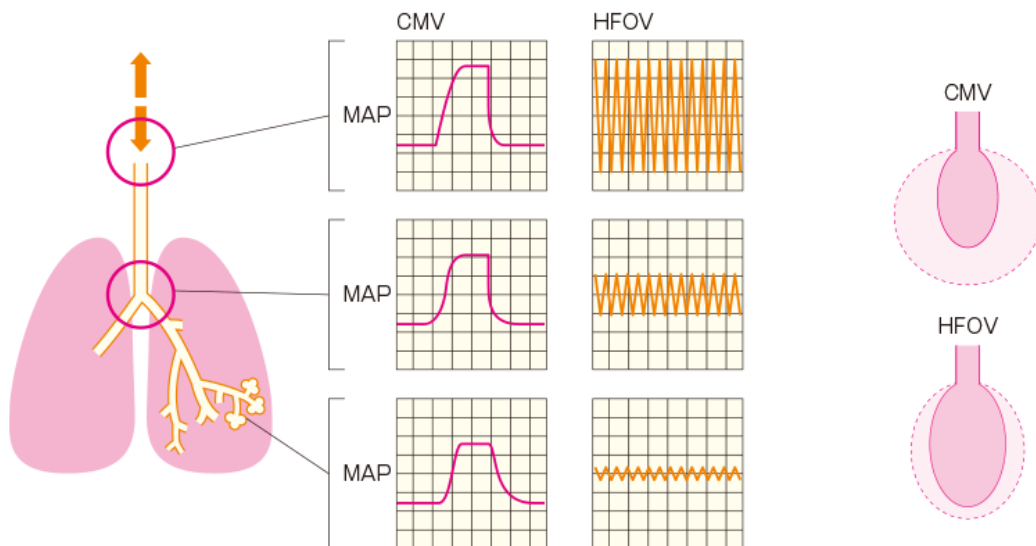


Slika 7. Kriva pritisaka u toku disanja

1.2.8 Visokofrekventna oscilatorna mehanička ventilacija

Visokofrekventna oscilatorna ventilacija (HFOV) je najčešće spasilački manevar za neuspelu konvencionalnu mehaničku ventilaciju. Koristi Taylor-ovu povećanu disperziju gasova kroz isporuku malih volumena gasova ali velike učestalosti, pri čemu su i inspirijum i ekspirijum aktivni procesi, za razliku od konvencionalne mehaničke ventilacije gde je inspirijum aktivni proces a ekspirijum je pasivan proces jer nema sile koju generše ventilator da bi ekspirijum bio kontrolisan i aktivan. Ovaj oblik ventilacije se najčešće koristi u lečenju pacijenata sa akutnim respiratornim distres sindromom (ARDS). Sprečava oštećenje pluća uzrokovano ventilatorom (VILI) smanjujući rizik od volumen traume, istovremeno pružajući adekvatnu ventilaciju uprkos tome što su inspirijumski volumeni jako mali i daleko ispod vrednosti “mrtvog prostora” (90). HFOV održava alveolarnu inflaciju sa konstantnim, manje promenljivim pritiskom u disajnim putevima sa oscilacijom sinusnog protoka. To sprečava da se u plućima javljaju zone preterane distenzije i zone atelektaze. To je osnovna prednost HFOV, jer se ponaša kao konstantni pozitivni pritisak omogućavajući otvaranje kolabiranih alveola i sprečavajući ujedno kolabiranje alveola, te pojavu neujednačenih zona ventilacije i perfuzije u plućima, a što je karakteristika ARDS-a.

Visokofrekventna oscilatorna ventilacija se razlikuje upravo po tome od konvencionalne mehaničke ventilacije (slika 8). Svakako da visokofrekventna oscilatorna ventilacija kao invazivna ventilacija može dovesti do niza neželjenih efekata i komplikacija. Najčešće komplikacije su razvoj barotrauma i hemodinamska kompromitovanost uslovljene primenom visokog srednjeg pritiska u disajnim putevima. Mehta i sar. su objavili da su u svom istraživanju imali prevalencu pneumotoraksa od 28% i hemodinamske komplikacije kod 26% ispitanika (91). Povećanje centralnog venskog pritiska i pritiska okluzije plućne arterije proizilazi iz povećanja MAP i smanjenja povratka u venu (92). Opstrukcija tubusa kao i disajnih puteva usled povećane sekrecije je takođe komplikacija koja se javlja u 4-5% pacijenata na visokofrekventnoj oscilatornoj mehaničkoj ventilaciji (93).



Slika 8. Razlika u isporuci volumena i ostvarenih pritisaka između HFOV i CMV

Izvor: Miura N. What are the features and indications of HFOV (High Frequency Vibration Ventilation)?<https://www.kango-roo.com/learning/4617/>

1.2.8.1 Inicijalno setovanje kod HFOV

Inicijalno setovanje parametara ventilacije kod visokofrekventne oscilatorne ventilacije je dato u tabeli 7.

Tabela 7. Inicijalno setovanje parametara kod ventilacije

Optimalna strategija za isporuku adekvatnog volumena (otvaranje alveola)	<ol style="list-style-type: none">1. Zadati MAP 2-3 cmH₂O iznad vrednosti MAP na konvencionalnoj ventilaciji2. MAP povećavati za 1-2 cmH₂O do poboljšanja oksigenacije3. Zadati 10 Hz Primeniti manevar otvaranja alveola
Primena malih volumena (prevencija trauma)	<ol style="list-style-type: none">1. Zadati MAP iste vrednosti kao za konvencionalnu ventilaciju2. Zadati 10 Hz3. Amplituda koja omogućava dobro vibriranje zida grudnog koša

1.2.8.2 Terapijski manevri u toku primene HFVO

Preporuke za korekciju gasnih analiza su date u tabeli 8. Preporuka je da se svaka izmena pr prati analizom vrednosti gasova u arterijskoj krvi i da se korekcija radi postepeno, tj. jedan parametar po manevru korekcije.

Tabela 8. Preporuke za korekciju parametara HFOV

nizak PaO ₂	visok PaO ₂	visok PaCO ₂	nizak PaCO ₂
povećati FiO ₂	smanjiti FiO ₂	povećati amplitudu	smanjiti amplitudu
povećati MAP* (1-2cmH ₂ O)	smanjiti MAP (1-2cmH ₂ O)	povećati frekvencu** (1-2Hz) ako je amplituda max	smanjiti frekvencu** (1-2Hz) ako je amplituda minimalna

* predstavlja manevar otvaranja alveola

** mišljenje dva lekara

2 CILJ RADA

Ciljevi istraživanja su:

- Utvrditi statističku značajnost preživljavanja kod bolesnika sa akutnim respiratornim distres sindromom lečenih konvencionalnom mehaničkom protektivnom ventilacijom u odnosu na ishod lečenja visokofrekventnom oscilatornom ventilacijom.
- Utvrditi statističku značajnost skorovanog rizika od smrti u jedinicama intenzivne nege kao indikatora težine akutnog respiratornog distres sindroma i njegovu prediktivnu vrednost.
- Utvrditi statističku značajnost indeksa oksigenacije kao glavnog indikatora težine akutnog respiratornog distres sindroma i njegovu prediktivnu vrednost za ishod lečenja.
- Utvrditi statističku značajnost komplikacija mehaničke ventilacije kod pacijenata sa akutnim respiratornim distres sindromom lečenih konvencionalnom mehaničkom protektivnom ventilacijom u odnosu na pacijente lečene visokofrekventnom oscilatornom ventilacijom

3 ISPITANICI I METODE

3.1 ISPITANICI

Ispitivanje je dizajnirano kao retrospektivno-prospektivna studija, sprovedena na odeljenju pedijatrijskog intenzivnog lečenja Univerzitetske dečje klinike u Beogradu, u periodu od aprila 2011. do marta 2016.godine. Ispitivanje je sprovedeno na 70 bolesnika, uzrasta od 1 meseca do 7. godine života, kod kojih je postavljena dijagnoza akutnog respiratornog distres sindroma. Pacijente smo podelili na osnovu starosti u dve kategorije: odojčad (< 1 god.) i decu starosti 1-7 godina.

3.2 METODE

Dijagnoza akutnog respiratornog distres sindroma je postavljena na osnovu PALICC kriterijuma za pedijatrijski respiratorni distres sindrom (unutar 7 dana od poznatog kliničkog insulta, radiografija pluća koja ukazuje na nove infiltrativne promene sa promenama u parenhimu pluća, poremećaj oksigenacije i stratifikacija grupa po težini a na osnovu indeksa oksigenacije).

Sepsa je definisana na osnovu kriterijuma datih konsenzusom iz 2020.godine Inicijative za preživljavanje sepse tj. "The Surviving Sepsis Campaign".

Svim pacijentima je meren arterijski krvni pritisak, invazivno i neinvazivno (Nihon Kodhen i GE Healthcare Carescape 650 monitori), nivo laktata i gasne analize krvi (Makler GEM 3000 i GEM 4000), kao i vitalni parametri (srčana frekvencija, kontinuirano EKG praćenje, broj respiracija, unos tečnosti i diureza). Svim pacijentima je uradjen radiografski snimak pluća, gasne analize krvi (Makler GEM 3000 i GEM 4000), biohemijske analize sa određivanjem vrednosti ureje, kreatinina, transaminaza, C reaktivnog proteina. Po smernicama za dijagnostikovanje sepse svim bolesnicima je uradjena hemokultura u laboratoriji naše klinike.

Svi pacijenti sa teškim ili umerenim PARDS su lečeni protektivnom mehaničkom konvencionalnom ventilacijom (inspiratorni volume/ograničen plato pritisak; inspiratorni disajni volumen 5-8 ml/kg prediktivne telesne težine ili 3-6 ml/kg prediktivne telesne težine za bolesnike sa oslabljenom komplijansom pluća, maksimalni inspiratorni plato pritisak od 28 cmH₂O) ili visokofrekventnom oscilatornom ventilacijom. Korišćeni su ventilatori Acutronic Fabian, Drager VN500 i Servo Maquet za konvencionalnu mehaničku ventilaciju, SensoMedic type A and

Acutronic Fabian za visokofrekventnu oscilatornu mehaničku ventilaciju. Svi pacijenti su inicijalno, u prvom danu lečenja ARDS, tretirani konvencionalnom protektivnom mehaničkom ventilacijom. Zatim su prevodjeni na HFOV ukoliko su imali pogoršanje oksigenacije i ventilacije praćeno gasnim analizama koje su imale odstupanje od minimum 20% inicijalnih vrednosti za PaO₂, PaCO₂, saturaciju O₂ i pH arterijske krvi, ili su imali pogoršanje ostalih kriterijuma za PARDS (radiografija pluća, smanjenje PaO₂/FiO₂ odnosa).

Pored terapije mehaničkom ventilacijom primenili smo i medikamentnu terapiju. Za sedaciju smo koristili Fentanyl (fentanyl, 1–2 µg/kg/h), za lečenje kardiovaskularne insuficijencije smo primenili inotropnu stimulaciju (dopamine, 5–20 µg/kg/min; milrinone, 0.25–0.75 µg/kg/min; adrenaline, 0.01–1 µg/kg/min). Primena antibiotika je inicijalno bila empirijska do pristizanja rezultata hemokulture a na osnovu smernica Nacionalnog vodiča za antibiotike Republike Srbije. Indeks oksigenacije (OI) je izračunavan korišćenjem isporučenog FiO₂ i PaO₂ (vrednost iz uzorka arterijske krvi izmerenog GEM 3000/4000 Makler aparatom), srednja vrednost pritiska u disajnim putevima (MAP) koja se automatski izračunava od strane ventilatora.

Ishod lečenja je klasifikovan kao preživljavanje ili smrt u periodu od 28 dana nakon prijema. Iako su pojedini ispitanici bili značajno duže na mehaničkoj ventilaciji, ispitivanje ih nije isključilo iz studije, jer je ispitivanje bilo bazirano na utvrđivanju ranog ishoda lečenja tj. u prvih 28 dana lečenja.

3.2.1 Kriterijumi za uključivanje u ispitivanje

Kriterijumi za uključivanje u studiju bili su: postavljena dijagnoza akutnog respiratornog distress sindroma na osnovu kriterijuma za pedijatrijski ARDS od strane PALICC konsenzusa, uzrast od odojčeta do školskog deteta (1 mesec do 7.godina života), invazivna mehanička ventilacija.

3.2.2 Kriterijumi za isključivanje iz ispitivanja

Kriterijumi za isključivanje iz studiju bila je upotreba inhalatornog azot oksida. Ovi pacijenti nisu ušli u analizu podataka.

3.2.3 Statistička analiza

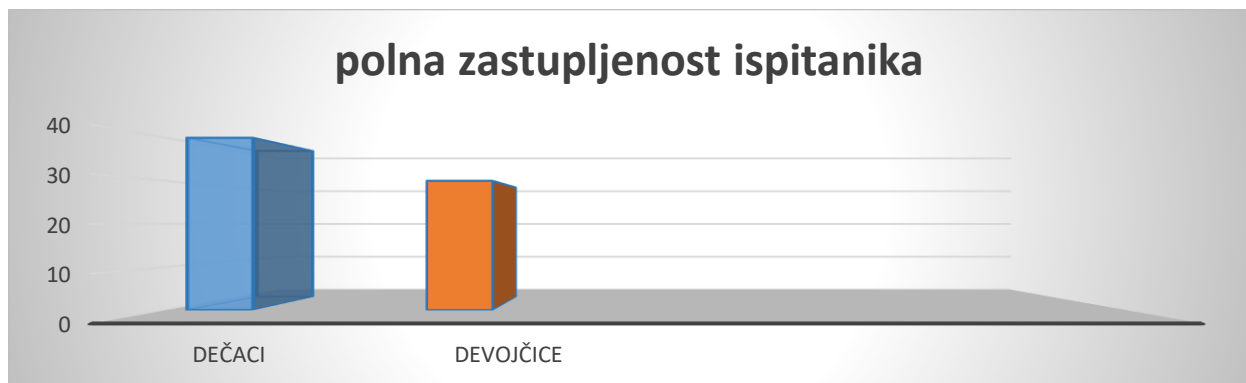
Podaci su analizirani korićenjem SPSS statističkog programa (IBM SPSS Statistics v23). Sve p vrednosti <0.05 su smatrane statistički značajnim. Podaci su predstavljeni kao frekvencija i odnos (%), kontinuirane varijable kao srednja i standardna devijacija (SD), srednja vrednost i interval pouzdanosti od 95% (95% CI), odnosno medijana i rang, zavisno od normalnosti distribucije. Sprovedene su univarijantne i multivarijantne logističke regresijske analize za utvrđivanje prediktora terapijskog odgovora i da bi se utvrdila značajnost povezanosti između ishoda (preživljavanje / smrt) i sledećih faktora: pol, starost, indeksa telesne težine, vrste mehaničke ventilacije, zatajenja srca, sepse, zatajenja bubrega, traheostomije, pneumotoraksa i atelektaza. U multivarijantnu analizu uključeni su faktori sa p vrednostima $0,1 \leq p < 0,05$. Rezultati su izraženi kao procene relativnog rizika (odnos koeficijenta; OR) sa 95% CI.

4 REZULTATI

4.1 DEMOGRAFSKI PODACI

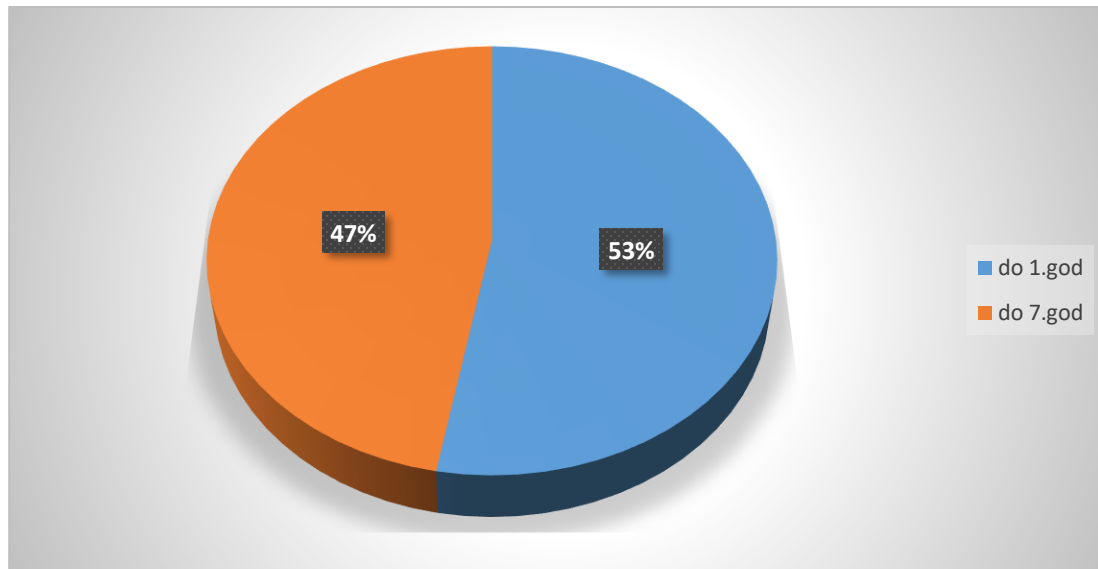
Istraživanje je vršeno na uzorku od 70 dece u Univerzitetnoj dečjoj klinici Tiršovau Beogradu. Od ukupno 70 bolesnika muškog pola je bilo 40 (57,14%) a ženskog pola 30 (42,86%) bolesnika (grafikon 1).

Grafikon 1. Polna zastupljenost ispitanika



Deca su, prema uzrastu kada je započeta mehanička ventilacija, podeljena u dve kategorije: odojčad (do 12 meseci starosti) i deca od 1. do 7.godine. Odojčadi je bilo 37 (52,85%) a starije dece 33 (47,15%) (grafikon 2). Najmlađi pacijent bio je uzrasta od 0,1 godine, dok je nastariji uzrasta 7 godina. Prosečna starost ispitivanih pacijenata je bila 2,821 godina uz stadardnu devijaciju od 2,4335 godina. Osnovna dijagnoza bila kod sve dece je bila ARDS.

Grafikon 2. Starosna podela ispitanika



Kod ispitanika smo utvrdili u trenutku započinjanja mehaničke ventilacije percentil telesne težine. Ispod P10 bilo je 12 bolesnika (17,14%) a iznad P10 je bilo 58 bolesnika (82,86%) (grafikon 3).

Grafikon 3. Uhranjenost ispitanika u studiji



4.2 PODACI O MEHANIČKOJ VENTILACIJI

4.2.1 Podaci o vrednostima mehaničke ventilacije

U okviru ispitivanja ustanovljene su inicijalne vrednosti konvencionalne mehaničke ventilacije kao i inicijalne vrednosti visoko frekventne oscilatorne mehaničke ventilacije (tabela 9).

Tabela 9. Praćene varijable u ispitivanju pacijenata sa ARDS.

Varijable	Učestalost		
	n	%	
Pol	muški	40	57.1
	ženski	30	42.9
Telesna težina percentili	<P10	12	17.1
	>P10	58	82.9
Hemokultura	Positivna	25	35.7
	Negativna	45	64.3
Hipoksemija na početku MV	<200	38	54.3
	<300	18	25.7
Hipoksemija 1 sat posle započinjanja MV (20% promene)	Da	27	38.6
	Ne	43	61.4
Hipoksemija nakon 24 sata MV	<200	38	54.3
	<300	9	12.9
Hipoksemija nakon 72 sata MV	<200	32	45.7
	<300	15	21.4
Mod MV nakon 72 sata	CMV	49	70.0
	HFOV	21	30.0
pH	<7.3	48	68.6
	7.3–7.4 (normal)	21	30.0
	>7.4	1	1.4
PaCO ₂ (mmHg)	<35	5	7.1
	35–45 (normal)	20	28.6
	>45	45	64.3
PaO ₂ (mmHg)	<60	50	71.4
	>60	20	28.6
Varijable	Median (25%-75%)		
pH	7,21 (7,10-7,33)		
PaCO ₂ (mmHg)	56 (41-67)		
PaO ₂ (mmHg)	52 (45-67)		

Primarna etiologija	n	%
Pneumonija	28	40.0
Sepsa	21	30.0
Aspiracija	8	11.4
Udružene KV bolesti	5	7.2
Drugo	8	11.4
Setovanje na početku MV (nulti sat)^a (Mean ± SD; Median (25%-75%))	CMV	HFOV
PEEP (cmH₂O)	4.47 ± 1.37	
PIP (cmH₂O)	22.70 ± 3.62	
MAP (cmH₂O)	11.96 ± 2.42	
FiO₂	0.84 ± 0.24	0.98 ± 0.06
Frekvencija: (CMV – respiracije/min; HFOV - Hz)	22 (19-24)	7 (6-7)
CDP (cmH₂O)		24.00 ± 1.92
ΔP (cmH₂O)		40.76 ± 3.72

Skraćenice: PEEP (pozitivan end-ekspiratorni pritisak); PIP (vršni inspiratorni pritisak); MAP (srednji pritisak u disajnim putevima); FiO₂ (inspiratorna frakcija kiseonika); CDP (kontinuirani pritisak distenzije); ΔP (amplituda).

4.2.2 Dan hospitalizacije kada je započeta MV

Utvrđeno je da je prosečna vrednost za odojčad bila 2,88 (SD, 4,1), najkasnije započinjanje mehaničke ventilacije bilo je 14. dana hospitalizacije. Utvrđeno je da je prosečna vrednost za dan hospitalizacije kada je započeta MV, za mlađu decu bila 1,98 (SD, 2,2), a najkasnije započinjanje mehaničke ventilacije kod ovih pacijenata bilo je 10. dana hospitalizacije. Utvrđeno je da je prosečna vrednost za celu grupu ispitanika bila 2,30 (SD, 3,014, mediana 1,0, a najkasnije započinjanje mehaničke ventilacije bilo je 14).

4.2.3 Prosečna dužina MV

Prosečna dužina MV za odojčad je bila 17,40 dana (SD, 25,6). Najduže provedeno vreme na mehaničkoj ventilaciji iznosilo 120 dana, a najkraće 1 dan. Prosečna dužina MV kod mlađe dece je bila 8,67 dana (SD, 10,4). Najduže provedeno vreme na mehaničkoj ventilaciji iznosilo 63 dana, a najkraće 1 dan. Prosečna dužina MV za sve pacijente je bila 11,79 dana (SD, 17,7, mediana 7). Najduže provedeno vreme na mehaničkoj ventilaciji iznosilo 120 dana, a najkraće 1 dan.

4.2.4 Ventilator slobodni dani

Dani bez ventilacije tokom lečenja u toku praćenja kratkoročnog ishoda tj. preživljavanja u 28 dana, kod preživelih je bilo 16.3 ± 6.1 dana, u grupi umrlih nije bilo ventilator slobodnih dana.

4.2.5 Uticaj moda mehaničke ventilacije na ishod

Analizom moda mehaničke ventilacije nije nađena statistički značajna razlika u ishodu lečenja kod pacijenata na konvencionalnoj mehaničkoj ventilaciji u odnosu na pacijente na visokofrekventnoj oscilatornoj mehaničkoj ventilaciji (Tabela 10). Muški pol i šok su statistički značajni prediktori za ishod kod dece sa ARDS na mehaničkoj ventilaciji (univarijabilna i multivarijabilna logistička regresija).

Table 10. Ishod lečenja u odnosu na karakteristike pacijenata i moda mehaničke ventilacije

Varijable	Ishod		Univarijabilna analiza			Multivarijabilna analiza			
		preživeli (n=39)	umrli (n=31)	OR	95% CI	P value	OR	95% CI	P
Pol	muški	27 (67.5%)	13 (32.5%)	2.80	0.86–9.11	0.086	3.255	1.09–9.69	0.034
	ženski	12 (40.0%)	18 (60.0%)						
Uzrast	< 1 god	23 (62.2%)	14 (37.8%)	0.91	0.23–3.54	0.89			
	> 1 god	16 (48.5%)	17 (51.5%)						
	X SD	± 2.1 ± 2.6	± 2.4 ± 2.3						
TT percentil	< P10	5 (41.7%)	7 (58.3%)	0.64	0.13–3.09	0.57			
	> P10	34 (58.6%)	24 (41.4%)						
Mod MV 1.dan	CMV	30 (61.2%)	19 (38.8%)	1.82	0.43–7.79	0.42			
	HFOV	9 (42.9%)	12 (57.1%)						
Mod MV 3.dan	CMV	30 (61.2%)	19 (38.8%)	1.82	0.43–7.79	0.42			
	HFOV	9 (42.9%)	12 (57.1%)						
Šok	da	17 (39.5%)	26 (60.5%)	0.175	0.04–0.76	0.02	0.14	0.04–0.47	< .001
	ne	22 (81.5%)	5 (18.5%)						
Sepsa	da	6 (33.3%)	12 (66.7%)	0.936	0.18–4.73	0.94			
	ne	33 (63.5%)	19 (36.5%)						

Skraćenice: BW, telesna težina; MV, mehanička ventilacija; CMV, konvencionalna mehanička ventilacija; HFOV, visoko-frekventna oscilatorna ventilacija; OR, odds ratio; CI, interval poverenja.

4.2.6 Mod ventilacije i uzrast pacijenata

Uvidom u mod ventilacije nakon 72 sata i starosnu kategoriju pacijenata koji su podeljeni u dve grupe, do godinu dana i starije od godinu dana, našli smo statistički značajnu razliku sa većom učestalošću primene HFOV kod starije dece ($p < 0,05$).

4.3 ANALIZA PRISM III SKORA

4.3.1 Uticaj vrednosti PRISM III skora na ishod

Srednja vrednost PRISM III skora na prijemu kod preživelih bez obzira na uzrast je iznosila $10,87 \pm 6,05$; dok je kod umrlih iznosila $15,94 \pm 4,53$. Analizom ovih podataka PRISM III skora postoji statistička značajnost ($p < 0,05$) vrednosti PRISM III skora na ishod. Srednja vrednost PRISM III skora kod dece uzrasta do 1 godine je iznosila $10,7 \pm 4,82$, kod starije dece je iznosila $15,82 \pm 6,02$. Analizom ovih vrednosti utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u vrednosti PRISM III skora u odnosu na uzrast ($p < 0,05$).

4.3.2 Vrednost PRISM III skora i mod ventilacije

Analizom vrednosti PRISM skora i moda ventilacije u prvom satu (IPPV ili HFOV) postoji statistički značajna razlika ($p < 0,05$), vrednosti su veće u grupi HFOV (srednja vrednost $16,8 \pm 5,73$) u odnosu na IPPV mod ventilacije (srednja vrednost $11,5 \pm 5,37$). Analizom Mann-Whitney testom PRISM skora i moda ventilacije na prijemu takođe je nađena statistička značajnost ($p < 0,05$) (tabela 11).

Tabela 11. Vrednost PRISM skora i moda ventilacije na prijemu

Analiza	Prism III na prijemu
Mann-Whitney U	254,000
Wilcoxon W	1479,000
Z	-3,351
p	,001
a. varijabla: Mod MV - nakon 1h	

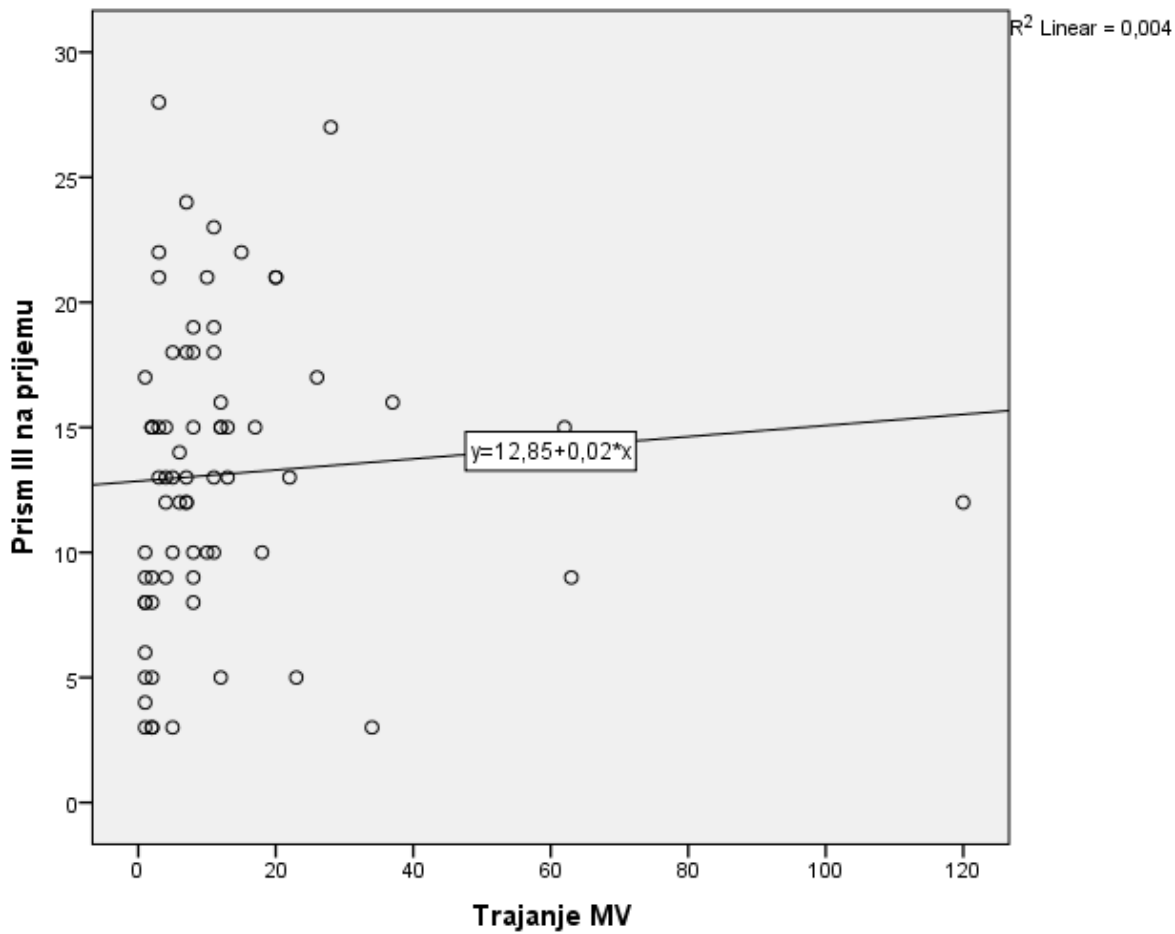
4.3.3 Vrednost PRISM III skora na prijemu i komplikacije tokom lečenja

Analizom vrednosti PRISM III skora i uticaj na razvoj sepse pokazao je da postoji statistička značajnost u pojavi sepse u odnosu na više vrednosti PRISM III skora na prijemu ($Z = -2,313$; $p < 0,05$). Uticaj vrednosti PRISM III skora na razvoj kardiovaskularne slabosti je dokazan kao statistički značajan Mann-Whitney testom ($Z = -2,92$; $p < 0,05$). Analizom vrednosti PRISM III skora i uticaj na razvoj atelektaze pokazao je da ne postoji statistička značajnost. Mann-Whitney testom vrednost $p > 0,05$ ($Z = -1,076$; $p = 0,282$). Razvoj multisistemskog organskog popuštanja u odnosu na vrednost PRISM III skora na prijemu nije pokazao statističku značajnost ($Z = -1,53$; $p > 0,05$). Razvoj ventilator udruženih pneumonija i uticaj PRISM III skora takođe je obrađen Mann-Whitney testom. Ni ovde nismo našli statističku značajnost ($Z = -5,59$; $p > 0,05$). Takođe nije nađena statistička značajnost vrednosti PRISM III skora na razvoj bubrežne insuficijencije ($Z = -0,53$; $p > 0,05$).

4.3.4 Korelacija PRISM III skora i trajanja mehaničke ventilacije

Analizom vrednosti PRISM III skora na prijemu utvrđena je srednja vrednost $13,11 \pm 5,96$. Srednja vrednost za sve ispitanike trajanja mehaničke ventilacije je bila $11,79 \pm 17,77$. Pearsonovom korelacijom nije nađena statistički značajna korelacija između vrednosti PRISM III skora na prijemu i trajanja mehaničke ventilacije ($p > 0,05$) (grafikon 4).

Grafikon 4. Korelacija vrednosti PRISM III skora na prijemu i trajanja mehaničke ventilacije



4.4 Analiza indeksa oksigenacije

4.4.1 Indeks oksigenacije u prvom danu mehaničke ventilacije

Na osnovu Shapiro-Wilk test (ili Kolmogorov - Smirnov) možemo zaključiti da se OI u prvom satu MV za odojčad ponaša u skladu sa normalnom raspodelom. Prosečna vrednost za OI u prvom satu MV za odojčad iznosi 14,176 (95% CI, 11,94-16,41). Testiranjem normalnosti OI u prvom satu MV za mlađu decu možemo zaključiti da se OI u prvom satu MV za mlađu decu ponaša u skladu sa normalnom raspodelom, prosečna vrednost za OI u prvom satu MV za mlađu decu iznosi 12,71 (95% CI, 10,68-14,75). Na osnovu Shapiro-Wilk test možemo zaključiti da se OI u prvom satu MV u uzorku ponaša u skladu sa normalnom raspodelom, prosečna vrednost za OI u prvom satu MV na čitavom uzorku iznosi 14,01 (SD, 5,34).

4.4.2 Analiza uticaja vrednosti indeksa oksigenacije u prvom i trećem danu mehaničke ventilacije na ishod lečenja

Analiza vrednosti OI u prvom i trećem danu mehaničke ventilacije pokazala je visoku signifikatnost kao prediktor za mortalitet indeksa oksigenacije u trećem danu mehaničke ventilacije (OR, 256.5, 95% CI 27.1–2424, $p < 0.001$; pozitivna prediktorna vrednost , 0,905; negativna prediktorna vrednost, 0.964) (Tabela 12).

Tabela 12. Povezanost OI na ishod (definisani vremenski interval za 28-dnevno preživljavanje)

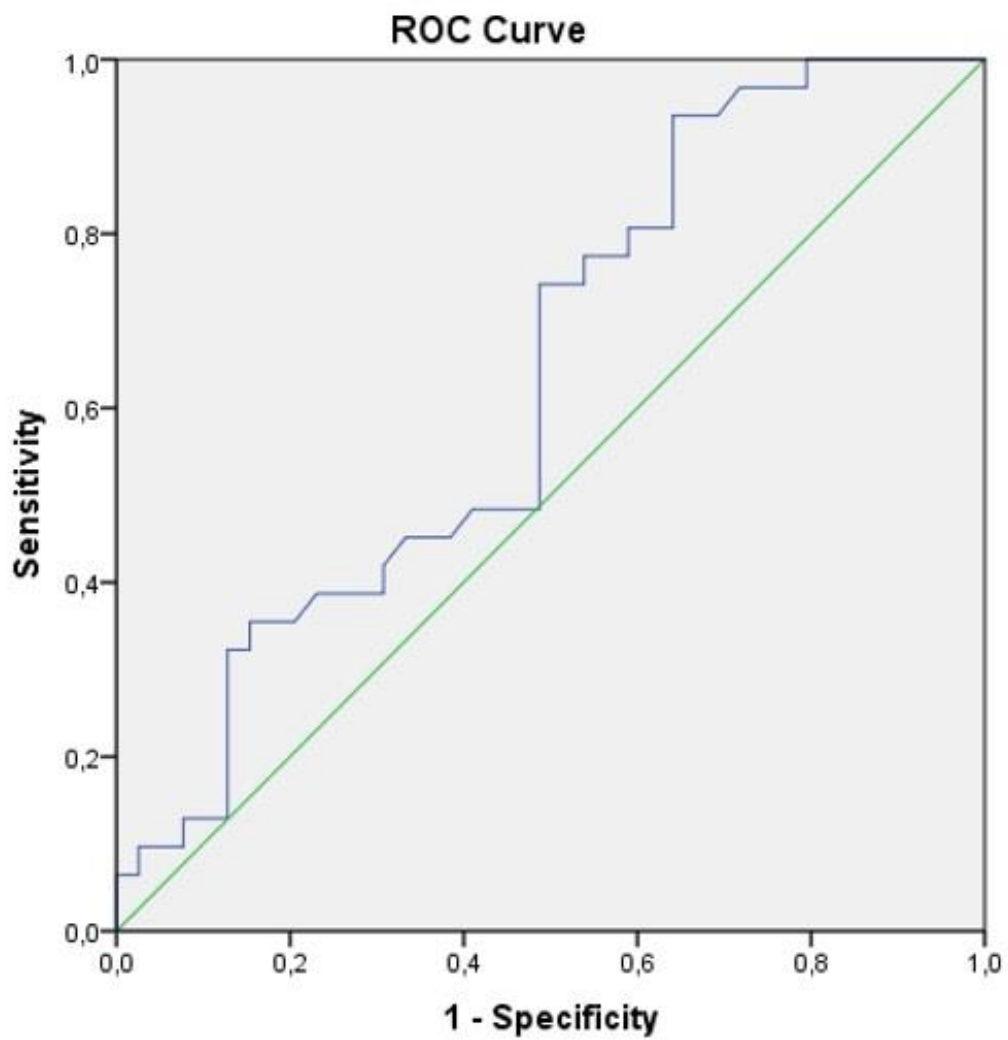
varijabla		preživeli (n = 39)	umrli (n = 31)	OR	95% CI	P	senzitiv- nost	specifič- nost	PPV	NPV
OI 1.dan Cut-off	< 14	20 (55.6%)	16 (44.4%)	0.987	0.38– 2.53	0.97	0.513	0.484	0.556	0.441
	≥ 14	19 (55.9%)	15 (44.1%)							
OI 3.dan Cut-off	< 17	38 (90.5%)	4 (9.5%)	256.5	27.1– 24	< 0.001	0.974	0.871	0.905	0.964
	≥ 17	1 (3.6%)	27 (96.4%)							

Zaključak: Indeks oksigenacije u trećem danu je pokazao statističku signifikatnost kao prediktora za ishod kod dece sa ARDS na mehaničkoj ventilaciji (multivarijabilna analiza)

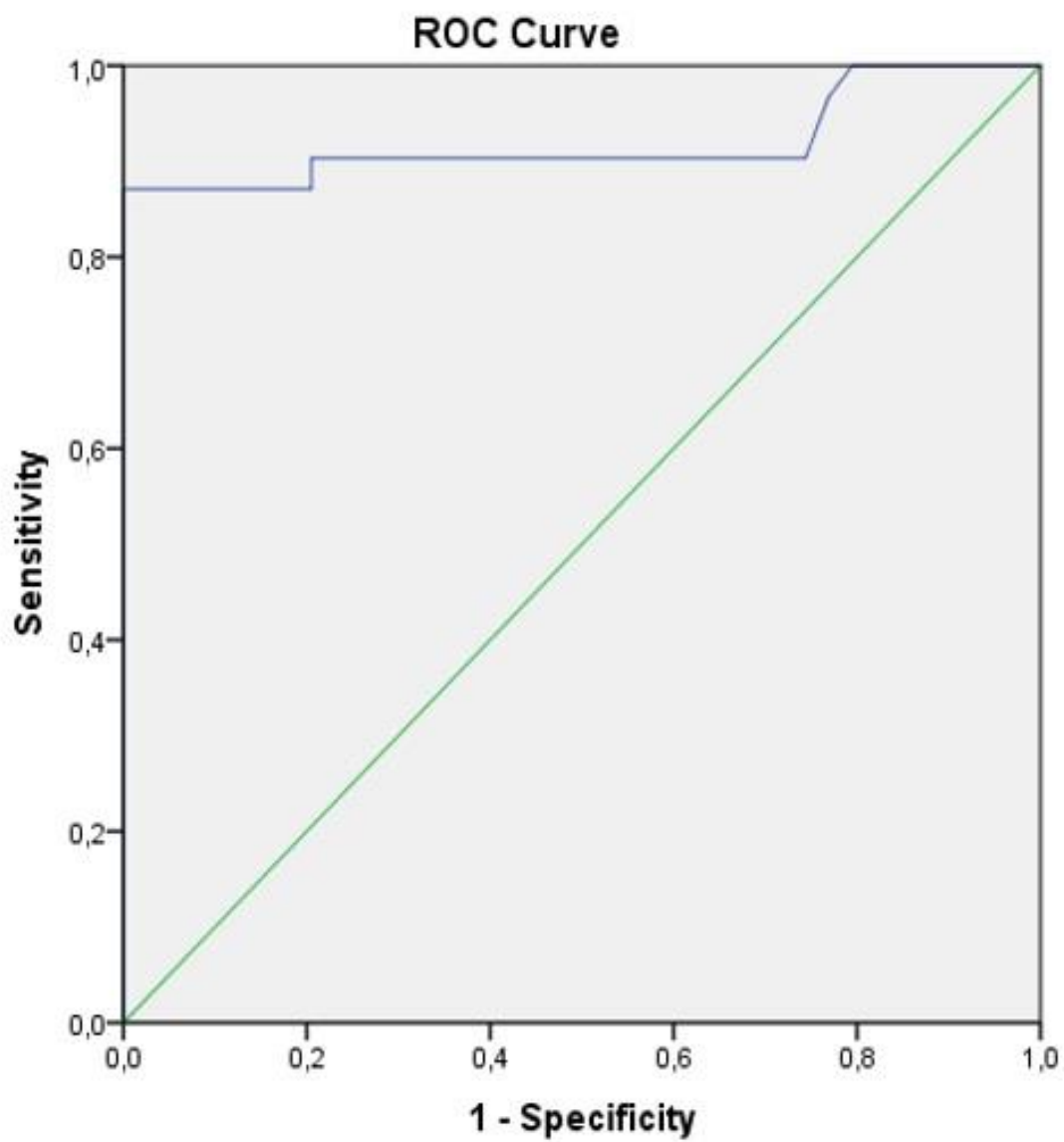
Skraćenice: OI, indeks oksigenacije; OR, odds ratio; CI, interval poverenja; PPV, pozitivna prediktorna vrednost; NPV, negativna prediktorna vrednost

ROC analiza je korišćena za utvrđivanje prediktorne vrednosti indeksa oksigenacije u prvom i trećem danu mehaničke ventilacije. Indeks oksigenacije u prvom danu mehaničke ventilacije nije pokazao da je dobar prediktor za ishod (AUC=0.634, p=0.056), ali je indeks oksigenacije u trećem danu mehaničke ventilacije pokazao snažnu prediktivnu moć za ishod kod pacijenata na mehaničkoj ventilaciji obolelih od ARDS-a (AUC=0.919, p<0.001) (grafikon 5 i 6).

Grafikon 5.ROC analiza predikcije indeksa oksigenacije u prvom danu za rani mortalitet



Grafikon 6.ROC analiza predikcije indeksa oksigenacije u trećem danu za rani mortaliteta



4.4.3 Analiza indeksa oksigenacije i cutt off vrednosti prema PALICC kriterijumima

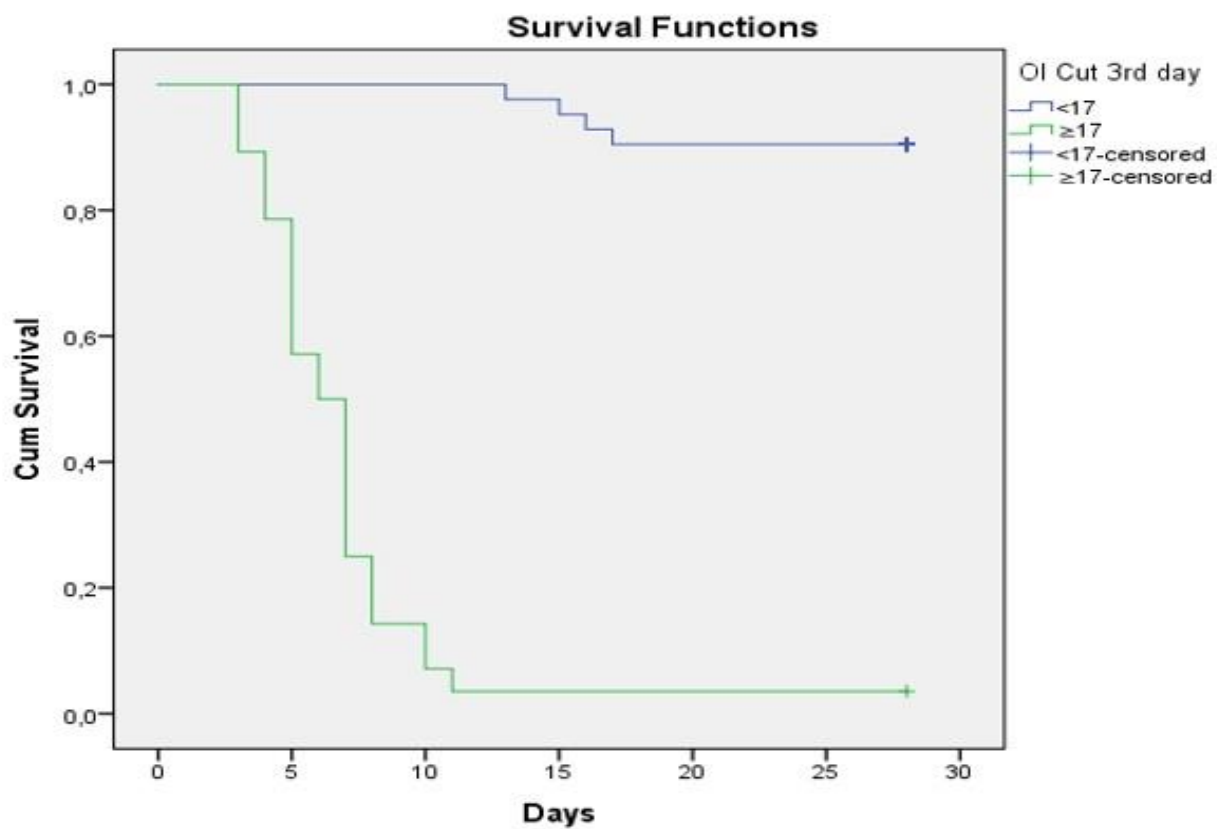
Analizirali smo indeks oksigenacije u prvom danu i indeks oksigenacije u trećem danu mehaničke ventilacije prema važećim kriterijumima za pedijatrijski akutni respiratorni distres. Indeks oksigenacije u prvom danu imao je cutt off vrednost 14.30 (AUC = 0.634, 95% CI, 0.504-0.764). Indeks oksigenacije u trećem danu mehaničke ventilacije u našoj studiji imao je cutt off vrednost 17.10 (95% CI, 0.838-1.000). Predikcija ishoda na osnovu PALICC kriterijuma data je u tabeli 13.

Tabela 13. Predikcija ishoda preživljavanja kod dece sa PARDS na osnovu PALICC kriterijuma

Varijabla	ishod	univarijabilna analiza				
		preživeli (n=39)	umrli (n=31)	OR	95% CI	P value
PALICC skor (prvi dan MV)	laki (OI = 4-8)	6 (100.0%)	0 (0.0%)			
	umereni (OI = 8-16)	21 (52.5%)	19 (47.5%)	0.571	0.123–2.665	0.476
	teški (OI > 16)	12 (50.0 %)	12 (50.0 %)			
PALICC skor (treći dan MV)	laki (OI = 4-8)	7 (100.0%)	0 (0.0%)			
	umereni (OI = 8-16)	30 (88.2%)	4 (11.8%)	126.251	18.209–875.370	< 0.001 *
	teški (OI > 16)	2 (6.9%)	27 (93.1%)			

Prema PALICC kriterijumima smatra se da svaka vrednost veća od 16 predstavlja grupu sa najtežim poremećajem i visokim mortalitetom. Kaplan-Meier analizom preživljavanja uporedili smo preživljavanje kod dece sa OI u trećem danu koja su imala najteži poremećaj, odnosno OI \geq 17 (naša cutt off vrednost). Medijana preživljavanja za ovu grupu iznosila je 6 dana (interkvartilni opseg, 5-7 dana) (Grafikon 7).

Grafikon 7. Kaplan-Meier kriva preživljavanja za indeks oksigenacije u trećem danu



Zaključak je da indeks oksigenacije u trećem danu mehaničke ventilacije je statistički značajan prediktor za ishod kod dece sa ARDS koja su na mehaničkoj ventilaciji.

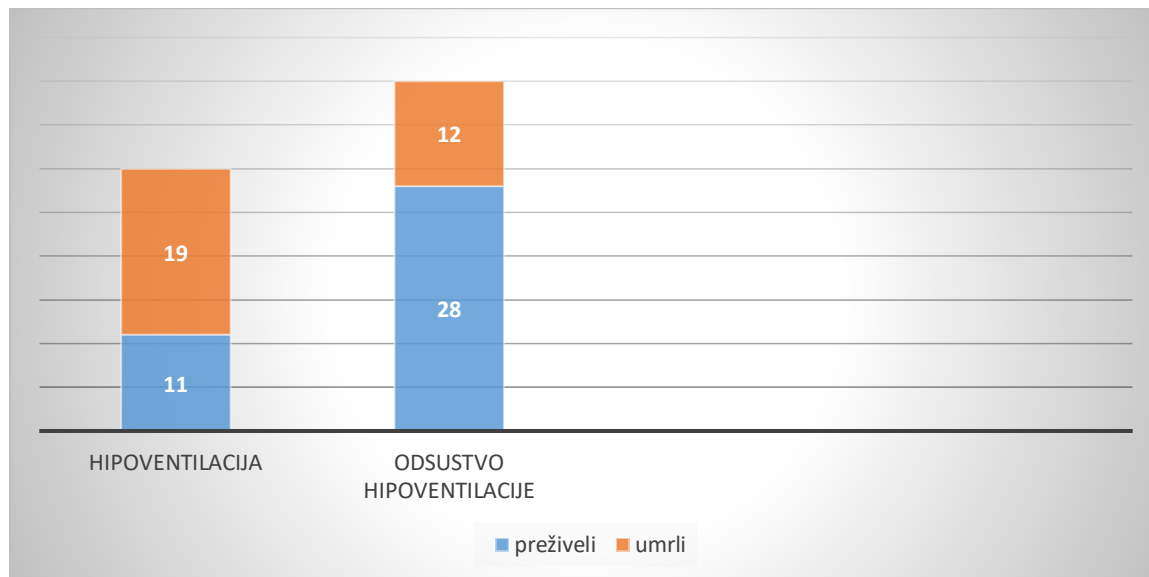
4.5 KOMPLIKACIJE TOKOM LEČENJA DECE SA ARDS

4.5.1 Značajnost komplikacija na ishod lečenja

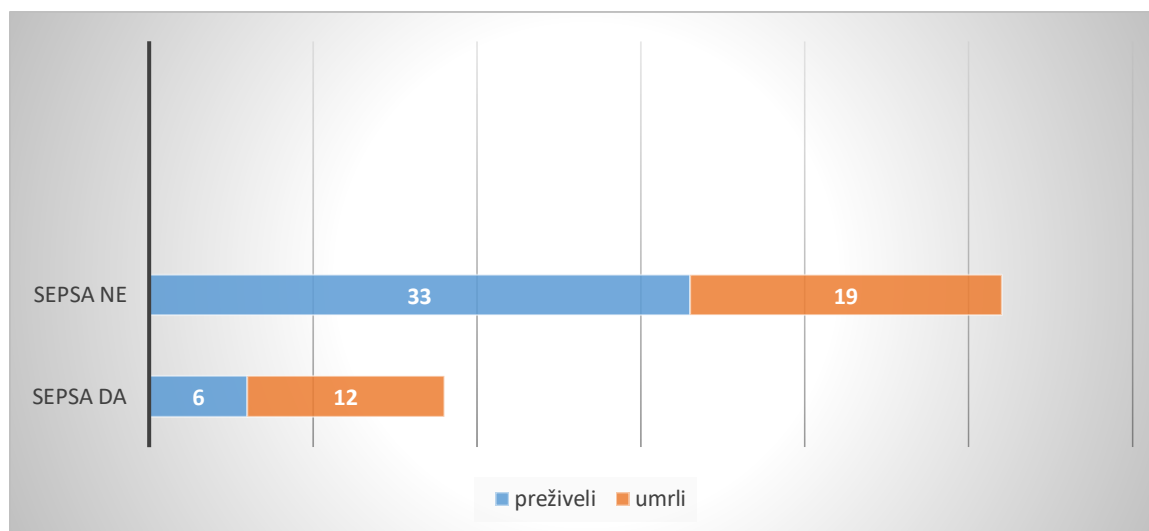
Pojava nazalne nekroze kao posledice intubacije, atelektaze, hiperventilacija, tenziona trauma, ventilatorom izazvana pneumonija, reintubacija pacijenta, trahealna kanila tj.traheotomija nije uticala statistički značajno na ishod kod pacijenata sa ARDS ($p < 0,05$). Takođe ni plazmafereza nije uticala na povećanu smrtnost ($p > 0,05$).

Hipoventilacija je imala statističku značajnost uticaja na ishod lečenja tj. preživljavanje ($p < 0,05$), kardiovaskularna insuficijencija takođe ($p < 0,05$) (grafikon 8), sepsa ($p < 0,05$) (grafikon 9) i multiorgansko popuštanje (MOF) sa $p < 0,05$. Pacijenti sa bubrežnom insuficijencijom i pacijenti kod kojih je sprovedena zamena bubrežne funkcije su takođe imali statistički značajnu smrtnost ($p < 0,05$).

Grafikon 8. Značajnost hipoventilacije na ishod lečenja



Grafikon 9. Značajnost sepse na ishod lečenja

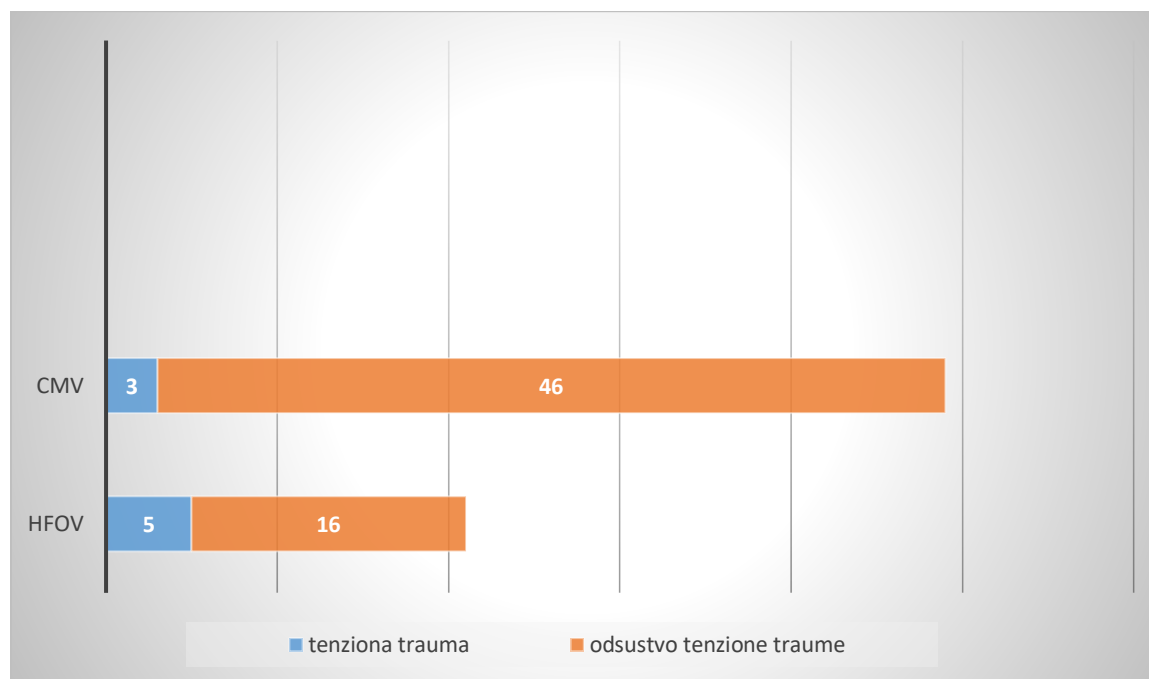


4.5.2 Komplikacije i mod mehaničke ventilacije

Nije bilo povezanosti pojave atelektaza u odnosu na mod ventilacije ($p > 0,05$), takođe hipoventilacija nije bila uslovljena modom ($p > 0,05$). Kardiovaskularna insuficijencija takođe nije bila uslovljena modom ventilacije kao ni ventilatorom izazvana pneumonija, sepsa, multisistemsko organsko popuštanje, bubrežna insuficijencija ($p > 0,05$).

Hiperventilacija je bila učestalija kod CMV moda ($p < 0,05$) a tenzione traume su bile značajno prisutnije kod HFOV ($p < 0,05$) (grafikon 10).

Grafikon 10. Značajnost pojave tenzione traume u odnosu na mod ventilacije



4.5.3 Komplikacije i uzrast

Pojava atelektaza, hipoventilacije, hiperventilacije, tenzionih trauma, ventilatorom izazvana pneumonija, sepsa, multisistemske organske popuštanje, bubrežna insuficijencija nisu bile statistički uslovljene starošću pacijenta ($p > 0,05$). Našli smo da je kardiovaskularna insuficijencija bila statistički značajno učestalija kod dece starije od godinu dana ($p < 0,05$).

4.5.4 Komplikacije u odnosu na mod ventilacije i uzrast

Analizom svake starosne kategorije i moda našli smo da atelektaza jeste učestalija kod dece mlađe od godinu dana na HFOV ($p < 0,05$) (tabela 14), kao i hipoventilacija u istoj ovoj grupi ($p < 0,05$) (tabela 15). Kardiovaskularna insuficijencija je bila statistički značajno zastupljenija kod dece starije od godinu dana na CMV ($p < 0,05$).

Hiperventilacija, tenziona trauma, ventilatorom izazvana pneumonija, sepsa, multisistemske organske popuštanje, bubrežna insuficijencija nisu bile uslovljene modom ventilacije i uzrastom pacijenata.

Tabela 14. Prisustvo atelektaze u odnosu na mod ventilacije i uzrast

Mod MV - nakon 72h		vrednost	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
IPPV	Pearson Chi-Square	,001 ^c	1	,970	1,000	,603
	Continuity Correction ^b	,000	1	1,000		
	Likelihood Ratio	,001	1	,970		
	Fisher's Exact Test					
	Linear-by-Linear Association	,001	1	,970		
	N of Valid Cases	49				
HFOV	Pearson Chi-Square	4,738 ^d	1	,030	,063	,063
	Continuity Correction ^b	2,481	1	,115		
	Likelihood Ratio	4,266	1	,039		
	Fisher's Exact Test					
	Linear-by-Linear Association	4,513	1	,034		
	N of Valid Cases	21				

Tabela 15. Pojava hipoventilacije u odnosu na mod ventilacije i uzrast

Mod MV - nakon 72h		vrednost	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)		
IPPV	Pearson Chi-Square	1,081 ^c	1	,299				
	Continuity Correction ^b	,542	1	,461				
	Likelihood Ratio	1,077	1	,299				
	Fisher's Exact Test						,370	,230
	Linear-by-Linear Association	1,059	1	,303				
	N of Valid Cases	49						
HFOV	Pearson Chi-Square	8,750 ^d	1	,003				
	Continuity Correction ^b	5,955	1	,015				
	Likelihood Ratio	10,687	1	,001				
	Fisher's Exact Test						,006	,006
	Linear-by-Linear Association	8,333	1	,004				
	N of Valid Cases	21						

5 DISKUSIJA

U ovoj studiji ispitivani su oblici mehaničke ventilacije i njihov uticaj na ishod kod dece obolele od akutnog respiratornog distres sindroma koja su lečena konvencionalnom ili visokofrekventnom oscilatornom mehaničkom ventilacijom. Osnovna dijagnoza kod sve dece je bila akutni respiratorni distres sindrom.

Etiologija razvoja pedijatrijskog akutnog distres sindroma u našem istraživanju je bila najčešće pneumonija (40%), potom sepsa (30%), aspiracioni sindrom (11,4%). Pneumonija kao vodeći uzrok razvoja akutnog distres sindroma, a potom i sepsa kao drugi po učestalosti razlog razvoja PARDS je zabeležena i u studiji Kim i saradnika iz 2020. godine (94). U studiji Kim je analizirao prethodne studije koje su imale takođe pneumoniju kao vodeći razlog razvoja akutnog distres sindroma. Naši rezultati se u pogledu ovih podataka ne razlikuju, osim u većoj zastupljenosti sepse kao drugog po učestalosti uzroka. U našim rezultatima sepsa je u 30% pacijenata bila uzročnik razvoja ARDS-a, dok je njena zastupljenost u studijama o etiologiji ARDS-a bila oko 19% (13,94). U svakom slučaju etiologija ARDS-a u našoj studiji po učestalosti se značajno ne razlikuje od dosadašnjih objavljenih rezultata.

Kod naših pacijenata u ovoj studiji, vrednost odnosa FiO_2/PaO_2 ispod 200 je bila zastupljena kod 38 pacijenata (54,8%) na početku MV, i ovaj trend zastupljenosti je ostao isti i u narednih 72 sata. U grupi pacijenata sa vrednošću odnosa FiO_2/PaO_2 manjom od 300 a većom od 200 došlo je do smanjenja zastupljenosti hipoksemije u toku 72 sata, sa početnih 25,7% na 21,4%. Ovo se može objasniti da je ova grupa sa manje izraženom hipoksemijom bolje odgovorila na terapiju i mehaničku ventilaciju, jer je i sam ARDS bio kategorisan u grupu umerenog tj.srednje teškog. Ovo je podatak koji je u korelaciji sa podacima iz obimne studije Khemani i saradnika objavljenoj 2019. godine (95).

Inicijalno setovanje parametara mehaničke ventilacije je prema preporukama za primenu protektivne ventilacije u lečenju akutnog respiratornog distres sindroma, sa optimalizacijom oksigenacije i ventilacije tokom lečenja mehaničkom ventilacijom (96). Ove preporuke su prošle ogroman broj studija koje su se u prethodnih 20 godina bavile analizom protektivne ventilacije. Zaključak svih studija je bio da ove preporuke zaista smanjuju učestalost komplikacija mehaničke

ventilacije. U našoj studiji za konvencionalnu mehaničku ventilaciju PEEP je iznosio 4.47 ± 1.37 cmH₂O, PIP 22.7 ± 3.62 cmH₂O, MAP 11.9 ± 2.4 cmH₂O, FiO₂ 0.84 ± 0.24 , Tv (ml/kg) 5-8 ml/kg. U poredjenju sa vrednostima mehaničke ventilacije u drugim studijama nismo imali značajna odstupanja (94,95). Za pacijente sa smanjenom komplijansom koji nisu reagovali na plato pritiska do 28 cmH₂O i inspiratorni volumen 3-6 ml/kg uz poremećaj hipoksemije (kao što je navedeno u metodologiji) započeli smo primenu visokofrekventne oscilatorne ventilacije (HFOV). Vrednosti parametara mehaničke ventilacije za HFOV u našoj studiji su bile: frekvenca 7 Hz (6-7), Kontinuirani pritisak distenzije (CDP) 24 ± 1.92 cmH₂O, a amplituda (razlika pritisaka, ΔP) 40.7 ± 3.7 cmH₂O. U poredjenju sa zadatim vrednostima za HFOV u studiji iz 2019. godine Chattopadhyay i saradnika gde je CDP inicijalno 24,5 cmH₂O (18,5 do 30) nema značajne razlike (97).

Broj ventilator slobodnih dana u našem ispitivanju je kod preživelih iznosio 16.3 ± 6.1 dana, dok je u grupi umrlih nije bilo ventilator slobodnih dana. U studiji Kim i saradnika broj ventilator slobodnih dana se kretao u intervalu od 0-21,25 sa srednjom vrednošću od 16 (94). Trajanje ventilacije za sve pacijente u našoj studiji je iznosilo 11,79 dana (SD, 17,7, medijana 7). Kod odojčadi prosečna dužina trajanja mehaničke ventilacije je bila 17,4 dana (SD, 25,6) a kod mlađe dece 8,67 dana (SD,10,4). Kod Kima i saradnika trajanje je iznosilo 9 dana (interval 6-20,25), u studiji Gupte i saradnika trajanje mehaničke ventilacije je iznosilo 14,6 za konvencionalnu i 20,3 dana za visoko frekventnu oscilatornu ventilaciju, a kod Chattopadhyay iznosila je 265 sati (interval 199 do 504 sata), te i ovde naše vrednosti su u skladu sa rezultatima drugih studija (94,97,98). Interesantna je studija Batemana i sar. koja je upoređivala rano uvođenje HFOV (u prvih 24 sata mehaničke ventilacije) i kasnog prevođenja iz konvencionalnog u visokofrekventni oscilatorni mod. Trajanje mehaničke ventilacije bilo je signifikantno duže u grupi sa kasnim prevođenjem iz konvencionalne u visokofrekventnu oscilatornu ventilaciju (medijana, 22, 0 vs. 13,6 dana; $p < 0.001$) (101).

U odnosu na ishod u periodu od 28 dana, u našem istraživanju nije bilo statističke značajnosti u odnosu na mod ventilacije ($p=0.417$). Studija iz 2016.godine El-Nawawy takođe ukazuje na odsustvo statističke značajnosti moda ventilacije i ishoda ($p=0.776$) (99). Slični zaključci su dobijeni i u istraživanju Golighera i saradnika, koji ukazuju na odsustvo statističke značajnosti moda ventilacije u preživljavanju. U njihovoj meta analizi tri studije su imale RR

1,14 (95% CI, 0,88-1,48), a šest studija RR 0,94 (95% CI, 0,71-1,24)(100). Međutim, u studiji Gupte i saradnika postoji statistički značajna razlika u ishodu u odnosu na mod ventilacije. U ovoj studiji HFOV ima veću smrtnost ($p < 0,05$)(98). Ali i sami autori u ovoj studiji naglašavaju da su deca kod kojih je primenjen HFOV mod bila bolesnija, i postavljaju pitanje trenutka prevodjenja iz konvencionalne u visokofrekventnu oscilatornu ventilaciju, koja je kod njih bila uslovljena hemodinamikom i potrebom da se u terapiju uvedu inotropni lekovi, sedativi i neuromuskulotorni blokatori. Ali i kod njih rano uvođenje HFOV nije imalo lošiji ishod u odnosu na kasnije započinjanje HFOV (u prvih 24 sata; odnosno nakon 24 sata mehaničke ventilacije) (98). Upoređivanjem ranog i kasnog uvođenja HFOV kod naših pacijenata nije bilo statistički značajne razlike, jer nije bilo promene moda nakon 24 sata iz konvencionalne u HFOV, iz razloga parametara koji su praćeni kod pacijenata i na osnovu kojih smo sprovodili lečenje mehaničkom ventilacijom. Takođe u našoj studiji dizajn studije je omogućio rano uvođenje visokofrekventne oscilatorne mehaničke ventilacije (u prvom danu mehaničke ventilacije). Uvidom u mod ventilacije nakon 72 sata i starosnu kategoriju pacijenata koji su podeljeni u dve grupe, do godinu dana i starije od godinu dana, našli smo statistički značajnu razliku sa većom učestalošću primene HFOV kod starije dece ($p < 0,05$). To se može objasniti i zaključcima do kojih su došla prethodna istraživanja o uticaju moda mehaničke ventilacije na ishod, a koji ukazuju na statističku značajnost starijeg uzrasta ali ne i na prisustvo signifikantne razlike u ishodu tj. preživljavanju između pacijenata sa kasnim prevođenjem iz konvencionalne u visokofrekventnu oscilatornu ventilaciju i pacijenata sa ranim uvođenjem HFOV (19% za grupu sa kasnim HFOV vs. 18% za ranu primenu HFOV, $p = 0,46$)(101).

U jedinicama intenzivnog lečenja i nege oduvek je postojala potreba da se kod najtežih pacijenata odredi stepen rizika od smrtnog ishoda. Kada govorimo o pedijatrijskoj populaciji dva najčešće korišćena skor sistema u pedijatrijskim intenzivnim negama su pedijatrijski skor za procenu rizika mortaliteta tj. smrtnog ishoda (PRISM skor) i pedijatrijski indeks za mortalitet, tj. smrtni ishod (PIM skor) (102). U našem istraživanju mi smo određivali treću generaciju skora za procenu rizika od smrtnog ishoda kod pedijatrijskih pacijenata (PRISM III). PRISM III skor ima 17 fizioloških varijabli koje procenjuje i koje su podeljenje u 26 opsega vrednosti. U studiji Pollack i sar. varijable koje su najviše predviđale smrtnost bile su minimalni sistolni krvni pritisak, abnormalni refleksi zenica i poremećaj stanja svesti po tipu stupor / koma (103).

U našem istraživanju srednja vrednost PRISM skora kod preživelih iznosila je $10,87 \pm 6,05$, dok je kod umrlih ona bila $15,94 \pm 4,53$. Analiziranjem smo utvrdili da je vrednost PRISM III skora statistički značajno veća kod umrlih ($p < 0,05$) i da predstavlja značajan prediktorni faktor za ishod. U studiji Kim i sar. ispitivano je 162 dece sa akutnim respiratornim distres sindromom. Srednja vrednost PRISM III skora je iznosila 8 (5-14), ali su našli statistički značajnu razliku u vrednostima za indirektni i direktni akutni respiratorni distres sindrom ($p < 0,05$) (97). U studiji iz 2003.godine Anton i sar. su otkrili statističku značajnost vrednosti PRISM skora na ishod kod dece sa akutnim respiratornim distres sindromom na mehaničkoj ventilaciji. Srednja vrednost kod njih je iznosila $11,23 \pm 8,3$ u celoj grupi. U grupi preživelih je bila $9,1 \pm 4,6$, a u grupi umrlih $17,2 \pm 13,5$ ($p < 0,05$) (104).

Izenadjujuće je mali broj pedijatrijskih studija za akutni respiratorni distres sindrom i PRISM skor koji je već više od dve decenije jedan od glavnih prediktornih skorova u jedinicama intenzivnog lečenja. Iz 2012.godine studija Zhang i sar. je uključila 147 pacijenata sa akutnim respiratornim distres sindromom kod kojih je u 32 slučaja učinjena hemodijafiltracija kao postupak depurifikacije. U njihovoj studiji postojala je statistički značajna razlika vrednosti PRISM skora između grupe u kojoj je vršena hemodijafiltracija i grupe kod kojih ona nije pimenjena (15,3 vs. 12,7, $p < 0,05$) (105).

Analizom vrednosti PRISM skora kod naših pacijenata i moda ventilacije u prvom danu mehaničke ventilacije našli smo statistički značajnu razliku u vrednosti PRISM skora. U grupi dece koja su bila na visokofrekventnoj oscilatornoj ventilaciji PRISM skor je iznosio $16,8 \pm 5,73$; u grupi dece koja su ventilirana konvencionalnom mehaničkom ventilacijom PRISM skor je iznosio $11,5 \pm 5,37$. Između ove dve grupe postojala je statistički značajna razlika vrednosti PRISM skora ($p < 0,05$). Vrednost PRISM skora bila je dakle statistički značajno veća kod dece na visokofrekventnoj oscilatornoj ventilaciji. Ovo je u saglasnosti i sa dosadašnjim preporukama za primenu visokofrekventne oscilatorne mehaničke ventilacije koje ukazuju na njihovu primenu kod teših oblika akutne respiratorne insuficijencije i teških oblika akutnog respiratornog distres sindroma (13). U studiji Bateman i sar. koji su istraživali primenu visokofrekventne oscilatorne mehaničke ventilacije kod dece, vrednost PRISM skora u grupi dece sa ranom (u prvih 24 sata) primenom je iznosila 11,5 (5-20) dok je u grupi sa kasnim početkom visokofrekventne oscilatorne ventilacije koja su prethodno ventilirana konvencionalnom mehaničkom ventilacijom PRISM skor

je iznosio 7 (3-12). Upoređivanjem nađena je statistički značajna razlika ($p < 0,05$) (101). Ove vrednosti su slične našim rezultatima, a i dizajn studije je sličan našem, jer su ispitivana deca na konvencionalnoj i visokofrekventnoj oscilatornoj mehaničkoj ventilaciji. Vrednosti PRISM skora koje je objavio Khemani sa sar. se kreću u okviru vrednosti koje smo i mi našli. PRISM skor u grupi preživelih je kod Khemanija iznosio 9 (5-15) a kod umrlih 17 (11-27), sa visoko statistički značajnom razlikom ($p < 0,001$) (106). Međutim, studija Kesici i sar. iz 2020.godine koja je sprovedena na deci na mehaničkoj ventilaciji, našla je da je vrednost PRISM skora kod preživelih iznosila 34,1 (0,4-99,1) a kod umrlih 73,2 (3,4-99,7) i da je postojala statistički značajna razlika ($p < 0,05$) (107). U ovoj studiji vrednosti PRISM skora su značajno više nego u našem istraživanju. Takođe ova studija ne ukazuje na prediktivnu značajnost PRISM skora za ishod lečenja dece na mehaničkoj ventilaciji. U ovoj studiji metode ispitivanja su sprovedene u nestratifikovanim grupama sa velikim udelom kardiovaskularne insuficijencije. Takođe autori naglašavaju da u PRISM skor ne ulaze parametri koji su od značaja za mehaničku ventilaciju. Ali ono što nisu naglasili je da akutni respiratorni distres sindrom predstavlja predvorije sepe i multisistemskog organskog popuštanja, i da mehanička ventilacija uslovljava rizik od smrtnog ishoda razvojem biotrauma i nekontrolisanih zapaljenskih reakcija (108).

Upravo ovaj efekat mehaničke ventilacije koji je poznat kao biotrauma bio je i razlog što smo u našem istraživanju analizirali povezanost vrednosti PRISM skora i nastalih komplikacija tokom lečenja. Očekivano smo dobili statistički značajnu razliku viših vrednosti PRISM skora kod dece sa sepsom ($Z = - 2,313$; $p < 0,05$). Takođe smo našli statističku značajnost vrednosti PRISM skora u prvom danu mehaničke ventilacije i kasnijeg razvoja kardiovaskularne insuficijencije ($Z = - 2,92$; $p < 0,05$). U studiji Avule i sar. analiza PRISM skora našla je statističku značajnost sa razvojem kardiovaskularne insuficijencije (109). Ono što je iznenađujuće, to je odsustvo statističke značajnosti u razvoju multisistemskog organskog popuštanja ($Z = - 1,53$; $p > 0,05$). Analizom studija koje su analizirale PRISM skor u multisistemskom popuštanju značajno je bilo prisustvo renalne insuficijencije i primena zamene bubrežne funkcije odnosno hemodijafiltracije (110,111). U našem istraživanju nije postojala statistička značajnost razvoja bubrežne insuficijencije ($Z = - 0,53$; $p > 0,05$). Ono što je bilo očekivano to je odsustvo povezanosti vrednosti PRISM skora i razvoja atelektaze ($Z = - 1,076$; $p > 0,05$) ili ventilator udružene pneumonije ($Z = - 5,59$; $p > 0,05$). Razlog je što u izračunavanju PRISM skora nema udela mehanička ventilacija i

parametri mehaničke ventilacije. Razvoj atelektaze kao komplikacije mehaničke ventilacije je objašnjena neadekvatnim parametrima mehaničke ventilacije.

Utvrđivanjem vrednosti PRISM skora u prvom danu mehaničke ventilacije i analizom uticaja na trajanje mehaničke ventilacije nismo našli statistički značajnu korelaciju između vrednosti PRISM skora i trajanja mehaničke ventilacije ($p > 0,05$). Iako mi nismo u našoj studiji našli korelaciju interesantni su podaci do kojih je doslo ispitivanje Kong i sar. Naime oni su utvrdili statističku značajnost matriks metaloproteinaze (MMP) - 8 i - 9 u razvoju inflamacije pluća posredstvom neutrofila u pedijatrijskom akutnom respiratornom distres sindromu. Povećanje MMP-8 i aktivacija MMP-9 u prvih 48 sati u korelaciji je sa trajanjem mehaničke ventilacije ($r = 0.41$, $p = 0.018$ and $r = 0.75$, $p < 0.001$), nezavisno od uzrasta, pola i težine bolesti. Pacijenti koji su imali veće vrednosti MMP-9 su imali i duže trajanje mehaničke ventilacije i manje dana bez mehaničke ventilacije tj. ventilator slobodnih dana (112).

U ovom istraživanju vrednosti indeksa oksigenacije u trećem danu mehaničke ventilacije pokazale su visoko signifikantnu prediktornu vrednost za mortalitet ispitanika, kao ishoda lečenja u periodu od 28 dana. U analizi povezanosti zaključak je da što su više vrednosti indeksa oksigenacije u trećem danu mehaničke ventilacije, to je mortalitet viši. Pored značajnosti indeksa oksigenacije u trećem danu kao indikatora za ranu smrtnost, tj. smrtnost u 28 dana praćenja ishoda lečenja pacijenata na mehaničkoj ventilaciji ($p < 0,0001$), ovu visoku značajnost je pokazalo i prisustvo nehranjenosti pacijenta, tj. telesna težina ispod 10-tog percentila ($p = 0,019$). Takođe je i sepsa kao etiološki faktor razvoja akutnog respiratornog distres sindroma imala visoko statistički značajnu vrednost u razvoju smrtnog ishoda ($p = 0,023$) kod pacijenata sa pedijatrijskim akutnim respiratornim distres sindromom.

U studiji Orloff i saradnika iz 2019.godine utvrđeno je da razvoj multiorganskog popuštanja, stariji uzrast, imunokompromitovani status i teška hipoksemija su signifikantni prediktori za smrtni ishod kod pedijatrijskog akutnog distres sindroma (113).

U našim rezultatima mortalitet kod akutnog respiratornog distres sindroma je iznosio 44,8%. Svi pacijenti su bili na invazivnoj mehaničkoj ventilaciji. U studiji Khemani i saradnika

smrtnost kod teškog pedijatrijskog akutnog respiratornog distres sindroma je iznosila 33%, ([54 of 165; 95% CI 26-41]) (95). Erikson i saradnici su u svojoj studiji imali stopu mortaliteta kod pedijatrijskih pacijenata sa akutnom respiratornom insuficijencijom od 30% (114). Slične vrednosti smrtnog ishoda utvrdili su u svojim studijama Flori i saradnici kao i Gupta sa svojim saradnicima (115,116). Uz to Flori u svojoj studiji ukazuje i na statističku značajnost uticaja multisistemskog organskog popuštanja na smrtni ishod (115). U svojoj studiji koja je upoređivala kriterijume za dijagnostikovanje akutnog respiratornog distres sindroma, na osnovu “berlinskih” kriterijuma i na osnovu kriterijuma koje je donela PALICC (konsenzus konferencija za pedijatrijsko akutno respiratorno oštećenje), Wong i saradnici su utvrdili nižu smrtnost (117).

PALICC kriteriju prepoznaju indeks oksigenacije kao vodeći parametar za utvrđivanje stepena oštećenja plućne funkcije u definisanju pedijatrijskog akutnog respiratornog distres sindroma (118). U istraživanju koje su sprovedi Hammond i saradnici, analizirano je 397 dece i utvrđena je tzv. cut-off vrednost indeksa oksigenacije za težak oblik pedijatrijskog akutnog respiratornog distres sindroma koja je kod njih iznosila više od 16 (OI >16) (119). Vrednost indeksa oksigenacije i njegov uticaj na smrtnost kod pedijatrijskog akutnog respiratornog distres sindroma ispitivao je Khemani sa saradnicima. Oni su utvrdili da se pri vrednosti indeksa oksigenacije iznad 15 značajno povećala smrtnost kod dece sa dijagnostikovanim PARDS (95). U našem ispitivanju indeksa oksigenacije i uticaju na ishod lečenja kod pedijatrijskog akutnog respiratornog distres sindroma, našli smo da vrednosti indeksa oksigenacije u prvom danu iznad 14 (OI>14) i u trećem danu iznad 17 (OI>17) predstavljaju tzv. cut-off vrednosti tj. vrednosti koje značajno statistički povećavaju smrtnost od PARDS.

U svojoj studiji Yehya i saradnici su našli porast smrtnosti udruženu sa pogoršanjem oksigenacije u prvih 24 sata mehaničke ventilacije tj. u intervalu od 6 do 24 sata od započinjanja mehaničke ventilacije (120). Naši rezultati su slični, naime mi smo našli povećanu smrtnost uzrokovanu pogoršanjem oksigenacije i porastom indeksa oksigenacije u trećem danu mehaničke ventilacije. Hammond i saradnici su u svojoj retrospektivnoj studiji takođe ispitivali uticaj vrednosti indeksa oksigenacije dece na mehaničkoj ventilaciji na smrtni ishod (119). U ovoj studiji u grupi dece sa indeksom oksigenacije manjim od 17 smrtnost je iznosila 6%–7%, dok je u grupi dece sa indeksom oksigenacije iznad 17 smrtnost iznosila 18%. U našoj studiji, srednja vrednost indeksa oksigenacije u prvom danu mehaničke ventilacije za svu decu je iznosila 14.011 ± 5.3444 .

Srednja vrednost indeksa oksigenacije za svu decu u našem istraživanju, u trećem danu mehaničke ventilacije je bila 16.414 ± 8.820 . Ferguson i saradnici su u svojoj studiji, koja je ispitivala uticaj visokofrekventne oscilatorne mehaničke ventilacije, našli povezanost porasta mortaliteta u grupi dece sa indeksom oksigenacije većim od 17 (121). Mi smo tokom našeg ispitivanja imali prevođenje dece sa konvencionalne na visokofrekventnu oscilatornu mehaničku ventilaciju u prvom danu mehaničke ventilacije pri indeksu oksigenacije većem od 17 ($OI > 17$). Ali takođe tokom ispitivanja mi smo našli da ne postoji statistički značajna razlika u ishodu lečenja bez obzira na mod mehaničke ventilacije, smrtnost je bila slična i za grupu na konvencionalnoj mehaničkoj ventilaciji i na visokofrekventnoj oscilatornoj mehaničkoj ventilaciji. I Wong i sar. utvrdili su da nema značajne razlike između bilo kojih respiratornih kriterijuma pri dijagnozi ARDS u odnosu na ishod, slične vrednosti kriterijuma su bile i u grupi preživelih i u grupi umrlih (117). Visoka vrednost indeksa oksigenacije i niska vrednost odnosa parcijalnog pritiska kiseonika u arterijskoj krvi i inspiratorne frakcije kiseonika ($PaCO_2/FiO_2$) 24 sata nakon dijagnostikovanja akutnog respiratornog distres sindroma uslovljava povećanje smrtnosti. Takođe trend indeksa oksigenacije u prvih 72 sata od dijagnostikovanja ARDS je uticao na ishod odnosno učestalost smrtnog ishoda (121). U našem ispitivanju utvrdili smo statistički značajnu korelaciju vrednosti indeksa oksigenacije u trećem danu mehaničke ventilacije sa povećanom verovatnoćom rane smrti.

Izračunavanje indeksa oksigenacije predstavlja potencijalni problem, jer su neke studije koristile srednji pritisak u disajnim putevima (MAP), dok su druge koristile plato-pritisak u toku inspirijuma. U našem istraživanju koristili smo MAP za izračunavanje OI jer naši ventilatori mogu izračunati samo ovaj parametar. Dechert i sar. koristili su plato-pritisak jer on uključuje efekat pozitivnog pritiska na kraju izdisaja pri zadatoj zapremini isporučene smese gasova (122).

Trachsel i sar. sproveli su prospektivnu studiju kod dece sa akutnom hipoksemičnom respiratornom insuficijencijom i utvrdili povezanosti lošeg ishoda i visokog OI u prvih 12 sati mehaničke ventilacije (123). Slaczka i sar. su ustanovili da je OI jednostavan i osetljiv prediktor preživljavanja novorođenčadi sa plućnom hipoplazijom i plućnom hipertenzijom (124). Glavno ograničenje naše studije bila je mala veličina uzorka, zbog našeg ograničenog kapaciteta odeljenja; stoga je potrebna multicentrična studija koja uključuje više bolnica u našoj zemlji. Takođe, različite smernice lečenja dece sa ARDS-om u drugim bolnicama moglo bi da donese drugačije

rezultate. Buduće studije treba planirati češćim merenjima OI, uključujući upotrebu PALICC kriterijuma i OI zavisnih od starosti.

U našem istraživanju pojava komplikacija kod dece na oba moda mehaničke ventilacije bila je evidentirana i praćen je njihov uticaj na ishod lečenja, tj, preživljavanje. Našli smo da hipoventilacija ima statističku značajnost na ishod lečenja ($p < 0,05$), kao i kardiovaskularna insuficijencija, sepsa, multisistemska organsko popuštanje i primena hemodijafiltracije kod akutne bubrežne insuficijencije ($p < 0,05$).

Značajno je da nismo našli statističku značajnost pojave ventilatorom izazvane pneumonije, atelektaze i tenzione traume na ishod lečenja ($p > 0,05$). Ventilatorom izazvana pneumonija u studiji Ibn Saidet i sar. nalaze da je prognostički ventilatorom izazvana pneumonija značajna za porast ranog mortaliteta (30 dana) (OR 1,38 (1,24-1,52), $p < 0,001$) (125). Njihovi rezultati uslovljeni su što je ova studija rađena na odraslima i na značajno većem broju ispitanika, preko 14000 ispitanika. U studiji Gupte i sar. incidenca ventilatorom izazvane pneumonije je bila manja nego u drugim studija, a kao razlog autori navode kraće vreme mehaničke ventilacije. Takođe ini nisu našli statistički značajan porast učestalosti ventilatorom izazvane pneumonije kod akutnog respiratornog distress sindroma, ali su našli signifikatnost ventilatorom izazvane pneumonije na ishod ($p = 0,048$), dok uticaj pojave pneumotoraksa nije bio signifikantan za ishod lečenja ($p > 0,05$) kao i u našem istraživanju (126). Kada govorimo o hipoventilaciji onda razmatramo poremećaj gasne razmene ali to je ujedno najčešće i posledica primene protektivne ventilacije malim volumenima i ograničenim pritiscima koji mogu biti inicijalni za razvoj atelektaza. Međutim pojava atelektaza je kompleksna. Ona nije samo uslovljena hipoventilacijom već na njen razvoj utiču i promene na plućnom tkivu i disajnim organima koji su kod akutnog respiratornog distress sindroma u inflamatornoj fazi, smanjenjem surfaktanta kao i povećana produkcija mukusa koji sa smanjenom cilijarnom pokretljivošću, koja je takođe posledica inflamatornih promena, uslovljava razvoj neventiliranih zona u plućima. A kako su inflamatorni procesi najznačajniji u akutnom respiratornom distress sindromu, naši rezultati vezani sa pojavu sepse koja je bila statistički značajna za porast mortaliteta ($p < 0,05$) uklapa se sa rezultatima Cox i sar. koji su našli značajnost jednogodišnjeg porasta smrtnosti kod pacijenata koji su bili duže od 10 dana na mehaničkoj ventilaciji (127).

Kada govorimo o atelektazama i drugim komplikacijama vezanim za primenu mehaničke ventilacije veliki pomak je učinjen 2013. godine. Centar za kontrolu i prevenciju bolesti proširili su cilj nadzora sa ventilator udružene pneumonije na bilo kakvu komplikaciju mehaničke ventilacije novim algoritmom za ventilatorom izazvane događaje (VAE) (128). Postoje tri nivoa definicije unutar VAE algoritma: (1) stanje povezano sa ventilatorom (VAC), (2) komplikacija povezana sa ventilatorom izazvanom infekcijom (IVAC) i (3) moguća ili verovatna upala pluća (PsVAP / PrVAP). Nekoliko studija koristeći nove algoritme ukazuju na porast mortaliteta usled VAC kako kod odraslih tako i kod pedijatrijskih pacijenata (129,130,131). Kada govorimo o atelektazi ona je u studiji Pena-Lopez učestalija od razvoja drugih komplikacija (131). Za razliku od ovih rezultata Millington i sar. objavili su niže učestalosti atelektaza kod svojih pacijenata (51–57%), kod kojih su primenjivali ultrazvučne preglede pluća za dijagnostikovanje atelektaza (132).

U našoj studiji pojava atelektaza i ventilatorom izazvane pneumonije nije bila statistički značajna za ishod lečenja, nije bila povezana sa modom ventilacije i na njen razvoj nije uticala hipoventilacija niti uzrast pacijenata ($p > 0,05$). To je u saglasnosti sa rezultatima do kojih su u svojoj studiji došle kolege iz Španije a koje su objasnili implementacijom svih preventivnih mera za razvoj atelektaza i ventilatorom izazvane pneumonije (higijenske mere, pranje ruku (OR 0.35; 95% CI 0.11–0.68), oralna higijena (OR 0.23; 95% CI 0.17–0.75) i kontrola pritiska “cuff” tj. mufa na tubusu (OR 0.21; 95% CI 0.25–0.92) (133). Možemo se složiti sa njihovim zaključcima jer sve ove mere i mi primenjujemo u radu sa našim pacijentima uz obaveznu elevaciju pacijenata i ranu fizikalnu terapiju.

Razmatrajući mod ventilacije i pojavu komplikacija u našem istraživanju nije bilo povezanosti kada su u pitanju atelektaza, hiperventilacija, ventilatorom izazvana pneumonija, sepsa, multisistemske organske popuštanje i bubrežna insuficijencija sa primenom konvencionalne ili visokofrekventne oscilatorne ventilacije ($p > 0,05$). Ali smo zato našli veću učestalost tenzionih trauma kod visokofrekventne oscilatorne ventilacije ($p < 0,05$) i veću učestalost hiperventilacije (snižen PaCO_2) kod konvencionalne mehaničke ventilacije ($p < 0,05$).

Visokofrekventna oscilatorna ventilacija je dizajnirana kao oblik mehaničke ventilacije koji se zasniva na primeni malih disajnih volumena uz konstantan pritisak u disajnim putevima sa malim odstupanjem minimalnog i maksimalnog pritiska kroz zadatu amplitudu, sa ciljem otvaranja

disajnih puteva i održavanjem istih otvorenim. Na ovaj način se pokušava odstraniti uticaj koji na disajne puteve i razvoj trauma može imati visok ekspiratorni pritisak ili visok maksimalni inspiratorni pritisak tokom konvencionalne ventilacije, odnosno velika odstupanja u isporučenim pritiscima. U svim dosadašnjim studijama koje su pratile uticaj visokofrekventne oscilatorne ventilacije nađen je značajan uticaj na poboljšanje oksigenacije, smanjenje učestalosti ventilator udruženih oštećenja pluća (VILI) sa smanjenjem inflamacije pa samim tim i smanjenje biotrauma (134). U našoj studiji značajno manje je bilo tenzionih trauma kod konvencionalne mehaničke ventilacije iz razloga što smo primenjivali protektivnu strategiju ventilacije sa malim inspiratornim volumenima. U studiji Chattopadhyay prisustvo pneumotoraksa i pneumomediastinuma je bilo značajno kod visokofrekventne oscilatorne ventilacije, ali bez značaja na ishod (97). Slične rezultate je objavio El Nawawy sa sar. U njihovoj studiji grupa pacijenata na HFOV u odnosu na grupu na konvencionalnoj mehaničkoj ventilaciji su imali slične procenete pojave tenzionih trauma (8% vs. 9%), bez statističke značajnosti (99). Studija Chattopadhyay je ujedno pokazala značajno veći potrebu za primenom inotropne stimulacije kod pacijenata na visokofrekventnoj oscilatornoj ventilaciji (4,25(1.25,17.5) vs. 15 (0,80)) (97). U našem istraživanju mi smo takođe našli statistički značajnu pojavu kardiovaskularne insuficijencije (i primene inotropne stimulacije) kod dece starije od godinu dana ($p < 0,05$). Redukcija minutnog volumena srca se sreće kod visokofrekventne oscilatorne ventilacije i može biti deo objašnjenja za razvoj kardiovaskularne insuficijencije (135).

Analiziranjem komplikacija u odnosu na primenjeni mod mehaničke ventilacije i u odnosu na uzrast naših pacijenata došli smo do statističke značajnosti pojave atelektaza kod dece mlađe od godinu dana na visokofrekventnoj oscilatornoj ventilaciji ($p < 0,05$) i takođe statistički značajne pojave hipoventilacije u ovoj istoj grupi dece ($p < 0,05$). Kardiovaskularna insuficijencija je bila statistički značajno prisutna kod dece starije od godinu dana na konvencionalnoj mehaničkoj ventilaciji ($p < 0,05$).

Visokofrekventna oscilatorna ventilacija (HFOV) predstavlja mod ventilacije koji je u svojoj osnovi projektovan za prevenciju razvoja oštećenja pluća ventilatorom. Da bi se bolje kontrolisao inspiratorni volumen razvijena je nova strategija kontrole isporučenog inspiratornog volumena tokom HFOV (V_{Thf}), uz garantovani isporučeni volumen (VG). Različiti odnosi I: E takođe mogu izmeniti efekat ventilacije tj. vrednost $PaCO_2$ tokom HFOV, u kombinaciji sa VG.

U studiji Sanchez-Luna V_{Tf} je smanjen sa 2.20 ± 0.44 na 1.59 ± 0.36 mL/kg ($p < 0.001$), i stoga je bilo moguće značajno smanjenje zapremine sa održavanjem $PaCO_2$ i frekvence, bez promene pritiska (136). U našem istraživanju nismo imali garantovani volumen (VG) tako da smo primenjivali manevre promene frekvence i pritisaka što može objasniti statističku značajnost razvoja atelektaza i hipoventilacije kod mlađe dece, uzimajući u obzir i prisutnu smanjenu komplijansu pluća u stanjima pedijatrijskog akutnog distres sindroma.

6 ZAKLJUČCI

Na osnovu rezultata do kojih smo došli u našoj studiji može se zaključiti:

- Etiologija razvoja pedijatrijskog akutnog distres sindroma u našem istraživanju je bila najčešće pneumonija (40%), potom sepsa (30%), aspiracioni sindrom (11,4%). Etiologija ARDS-a u našoj studiji po učestalosti se značajno ne razlikuje od dosadašnjih objavljenih rezultata
- U odnosu na ishod u periodu od 28 dana, u našem istraživanju nije bilo statističke značajnosti u odnosu na mod ventilacije.
- Našim ispitivanjem ustanovili smo da ne postoji statistički značajna razlika u preživljavanju pacijenata sa akutnim respiratornim distres sindromom koji su lečeni konvencionalnom mehaničkom ventilacijom u odnosu na pacijente lečene visokofrekventnom oscilatornom ventilacijom.
- U našem istraživanju srednja vrednost PRISM skora kod preživelih iznosila je $10,87 \pm 6,05$, dok je kod umrlih ona bila $15,94 \pm 4,53$. Analiziranjem smo utvrdili da je vrednost PRISM III skora statistički značajno veća kod umrlih ($p < 0,05$) i da predstavlja značajan prediktorni faktor za ishod kod dece sa akutnim respiratornim distres sindromom.
- Vrednost PRISM skora bila je dakle statistički značajno veća kod dece na visokofrekventnoj oscilatornoj ventilaciji. Ovo je u saglasnosti i sa dosadašnjim preporukama za primenu visokofrekventne oscilatorne mehaničke ventilacije.
- U ovom istraživanju vrednosti indeksa oksigenacije u trećem danu mehaničke ventilacije pokazale su visoko signifikantnu prediktornu vrednost za mortalitet ispitanika, kao ishoda lečenja u periodu od 28 dana. Ovo predstavlja rezultat koji smo prvi objavili u svetskoj literaturi.

- Našim istraživanjem smo utvrdili da su indeks oksigenacije u trećem danu mehaničke ventilacije, percentil telesne težine i razvoj sepse odlični prediktori za ishod kod dece sa akutnim respiratornim distres sindromom.
- U našem istraživanju nije utvrđena statistički značajna razlika između konvencionalne i visokofrekventne oscilatorne ventilacije u razvoju atelektaze, hiperventilacije, ventilator udružena pneumonije, sepse, multisistemskog organskog popuštanja i bubrežne insuficijencije.
- Tenzione traume su bile statistički značajno prisutnije kod visokofrekventne oscilatorne ventilacije.

Naša studija ima svojih ograničenja. Kako se radilo o studiji koja je sprovedena u jednom centru, mali uzorak je ograničavajući za donošenje potpune preporuke o jednakoj primeni i konvencionalne i visokofrekventne oscilatorne ventilacije u lečenju akutnog respiratornog distres sindroma kod dece.

Na osnovu svega iznetog predlažemo sprovođenje velike, multicentrične studije koja bi uključila jedinice intenzivnog lečenja u svim tercijarnim centrima u našoj zemlji, dizajnirane tako da nema razlike u proceni stepena plućnog oštećenja kao i terapijskih i dijagnostičkih postupaka, uz obavezno korišćenje preporuka konsenzusa za pedijatrijski akutni respiratorni distres sindrom.

7 LITERATURA

1. Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute Respiratory Distress Syndrome: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*. 2018 Feb 20;319(7):698-710.
2. Ashbaugh DG et al. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967;12;319-23.
3. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R. 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.
4. Ferguson ND, Kacmarek RM, Chiche JD, et al. Screening of ARDS patients using standardized ventilator settings: Influence on enrollment in a clinical trial. *Intensive Care Med*. 2004; 30:1111–1116.
5. Villar J, Pérez-Méndez L, Kacmarek RM. Current definitions of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome do not reflect their true severity and outcome. *Intensive Care Med*. 1999; 25:930–935.
6. Villar J, Pérez-Méndez L, López J. An early PEEP/Fio2 trial identifies different degrees of lung injury in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176:795–804.
7. Gowda MS, Klocke RA. Variability of indices of hypoxemia in adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 1997; 25:41–45.
8. Santschi M, Jouvet P, Leclerc F, et al. PALIVE Investigators; Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network (PALISI); European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC). Acute lung injury in children: Therapeutic practice and feasibility of international clinical trials. *Pediatr Crit Care Med*. 2010; 11:681–689.
9. Santschi M, Randolph AG, Rimensberger PC, et al. Pediatric Acute Lung Injury Mechanical Ventilation Investigators; Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network; European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care. Mechanical ventilation strategies in children with acute lung injury: A survey on stated practice pattern. *Pediatr Crit Care Med*. 2013; 14:e332–e337.

10. Thomas NJ, Shaffer ML, Willson DF, et al. Defining acute lung disease in children with the oxygenation saturation index. *Pediatr Crit Care Med*. 2010; 11:12–17.
11. Khemani RG, Thomas NJ, Venkatachalam V, et al. Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Network Investigators (PALISI). Comparison of Spo₂ to Pao₂ based markers of lung disease severity for children with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2012; 40:1309–1316.
12. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16(5):428–439,
13. Khemani RG, Smith LS, Zimmerman JJ, et al. for the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. Pediatric Acute Lung Injury: Definition, Incidence, and Epidemiology. *Pediatr Crit Care Med*. 2015; 16(Suppl 1):S23–S40.
14. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1334-49.
15. Pelosi P, D'Onofrio D, Chiumello D, et al. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. *Eur Respir J Suppl* 2003;42:48s-56s.
16. Agarwal R, Srinivas R, Nath A, et al. Is the mortality higher in the pulmonary vs the extrapulmonary ARDS? A meta analysis. *Chest* 2008;133:1463-73.
17. Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M, et al. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. The ARF Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1849-61.
18. Bersten AD, Edibam C, Hunt T, et al. Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian States. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:443-8.
19. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med* 2005;353:1685-93.
20. Linko R, Okkonen M, Pettila V, et al. Acute respiratory failure in intensive care units. FINNALI: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2009;35:1352-61.
21. Manzano F, Yuste E, Colmenero M, et al. Incidence of acute respiratory distress syndrome and its relation to age. *J Crit Care* 2005;20:274-80.

22. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med* 2004;30:51-61.
23. Sakr Y, Vincent JL, Reinhart K, et al. High tidal volume and positive fluid balance are associated with worse outcome in acute lung injury. *Chest* 2005;128:3098-108.
24. Erickson S, Schibler A, Numa A, et al. Acute lung injury in pediatric intensive care in Australia and New Zealand: a prospective, multicenter, observational study. *Pediatr Crit Care Med* 2007;8:317-23.
25. Zimmerman JJ, Akhtar SR, Caldwell E, et al. Incidence and outcomes of pediatric acute lung injury. *Pediatrics* 2009;124:87-95.
26. Riviello ED, Kiviri W, Twagirumugabe T, et al.: Hospital Incidence and Outcomes of the Acute Respiratory Distress Syndrome Using the Kigali Modification of the Berlin Definition. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 193(1): 52–9.
27. Li G, Malinchoc M, Cartin-Ceba R, 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; 183(1): 59–66.
28. Meade MO, Cook RJ, Guyatt GH, et al.: Interobserver variation in interpreting chest radiographs for the diagnosis of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161(1): 85–90.
29. Figueroa-Casas JB, Brunner N, Dwivedi AK, et al.: Accuracy of the chest radiograph to identify bilateral pulmonary infiltrates consistent with the diagnosis of acute respiratory distress syndrome using computed tomography as reference standard. *J Crit Care*. 2013; 28(4): 352–7.
30. Howard AE, Courtney-Shapiro C, Kelso LA, et al.: Comparison of 3 methods of detecting acute respiratory distress syndrome: clinical screening, chart review, and diagnostic coding. *Am J Crit Care*. 2004; 13(1): 59–64.
31. Bellani G et al. and On behalf of the LUNG SAFE Investigators and the ESICM Trials Group. The LUNG SAFE study: a presentation of the prevalence of ARDS according to the Berlin Definition! *Crit Care*. 2016; 20(1): 268. doi: 10.1186/s13054-016-1443-x
32. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1334-49. 10.1056/NEJM200005043421806

33. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, et al.: Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160(3): 1001–8.
34. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al.: Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014; 371(13): 1198–207.
35. Calfee CS, Delucchi K, Parsons PE, et al.: Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2014; 2(8): 611–20.
36. Famous KR, Delucchi K, Ware LB, et al.: Acute Respiratory Distress Syndrome Subphenotypes Respond Differently to Randomized Fluid Management Strategy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 195(3): 331–8.
37. Broermann A, Winderlich M, Block H, Frye M, Rossaint J, Zarbock A, Cagna G, Linnepe R, Schulte D, Nottebaum AF, Vestweber D. Dissociation of VE-PTP from VE-cadherin is required for leukocyte extravasation and for VEGF-induced vascular permeability in vivo. *Journal of Experimental Medicine* 2011;208:2393–401.
38. Johnson MD, Widdicombe JH, Allen L, Barbry P, Dobbs LG. Alveolar epithelial type I cells contain transport proteins and transport sodium, supporting an active role for type I cells in regulation of lung liquid homeostasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2002;99:1966–71.
39. Hummler E, Barker P, Gatzky J, Beermann F, Verdumo C, Schmidt A, Boucher R, Rossier BC. Early death due to defective neonatal lung liquid clearance in α ENaC-deficient mice. *Nature genetics* 1996;12:325.
40. Fang X, Fukuda N, Barbry P, Sartori C, Verkman AS, Matthay MA. Novel role for CFTR in fluid absorption from the distal airspaces of the lung. *The Journal of general physiology* 2002;119:199– 208.
41. Verkman AS, Matthay MA, Song Y. Aquaporin water channels and lung physiology. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* 2000;278:L867–79.
42. Eaton DC, Chen J, Ramosevac S, Matalon S, Jain L. Regulation of Na⁺ channels in lung alveolar type II epithelial cells. *Proceedings of the American Thoracic Society* 2004;1:10–6.

43. Opitz B, van Laak V, Eitel J, Suttorp N. Innate immune recognition in infectious and noninfectious diseases of the lung. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2010;181:1294–309.
44. Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nature Reviews Immunology* 2011;11:519.
45. Imai Y, Kuba K, Neely GG, Yaghubian-Malhami R, Perkmann T, van Loo G, Ermolaeva M, Veldhuizen R, Leung YC, Wang H, Liu H. Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury. *Cell* 2008;133:235–49.
46. Vestweber D. VE-cadherin: the major endothelial adhesion molecule controlling cellular junctions and blood vessel formation. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2008;28:223–32.
47. Corada M, Mariotti M, Thurston G, Smith K, Kunkel R, Brockhaus M, Lampugnani MG, MartinPadura I, Stoppacciaro A, Ruco L, McDonald DM. Vascular endothelial–cadherin is an important determinant of microvascular integrity in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1999;96:9815–20.
48. Schulte D, Küppers V, Dartsch N, Broermann A, Li H, Zarbock A, Kamenyeva O, Kiefer F, Khandoga A, Massberg S, Vestweber D. Stabilizing the VE-cadherin–catenin complex blocks leukocyte extravasation and vascular permeability. *The EMBO journal* 2011;30:4157–70.
49. Broermann A, Winderlich M, Block H, Frye M, Rossaint J, Zarbock A, Cagna G, Linnepe R, Schulte D, Nottebaum AF, Vestweber D. Dissociation of VE-PTP from VE-cadherin is required for leukocyte extravasation and for VEGF-induced vascular permeability in vivo. *Journal of Experimental Medicine* 2011;208:2393–401.
50. Zemans RL, Matthay MA. Bench-to-bedside review: the role of the alveolar epithelium in the resolution of pulmonary edema in acute lung injury. *Critical Care* 2004;8:469.
51. Wiener-Kronish JP, Albertine KH, Matthay MA. Differential responses of the endothelial and epithelial barriers of the lung in sheep to *Escherichia coli* endotoxin. *The Journal of clinical investigation* 1991;88:864–75.
52. Ginzberg HH, Shannon PT, Suzuki T, Hong O, Vachon E, Moraes T, Abreu MT, Cherepanov V, Wang X, Chow CW, Downey GP. Leukocyte elastase induces epithelial

- apoptosis: role of mitochondrial permeability changes and Akt. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 2004;287:G286–98.
53. Zemans RL, Briones N, Campbell M, McClendon J, Young SK, Suzuki T, Yang IV, De Langhe S, Reynolds SD, Mason RJ, Kahn M. Neutrophil transmigration triggers repair of the lung epithelium via β -catenin signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2011;201110144.
54. Ware LB, Zhao Z, Koyama T, May AK, Matthay MA, Lurmann FW, Balmes JR, Calfee CS. Longterm ozone exposure increases the risk of developing the acute respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2016;193:1143–50.
55. Calfee CS, Matthay MA, Eisner MD, Benowitz N, Call M, Pittet JF, Cohen MJ. Active and passive cigarette smoking and acute lung injury after severe blunt trauma. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2011;183:1660–5.
56. Diamond JM, Lee JC, Kawut SM, Shah RJ, Localio AR, Bellamy SL, Lederer DJ, Cantu E, Kohl BA, Lama VN, Bhorade SM. Clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2013;187:527–34.
57. Calfee CS, Matthay MA, Kangelaris KN, Siew ED, Janz DR, Bernard GR, May AK, Jacob P, Havel C, Benowitz NL, Ware LB. Cigarette smoke exposure and the acute respiratory distress syndrome. *Critical care medicine* 2015;43:1790.
58. Gao L, Barnes KC. Recent advances in genetic predisposition to clinical acute lung injury. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* 2009;296:L713–25.
59. Christie JD, Wurfel MM, Feng R, O’Keefe GE, Bradfield J, Ware LB, Christiani DC, Calfee CS, Cohen MJ, Matthay M, Meyer NJ. Genome wide association identifies PPFIA1 as a candidate gene for acute lung injury risk following major trauma. *PLoS One* 2012;7:e28268.
60. Meyer NJ, Li M, Feng R, Bradfield J, Gallop R, Bellamy S, Fuchs BD, Lanke PN, Albelda SM, Rushefski M, Aplenc R. ANGPT2 genetic variant is associated with trauma-associated acute lung injury and altered plasma angiopoietin-2 isoform ratio. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2011;183:1344–53.

61. Glavan BJ, Holden TD, Goss CH, Black RA, Neff MJ, Nathens AB, Martin TR, Wurfel MM. Genetic variation in the FAS gene and associations with acute lung injury. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2011;183:356–63.
62. Kangelaris KN, Sapru A, Calfee CS, Liu KD, Pawlikowska L, Witte JS, Vittinghoff E, Zhuo H, Auerbach AD, Ziv E, Matthay MA. The association between a Darc gene polymorphism and clinical outcomes in African American patients with acute lung injury. *Chest* 2012;141:1160–9.
63. Vivona ML, Matthay M, Chabaud MB, Friedlander G, Clerici C. Hypoxia reduces alveolar epithelial sodium and fluid transport in rats: reversal by β -adrenergic agonist treatment. *American journal of respiratory cell and molecular biology* 2001;25:554–61.
64. Vadász I, Raviv S, Sznajder JJ. Alveolar epithelium and Na, K-ATPase in acute lung injury. *Intensive care medicine* 2007;33:1243–51.
65. Briva A, Vadász I, Lecuona E, Welch LC, Chen J, Dada LA, Trejo HE, Dumasius V, Azzam ZS, Myrianthefs PM, Batlle D. High CO₂ levels impair alveolar epithelial function independently of pH. *PloS one* 2007;2:e1238.
66. Frank JA, Gutierrez JA, Jones KD, Allen L, Dobbs L, Matthay MA. Low tidal volume reduces epithelial and endothelial injury in acid-injured rat lungs. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2002;165:242–9.
67. Olman MA, White KE, Ware LB, Simmons WL, Benveniste EN, Zhu S, Pugin J, Matthay MA. Pulmonary edema fluid from patients with early lung injury stimulates fibroblast proliferation through IL-1 β -induced IL-6 expression. *The Journal of Immunology* 2004;172:2668–77.
68. Lee MJ, Thangada S, Claffey KP, Ancellin N, Liu CH, Kluk M, Volpi M, Ramadan I, Hla T. Vascular endothelial cell adherens junction assembly and morphogenesis induced by sphingosine-1-phosphate. *Cell* 1999;99:301–12.
69. Mei SH, Haitzma JJ, Dos Santos CC, Deng Y, Lai PF, Slutsky AS, Liles WC, Stewart DJ. Mesenchymal stem cells reduce inflammation while enhancing bacterial clearance and improving survival in sepsis. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2010;182:1047–57.
70. Lee RH, Seo MJ, Reger RL, Spees JL, Pulin AA, Olson SD, Prockop DJ. Multipotent stromal cells from human marrow home to and promote repair of pancreatic islets and

- renal glomeruli in diabetic NOD/scid mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2006;103:17438–43.
71. Gupta N, Su X, Popov B, Lee JW, Serikov V, Matthay MA. Intrapulmonary delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves survival and attenuates endotoxin-induced acute lung injury in mice. *The Journal of Immunology* 2007;179:1855–63.
 72. Liechty KW, MacKenzie TC, Shaaban AF, Radu A, Moseley AB, Deans R, Marshak DR, Flake AW. Human mesenchymal stem cells engraft and demonstrate site-specific differentiation after in utero transplantation in sheep. *Nature medicine* 2000;6:1282.
 73. Danchuk S, Ylostalo JH, Hossain F, Sorge R, Ramsey A, Bonvillain RW, Lasky JA, Bunnell BA, Welsh DA, Prockop DJ, Sullivan DE. Human multipotent stromal cells attenuate lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice via secretion of tumor necrosis factor- α -induced protein 6. *Stem cell research & therapy* 2011;2:27.
 74. Ionescu L, Byrne RN, van Haaften T, Vadivel A, Alphonse RS, Rey-Parra GJ, Weissmann G, Hall A, Eaton F, Thébaud B. Stem cell conditioned medium improves acute lung injury in mice: in vivo evidence for stem cell paracrine action. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* 2012;303:L967–77.
 75. Fang X, Abbott J, Cheng L, Colby JK, Lee JW, Levy BD, Matthay MA. Human mesenchymal stem (stromal) cells promote the resolution of acute lung injury in part through lipoxin A4. *The Journal of Immunology* 2015:1500244.
 76. Fang X, Neyrinck AP, Matthay MA, Lee JW. Allogeneic human mesenchymal stem cells restore epithelial protein permeability in cultured human alveolar type II cells by secretion of angiopoietin-1. *Journal of Biological Chemistry* 2010:jbc-M110.
 77. Goolaerts A, Pellan-Randrianarison N, Larghero J, Vanneaux V, Uzunhan Y, Gille T, Dard N, Planès C, Matthay MA, Clerici C. Conditioned media from mesenchymal stromal cells restore sodium transport and preserve epithelial permeability in an in vitro model of acute alveolar injury. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* 2014;306:L975–85.
 78. McAuley DF, Curley GF, Hamid UI, Laffey JG, Abbott J, McKenna DH, Fang X, Matthay MA, Lee JW. Clinical grade allogeneic human mesenchymal stem cells restore

- alveolar fluid clearance in human lungs rejected for transplantation. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2014.
79. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16(5):428-439.
80. Ashfaq H. *Understanding Mechanical Ventilation. A Practical Handbook*. Second Ed. Springer-Verlag London Limited 2010;71-110.
81. American Association for Respiratory Care. Consensus statement on the essentials of mechanical ventilators. *Respir Care*, 1992; 37: 1000-8.
82. Rittayamai N, Katsios CM, Beloncle F, Friedrich JO, Mancebo J, Brochard L. PressureControlled vs Volume-Controlled Ventilation in Acute Respiratory Failure: A Physiology-Based Narrative and Systematic Review. *Chest*. 2015; 148 (2): 340-55.
83. Fortenberry JD, Del Toro J, Jefferson LS, Evey L, Haase D. Management of pediatric acute hypoxemic respiratory insufficiency with bilevel positive pressure (BiPAP) nasal mask ventilation. *Chest* 1995; 108(4):1059–1064.
84. Chatburn RL, El-Khatib M, Mireles-Cabodevila E. A taxonomy for mechanical ventilation: 10 fundamental maxims. *Respir Care*. 2014; 59 (11):1747-63.
85. Rittayamai N, Katsios CM, Beloncle F, Friedrich JO, Mancebo J, Brochard L. Pressure-Controlled vs Volume-Controlled Ventilation in Acute Respiratory Failure: A Physiology-Based Narrative and Systematic Review. *Chest*. 2015; 148 (2): 340-55.
86. Kneyber MCJ, de Luca D, Calderini E, Jarreau PH, Javouhey E, Lopez-Herce J, et al; section Respiratory Failure of the European Society for Paediatric and Neonatal Intensive Care. Recommendations for mechanical ventilation of critically ill children from the Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (PEMVECC). *Intensive Care Med*. 2017 Sep 22. doi: 10.1007/s00134-017-4920-z
87. Aboab J, Jonson B, Kouatchet A, Taille S, Niklason L, Brochard L. Effect of inspired oxygen fraction on alveolar derecruitment in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2006; 32 (12): 1979-86.
88. Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri M, Quintel M, Russo SG, et al. Lung opening and closing during ventilation of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181 (6): 578-86.

89. Carpenter T. Novel approaches in conventional mechanical ventilation for paediatric acute lung injury. *Paediatr Resp Rev.* 2004; 5 (3): 231-7.
90. Arnold JH, Hanson JH, Toro-Figuero LO, Gutierrez J, Berens RJ, Anglin DL. Prospective, randomized comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional mechanical ventilation in pediatric respiratory failure. *Crit Care Med* 1994;22(10):1530–1539.
91. Mehta S, Granton J, MacDonald RJ, Bowman D, Matte-Martyn A, Bachman T, et al. High-frequency oscillatory ventilation in adults: the Toronto experience. *Chest.* 2004;126(2):518-27.
92. Derdak S. High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adult patients. *Crit Care Med.* 2003;31:S317-23.
93. Fort P et al. High-frequency oscillatory ventilation for adult respiratory distress syndrome - a pilot study. *Crit Care Med.* 1997;25(6):937-47.
94. Kim Da Hyan et al. Comparison of prognostic factors between direct and indirect pediatric ARDS. *Respiratory Care* July 2020, respcare.07605; DOI: <https://doi.org/10.4187/respcare.07605>.
95. Khemani R et al. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome Incidence and Epidemiology (PARDIE): an international observational study. *Lancet Respir Med.* 2019 Feb; 7(2): 115–128.
96. ARDSNet. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med.* 2000 May 4;342(18):1301-8. PMID: 10793162.
97. Chatatopadhyay A et al. Outcomes of severe PARDS on high frequency oscillatory ventilation- a single centre experience. *Ind J of Ped.* 2020; 87:185-91.
98. Gupta P et al. Comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional mechanical ventilation in pediatric respiratory failure. *JAMA pediatr.* 2014; 168:243-9.

99. El-Nawawy M et al. High frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation in pediatric acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled study. *Turckish J of Pediatr.* 2017; 59:130-43.
100. Goligher E et al. High-frequency oscillatory ventilation for adult patients with acute respiratory distress syndrome. A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2017; 14:S289-96.
101. Bateman S et al. Early high-frequency oscillatory ventilation in pediatric acute respiratory failure. *Am J Resir Crit Care Med.* 2016; 193:495-503.
102. Pollack MM. Clinical scoring systems in pediatric intensive care. In: Fuhrmanand BP, Zimmerman JJ, editors. *Pediatric Critical Care.* Saint Louis, MO, USA: Mosby Year Book; 1992. pp. 153–62.
103. Pollack MM et al. PRISM III: an updated Pediatric Risk of Mortality score..*Crit Care Med.* 1996;24(5):743-52.
104. Anton N et al. Inability to predict outcome of acute respiratory distress syndrome in children when using high frequency oscillation.*Intensive Care Med.* 2003; 29(10): 1763–1769.
105. Zhang Y et al. Lung injury associated with severe Epstein-Barr virus (EBV) infection. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2015 Aug;53(8):586-91.
106. Khemani R et al. Positive end-expiratory pressure lower than the ARDS network protocol is associated wth higher pediatric acute respiratory distress syndrome mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 198:77-89.
107. Kesici S et al. Predicting outcome in mechanically ventilated pediatric patients. *J Pediatr Intensive Care.* 2020; 9:92-98.
108. Curley G et al. Biotrauma and Ventilator-Induced Lung Injury: Clinical Implications *Chest.* 2016 Nov;150(5):1109-1117.
109. Avula S et al. Heart failure mortality prediction using PRISM score and development of a classification and regression tree model to refer patients for palliative care consultation.*Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020; 26: 100440.
110. Santiago MJ et al. Clinical course and mortality risk factors in critically ill children requiring continuous renal replacement therapy.*Intensive Care Med.* 2010;36(5):843-9.
111. Hui WF et al. Children on continuous renal replacement therapy: prognostic factors.

- Hong Kong Med J. 2012 Dec;18(6):475-81.
112. Konf M et al. Early elevation of matrix metalloproteinase-8 and -9 in pediatric ARDS is associated with an increased risk of prolonged mechanical ventilation. *PlosOne*. 2011; 6(8):e22596.
113. Orloff KE, Turner DA, Rehder KJ The Current State of Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2019; 32(2):35-44.
114. Erickson S et al. Paediatric Study Group., Australian and New Zealand Intensive Care Society. Acute lung injury in pediatric intensive care in Australia and New Zealand: a prospective, multicenter, observational study. *Pediatr Crit Care Med*. 2007 Jul; 8(4):317-323.
115. Flori HR, Glidden DV, Rutherford GW, et al. Pediatric acute lung injury: prospective evaluation of risk factors associated with mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(9):995–1001.
116. Gupta S, Sankar J, Lodha R, et al. Comparison of prevalence and outcomes of pediatric acute respiratory distress syndrome using pediatric acute lung injury consensus conference criteria and Berlin definition. *Front Pediatr*. 2018;6:93.
117. Wong JJ, Jit M, Sultana R, et al. Mortality in pediatric acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care Med*. 2019;34(7):563–571.
118. The Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the pediatric acute lung injury consensus conference. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;428–439.T
119. Hammond BG, Garcia-Filion P, Kang P, et al. Identifying an oxygenation index threshold for increased mortality in acute respiratory failure. *Respir Care*. 2017;62(10):1249–1254.
120. Yehya N, Thomas NJ, Khemani RG, et al. Risk stratification using oxygenation in the first 24 hours of pediatric acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2018;46:619–624.
121. Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, et al. High frequency oscillatory in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(9):795–805.
122. Dechert RE, Park PK, Bartlett RHJ. Evaluation of the oxygenation index in adult

- respiratory failure. *Trauma Acute Care Surg.* 2014;76(2):469–473.
123. Trachsel D, McCrindle BW, Nakagawa S, et al. Oxygenation index predicts outcome in children with acute hypoxemic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:206–211.
124. Basiewicz-Slaczka E, Wołoszczuk-Gebicka B, Yaqoub S, et al. The value of the oxygenation index in the prediction of postnatal outcome in neonates with congenital diaphragmatic hernia. Preliminary report. *Dev Period Med.* 2015;19(3 Pt 1):283–288.
125. Ibn Saied W et al. A Comparison of the Mortality Risk Associated With Ventilator-Acquired Bacterial Pneumonia and Nonventilator ICU-Acquired Bacterial Pneumonia. *Crit Care Med.* 2019 Mar;47(3):345-352.
126. Gupta A et al. Incidence and outcome of ventilator associated pneumonia. *J Assoc Physicians India.* 2013 Aug;61(8):554-7.
127. Cox CE, Carson SS. Medical and economic implications of prolonged mechanical ventilation and expedited post-acute care. *Semin Respir Crit Care Med.* 2012;33:357–361.
128. Klompas M. Complications of mechanical ventilation – the CDC’s new surveillance paradigm. *N Engl J Med.* 2013;368:1472–1475.
129. Fan Y, Gao F, Wu Y, et al. Does ventilator-associated event surveillance detect ventilator-associated pneumonia in intensive care units? A systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2016; 20 (1):338.
130. Gionfriddo A, Nonoyama ML, Laussen PC, et al. Retrospective application of new pediatric ventilator-associated pneumonia criteria identifies a high-risk population. *Pediatr Crit Care Med.* 2018;19:507–512.
131. Peña-López Y, Pujol M, Campins M, et al. Assessing prediction accuracy for outcomes of ventilator-associated events and infections in critically ill children: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24:732–737.
132. Millington SJ, Arntfield RT, Guo RJ, et al. Expert agreement in the interpretation of lung ultrasound studies performed on mechanically ventilated patients. *J Ultrasound Med.* 2018;37:2659–2665.
133. Rello J, Afonso E, Lisboa T, et al. A care bundle approach for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19:363–369.

134. Jaballah N et al. High frequency oscillatory ventilation in pediatric patients with acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med.* 2006; 7: 362-367.
135. B. Laubscher et al. Haemodynamic changes during high frequency oscillation for respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1996; 74(3): F172–F176.
136. M. Sánchez-Luna et al. New Ventilator Strategies: High-Frequency Oscillatory Ventilation Combined with Volume Guarantee. *Am J Perinatol* 2018; 35(06): 545-548.

SKRAĆENICE

ARDS	akutni respiratorni distres sindrom
PARDS	pedijatrijski akutni respiratorni distres sindrom
ALI	akutno oštećenje pluća
AECC	američko-evropska konsenzus konferencija
PEEP	pozitivni end-ekspiratorni pritisak
PaO₂	parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi
PaCO₂	parcijalni pritisak ugljen-dioksida u arterijskoj krvi
FiO₂	inspiratorna frakcija kiseonika
OI	indeks oksigenacije
Pav	srednji pritisak u disajnim putevima
PALICC	konferencije za konsenzus akutnih plućnih oštećenja kod dece
OSI	indeks zasićenosti kiseonikom
SpO₂	periferna kapilarna saturacija kiseonikom
CPAP	kontinuirani pozitivni pritisak u disajnim putevima
AFC	klirens alveolarne tečnosti
TNF-α	faktor nekroze tumora- α
VEGF	vaskularni endotelni faktor rasta
VE-kadherin	vaskularni endotelni kadherin
LPS	lipopolisaharid
DARC	Duff-ov antigen/ receptor za hemokine
BAL	bronho-alveolarni lavat
CT	kompjuterizovana tomografija
IL	interleukin
MSC	mezenhimska stromalna ćelija
VILI	ventilatorom uzrokovano oštećenje pluća
ECMO	ekstrakorporalna membranska oksigenacija
C	komplijansa

Cst	statička komplijansa
Cdyn	dinamička komplijansa
Vt	inspiratorni disajni volumen
PIP	vršni inspiratorni pritisak
R	otpor
Va/Qt	ventilaciono-perfuzioni odnos
FEV1	forsirani ekspirijumski volumen u prvoj sekundi
HFOV	visoko frekventna oscilatorna ventilacija
MAP	srednji pritisak u disajnim putevima
MV	mehanička ventilacija
pH	negativni logaritam koncentracije vodonikovih jona H ⁺
CDP	kontinuirani pritisak distenzije
ΔP	amplituda
PRISM	pedijatrijski rizik smrtnosti
IPPV	ventilacija intermitentnim pozitivnim pritiskom
CI	interval poverenja
PPV	pozitivna prediktorna vrednost
NPV	negativna prediktorna vrednost
MOF	multiorgansko popuštanje
CMV	konvencionalna mehanička ventilacija
RR	broj respiracija u minuti
MMP	matriks metaloproteinaza
VAE	ventilator udruženi događaj
VAP	ventilator udružena pneumonija
IVAC	infekcija udružena sa ventilatorom
VThf	inspiratorni volumen kod visoko frekventne oscilatorne ventilacije
VG	garantovani, zadati volumen

Biografija

Snežana Rsovac je rođena 2. septembra 1970. godine u Kraljevu. Osnovnu školu je završila u Vrnjačkoj Banji, a srednju u Trsteniku. Medicinski fakultet u Beogradu je upisala 1989. godine na kom je i diplomirala 1995. godine. Obavezni staž obavila je u KC Srbije a potom je upisala specijalizaciju iz pedijatrije 1997. godine. Specijalistički ispit iz pedijatrije je položila 2001. godine sa odličnim uspehom. Užu specijalizaciju iz pulmologije je završila 2010. godine odbranivši rad uže specijalizacije „Procena akutnih komplikacija intermitentne mehaničke ventilacije pozitivnim pritiskom kod dece“. Od 2001.godine stalno zaposlena na Univerzitetnoj dečjoj klinici u Beogradu, kao lekar specijalista na odeljenju pedijatrijske i neonatalne intenzivne nege, a od 2016. godine je Načelnik odeljenja pedijatrijske i neonatalne intenzivne nege. Autor i koautor u 51 stručnih radova od kojih je 11 radova publikovano u celini u međunarodnim i domaćim časopisima, a ostali radovi su štampani kao izvodi u publikacijama inostranih i domaćih kongresa. 2004. godine završila edukaciju za visokofrekventnu oscilatornu ventilaciju u Bilthoven, Holandija. 2014.godine završila program obuke iz dijagnostičke i interventne bronhoskopije, VMA, Beograd, Srbija. Od 2018.godine angažovana kao stručni konsultat na razvoju neonatalne intenzivne terapije i nege u Republici Severna Makedonija pod pokroviteljstvom Ministarstva zdravlja Republike Severne Makedonije.

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Снежана Рсовац
Број индексa FN08/13

Изјављујем

Да је докторска дисертација под насловом

“Процена исхода конвенционалне и високо фреквентне осцилаторне механичке вентилације код деце са акутним респираторним дистрес синдромом“

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

У Београду, 30.11.2020.

Потпис аутора
Снежана Рсовац

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Снежана Рсовац

Број индекса FN08/13

Студијски програм Академске докторске студије, Физиолошке науке

Наслов рада „Процена исхода конвенционалне и високо фреквентне осцилаторне вентилације код деце са акутним респираторним дистрес синдромом“

Ментор Проф др. Бранимир Несторовић,

Коментор Проф др. Љиљана Шћепановић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

У Београду, 30.11.2020.

Потпис аутора
Снежана Рсовац

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

„Процена исхода конвенционалне и високо фреквентне осцилаторне вентилације код деце са акутним респираторним дистрес синдромом“

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (CreativeCommons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CCBY)
2. Ауторство – некомерцијално (CCBY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CCBY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CCBY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CCBY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CCBY-SA).

У Београду, 30.11.2020.

Потпис аутора
Снежана Рсовац

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Снежана Рсовац
Број индексa FN08/13

Изјављујем

Да је докторска дисертација под насловом

“Процена исхода конвенционалне и високо фреквентне осцилаторне механичке вентилације код деце са акутним респираторним дистрес синдромом“

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целинини у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

У Београду, 30.11.2020.

Потпис аутора
Снежана Рсовац

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Снежана Рсовац

Број индекса FN08/13

Студијски програм Академске докторске студије, Физиолошке науке

Наслов рада „Процена исхода конвенционалне и високо фреквентне осцилаторне вентилације код деце са акутним респираторним дистрес синдромом“

Ментор Проф др. Бранимир Несторовић,

Коментор Проф др. Љиљана Шћепановић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора
Снежана Рсовац

У Београду, 30.11.2020.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

„Процена исхода конвенционалне и високо фреквентне осцилаторне вентилације код деце са акутним респираторним дистрес синдромом“

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CCBY)
2. Ауторство – некомерцијално (CCBY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CCBY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CCBY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CCBY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CCBY-SA).

У Београду, 30.11.2020.

Потпис аутора
Снежана Рсовац

