

**UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE  
JESSENIOVA LEKÁRSKA FAKULTA V MARTINE**

# **Syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS): aktuálne trendy v diagnostike**

**Daniela Mokrá, Juraj Mokrý**

**Vysokoškolské skriptá**



**Martin, 2020**

## **Syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS): aktuálne trendy v diagnostike**

Vysokoškolské skriptá

**Grantová podpora:** Učebné texty vznikli s podporou projektov: APVV-15-0075, APVV-18-0084, VEGA 1/0356/18 a VEGA 1/0255/18.

### **Autorský kolektív:**

**prof. MUDr. Daniela Mokrá, PhD.**  
**prof. MUDr. Juraj Mokrá, PhD.**

Ústav fyziológie JLF UK v Martine  
Ústav farmakológie JLF UK v Martine

### **Recenzenti:**

**prof. MUDr. Jana Plevková, PhD.**  
**MUDr. Zuzana Biringerová, PhD.**

Ústav patologickej fyziológie JLF UK v Martine  
KAIM, Univerzitná nemocnica Martin

Vydanie: prvé

Počet strán: 61

Text neprešiel jazykovou korektúrou, za odbornú a jazykovú stránku zodpovedajú autori

Zverejnené na <http://portal.jfmed.uniba.sk>.

Martin, JLF UK, 2020.

ISBN 978-80-8187-089-7 EAN 9788081870897

## Obsah

Predhovor .....	5
Zoznam skratiek .....	6
Zoznam tabuliek .....	9
Zoznam obrázkov .....	9
1 Akútne poškodenie pľúc a ARDS .....	10
1.1 Definície .....	10
1.2 Incidencia a mortalita ARDS .....	11
1.3 Dlhodobé následky ARDS .....	12
1.4 Etiológia a rizikové faktory ARDS .....	12
2 Patogenéza akútneho poškodenia pľúc .....	16
3 Diagnostika ARDS .....	21
3.1 Ventilačné a oxygenačné parametre .....	22
3.2 Hemodynamika a pľúcny edém .....	22
3.3 Zobrazovacie diagnostické metódy .....	23
3.4 Určenie vyvolávajúceho patogénu .....	25
4 Biomarkery ARDS .....	27
4.1 Biomarkery exsudačnej fázy .....	28
4.1.1 Markery poškodenia epitelu .....	29
4.1.2 Markery poškodenia endotelu .....	30
4.1.3 Markery poškodenia extracelulárnej matrix .....	31
4.1.4 Markery zápalu .....	32
4.1.5 Markery aktivácie koagulácie a inhibície fibrinolýzy .....	34
4.2 Biomarkery fibroproliferácie fázy .....	35
4.2.1 Markery proliferácie epitelových buniek .....	36
4.2.2 Markery proliferácie endotelových buniek .....	36
4.2.3 Markery proliferácie fibroblastov a fibrózy .....	36
4.2.4 Markery apoptózy epitelových buniek .....	37
4.3 Kombinácie biomarkerov .....	37
5 Subfenotypy ARDS .....	38
5.1 Priamy vs nepriamy ARDS .....	38
5.2 Hyperinflamačný vs hypoinflamačný ARDS .....	38
5.3 Subtypizácia ARDS vo vzťahu k liečbe .....	39
6 Ďalšie sľubné metódy v diagnostike .....	41

6.1	Genomika.....	42
6.2	Transkriptomika.....	42
6.3	Metabolomika .....	43
6.4	Proteomika.....	43
	Záver.....	44
	Literatúra .....	45

## Predhovor

Akútne poškodenie pľúc je život ohrozujúcim stavom, ktorý môže postihnúť pacientov všetkých vekových skupín vrátane novorodencov. Je charakteristické akútnym nástupom príznakov respiračnej tiesne, tachypnoe a cyanózy. Príčinou tohto stavu je difúzne poškodenie alveol, pokles pľúcnej poddajnosti a tvorba pľúcneho edému v dôsledku priameho poškodenia pľúc, napr. pri pneumónii, alebo v dôsledku nepriameho, sekundárneho poškodenia pľúc pri inom vážnom ochorení, napr. pri sepe alebo akútnej pankreatitíde.

Klasifikácie a kritériá rôznych stupňov závažnosti akútneho poškodenia pľúc sa v priebehu uplynulých desaťročí niekoľkokrát menili. Na základe konsenzu amerických a európskych respirológov v roku 1994 sa pre závažnejší stupeň poškodenia pľúc určil názov **syndróm akútnej respiračnej tiesne** (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS), ktorý bol definovaný obrazom náhle vzniknutej respiračnej nedostatočnosti zo známej príčiny, so závažnou hypoxémiou, rádiologickým nálezom difúzných bilaterálnych infiltrátov, ale bez známok kardiogénneho edému. Miernejšia forma ochorenia sa nazývala **akútne poškodenie pľúc** (*acute lung injury*, ALI). Tzv. Berlínska definícia z roku 2012 zadefinovala 3 stupne závažnosti pľúcneho poškodenia na základe hypoxémie (mierny, stredný a závažný ARDS). Termín **akútne poškodenie pľúc** sa v súčasnosti používa predovšetkým na všeobecné označenie stavu a pri animálnych modeloch ARDS.

Napriek pribúdajúcim poznatkom o patofyziologických mechanizmoch zmien pri akútnom poškodení pľúc a množstve experimentálnych i klinických štúdií, v ktorých boli testované najrôznejšie spôsoby farmakologickej i nefarmakologickej liečby, zostáva akútne poškodenie pľúc aj v súčasnosti veľmi vážnym problémom s vysokou, približne 40 % mortalitou.

Cieľom týchto učebných textov bolo priniesť prehľad najnovších poznatkov o patofyziologických zmenách pri ARDS a v nadväznosti na informácie o rozdieloch medzi priamym a nepriamym ARDS aj na možnosti diagnostiky týchto subtypov ARDS pomocou rôznych biomarkerov.

Autori predpokladajú, že vzhľadom na komplexné a prehľadné spracovanie problematiky budú uvedené učebné texty prínosom pre študentov nielen v rámci predklinického štúdia, ale môžu slúžiť aj študentom postgraduálneho štúdia a lekárom v oblasti respirológie a intenzívnej medicíny.

## Zoznam skratiek

Skratka	Slovenský názov	Anglický ekvivalent
<b>ACE</b>	angiotenzín-konvertujúci enzým	<i>angiotensin-converting enzyme</i>
<b>ALI</b>	akútne poškodenie puc	<i>acute lung injury</i>
<b>Ang</b>	angiopoetn	<i>angiopoietin</i>
<b>ARDS</b>	syndróm akútnej respiračnej tiesne	<i>acute respiratory distress syndrome</i>
<b>AST</b>	asparttaminotransferza	<i>aspartate aminotransferase</i>
<b>BALF</b>	bronchoalveolrna lavzna tekutina	<i>bronchoalveolar lavage fluid</i>
<b>CC16 (CCSP)</b>	sekreny proteín necilirnch bronchilnch buniek	<i>Club cell secretory protein, Clara cell secretory protein</i>
<b>Cdyn</b>	dynamicka poddajnos puc	<i>dynamic lung compliance</i>
<b>CMV</b>	cytomegalovrus	<i>Cytomegalovirus</i>
<b>CoV</b>	koronavrus	<i>Coronavirus</i>
<b>COVID-19</b>	ochorenie spsobene koronavrusom 2019	<i>Coronavirus disease 2019</i>
<b>CRP</b>	C-reakivny proteín	<i>C-reactive protein</i>
<b>Cstat</b>	staticka poddajnos puc	<i>static lung compliance</i>
<b>CT</b>	potaova tomografia	<i>computer tomography</i>
<b>DAMPs</b>	molekulrne vzory asociovane s poškodením	<i>danger-associated molecular patterns</i>
<b>DARC</b>	Duffy antignovy receptor pre chemokny	<i>Duffy antigen receptor for chemokines</i>
<b>DIC</b>	diseminovaná intravaskulrna koagulcia	<i>disseminated intravascular coagulation</i>
<b>DNA</b>	deoxyribonukleov kyselina	<i>deoxyribonucleic acid</i>
<b>ECM</b>	extracelulrna matrix	<i>extracellular matrix</i>
<b>ECMO</b>	mimotelova membrnova oxygencia	<i>extracorporeal membrane oxygenation</i>
<b>EGF</b>	epidermovy rastovy faktor	<i>epidermal growth factor</i>
<b>eNAMPT</b>	extracelulrna nikotnamid-fosforibozyltransferza	<i>extracellular nicotinamide phosphoribosyltransferase</i>
<b>Fas/FasL</b>	transmembrnovy receptor apoptzy a jeho ligand	<i>transmembrane receptor of apoptosis Fas and its ligand</i>
<b>FGF</b>	rastovy faktor fibroblastov	<i>fibroblast growth factor</i>
<b>FiO<sub>2</sub></b>	frakcia vdychovanho kyslka	<i>fraction of inspired oxygen</i>
<b>GM-CSF</b>	faktor stimulujuci kolnie granulocytov a makrofgov	<i>granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>
<b>HGF</b>	hepatocytovy rastovy faktor	<i>hepatocyte growth factor</i>
<b>HMGB1</b>	<i>high mobility group box</i> nuklerny proteín	<i>high mobility group box nuclear protein</i>
<b>HSV</b>	herpes simplex vrus	<i>Herpes simplex virus</i>
<b>IFN</b>	interfern	<i>interferon</i>
<b>IGF</b>	rastovy faktor podobny inzulinu	<i>insulin-like growth factor</i>
<b>IL</b>	interleukn	<i>interleukin</i>
<b>KGF</b>	keratinocytovy rastovy faktor	<i>keratinocyte growth factor</i>
<b>KL6</b>	<i>Krebs von den Lungen</i> proteín	<i>Krebs von den Lungen protein</i>

<b>LBP</b>	proteín viažuci lipopolysacharidy	<i>lipopolysaccharide binding protein</i>
<b>LDH</b>	laktátdehydrogenáza	<i>lactate dehydrogenase</i>
<b>LIS</b>	skóre závažnosti poškodenia pľúc	<i>lung injury severity score</i>
<b>MAP</b>	stredný tlak v dýchacích cestách	<i>mean airway pressure</i>
<b>MCP</b>	monocytový chemotaktický proteín	<i>monocyte chemotactic protein</i>
<b>MIF</b>	inhibičný faktor pre migráciu makrofágov	<i>macrophage migration inhibitory factor</i>
<b>MIP</b>	makrofágový zápalový proteín	<i>macrophage inflammatory protein</i>
<b>miRNA/miR</b>	nekódujúce reťazce ribonukleovej kyseliny (mikroRNA)	<i>non-coding ribonucleic acid (microRNA)</i>
<b>MMP</b>	matrixová metaloproteináza	<i>matrix metalloproteinase</i>
<b>MODS</b>	syndróm multiorgánovej dysfunkcie	<i>multiple organ dysfunction syndrome</i>
<b>mRNA</b>	mediátorová ribonukleová kyselina	<i>messenger ribonucleic acid</i>
<b>MYLK</b>	kináza ľahkého reťazca myozínu hladkého svalu	<i>myosin light chain kinase</i>
<b>NETs</b>	neutrofilové extracelulárne pasce	<i>neutrophil extracellular traps</i>
<b>NF-κB</b>	nukleárny faktor kappa-B	<i>nuclear factor kappa B</i>
<b>NO</b>	oxid dusnatý	<i>nitric oxide</i>
<b>N-PCP-III</b>	N-terminálny prokolagénový peptid-III	<i>N-terminal peptide for type III procollagen</i>
<b>OI</b>	oxygenačný index	<i>oxygenation index</i>
<b>OLB</b>	otvorená biopsia pľúc	<i>open lung biopsy</i>
<b>PA</b>	aktivátor plazminogénu	<i>plasminogen activator</i>
<b>PAF</b>	faktor aktivujúci krvné doštičky	<i>platelet-activating factor</i>
<b>PAMPs</b>	molekulárne vzory asociované s patogénom	<i>pathogen-associated molecular patterns</i>
<b>PC</b>	proteín C	<i>protein C</i>
<b>PAI</b>	inhibitor aktivátora plazminogénu	<i>plasminogen activator inhibitor</i>
<b>PaO<sub>2</sub></b>	parciálny tlak kyslíka v artériovej krvi	<i>arterial oxygen partial pressure</i>
<b>PDGF</b>	doštičkový rastový faktor	<i>platelet-derived growth factor</i>
<b>PEEP</b>	pozitívny tlak na konci výdychu	<i>positive end-expiratory pressure</i>
<b>PET</b>	pozitrónová emisná tomografia	<i>positron emission tomography</i>
<b>PiCCO</b>	invazívny systém merania hemodynamiky	<i>Pulse Contour Cardiac Output</i>
<b>PIP</b>	vrcholový inspiračný tlak	<i>peak inspiratory pressure</i>
<b>PMN</b>	polymorfonukleáry	<i>polymorphonuclears</i>
<b>RDS</b>	syndróm respiračnej tiesne	<i>respiratory distress syndrome</i>
<b>ROS</b>	reaktívne formy kyslíka	<i>reactive oxygen species</i>
<b>RSV</b>	respiračný syncytiálny vírus	<i>Respiratory syncytial virus</i>

<b>PCR</b>	polymerzov reazov reakcia	<i>polymerase chain reaction</i>
<b>Pplat</b>	plateau tlak	<i>plateau pressure</i>
<b>PRR</b>	receptory rozpoznvajce vzory	<i>pattern recognition receptors</i>
<b>RNA</b>	ribonukleov kyselina	<i>ribonucleic acid</i>
<b>RTG</b>	rntgenov rdiologick vyetrenie	<i>rntgen radiological investigation</i>
<b>SARS</b>	syndrm zvznej respiračnej tiesne	<i>severe acute respiratory syndrome</i>
<b>sFLT-1</b>	rozpustn fms-podobn tyrozinkinza-1	<i>soluble fms-like tyrosine kinase</i>
<b>sICAM</b>	rozpustn medzibunková adhzna molekula	<i>soluble intercellular adhesion molecule</i>
<b>SIRS</b>	systmov zpalov syndrm	<i>systemic inflammatory response syndrome</i>
<b>SP</b>	pecifick surfaktantov proteín	<i>specific surfactant protein</i>
<b>S1P</b>	sngozn-1-fosft	<i>sphingosine-1-phosphate</i>
<b>SpO<sub>2</sub></b>	saturcia kyslkom	<i>oxygen saturation</i>
<b>S1PR3</b>	sngozn-1-fosft receptor-3	<i>sphingosine-1-phosphate receptor-3</i>
<b>sRAGE</b>	rozpustn receptor pre pokroil glykciu koncovch produktov	<i>soluble receptor for advanced glycation end products</i>
<b>sTM</b>	rozpustn trombomoduln	<i>soluble thrombomodulin</i>
<b>s-VEGFR</b>	rozpustn receptor pre vaskulrny endotelov rastov faktor	<i>soluble vascular endothelial growth factor receptor</i>
<b>TF</b>	tkanivov faktor	<i>tissue factor</i>
<b>TGF</b>	transformujci rastov faktor	<i>transforming growth factor</i>
<b>TIMP</b>	tkanivov inhibtor metaloproteinzy	<i>tissue inhibitor of metalloproteinase</i>
<b>TLR</b>	Toll-like receptor	<i>Toll-like receptor</i>
<b>TNF</b>	tumor nekrotizujci faktor	<i>tumor necrosis factor</i>
<b>TNF-R</b>	receptor pre tumor nekrotizujci faktor	<i>tumor necrosis factor receptor</i>
<b>UPV</b>	umel pcna ventilcia	<i>artificial/mechanical ventilation</i>
<b>VEGF</b>	cievny endotelov rastový faktor	<i>vascular endothelial growth factor</i>
<b>VILI</b>	ventilátorom-indukovan poškodenie pc	<i>ventilator-induced lung injury</i>
<b>V<sub>T</sub></b>	dychov objem	<i>tidal volume</i>
<b>vWF</b>	von Willebrandov faktor	<i>von Willebrand factor</i>



## Zoznam tabuliek

**Tab. 1.** Najčastejšie patogény spôsobujúce pneumóniu a ARDS (upravené podľa: Umbrello et al. 2017).

**Tab. 2.** Najčastejšie priame a nepriame rizikové faktory ARDS (upravené podľa: Ware a Matthay 2000, Mortelliti a Manning 2002, Saharan et al. 2010).

**Tab.3.** *Lung injury severity* (Murray) skóre (upravené podľa: Dostálová a Dostál 2019).

**Tab. 4.** Biomarkery včasnej (exsudačnej) fázy ARDS (upravené podľa: Bhargava a Wendt 2012, Fujishima 2014, Blondonnet et al. 2016, Hussain et al. 2018).

**Tab. 5.** Biomarkery neskorej (fibroproliferáčnej) fázy ARDS (upravené podľa: Bhargava a Wendt 2012, Fujishima 2014, Blondonnet et al. 2016, Hussain et al. 2018).

**Tab. 6.** Niektoré vybrané procesy vo vzťahu k ARDS a ich koreláty (upravené podľa: Meyer a Calfee 2017).

## Zoznam obrázkov

**Obr. 1.** Prehľad zmien v jednotlivých fázach ARDS. Zdravá alveola (A), fázy ARDS: exsudačná (B), proliferačná (C) a fibrotická (D) fáza (upravené podľa: Mac Sweeney a McAuley 2016).

**Obr. 2.** Diagnostické postupy overené v klinických a experimentálnych štúdiách ARDS (upravené podľa: Mac Sweeney a McAuley 2016).

**Obr. 3.** RTG snímka hrudníka zdravého jedinca (A) a pacienta s ARDS s bilaterálnymi alveolárnymi infiltrátmi (B); CT snímka hrudníka s bilaterálnou pneumonitídou a konsolidáciou a vzduchovými bronchogramami pri ARDS (C); ultrasonografický záznam pľúc ilustrujúci hladkú pleurálnu líniu, absenciu horizontálnych A línií a prítomnosť vertikálnych B línií pri ARDS (D); PET snímky (E–H) zobrazujúce oblasti zvýšenej metabolickej aktivity, čo je typické pre zápal (upravené podľa: Bellani et al. 2009).

**Obr. 4.** Biomarkery ARDS usporiadané podľa patomechanizmov a fázy akútneho poškodenia (vľavo: včasná exsudačná fáza, vpravo: neskorá fibroproliferáčná fáza) (upravené podľa: Blondonnet et al. 2016).

**Obr. 4.** Schéma alveolokapilárnej membrány a kandidátnych génov spolu s biologickými procesmi pri ARDS (upravené podľa: Guillén-Guío et al. 2016, Hernández-Beeftink et al. 2019).

## 1 Akútne poškodenie pc a ARDS

### 1.1 Definície

Súbor príznakov akútnej respiračnej nedostatočnosti bol po prvýkrát popisn Ashbaughom a spolupracovníkmi v roku 1967. Autori tejto práce si u 12 pacientov rôzneho veku všimli rovnak respiran príznaky (akútny nástup tachypnoe, hypoxémia a pokles poddajnosti pc) napriek tomu, že vznikli v dôsledku pôsobenia rôznych vyvolávajúcich príčin. Zároveň si autori všimli, e klinick a patologick znaky sú vmi podobn príznakom syndrómu respiračnej tiesne (RDS) u predčasne narodených novorodencov a tiež príznakom kongestvnej atelektzy a postperfzneho poškodenia pc, o dali do súvisu s poruchou surfaktantu v alveolch (Ashbaugh et al. 1967).

V nasledujúcom období sa definície a klasifikan kritri **syndrómu akútnej respiračnej tiesne dospelých** (*adult respiratory distress syndrome*) postupne upravovali. Zmenil sa aj názov syndrómu z „adult“ na „acute“, čím sa zdôraznilo, že k vzniku syndrómu nedochádza len u dospelých, ale aj u detí (Bhatia a Moochhala, 2004).

V roku 1994 tzv. American-European Consensus Conference ustanovila nasledujúce kritri:

- akútny nástup symptómov vyvolaných známou príčinou do 7 d od inzultu;
- zvzn hypoxémiu rezistentn na oxygenoterapiu, prom pre tiu formu respiračnej insuficiencie s hodnotami tzv. Horowitzovho indexu, t.j. pomeru parcilného tlaku kyslička v artériovej krvi ( $\text{PaO}_2$ ) a frakcie vdychovaného kyslička ( $\text{FiO}_2$ )  $\leq 200$  mmHg (26,7 kPa) sa určil názov **syndróm akútnej respiračnej tiesne** (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS) a pre miernejiu formu ochorenia s hodnotami pomeru  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  200-300 mmHg (26,7-40 kPa) názov **akútne poškodenie pc** (*acute lung injury*, ALI);
- rdiologick nález difznych bilaterálnych infiltrtov;
- absencia kardiognnho pľúcneho edému verifikovan hodnotou zaklinnho tlaku v *a. pulmonalis*  $\leq 18$  mmHg alebo absenciou klinických symptómov objemového preťaženia ľavého srdca (Bernard et al. 1994).

V roku 2012 vznikla tzv. Berlnska definícia, ktor mala za cieľ zvyit validitu a spoľahlivosť diagnostických kritri. Nov klasifikácia definovala 3 kategórie ARDS podľa hypoxémie u ventilovanho pacienta na úrovni hodnoty pozitívneho tlaku na konci výdychu (PEEP)  $\geq 5$  cmH<sub>2</sub>O (0,5 kPa):

- a) mierny stupeň ARDS s hodnotou  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  medzi 200-300 mmHg (26,7-40 kPa);
- b) stredný stupeň ARDS s hodnotou  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  medzi 100-200 mmHg (13,3-26,7 kPa);
- c) závažný stupeň ARDS s hodnotou  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$  mmHg ( $\leq 13,3$  kPa).

Kategória **akútne poškodenie pľúc**, ktorá v predchádzajúcej definícii reprezentovala menej závažnú formu respiračnej insuficiencie, bola v novej klasifikácii nahradená **kategóriou mierny stupeň ARDS**. Termín **akútne poškodenie pľúc** sa však v literatúre používa aj naďalej, a to na všeobecné označenie tohto stavu a tiež v animálnych modeloch, kde nie je možné dodržať klinicky definované kritériá (ARDS Definition Task Force 2012, Fioretto a de Carvalho 2013). Z tohto dôvodu budeme v ďalšom texte používať skratku „ARDS“ na označenie akútneho poškodenia pľúc výhradne u pacientov a skratku „ALI“ na označenie akútneho poškodenia pľúc v experimentálnych modeloch tohto syndrómu.

## 1.2 Incidencia a mortalita ARDS

Údaje o incidencii ARDS sa v rôznych štátoch líšia v závislosti od viacerých faktorov vrátane geografických rozdielov, regionálnej genetickej variability, rozdielov v kvalite a fungovaní zdravotníckych systémov, ako aj rozdielov v diagnostických kritériách pre ARDS (Seeley 2013). Napríklad v štúdií Rubenfelda a spolupracovníkov (2005) bola v King County, Washinton, USA incidencia miernej formy ARDS 79/100 000 a strednej a závažnej formy ARDS 59/100 000 s celkovou mortalitou približne 40 %. Z týchto údajov vyplýva, že v Spojených štátoch z približne 200 000 prípadov ARDS zomiera na jeho následky až 75 000 pacientov. Novšia štúdiá ukázala klesajúci trend incidencie ARDS v USA medzi rokmi 2001 (81/100 000) a 2008 (38/100 000) (Li et al. 2010). V iných krajinách sa zistili nižšie hodnoty incidencie a mortality ARDS v porovnaní so štúdiami realizovanými v USA. Napríklad v Austrálii sa uvádza incidencia mierneho stupňa ARDS 34/100 000 a ARDS stredného/ťažkého stupňa 28/100 000 s mortalitou 32 % resp. 34 %, kým v Španielsku sa uvádza incidencia ARDS len okolo 7/100 000 (Bersten et al. 2002, Villar et al. 2011). Podľa nedávno realizovanej multicentrickej prospektívnej štúdie, ktorá spracovala údaje zo 459 jednotiek intenzívnej starostlivosti v 50 krajinách na 5 kontinentoch, ARDS bol príčinou prijatia na jednotku intenzívnej starostlivosti u 10,4 % pacientov a u 23,4 % pacientov bol dôvodom pre použitie umelej pľúcnej ventilácie. Prevalencia miernej formy ARDS bola 30,0 %, strednej formy ARDS 46,6 % a závažnej formy ARDS 23,4 %. Mortalita bola v rozmedzí 35,3-40,0 %, pričom sa zvyšovala so závažnosťou ARDS (Bellani et al. 2016).

### 1.3 Dlhodobé následky ARDS

Okrem vysokej mortality je alarmujci aj výskyt dlhodobých následkov u pacientov, ktorí prekonalí ARDS. U značnej časti preivších pacientov sa v dalšom období pozoruje vrazn redukcia kvalityivota a tiež fyzická a mentálna dysfunkcia rôzneho stupňa (Herridge et al. 2011, Davydow 2010). Hoci sa hodnoty pľúcnych funknych testov u preivších pacientov mu vrátiť do normálu v priebehu 1 roku, niektor fyzické následky spsoben svalovou dysfunkciou mu pretrvvať dlhodobo. Napr. vzdialenosť, ktor pacient prejde počas 6 minút, môže byť znizen až o 30 %, a to aj 5 rokov po prepusten z nemocnice (Herridge et al. 2011). Odhaduje sa, že len asi polovica pacientov, ktorí prekonalí ARDS, sa do 1 roka vráti do zamestnania, pričom kvalitaivota týchto pacientov zostáva vo všeobecnosti znizen. Takmer u 50 % pacientov preivších ARDS sa pozoruje kognitívna dysunkcia s poruchami pamäti a pozornosti, a to aj 2 roky po inzulte (Hopkins et al. 2005). Zistil sa aj všší výskyt polyneuropatie, myopatie, kontraktúr, senzorineurlnych porúch sluchu, ako aj všší výskyt depresie, anxiety a post-traumatickej stresovej poruchy (Herridge et al. 2016, Bein et al. 2018).

### 1.4 Etiológia a rizikové faktory ARDS

ARDS vzniká v priebehu maximálne 7 dn po expozícii priamemu (pcnemu) alebo nepriamemu (mimopcnemu) inzultu alebo v dôsledku zhoršenia respiranych symptmov. Najastejšou prinou priamej formy ARDS je pneumnia, ktor me byť spsoben rznymi mikroorganizmami (**Tab. 1**).

**Tab. 1.** Najastejšie patogny spsobujce pneumniu a ARDS (upravene poda: Umbrello et al. 2017).

Patogny spsobujce pneumniu a ARDS			
Baktrie	Vrusy	Huby	Parazity
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Influenza A and B	<i>Pneumocystis Jirovecii</i>	<i>Toxoplasma gondii</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	Rinovrusy	<i>Aspergillus fumigatus</i>	
<i>Enterobacteriaceae</i>	Respiran syncytilny vrus (RSV)		
<i>Staphylococcus aureus</i>	Parainfluenza		
<i>Legionella pneumophila</i>	Koronavrusy		
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Enterovrus		
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Herpes simplex vrus (HSV)		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cytomegalovrus (CMV)		
<i>Acinetobacter baumannii</i>			
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>			

Ďalšími príčinami priamej formy ARDS sú aspirácie, topenie sa, inhalácia toxických plynov atď. Najčastejšími príčinami nepriamej formy ARDS sú sepsa, závažná trauma, akútna pankreatitída atď. (**Tab. 2**).

**Tab. 2.** Najčastejšie priame a nepriame rizikové faktory ARDS (upravené podľa: Ware a Matthay 2000, Mortelliti a Manning 2002, Saharan et al. 2010).

Najčastejšie rizikové faktory ARDS	
Priamy ARDS	Nepriamy ARDS
Pneumónia	Sepsa
Aspirácia žalúdočného obsahu	Závažná trauma so šokom
Kontúzia pľúc	Transfúzia krvných produktov
Tuková embólia	Akútna pankreatitída
Topenie sa	Predávkovanie liekmi
Inhalačné poškodenie pľúc (dym, plyny)	Popáleniny
Reperfúzny edém po transplantácii pľúc alebo pľúcnej embolektómii	Diseminovaná intravaskulárna koagulácia (DIC)
	Kardiopulmonálny by-pass
	Poranenie hlavy

Okrem uvedených existujú ešte ďalšie faktory, ktoré ovplyvňujú vznik a priebeh ARDS. Za veľmi dôležité sa považujú genetické faktory. Doteraz je známych asi 40 kandidátnych génov, ktoré majú priame spojenie s ARDS (Liu a Jg 2014). Veľký význam má gén pre angiotenzín-konvertujúci enzým (ACE)-2, ktorý sa exprimuje aj v pľúcach, obličkách a kardiovaskulárnom systéme. Okrem iných funkcií ACE-2 udržiava homeostázu systému renín-angiotenzín-aldosterón a podieľa sa na regulácii pľúcnej vaskulárnej permeability. ACE-2 je zapojený aj do patologickej progresie poškodenia tkanív a rozvoja viacerých chronických ochorení. Okrem toho bol ACE-2 identifikovaný aj ako receptor pre koronavírus, ktorý v závažných prípadoch u predisponovaných jedincov spôsobuje závažný ARDS (Li et al. 2003, Kuba et al. 2005). Nakoľko je ACE-2 nevyhnutný pre vstup SARS-CoV-2 vírusu do buniek hostiteľa, jeho expresia a aktivita do určitej miery určuje náchylnosť daného jedinca na infekciu SARS-CoV-2 vírusom a progresiu a prognózu ochorenia týmto koronavírusom (Coronavirus disease 2019, COVID-19) (Li et al. 2020). Zaujímavým zistením napríklad je, že hoci nie sú známe rozdiely v ACE-2 aktivite medzi pohlaviami, muži majú vyššiu expresiu ACE-2 v pľúcach (Zhao et al. 2020), čo je v súlade so zisteniami, že ochorenie COVID-19 častejšie postihuje mužov (Guan et al. 2020). Vysoká expresia ACE-2 v pľúcach, srdci a obličkách spôsobuje, že tieto orgány sú primárne zasiahnuté pri infekcii SARS-CoV-2 (Wang et al., 2020). Vyššie riziko komplikácií pri COVID-19 u fajčiarov, ľudí s nesprávnymi stravovacími návykmi (vysoký príjem soli a cukru) a tiež u pacientov s rôznymi komorbiditami, najmä pri liečbe ovplyvňujúcej ACE, môže byť spôsobené nerovnováhou medzi ACE/ACE-2 (Fang et al. 2020, Li et al. 2020). Ďalšie

súvislosti medzi ACE-2, progresiou ARDS a ich vzťahom k rôznym rizikovým faktorom ako aj možnosti terapeutického ovplyvnenia ACE-2 v rámci liechy ARDS sú z pochopitelných dôvodov počas práve prebiehajúcej pandémie COVID-19 predmetom veľmi intenzívneho výskumu.

Genetický polymorfizmus spôsobuje aj rozdiely medzi rasami a populáciami v náchylnosti pre urchy typ infekcie (Mizgerd et al. 2008), prípadne pre horšiu prognózu ARDS z dôvodu poruchy niektorej zápalovej alebo apoptotickej kaskády (Gao a Barnes 2009) v niektorej rase alebo populácii. Napríklad Afroamericania a hispanska populácia majú vyššie riziko umrtia pri ARDS ako beloské obyvateľstvo (Bime et al. 2016). Jednou z prichin je pravdepodobne polymorfizmus génu pre Duffy antigén/receptor pre chemokíny (DARC) (Kangelaris et al. 2012).

Rizikovým faktorom pre ARDS môže byť aj typ krvnej skupiny pacienta. AB0 glykozyltransferazy katalyzujú antigenove modifikácie rôznych glykánov a glykoproteínov na povrchu buniek vrátane trombocytov a endotelových buniek a urýchľujú aj typ krvnej skupiny. U belochov s krvnou skupinou A sa zistilo vyššie riziko vzniku ARDS a tiež akútneho poškodenia obliiek u pacientov so závažnou traumou a sepsou ako u iných krvných skupín. Pravdepodobnou prichinou je polymorfizmus v AB0 géne, ktorý spôsobuje,že pacienti s krvnou skupinou A sú nachylnejsi na vznik vaskularnych ochorení a majú vyššie hladiny cirkulujúcich proteínov ovplyvňujúcich zápal a funkciu endotelu, ako je napr. von Willebrandov faktor (vWF), koagulačný faktor VIII, rozpustná medzibunková adhezna molekula (sICAM)-1 a selektiny a majú aj vyššiu aktivitu ACE (Reilly et al. 2014a, Reilly et al. 2015).

Faktorom zvyšujúcim riziko ARDS môže byť aj transfúzia krvi alebo erytrocytovej masy pacientovi. Viacere štúdie ukázali,že transfúzia erytrocytov zvysjuje riziko poškodenia pc tým,že stimuluje uvoňovanie prozápalového *high mobility group box* nukleárneho proteínu (HMGB)-1 a podporuje nekroptozu pcnych endotelových buniek (Holena et al. 2012, Qing et al. 2014, Patel et al. 2014).

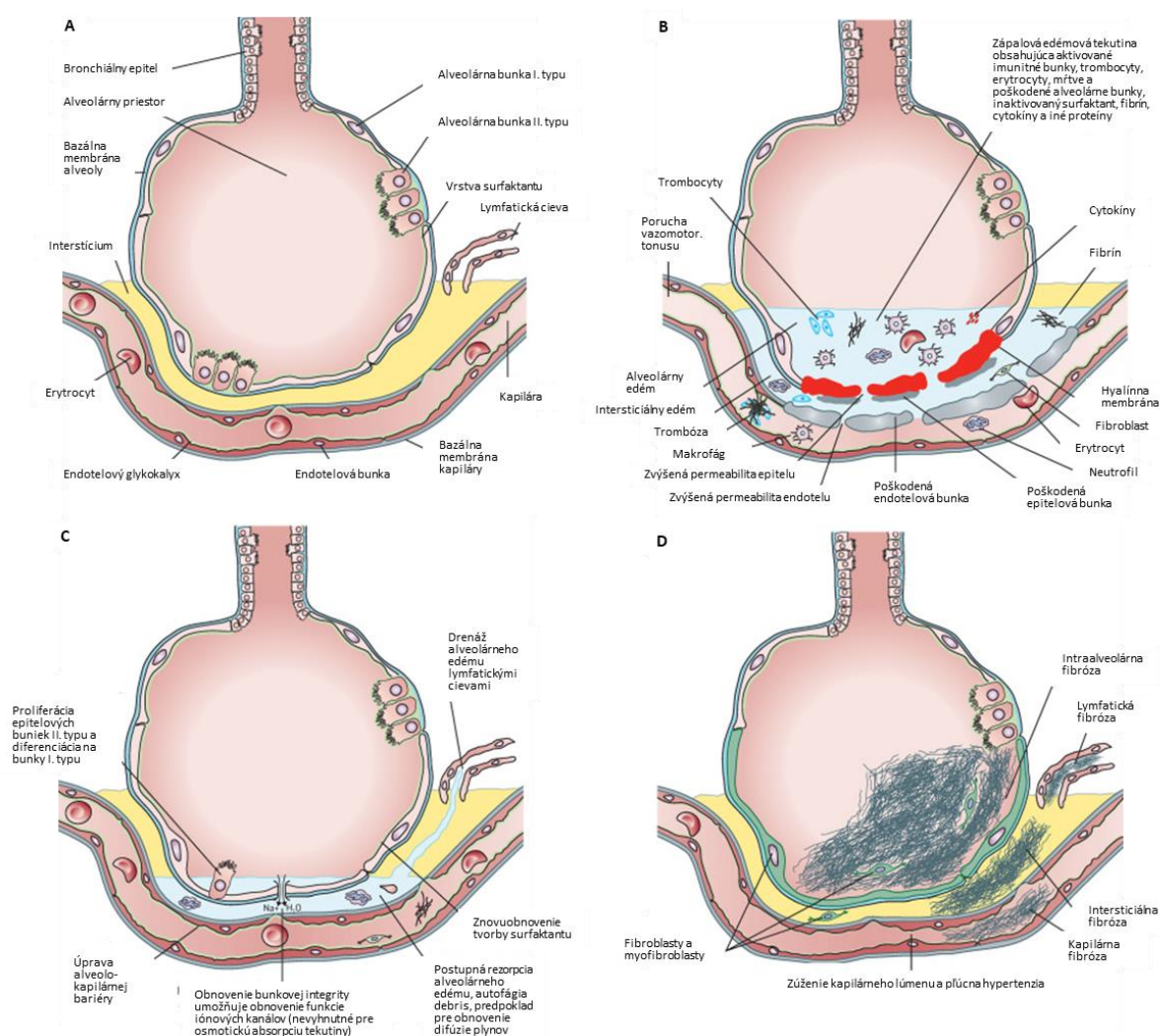
alsiemi faktormi, ktoré možu zvysovat riziko ARDS, sú environmentálne faktory, chronický alkoholizmus, fajčenie, vek nad 65 rokov, ako aj komorbidity, najmä chronické respiračné ochorenia (Matthay et al. 2012, Spadaro et al. 2019). K dalsiemu zhoršeniu priebehu ARDS môže prispieť aj neprimeraná umelá pcna ventilácia (UPV), pri ktorej vzniká tzv. ventilátorom-indukovane poškodenie pc (VILI) v dôsledku nadmerného napínania pc veľkým objemom (volutrauma) alebo tlakom (barotrauma), strihové poškodenie pc opakovaným otváraním a zatváraním alveolarnych jednotiek (*shear stress*, atelektrauma)

a/alebo oxidačné poškodenie pľúcneho tkaniva vysokými koncentraciami podávaného kyslíka pri UPV. Tieto zmeny následne spúšťajú systémový zápal, ktorý môže viesť až k zlyhávaniu iných životne dôležitých orgánov (biotrauma) (Mac Sweeney a McAuley 2016).



## 2 Patogenéza akútneho poškodenia pľúc

Z časového hľadiska sa priebeh ARDS delí na exsudačnú, proliferačnú a fibrotickú fázu. Včasná, exsudačná fáza po niekoľkých dňoch od vyvolávajúceho inzultu plynule prechádza do proliferačnej fázy, ktorej výsledkom môže byť kompletná reepitelizácia, obnovenie štruktúry alveol a vyhojenie, alebo dochádza k progresívnej fibróze a ireverzibilnému hypoxickému respiračnému zlyhaniu (Gattinoni et al. 1994, Ware a Matthay 2000) (**Obr. 1**).



**Obr. 1.** Prehľad zmien v jednotlivých fázach ARDS. Zdravá alveola (A), fázy ARDS: exsudačná (B), proliferačná (C) a fibrotická (D) fáza (upravené podľa: Mac Sweeney a McAuley 2016).

**Exsudačná fáza** (0-7 dní od inzultu) je charakterizovaná rýchlym nástupom respiračnej dysfunkcie. Objavuje sa tachypnoe, tachykardia a respiračná alkalóza. Typickým nálezom na RTG snímke hrudníka sú difúzne alveolárne infiltráty (Mortelliti a Manning 2002). Uvedené príznaky sú dôsledkom difúzneho alveolárneho poškodenia s následnou dysfunkciou epitelovo-



endotelovej bariéry, čo vedie k nadmernému prenikaniu tekutiny bohatej na proteíny a buniek z krvných kapilár do interstícia a alveolárneho priestoru (Ware a Matthay 2000, Matthay et al. 2012). Poškodenie tkaniva zároveň aktivuje transmigráciu neutrofilov do pľúc a ich následnú aktiváciu. Neutrofily spolu s alveolárnymi makrofágmi, trombocytmi a inými zápalovými a pľúcnymi bunkami tvoria širokú paletu najrôznejších mediátorov, ktoré podporujú rozvoj zápalu a migráciu a aktiváciu ďalších buniek. Látky vyplavené vo zvýšených koncentráciách z poškodených alebo aktivovaných buniek do krvi je zároveň možné využiť v rámci diagnostiky ako biomarkery akútnej fázy ARDS (viď ďalej).

Poškodenie alveolárnych buniek II. typu, ktoré produkujú surfaktant, vedie ku zvýšeniu povrchového napätia na rozhraní vzduch:tekutina v alveolách a následnej atelektáze alveol a poklesu poddajnosti pľúc. K ďalšiemu zhoršeniu prispieva zriedenie vrstvy surfaktantu na vnútornom povrchu alveol edémovou tekutinou ako aj inaktivácia zložiek surfaktantu plazmatickými proteínmi prenikajúcimi z kapilár a prozápalovými cytokínmi vytvorenými pri zápale, ako je napr. interleukín (IL)-1 $\beta$  alebo tumor nekrotizujúci faktor (TNF) $\alpha$ . Okrem epitelových buniek II. typu dochádza aj k poškodeniu plochých alveolárnych buniek I. typu, ktoré tvoria približne 90 % plochy alveol. Poškodenie epitelových buniek je spojené so stratou funkcie epitelových iónových kanálov, ktoré zabezpečujú udržiavanie iónovej a osmotickej rovnováhy a umožňujú návrat tekutiny z alveol do interstícia, vďaka čomu sa alveoly udržiavajú „suché“ a prevzdušnené (Ware a Matthay 2000, Matthay et al. 2012). Uvedené zmeny vrátane ďalších, ako je napr. tvorba a ukladanie hyalínových membrán z koagulovaných plazmatických proteínov (najmä fibrínu) vnútri alveol a alveolárna hemorágia, zhoršujú výmenu dýchacích plynov cez alveolo-kapilárnu membránu. Okrem epitelových buniek alveol sú pri ARDS postihnuté aj endotelové bunky pľúcnych kapilár. Poškodenie endotelu vedie ku zvýšenej permeabilite a tvorbe edému, narušeniu vazomotorického tonusu a zvýšenej tvorbe mikrotrombov. Zvyšujúci sa afterload pravej komory spôsobuje pľúcnu hypertenziu, pričom dysfunkciu pravej komory ešte môže zhoršiť neadekvátne pľúcna ventilácia a objemové preťaženie tekutinami. Poškodenie oboch zložiek epitelovo-endotelovej bariéry v konečnom dôsledku zhoršuje ventilačno-perfúzne vzťahy v pľúcach a vedie k refraktérnej hypoxii (Mortelliti a Manning 2002, Mac Sweeney a McAuley 2016).

Mechanizmy poškodenia mikrovaskulárneho endotelu a alveolárneho epitelu a ich postupnosť počas exsudačnej fázy môžu byť zložitejšie, ako sa pôvodne predpokladalo, pričom celý proces do značnej miery závisí od charakteru vyvolávajúceho inzultu, t.j. či je príčinou ARDS priame alebo nepriame poškodenie pľúc. Kým pri priamej forme poškodenia pľúc dominuje

poškodenie alveolarnych epitelových buniek, pri extrapulmonalnej príčine ARDS dominuje systémový zápal a poškodenie endotelu (Pelosi et al. 2003).

Vo všeobecnosti je však sled dejov pri poškodení buniek a následne indukovanom zápale pomerne uniformný pri rôznych formách poškodenia. Po naviazaní mikróbov, ktoré na svojom povrchu nesú tzv. molekulárne vzory asociované s patogénom (*pathogen-associated molecular patterns*, PAMPs) alebo po naviazaní endogennych molekul asociovanch s poškodením (*danger-associated molecular patterns*, DAMPs), ktoré sa vyplavia z telu vlastnch poškodench buniek, na receptory rozpoznávajúce vzory (*pattern recognition receptors*, PRR) na povrchu imunitnch a epitelovch buniek, o sú napr. Toll-like receptory, dochádza k aktivácii vrodenej imunitnej odpovede (Matthay et al. 2012). Aktivované imunitné bunky (makrofágy, monocyty, mastocyty, trombocyty), endotelové a iné bunky produkujú celý rad cytokínov, ktorch uinky sa prejavujú na lokálnej, ale i systemovej urovni. V prvých hodinách zápalu sú najdoležitejimi cytokínmi TNF $\alpha$  a IL-1 $\beta$ , ktoré deinhibuju nuklearny faktor (NF)- $\kappa$ B, o následne indukuje produkciu dalich prozpalovch cytokínov IL-6, IL-8 a interferónu (IFN)- $\gamma$ . Prozpalove cytokíny stimulujú tvorbu proteínov akútnej fázy, napr. IL-6 zvyuje tvorbu C-reaktívneho proteínu, a priamo alebo prostredníctvom druhch poslov aktivujú koagulačnú kaskádu, komplementovu kaskádu, tvorbu oxidu dusnatého (NO), faktora aktivujuceho krvné dotiky (PAF), prostaglandínov a leukotriénov (Bhatia a Mochhala 2004, Blondonnet et al. 2016).

Dalim mechanizmom vrodenej imunity je tvorba neutrofilovch extracelularnch pascí (*neutrophil extracellular traps*, NETs). Tieto komplexné siete z chromatinu a jadrovch a granularnch proteínov sa vylucuju z neutrofilov počas akútnej zápalovej reakcie. Ide o unikátny typ aktivnej bunkovej smrti neutrofilov (tzv. NEToza), ktorý slúži na zachytenie a imobilizaciu baktérií (Fuchs et al. 2007). Okrem toho NETs, extracelulárne históny a proteíny z granúl (napr. neutrofilová elastaza a myeloperoxidaza) uvolnene z umierajúcich neutrofilov tiež fungujú ako DAMPs a indukujú zápal a následne aj poškodenie a smr epitelovch a endotelovch buniek. Napríklad históny po vstupe do cirkulácie stimulujú agregaciu trombocytov, podporujú migraciu a aktivaciu neutrofilov a aktivujú zápalové deje (Xu et al. 2015, Lv et al. 2017).

Nadmerná aktivácia leukocytov s extrémne vysokou produkciou cytokínov a inch mediátorov môže progredova až do systémového zápalového syndrómu (*systemic inflammatory response syndrome*, SIRS), ktorého následkom často býva aj syndróm multiorgánovej dysfunkcie (*multiple organ dysfunction syndrome*, MODS) až multiorgánového zlyhania s mortalitou

presahujúcou 50 %. Forma SIRS, pri ktorej je známe ložisko infekcie, sa nazýva sepsa. SIRS môže vzniknúť aj z neinfekčných príčin, napríklad ako následok hemoragického šoku, akútnej pankreatitídy alebo rozsiahlych popálenín (Bhatia et al. 2000, Bhatia a Moochhala 2004).

Ak je primárna príčina lokalizovaná mimo pľúc, zvýšené plazmatické koncentrácie prozápalových cytokínov (TNF $\alpha$  a IL-1 $\beta$ ), ale aj iných mediátorov, ako napr. HMGB-1 proteín alebo mitochondriová DNA, ktoré fungujú ako DAMPs, indukujú zápalové zmeny a tvorbu edému v pľúcach (Fujishima 2014). Nástup týchto zmien podporujú aj vysoké koncentrácie histónov, na ktoré sú pľúca extrémne citlivé (Abrams et al. 2013, Xu et al. 2015).

Komplexné pôsobenie vyššie uvedených faktorov vedie aj k narušeniu rovnováhy apoptotických procesov v pľúcach. Apoptóza je precízne regulovaný proces programovanej smrti buniek, ktorý za fyziologických okolností umožňuje odstraňovanie starých a poškodených buniek tkaniva bez toho, aby sa poškodilo okolité tkanivo. Proces apoptózy môže byť iniciovaný dvomi alternatívnymi cestami: vonkajšou cestou, ktorá je aktivovaná väzbou tzv. externých ligandov smrti, ktorými môže byť napr. Fas ligand (FasL) alebo TNF $\alpha$  na tzv. receptory smrti (Fas, TNF-R1 atď.) na povrchu buniek, alebo vnútornou cestou, ktorej kaskádu dejov v mitochondriách spúšťajú napr. cytokíny, hypoxia, oxidanty, poškodenie DNA, ale aj napr. steroidy. Obe cesty konvergujú pri aktivácii efektorových kaspáz-3, -6 a -7, ktoré sú zodpovedné za vykonanie dejov smerujúcich k bunkovej smrti (Lu et al. 2005).

Pri akútnom poškodení pľúc sa zrejme aktivujú obe cesty aktivácie apoptózy. Ich výsledkom je spomalenie apoptózy neutrofilov a urýchlenie apoptózy pľúcnych epitelových buniek (Martin et al. 2005, Galani et al. 2010). Spomalenie apoptózy polymorfonukleárov (PMN) je sprostredkované makrofágmi pravdepodobne Fas/FasL cestou, čo vedie k predĺženiu prežívania PMN v mieste poškodenia a progresii zápalu. Na tomto procese sa zúčastňujú aj niektoré cytokíny, ktoré sa uvoľňujú počas akútnej fázy ARDS, napr. faktor stimulujúci kolónie granulocytov a makrofágov (GM-CSF), IL-8 a IL-2 (Martin et al. 2003). Zvýšenie koncentrácií proapoptotických faktorov a nález zlomov DNA v bunkách pritom môžeme detekovať už v priebehu prvých 24 hodín od vyvolávajúceho inzultu (Bardales et al. 1996, Chopra et al. 2009, Mokrý et al. 2016). Naopak v neskej fáze ARDS zvýšená fagocytóza apoptotických neutrofilov alveolárnymi makrofágmi stimuluje vyhojenie zápalu a reparačné zmeny v tkanive (Galani et al. 2005).

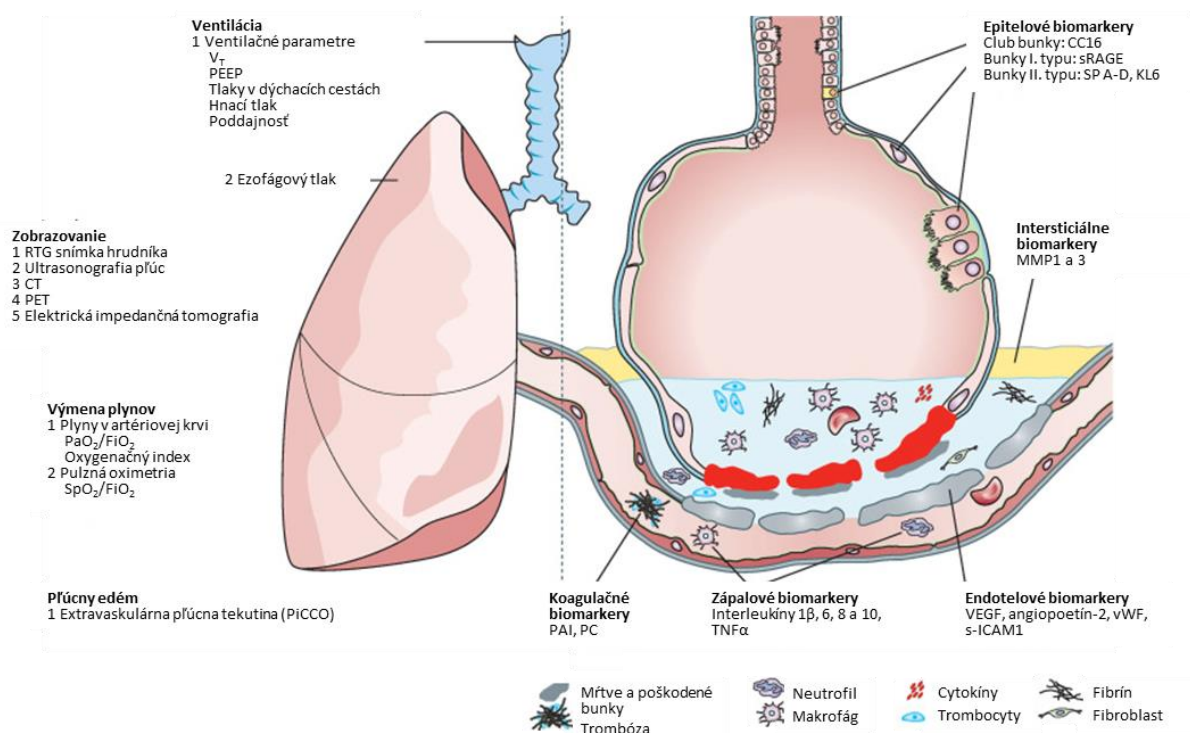
Zvyčajne v priebehu 5-7 dní od inzultu exsudačná fáza plynule prechádza do **proliferáčnej fázy**. Pre túto fázu je typická masívna proliferácia a fenotypové zmeny fibroblastov a alveolárných buniek II. typu, ktoré sa diferencujú na epitelové bunky I. typu, čím sa reepitelizuje povrch

poškodených alveol. Regenerácia epitelovej vrstvy umožňuje obnovu klírensu edémovej tekutiny z alveol, pričom debris z vnútra alveol sa postupne odstraňuje zápalovými bunkami, najmä makrofágmi. To vedie ku zlepšovaniu pľúcnej poddajnosti. S postupujúcou reparáciou sa obnovuje aj vazomotorický tonus, čím sa redukujú pravo-ľavé skraty. Výsledkom je zmiernenie pľúcnej hypertenzie, čo spolu so zvyšujúcou sa pľúcnou poddajnosťou vedie ku zlepšeniu oxygenácie. K úplnej reparácii štruktúry a funkcie pľúc dochádza však až v priebehu nasledujúcich niekoľkých týždňov až mesiacov (Ware a Matthay 2000, Matthay et al. 2012, Bhargava a Wendt 2012).

U časti pacientov môže proliferačná fáza progredovať do *fibrotickej fázy*. Táto fáza je charakteristická difúznymi, často ireverzibilnými fibrotickými zmenami, ktoré sú spojené so zvýšeným ukladaním kolagénu v alveolách a poruchou jeho odstraňovania (Ware a Matthay 2000, Matthay et al. 2012, Bhargava a Wendt 2012). Pribúdajú však informácie o tom, že fibroproliferačné zmeny sa pravdepodobne v pľúcach začínajú už počas exsudatívnej fázy, simultánne so zápalovými zmenami. Svedčí o tom zvýšenie markera syntézy kolagénu, N-terminálneho prokolagénového peptidu III (N-PCP-III), už 24 hodín od začiatku zmien pri ARDS (Marshall et al. 2000, Spadaro et al. 2019).

### 3 Diagnostika ARDS

V rámci diagnostiky ARDS je možné použiť viaceré postupy a metódy (**Obr. 2**). Základom je hodnotenie stupňa hypoxémie na základe oxygenačných a ventilačných parametrov. Ďalšími metódami dokážeme na základe zmien hemodynamických parametrov odlišiť primárny pľúcny edém od kardiogénneho edému a tiež určiť stupeň pľúcneho edému. Dôležité informácie o lokalizácii a charaktere zmien prinášajú zobrazovacie metódy, infekčnú príčinu ARDS určí mikrobiologické vyšetrenie a rozlíšenie medzi priamym a nepriamym poškodením pľúc na základe primárneho typu poškodenia buniek umožní analýza špecifických biomarkerov. Podrobnejšie informácie prinášajú nasledujúce kapitoly.



**Obr. 2.** Diagnostické postupy overené v klinických a experimentálnych štúdiách ARDS. Skratky: PEEP: pozitívny tlak na konci výdychu; CT: počítačová tomografia; PET: pozitronová emisná tomografia;  $PaO_2/FiO_2$ : pomer hodnoty parciálneho tlaku kyslíka v artériovej krvi a frakcie vdychovaného kyslíka;  $SpO_2/FiO_2$ : pomer saturácie hemoglobínu kyslíkom v periférnej artériovej krvi a frakcie vdychovaného kyslíka; PiCCO: invazívny systém merania hemodynamiky (Pulse Contour Cardiac Output); CC16: sekrečný proteín neciliárnych bronchiálnych buniek; sRAGE: rozpustný receptor pre pokročilú glykáciu koncových produktov SP A-D; špecifické surfaktantové proteíny A-D; KL6: *Krebs von den Lungen* proteín-6; MMP: matrixová metaloproteináza; PAI: inhibítora aktivátora plazminogénu; PC: proteín C; IL: interleukín; TNF $\alpha$ : tumor nekrotizujúci faktor alfa; VEGF: vaskulárny endotelový rastový faktor; vWF: von Willebrandov faktor; sICAM: rozpustná medzibunková adhézna molekula (upravené podľa: Mac Sweeney a McAuley 2016).

### 3.1 Ventilan a oxygenan parametre

V typickom klinickom obraze ARDS dominuje akútny nástup respiračnej insuficiencie s postupne sa prehlbujcou hypoxémiou. roveň oxygenácie organizmu je možné hodnotiť viacerými spôsobmi.

Aby boli dodrzan kritri pre určenie stupňa ARDS, úroveň hypoxémie vyjadren pomerom **PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>** by sa mala mera počas aplikácie PEEP s hodnotou minimálne 5 mmHg (0,5 kPa), ako minimlnho štandardu pre mechanick ventiláciu.

Vzhľadom na variabilitu oxygenácie v súvislosti s meniacou sa hodnotou PEEP a dychového objemu sa v súčasnosti odporúča používanie **oxygenanho indexu (OI)**, ktor sa vypočíta ako podiel súčinu stredného tlaku v dchch cestách (MAP) a FiO<sub>2</sub>, a PaO<sub>2</sub>, t.j.  $OI = [(MAP \times FiO_2 \times 100) \div PaO_2]$ . Nakoľko hodnota MAP okrem hodnoty vrcholového inspiranho tlaku (PIP) zahŕňa aj hodnotu PEEP ( $MAP = [(inspiran \text{čas} \times \text{frekvencia ventilácie}) / 60] \times (PIP - PEEP) + PEEP$ ), OI predstavuje spoahlivei parameter výmeny dchch plynov ako samotn PaO<sub>2</sub> alebo PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, keďže má vo svojej hodnote zakomponovan aj parametre ventilácie (Seeley et al. 2008).

Vhodnou neinvazívnou alternatívou hodnotenia oxygenácie me byť pomer saturácie hemoglobínu kysikom (**SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>**), kde je hodnota saturácie meran pulznm oxymetrom (Bilan et al. 2015).

Ďalším uitonm parametrom je **poddajnosť pc**. Statick poddajnosť je možné vypočítať podľa vzorca:  $C_{stat} = V_T / (P_{plat} - PEEP)$ , kde  $V_T$  je dychov objem a  $P_{plat}$  plateau tlak. Dynamick poddajnosť sa počíta podľa vzorca:  $C_{dyn} = V_T / (PIP - PEEP)$ . Vo viacerých modernch pcnych ventiltoroch je výpočet pre dynamick alebo statick poddajnosť súčasťou softvéru, a teda je ich možné spolu s hodnotami ventilačných parametrov kontinuálne sledova na displeji ventilátora.

### 3.2 Hemodynamika a pcny edém

Elegantn spôsob kontinulnho monitorovania hemodynamických parametrov a tvorby pcneho edému umouje systém PiCCO (Pulsion Medical Systems, SRN). Systém PiCCO invazívne meria viacer **hemodynamick parametre** vrátane srdcového výdaja (CO) pomocou 2 katetrov umiestnených vo veľkom obehu (t.j. centrlnho venznho katétra vo *v. cava superior* a termodilunho katétra v *a. brachialis*, *a. axillaris* alebo *a. femoralis*) bez nutnosti zavedenia katétra do *a. pulmonalis*. Okrem CO meria systém PiCCO aj objemov parametre



preloadu, ktoré odhadujú plnenie srdca spoľahlivejšie ako plniace tlaky – centrálny venózný tlak (CVP) a oklúzný tlak v *a. pulmonalis* (PAOP). Systém PiCCO kvantifikuje aj **veľkosť pľúcneho edému** (*extravascular lung water*, EVLW). Množstvo extravaskulárnej pľúcnej tekutiny, ktorá určuje stupeň pľúcneho edému, je v priamom vzťahu s mortalitou pacientov s ARDS (Craig et al. 2010, Brown et al. 2013).

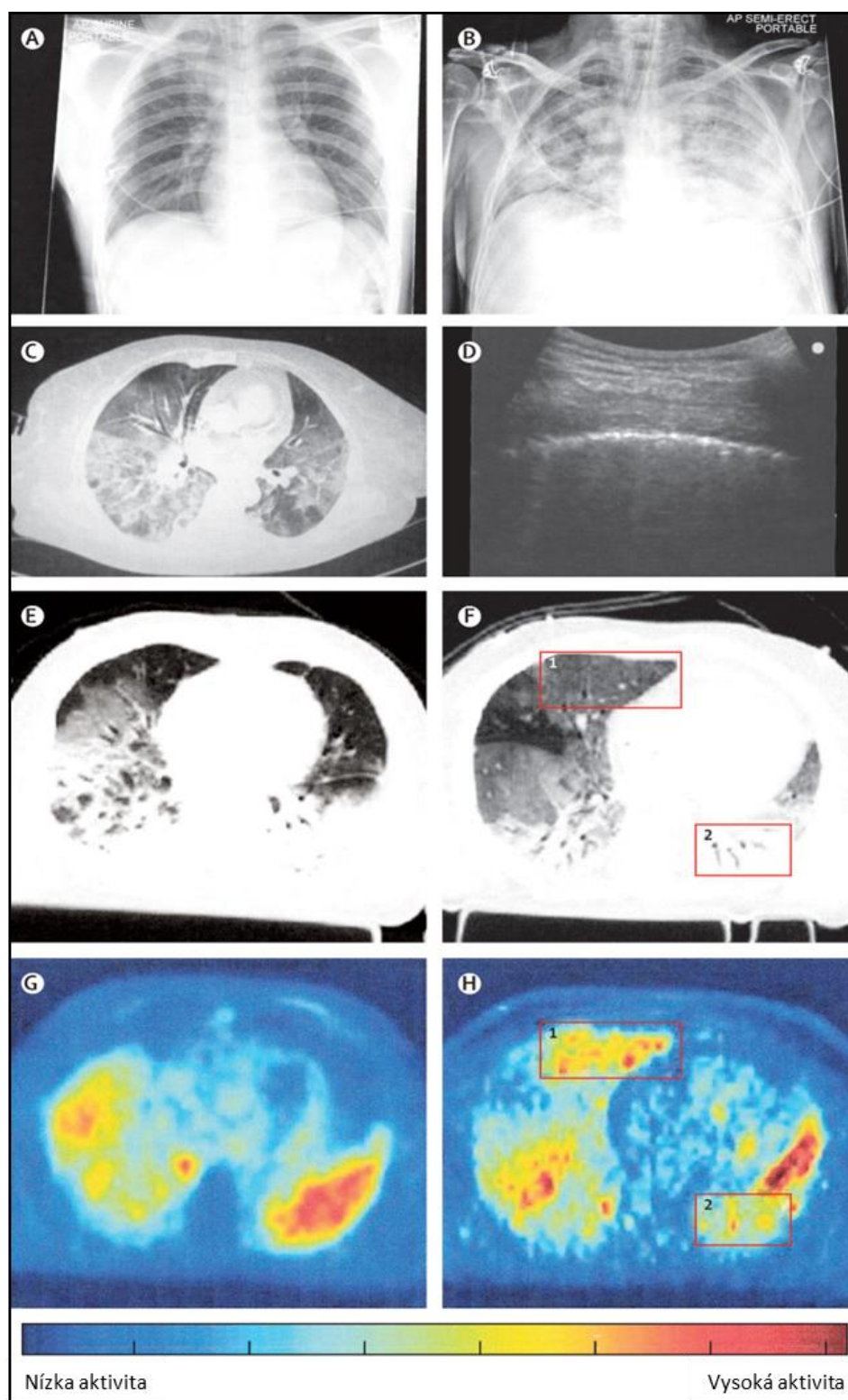
### 3.3 Zobrazovacie diagnostické metódy

Sekvenčné zobrazovanie pomocou klasickej **röntgenovej metódy (RTG)** a **počítačovej tomografickej (CT) metódy** zvyčajne poskytuje dostatok informácií o kvalitatívnych zmenách a progresii ochorenia. CT vyšetrenie zároveň vizualizuje aj špecifické kvantitatívne zmeny, ako sú edém, prevzdušnenie a nábor respiračných jednotiek (*tissue recruitability*) (**Obr. 3**).

Typickými morfológickými nálezmi akútnej fázy ARDS sú bilaterálne umiestnené oblasti konsolidácie (t.j. homogénne oblasti zvýšenej denzity bez ciev a bronchov), oblasti zatienenia charakteru mliečneho skla (*ground glass areas*), ktoré sú typické pre zníženú vzdušnosť tkaniva, ale aj oblasti normálne prevzdušneného tkaniva.

Oblasti konsolidácie sú typicky umiestnené v tzv. dependentných pľúcnych oblastiach, kde dochádza ku kolapsu dýchacích ciest a vzniku resorpčných atelektáz (Gattinoni et al. 2001). Pri priamych formách ARDS je pomer oblastí s konsolidáciou a oblastí s charakterom mliečneho skla približne rovnaký, kým pri extrapulmonálnej forme ARDS prevažujú oblasti charakteru mliečneho skla (Goodman et al. 1999). Pre fibroproliferatívnu fázu je typický RTG nález lineárnych zatienení typických pre rozvoj fibrózy, na CT snímke nachádzame bilaterálne retikulárne opacity (Ware a Matthay 2000, Mortelliti a Manning 2002).

V rámci diagnostiky je možné použiť aj **ultrasonografické vyšetrenie**, ktoré sa ukázalo ako vhodný nástroj na hodnotenie extravaskulárnej pľúcnej tekutiny (Enghard et al. 2015) a na odlíšenie ARDS od kardiogénneho pľúcneho edému (Copetti et al. 2008) (**Obr. 3**). Typickým nálezom pre ARDS pri ultrasonografickom vyšetrení hrudníka je bilaterálny nález vertikálnych B-línií, ktorých distribúcia je nepravidelná na rozdiel od kardiogénneho pľúcneho edému, kde je distribúcia B-línií pravidelnejšia. Okrem toho je pri ARDS možné nájsť aj abnormality pleurálnej línie a C (konsolidačný) vzor. Kardiogénny pľúcny edém definitívne potvrdí nález dysfunkcie ľavej komory, dilatácia *v. cava inferior* a zmeny niektorých hemodynamických indexov (Lichtenstein a Mezzière 2008, Umbrello et al. 2016).



**Obr. 3.** RTG snímka hrudníka zdravého jedinca (A) a pacienta s ARDS s bilaterálnymi alveolárnymi infiltrátmi (B); CT snímka hrudníka s bilaterálnou pneumonitídou a konsolidáciou a vzduchovými bronchogramami pri ARDS (C); ultrasonografický záznam pľúc ilustrujúci hladkú pleurálnu líniu, absenciu horizontálnych A línií a prítomnosť vertikálnych B línií pri ARDS (D); PET snímky (E–H) zobrazujúce oblasti zvýšenej metabolickej aktivity, čo je typické pre zápal (upravené podľa: Bellani et al. 2009).



### 3.4 Určenie vyvolávajúceho patogénu

Pri podozrení na ARDS je potrebné čo najskôr vyšetriť prípadnú infekčnú etiológiu respiračného zlyhávania (**Tab. 1**) pomocou dostupných metód: mikrobiologické vyšetrenie výterov vrátane vyšetrenia bronchoalveolárnej lavážnej tekutiny (BALF) alebo tracheálneho aspirátu, hemokultúry, testovanie antigénov v moči (napr. *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*), sérologické testy (napr. *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) atď. (Umbrello et al. 2016).

Pneumónia vyvolaná baktériami môže byť získaná v komunite (*community-acquired*) alebo nozokomiálna. Nozokomiálna pneumónia, ktorú je možné detekovať u pacientov ventilovaných umelou pľúcnou ventiláciou alebo u hospitalizovaných pacientov, má vyššiu mortalitu ako *community-acquired* pneumónia (Kao et al. 2015). Spoľahlivú diagnostiku vírusovej infekcie získame použitím metodiky s využitím polymerázovej reťazovej reakcie (PCR). Hubovú a parazitárnu príčinu pneumónie je možné predpokladať u imunokompromitovaných pacientov. V približne 7,5 % prípadov však nie je možné určiť vyvolávajúcu príčinu ARDS (Gibelin et al. 2016, Umbrello et al. 2016).

#### Otvorená biopsia pľúc

Pre diagnostiku difúzneho alveolárneho poškodenia je možné použiť aj otvorenú biopsiu pľúc (OLB). Hoci viaceré malé klinické štúdie potvrdili, že OLB je pomerne bezpečná a veľmi efektívna diagnostická metóda, zvyčajne je jej použitie limitované len pre problematické prípady, kde nie je možné jednoznačne určiť etiológiu ARDS (Kao et al. 2006, Charbonney et al. 2009).

#### Skóre závažnosti poškodenia pľúc (*Murray's lung injury severity score*)

Na posúdenie závažnosti ARDS je možné použiť aj tzv. skóre podľa Murrayho alebo *lung injury severity* (LIS) skóre (Murray et al. 1988) (**Tab. 3**). Použitie tohto skóre môže byť súčasťou indikačných kritérií pre zváženie rôznych spôsobov liečby, vrátane mimotelovej membránovej oxygenácie (ECMO). Výhodou tohto skóre je zdôraznenie prognostického významu morfológického rozsahu pľúcnych zmien a stupňa redukcie pľúcnej poddajnosti (Dostálová a Dostál 2019).

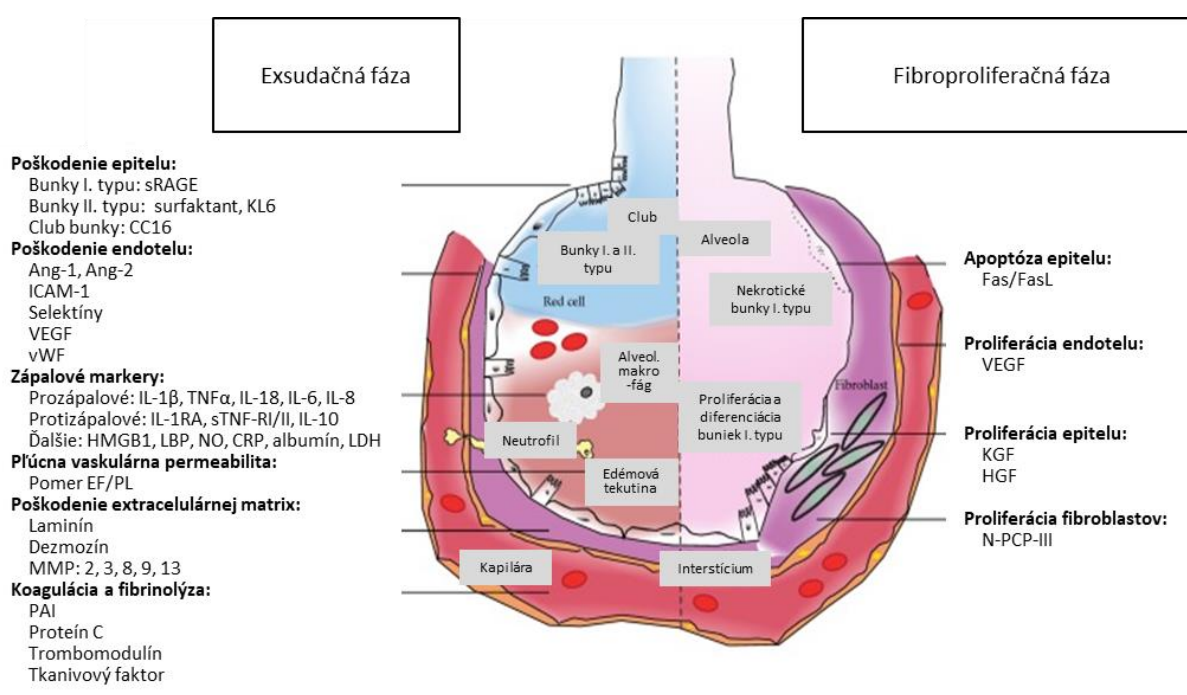
**Tab.3.** *Lung injury severity* (Murray) skóre (upravené podľa: Dostálová a Dostál 2019).

Počet bodov	0	1	2	3	4
<b>1. RTG hrudníka</b>	žiadna infiltrácia	Infiltrácia obmedzená na 1 kvadrant	Infiltrácia obmedzená na 2 kvadranty	Infiltrácia obmedzená na 3 kvadranty	Infiltrácia vo všetkých 4 kvadrantoch
<b>2. Pomer PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b>	≥ 300	225–299	175–224	100–174	< 100
<b>3. PEEP</b>	≤ 5 cm H <sub>2</sub> O	6-8 cm H <sub>2</sub> O	9-11 cm H <sub>2</sub> O	12-14 cm H <sub>2</sub> O	≥ 15 cm H <sub>2</sub> O
<b>4. Poddajnosť respiračného systému</b>	≥ 80 ml/cm H <sub>2</sub> O	60-79 ml/cm H <sub>2</sub> O	40-59 ml/cm H <sub>2</sub> O	20-39 ml/cm H <sub>2</sub> O	≤ 19 ml/cm H <sub>2</sub> O
<b>Výsledná hodnota skóre je priemerom všetkých položiek (1-4).</b>					
<b>Skóre:</b> 0            žiadne postihnutie pľúc 0,1 – 2,5    mierne až stredné postihnutie pľúc > 2,5        ťažké poškodenie pľúc (ARDS)					

## 4 Biomarkery ARDS

Počas ARDS dochádza k poškodeniu viacerých typov buniek, z ktorých sa vyplavujú látky špecifické pre tieto bunky. Zároveň sa niektoré typy buniek v poškodených pľúcach aktivujú a tvoria vysoké koncentrácie biologicky aktívnych substancií. Mnohé uvoľnené i vytvorené látky sú pomerne jednoducho detekovateľné v telesných tekutinách (krv, plazma, BALF, edémová tekutina, tracheálny aspirát atď.) alebo vo vydychovanom vzduchu, a teda môžu slúžiť v rámci diagnostiky ako biomarkery poškodenia alebo aktivácie príslušného typu buniek (Mokrá a Košútová 2015). Tieto informácie môžu zlepšiť identifikáciu pacientov s rizikom vzniku ARDS, pomôcť spoľahlivejšie odhadnúť progresiu poškodenia pľúc, či zhodnotiť stupeň odpovede na použitú liečbu (Butt et al. 2016, Spadaro et al. 2019).

V uplynulých rokoch boli identifikované viaceré markery exsudatívnej a proliferlačnej (resp. fibroproliferlačnej) fázy (**Obr. 4**).



**Obr. 4.** Biomarkery ARDS usporiadané podľa patomechanizmov a fázy akútneho poškodenia (vľavo: včasná exsudatná fáza, vpravo: neskorá fibroproliferatná fáza) (upravené podľa: Blondonnet et al. 2016).

Prehľad najdôležitejších biomarkerov exsudatívnej a fibroproliferlačnej fázy uvádzame v nasledujúcom texte a tabuľkách (**Tab. 4** a **Tab. 5**).

**Tab. 4.** Biomarkery včasnej (exsudačnej) fázy ARDS (upravené podľa: Bhargava a Wendt 2012, Fujishima 2014, Blondonnet et al. 2016, Hussain et al. 2018).

	Marker	Literárne zdroje
Alveolárne bunky typu I	sRAGE	Guo et al. 2012 Jabaudon et al. 2018
Alveolárne bunky typu II	SP-A, -B, -D	Endo et al. 2002 Eisner et al. 2003
	KL-6	Ishizaka et al. 2004 Kondo et al. 2011
Neciliárne bronchiálne bunky	CC16	Determann et al. 2009 Lin et al. 2018
Extracelulárna matrix	laminín	Katayama et al. 2010
	elastín/dezmozín	Gaggar a Weathington 2016
	MMP	Hästbacka et al. 2014 Zinter et al. 2019
Endotelové bunky	angiopoetín-2	van der Heijden et al. 2008 Agrawal et al. 2013
	selektíny	Osaka et al. 2011 Al-Biltagi et al. 2016
	sICAM-1	Calfee et al. 2009
	vWF	Ware et al. 2004 Flori et al. 2007
	VEGF	Thickett et al. 2001 Abadie et al. 2005
Koagulácia	PAI-1	Prabhakaran et al. 2003 Ware et al. 2007
	proteín C	Ware et al. 2003 Ware et al. 2007
	tkanivový faktor	Bastarache et al. 2007 Xu et al. 2015
	trombomodulín	Sapru et al. 2015 Orwoll et al. 2015
Zápal	IL-1 $\beta$ , -6, -8, -18	Zhang et al. 2013 Allen a Kurdowska 2014 Cartin-Ceba et al. 2015 Aisiku et al. 2016
	IL-1ra	Dahmer et al. 2018
	TNF $\alpha$	Lee et al. 2010 Butt et al. 2016
	sTNF-RI/sTNF-RII	Park et al. 2001 Parsons et al. 2005
	IL-10	Aisiku et al. 2016 Chen et al. 2018
	HMGB1	Nakamura et al. 2011 Tseng et al. 2014

Skratky: sRAGE: rozpustný receptor pre pokročilú glykáciu koncových produktov; SP: špecifický surfaktantový proteín; KL: *Krebs von den Lungen* proteín; CC16: *Club cell* proteín; MMP: matrixové metaloproteinázy; sICAM: rozpustná medzibunková adhézna molekula; vWF: von Willebrandov faktor; VEGF: cievny endotelový rastový faktor; PAI: inhibitor aktivátora plazminogénu; IL: interleukín; IL-1ra: rozpustný antagonista IL-1; TNF: tumor nekrotizujúci faktor; sTNF-R: rozpustný TNF receptor; HMGB1: *high mobility group box* nukleárny proteín-1.

#### 4.1 Biomarkery exsudačnej fázy

Exsudačná fáza ARDS je charakteristická predovšetkým: a) zvýšením koncentrácií niektorých látok, ktoré sa uvoľňujú z poškodených pľúcnych epitelových a/alebo endotelových buniek,

prípadne komponentov extracelulárnej matrix alebo ich štiepných produktov; b) zvýšenou tvorbou prozápalových mediátorov (vrátane cytokínov) zápalovými, ale aj fixnými pľúcnymi bunkami; a c) zvýšením prokoagulačných a znížením profibrinolytických faktorov (**Tab. 4**).

#### 4.1.1 Markery poškodenia epitelu

Jedným z najdôležitejších markerov poškodenia alveolárneho epitelu je **receptor pre koncové produkty pokročilej glykácie** (*receptor for advanced glycation end products*, **RAGE**). Tento transmembránový receptor sa nachádza na bazálnom povrchu alveolárnych buniek I. typu. Okrem iného podporuje propagáciu zápalovej odpovede prostredníctvom nukleárneho faktora kappa-B (NF- $\kappa$ B), čím sa zvyšuje expresia prozápalových cytokínov, reaktívnych foriem kyslíka (ROS) a proteolytických enzýmov (Uchida et al. 2006). Rozpustná forma RAGE (sRAGE) sa zúčastňuje na zmenách pri akútnom poškodení pľúc a multiorgánovom zlyhávaní, ale aj pri vzniku aterosklerózy a niektorých kardiovaskulárnych ochorení (Chiang et al. 2009, Raposeiras-Roubin et al. 2013). Hladiny sRAGE dosahujú vrchol v priebehu 24 hodín od objavenia sa príznakov ARDS a postupne klesajú (Jabaudon et al. 2018). Pretrvávajúce zvýšené hladiny je možné pozorovať u pacientov s multiorgánovým poškodením (Mauri et al. 2010, Jabaudon et al. 2011).

Markerom poškodenia alveolárnych buniek II. typu sú zmeny koncentrácií **špecifických surfaktantových proteínov (SP)** (Ware a Matthay 2000). V exsudačnej fáze ARDS koncentrácie SP-A a SP-B v BALF klesajú, a to pravdepodobne z dôvodu ich zvýšenej spotreby a/alebo zníženej tvorby poškodenými bunkami II. typu (Greene et al. 1999). Klinicky najvýznamnejším markerom je zvýšená koncentrácia SP-D, ktorá je spojená s horšou prognózou pacientov (Bersten et al. 2001, Eisner et al. 2003). Indikátorom poškodenia buniek II. typu je aj zvýšenie hladín membránového *Krebs von den Lungen glykoproteínu KL-6* v plazme a BALF (Ishizaka et al. 2004).

Pri ARDS dochádza aj k poškodeniu epitelových buniek bronchov a bronchiolov. Zvýšené koncentrácie ich produktu, tzv. **sekrečného proteínu neciliárnych bronchiálnych buniek** (*Club cell secretory protein*, predtým *Clara cell secretory protein*, **CCSP** alebo **CC16**), sú znakom prebiehajúceho zápalu a môžu byť spojené s horšou prognózou pacientov (Lesur et al. 2006, Determann et al. 2009).

#### 4.1.2 Markery poškodená endotelu

**Von Willebrandov faktor (vWF)** je makromolekulrny antigén tvorený endotelovými bunkami a trombocytmi. Vyplavuje sa po aktivácii alebo poškodení endotelu. Tvr komplex s koagulanm faktorom VII, čo je nevyhnutnou podmienkou pre adhéziu trombocytov k poškodenému endotelu a ich nsledn agregáciu. Hladina vWF sa pri ARDS me zvy až 5-násobne (Carvalho et al. 1982), a to predovšetkým u pacientov s nepriaznivou prognózou (Ware et al. 2004, Flori et al. 2007).

Aktivácia endotelových buniek cirkulujcimi meditormi vede ku zvyenej expresiiecifickch molekúl na povrchu endotelových buniek, ktoré sú dôležité pre adhéziu leukocytov a ich transmigrciu (Lucas et al. 2009). Z endotelových i epitelových buniek sa napríklad uvouje **rozpustn medzibunkov adhzna molekula-1 (sICAM-1)**, ktorej zvyene hladiny pri ARDS sú spojené s vyou mortalitou pacientov (Calfee et al. 2009).

**Angiopoetny (Ang)-1 a 2** sú cievne rastové faktory s opanminkom. Kým Ang-1 stabilizuje endotel potanm apoptózy endotelových buniek a zápalu, Ang-2 podporuje apoptózu endotelových a epitelových buniek a podporuje zápal, zlepuje adhéziu neutrofilov a zvyuje permeabilitu zmenou bunkovejruktry (Bhargava a Wendt 2012). Pri ARDS sa zvyuje hladina Ang-2, čo je spojené s horou prognózou pacientov (Gallagher et al. 2008, van der Heijden et al. 2008, Wada et al. 2013). Prediktorom prognózy pacientov s ARDS me byť aj pomer Ang-2 ku Ang-1 (Ong et al. 2010).

Dôležitou adhznou molekulou, ktr je po aktivácii cytokínmi exprimovan na endotelových bunkách, je glykoproteín **E-selektn**. M vek význam v procese adhézie leukocytov na endotel (Bhargava a Wendt 2012). Stpajce hladiny E-selektnu pri ARDS korelujú aj s mortalitou pacientov (Okajima et al. 2006, Osaka et al. 2011, Al-Biltagi et al. 2016).

Za významný marker poškodená endotelu sa považuje aj **cievny endotelov rastový faktor (VEGF)**. Skupina vaskulárnych rastových faktorov reguluje angiogenzu a lymfangiogenzu. VEGF-A reguluje proliferáciu endotelových buniek, migráciu, vaskulárnu permeabilitu, sekreciu a die endotelové funkcie. VEGF ale tvria viaceré bunky vrátane alveolárnych buniek II. typu, neutrofilov, alveolárnych makrofágov, i aktivovnch T-buniek, preto zvyenie hladín VEGF me sved pre pokodenie endotelu ako aj epitelu pc (Shibuya 2006). Zvyenie hladín VEGF pri ARDS prtom me varírovať v závislosti od stupňa poškodená endotelu a epitelu. V animlnch modeloch ALI sa napríklad zistilo, že zvyenie expresie VEGF indukuje tvorbu pcneho edému (Kaner et al. 2000). Zvyenie VEGF v plazme

po 4 dňoch ARDS bolo u pacientov bolo spojené so zvýšenou mortalitou (Thickett et al. 2001). V pľúcnom tkanive resp. BALF môže VEGF klesnúť, čo negatívne koreluje so zvýšenou apoptózou (Abadie et al. 2005).

Ďalším perspektívnym markerom poškodenia endotelu by mohol byť **sfingozín-1-fosfát (S1P)** a jeho receptor (SIPR3) (Natarajan et al. 2013, Winkler et al. 2017). S1P patrí medzi dôležité signálne a regulačné aktívne lipidy biomembrán (Gangoiti et al. 2010). V pľúcach sa S1P podieľa na viacerých dejoch v súvislosti s progresiou zápalu a apoptózou buniek, preto sa v súčasnosti pozornosť viacerých tímov sústreďuje na možnosti jeho ovplyvnenia pri astme, chronickej obštrukčnej chorobe pľúc a akútnom poškodení pľúc (Yang a Uhlig 2011).

#### 4.1.3 Markery poškodenia extracelulárnej matrix

Extracelulárna matrix (ECM) je hmota vyplňajúca priestor medzi alveolárnym epitelom a vaskulárnym endotelom. Tvoria ju kolagény, glykoproteíny a proteoglykány vrátane kyseliny hyalurónovej. Okrem podpornej funkcie sa štruktúry ECM podieľajú na viacerých biologických dejoch (Rocco et al. 2009).

**Laminíny** sú glykoproteíny ECM prítomné v bazálnej membráne buniek. Majú význam pre adhéziu, rast a diferenciáciu buniek a tiež pre reparačné procesy v epiteli (Tzu a Marinkovich 2008). Pri ARDS hladiny fragmentov laminínov stúpajú a korelujú s vyššou mortalitou pacientov (Katayama et al. 2010).

**Elastín** je proteín, ktorý určuje elastické vlastnosti pľúc. Pri poškodení pľúc sa elastín štiepi na malé fragmenty obsahujúce **dezmozín** a **izodezmozín**, ktoré je možné detekovať v extracelulárnych tekutinách – v sére/plazme, BALF či moči (Gaggar a Weathington 2016).

**Matrixové metaloproteinázy (MMP)** sú endopeptidázy závislé od zinku, ktoré degradujú prakticky všetky komponenty extracelulárnej matrix. MMP sa zúčastňujú všetkých fáz zápalu, pričom ich aktivita je presne regulovaná, napr. tkanivovými inhibítormi metaloproteináz (TIMP) (Davey et al. 2011). Pri závažnom zápale prevýši aktivita MMP inhibičnú schopnosť TIMP, čo vedie k poškodeniu tkaniva (Hästbacka et al. 2014). Pri ARDS sa v BALF zvyšuje najmä koncentrácia MMP-2 (gelatinázy A), MMP-8 (neutrofilovej kolagenázy) a MMP-9 (gelatinázy B), ako aj TIMP-1 (Fliegel et al. 2006, Hästbacka et al. 2014).



#### 4.1.4 Markery zápalu

Najdoležitejimi markermi zápalu vo včasnej fáze ARDS je **tumor nekrotizujúci faktor (TNF $\alpha$ )** a **interleukín (IL)-1 $\beta$** . IL-1 $\beta$  sa tvorí aktivovanými makrofágmi. Zúčastňuje sa viacerých dejov vrátane proliferácie buniek, diferenciácie a programovanej smrti buniek (apoptózy) (Pugin et al. 1996, Park et al. 2001). IL-1 $\beta$  stimuluje tvorbu prozápalových chemokínov, ako sú napr. monocytovy chemotakticky proteín (MCP)-1, makrofagovy zápalový proteín (MIP)-1, IL-8 a IL-6, ktoré podporujú migraciu zápalových buniek do alveolarnych priestorov. IL-1 $\beta$  podporuje poškodenie endotelovo-epitelovej bariéry, čím zvyšuje tvorbu pucneho edému (Cross a Matthay 2011). Podobne uinky ako IL-1 $\beta$  má aj TNF $\alpha$  (Park et al. 2001). TNF $\alpha$  primárne tvoria monocyty, fibroblasty a endotelové bunky, ale po stimulácii napr. bakteriálnym endotoxinom alebo IL-1 ho mozu tvoriť aj iné bunky, vrátane buniek hladkej svaloviny, makrofágov, T- a B-lymfocytov, granulocytov, či mastocytov (Mukhopadhyay et al. 2006). V pucach sa TNF $\alpha$  podieľa na exacerbácii zápalových a prooxidacnych dejov a pravdepodobne stimuluje aj poškodenie endotelových buniek (Hamacher et al. 2002, Mukhopadhyay et al. 2006). Tradične bolo zvysenie TNF $\alpha$  považované za marker včasných zmien pri ARDS (Leeper-Woodford et al. 1991), ktoré však nie vždy spoahливо korelovalo s mortalitou pacientov. Príčinou tejto diskrepancie by mohla byť znizena dostupnosť receptorov (TNFR) pre cirkulujúci TNF $\alpha$  v dôsledku tvorby komplexov solubilnych receptorov s cirkulujúcim TNF $\alpha$  (sTNFR-TNF $\alpha$ ), ktoré s cirkulujúcim TNF $\alpha$  sazia o vzbu na receptor (Parsons et al. 2005).

Dalimi doležitymi prozpalovymi cytokínmi sú **IL-8** a **IL-6**. IL-8 funguje ako chemoatraktant pre neutrofilý a monocyty, ktorý zároveň inhibuje apoptózu neutrofilov, vdaka čomu neutrofilý dlhšie pretrvávajú v mieste zápalu (Cross a Matthay 2011, Wacharasint et al. 2012). IL-6 je doležity pre diferenciaciu B-lymfocytov a ich dozrievanie a tvorbu imunoglobulínov, pre diferenciaciu cytotoxických T-lymfocytov, funkciu monocytov a makrofágov a tvorbu proteínov akútnej fázy. Zvysene hladiny týchto cytokínov pri ARDS sú zvyčajne spojené so zlou prognózou pacientov (Cross a Matthay 2011, Allen a Kurdowska 2014, Aisiku et al. 2016).

Pri ARDS sa menia aj koncentracie nešpecifických antagonistov prozápalových cytokínov, ako sú napr. alfa2-makroglobulín a **IL-10**, ale aj špecifických antagonistov, ako sú **rozpustný antagonista IL-1 (IL-1ra)**, **rozpustný IL-1 receptor II (sIL-1RII)**, **rozpustný TNF receptor I (sTNF-RI)** a **rozpustný TNF receptor II (sTNF-RII)** (Park et al. 2001, Parsons et al. 2005). Stav pacientov a ich prezivanie je vzkom vzťahu s rovnováhou resp. nerovnováhou medzi prozpalovou a protizápalovou odpoveďou. Počas prvých 3 dni od začiatku ARDS sa zvyšujú



nielen koncentrácie prozápalových cytokínov TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  a IL-6, ale aj protizápalových cytokínov (IL-1ra, IL-1RII, sTNF-RI, sTNF-RII, sIL-6R a IL-10), čo má pravdepodobne za úlohu tlmiť zápalovú odpoveď a zabrániť nadmernému poškodeniu pľúc (Park et al. 2001, Aisiku et al. 2016). Zníženie koncentrácií protizápalových IL-10 and IL-1ra môže byť spojené so zvýšenou mortalitou pacientov s ARDS (Donnelly et al. 1996).

Okrem cytokínov a chemokínov zohrávajú významnú úlohu pri ARDS aj iné mediátory zápalu, napr. **high mobility group box nukleárny proteín-1** (HMGB). HMGB1 je jedným z ligandov pre RAGE, pričom táto interakcia podporuje chemotaxiu a vyzrievanie imunitných buniek, zvyšuje expresiu adhézných molekúl v endotelových bunkách a stimuluje tvorbu cytokínov, čím vyvoláva lokálny i systémový zápal (Fiuza et al. 2003). Hladina HMGB1, jadrového proteínu viažuceho DNA, po inzulte rýchlo stúpa a koreluje so závažnosťou poškodenia organizmu (Nakamura et al. 2011, Andersson et al. 2018).

V akútnej fáze ARDS sa zvyšuje tvorba aj **proteínu viažuceho lipopolysacharidy (LBP)** a **C-reaktívneho proteínu (CRP)** (Bhargava a Wendt 2012). Zvýšenie LBP môže pomôcť v rozlíšení pacientov s infekčnou a neinfekčnou príčinou ARDS resp. sepsy, ale neumožňuje rozlíšiť Gram-pozitívnu a Gram-negatívnu infekciu (Villar et al. 2009). Ako ukázali aj ďalšie štúdie, citlivosť a špecificita samotného LBP nie je dostatočná a je potrebné ho kombinovať s inými biomarkermi (Sakr et al. 2009, Chen et al. 2016). CRP je známy najmä ako marker systémového zápalu. Zistilo sa však, že zmeny jeho hladín pri ARDS môžu slúžiť ako jeden z prognostických indikátorov. Výsledky štúdií sa však môžu výrazne líšiť. Napríklad, v štúdií Bajwu et al. (2009) boli hladiny CRP u pacientov, ktorí neprežili ARDS, významne nižšie ako u pacientov s priaznivou prognózou. Zvýšené hladiny CRP po 48 hodinách ARDS boli spojené s lepším prežívaním, menším poškodením orgánov a nižšou potrebou mechanickej ventilácie (Bajwa et al. 2009). K odlišným výsledkom dospeli Lobo so spolupracovníkmi (2003), ktorí pozorovali, že perzistentne zvýšené hladiny CRP u kriticky chorých pacientov korelujú so zvýšeným rizikom multiorgánového poškodenia a smrti (Lobo et al. 2003).

Závažnosť ARDS potvrdzuje aj nález znížených hladín **albumínu** či zvýšených hladín **laktátdehydrogenázy (LDH)** (Hoeboer et al. 2015). Hypoalbuminémia (Huang et al. 2020, Gu et al. 2020) a zmeny hepatálnych enzýmov, napríklad pokles hladín **aspartátaminotransferázy (AST)** (Gu et al. 2020), sa nedávno zistili ako prognostický marker aj pri ARDS spôsobenom infekciou COVID-19 (Bertolini et al. 2020).

#### 4.1.5 Markery aktivácie koagulácie a inhibície fibrinolzy

Počas exsudanej fázy ARDS dochádza vplyvom aktivácie zápalových kaskd k stimulácii koagulácie, aktivácii trombocytov a zhoršeniu fibrinolzy, a to na systémovej ako aj lokálnej, alveolárnej úrovni (Ware et al. 2005). Prepojenie zápalu a koagulácie pritom funguje aj opačne. Aktivácia koagulácie napríklad podporuje migráciu zápalových buniek do alveol cez alveolokapilrnu bariéru (Cross a Matthay 2011). Posun rovnováhy medzi koagulanmi a fibrinolytickmi procesmi v prospech koagulácie vedie v pľúcach k nadmernému ukladaniu fibrnu v alveolch a pľúcnych kapilrach. Fibrn m význam pri procese hojenia pokodenych alveol, kde slúži ako doasn matrix pre epitelov bunky počas reepitelizanch dejov. Jeho nadbytok v alveolch m však nepriazniv dopad – tvorí hyalnov membrány, ktor zhoršujú výmenu dýchacích plynov, poškodzuje surfaktant, zvyšuje cievnu permeabilitu, zhoršuje klírens tekutiny z alveol a ovplyvňuje expresiu zápalových mediátorov a migráciu a proliferáciu různých buniek (Ware et al. 2005, Wygrecka et al. 2008).

Fibrinolza závisí od rovnováhy medzi aktivtorom plazminogénu (PA) a **inhibítorom aktivátora plazminogénu (PAI)-1**, ktor regulujú konverziu plazminogénu na fibrinolytickú enzým plazmn. Obe látky, PA aj PAI-1, sú tvoren viacerými bunkami vrátane makrofágov, fibroblastov a alveolárnych epitelových a endotelových buniek (Ware et al. 2005). Aktivácia týchto buniek pri ARDS vedie k nadmernej expresii PAI-1 a následnému zníženiu fibrinolytickej aktivity v alveolch. U pacientov vo včasnej fáze ARDS sa zistili zvynen hladiny PAI-1 v porovnaní so zdravými kontrolami a tiež s pacientmi s kardiognnm pcnm edémom, ktor korelovali s vyššou závažnosťou stavu, potrebou mechanickej ventilácie a mortalitou (Prabhakaran et al. 2003, Ware et al. 2007, McClintock et al. 2008). Podobne aj v inej štúdii bolo zvyenie PAI-1 spojen so zhorenm oxygenácie (Agrawal et al. 2013).

Významným endognnm regulátorom koagulácie a fibrinolzy je **proteín C**. Po nasyntetizovan v pečeni cirkuluje v krvi a na aktivnu formu sa transformuje vplyvom komplexu trombomoduln-trombn a väzbou tohto komplexu na povrchov receptor endotelových buniek (Esmon 2006). Aktivovn proteín C znižuje tvorbu trombínu, m protizpalov a antiapoptotický účinky, stimuluje permeabilitu endotelu (Cheng et al. 2003, Nold et al. 2007), a inaktivuje PAI-1, čím uľahčuje fibrinolzu (Christiaans et al. 2013). Pri ARDS sa hladiny proteínu C znižujú, čo bolo spojen so zvanejm priebehom a vyššou mortalitou (Ware et al. 2003, Ware et al. 2007).

alm dôležitým faktorom je transmembrnov glykoproteín **trombomoduln (TM)**, ktor sa nachádza na povrchu endotelových buniek a ako rozpustn izoforma (sTM) tiež cirkuluje

v krvi. Neutralizuje prokoagulačné účinky trombínu a podporuje aktiváciu proteínu C. U pacientov s ARDS sa pozorovali vyššie hladiny sTM v plazme, ale najmä v pľúcnej edémovej tekutine, čo korelovalo aj so závažnosťou ochorenia a multiorgánovým zlyhávaním (Ware et al. 2003, Sapru et al. 2015), a to aj u detí s ARDS (Orwoll et al. 2013).

Vonkajšiu cestu koagulačnej kaskády aktivuje transmembránový glykoproteín nazývaný **tkanivový faktor (TF)**. Pri poškodení tkaniva vytvára väzbu s koagulačným faktorom VII, ktorý týmto aktivuje. Výsledný komplex TF-VIIa sa viaže na koagulačný faktor X a tvorí komplex TF-VIIa-X, ktorý stimuluje tvorbu trombínu a následne aj fibrínu (Ruf a Riewald 2003). Pri ARDS sa zvyšujú hladiny TF v plazme, ale najmä v pľúcnej edémovej tekutine na rozdiel od pacientov s hydrostatickým pľúcnym edémom (Bastarache et al. 2007). Zvýšenie TF pritom môže byť výraznejšie u pacientov so sepsou, ako u pacientov s priamou formou ARDS (Xue et al. 2015).

## 4.2 Biomarkery fibroproliferácie fázy

Najdôležitejšími biomarkermi fibroproliferácie fázy ARDS sú látky, ktoré sa vo zvýšenej koncentrácii tvoria pri proliferácii epitelových a/alebo endotelových buniek alveol a fibroblastov ako aj pri apoptóze buniek (**Tab. 5**).

**Tab. 5.** Biomarkery neskorej (fibroproliferácie) fázy ARDS (upravené podľa: Bhargava a Wendt 2012, Fujishima 2014, Blondonnet et al. 2016, Hussain et al. 2018).

	<b>Marker</b>	<b>Literárne zdroje</b>
<b>Proliferácia buniek epitelu</b>	KGF	Vergese et al. 1998 Stern et al. 2000
	HGF	Vergese et al. 1998 Stern et al. 2000
<b>Proliferácia buniek endotelu</b>	VEGF	Thickett et al. 2001 Abadie et al. 2005
<b>Apoptóza epitelových buniek</b>	Fas/FasL	Matute-Bello et al. 1999 Albertine et al. 2002
<b>Proliferácia fibroblastov</b>	N-PCP-III	Marshall et al. 2000 Forel et al. 2015

Skratky: KGF: keratinocytový rastový faktor; HGF: hepatocytový rastový faktor; VEGF: vaskulárny endotelový rastový faktor; Fas/Fas L: transmembránový receptor apoptózy a jeho ligand; N-PCP-III: N-terminálny prokolagénový peptid-III.

#### 4.2.1 Markery proliferácie epitelových buniek

Prolifercia epitelových buniek je regulovan viacerými rastovými faktormi vrátane **rastového faktora keratinocytov (KGF)**, **rastového faktora hepatocytov (HGF)**, **epidermovho rastového faktora (EGF)**, **transformujceho rastového faktora (TGF)- $\alpha$** , **kyslého rastového faktora fibroblastov (FGF)** a **rastového faktora podobného inzulínu (IGF)-1** (Cross a Matthay 2011). KGF a HGF fungujú ako siln mitogny pre alveolárne pneumocyty. KGF okrem toho stimuláciou  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPzovej pumpy reguluje transepitelov transport sodíka, čím podporuje klírens tekutiny z alveol (Borok et al. 1998). Zvyšen hladiny KGF a HGF sú spojen s horou prognózou pacientov (Verghese et al. 1998, Stern et al. 2000).

#### 4.2.2 Markery proliferácie endotelových buniek

Opravu pľúcneho endotelu podporuje najmä **cievny endotelov rastový faktor (VEGF)**. Ako sme uviedli vyššie, VEGF je tvoren aj bunkami pľúcneho epitelu, kde zvyšuje mikrovaskulrnu permeabilitu. Hladiny VEGF v plazme sa u pacientov s ARDS zvyšujú, ale koncentracie v pcch mu byť nižšie v porovnaní so zdravými kontrolami (Thickett et al. 2001, Abadie et al. 2005).

#### 4.2.3 Markery proliferácie fibroblastov a fibrózy

Perzistentn akumulácia buniek (makrofágov, fibrocytov, fibroblastov, myofiboblastov atd.) v alveolárnom kompartmente vedú k nadmernej depozícii komponentov ECM, vrátane fibonektnu a kolagénu typu I a III. Nerovnováha medzi profibrotickmi a antifibrotickmi faktormi následne spôsobuje vznik fibroprolifervnej odpovede a vsledn fibrózu (Burnham et al. 2014). Vznik fibrotickch zmien podporujú faktory ako TGF- $\alpha$ , aktivn A, dotikov rastový faktor (PDGF), bzick FGF a IGF-1. Naopak, nástup fibrózy inhibujú faktory HGF a interferón (IFN)- $\gamma$  (Cross a Matthay 2011). Za najvznamnej marker fibrózy sa však považuje **N-terminálny peptid prokolagnu III (N-PCP-III)**, ktor je prekursorom pre syntézu kolagénu. Zvyšen hladiny N-PCP-III už vo včasnej fáze ARDS preukázali viacer klinick štdi, kde toto zvýšenie korelovalo aj so zvýšenou mortalitou pacientov (Clark et al. 1995, Chesnutt et al. 1997, Marshall et al. 2000, Forel et al. 2015).

#### 4.2.4 Markery apoptózy epitelových buniek

Pre diagnostiku apoptotických zmien pľúcnych epitelových buniek je najdôležitejší **Fas/FasL** systém. Fas/FasL systém, ktorý sa skladá z receptora Fas na bunkovom povrchu a jeho prirodzeného ligandu FasL, iniciuje apoptotické zmeny, ktoré vyústia do smrti bunky. Kým membránovo viazaný FasL sprostredkuje cytotoxicitu závislú od T-lymfocytov, rozpustná forma (sFasL) vzniká odštiepením membránového FasL vplyvom MMP (Matute-Bello et al. 1999, Rahman et al. 2014). K indukcii apoptózy dochádza, keď sa membránovo viazaný FasL alebo rozpustný sFasL naviažu na Fas receptor na povrchu bunky. U pacientov s ARDS sa zistili vyššie koncentrácie sFasL v BALF už v prvý deň ochorenia, pričom zvýšenie sFas a sFasL bolo spojené s nepriaznivou prognózou (Matute-Bello et al. 1999, Albertine et al. 2002).

#### 4.3 Kombinácie biomarkerov

Ako sme ukázali v predchádzajúcich kapitolách, v súčasnosti existujú mnohé biomarkery poukazujúce na epitelové a/alebo endotelové poškodenie, aktiváciu zápalu, či koagulácie. Napriek tomu žiaden z nich nie je dostatočne spoľahlivým indikátorom príslušnej fázy ARDS alebo poškodenia buniek v prípade, že je meraný samostatne. Pre presnejšie a hodnovernejšie určenie patofyziologických zmien sa odporúča použitie kombinácie viacerých biomarkerov, ktorých zmena sa predpokladá v príslušnej fáze ARDS. Podrobnejšie určenie typu poškodenia v zmysle fenotypizácie ARDS zároveň prináša možnosť cielenejšej, personalizovanej liečby (Spadaro et al. 2019). Ďalší pokrok by mohlo priniesť aj rozdelenie jednotlivých biomarkerov do kategórií, napr. na kategóriu diagnostických biomarkerov, prediktívnych biomarkerov, prognostických biomarkerov, biomarkerov genetickej predispozície a potenciálneho rizika, biomarkerov odpovede na liečbu a farmakodynamiky a biomarkerov bezpečnosti (Bime et al. 2020).

## 5 Subfenotypy ARDS

### 5.1 Priamy vs nepriamy ARDS

Práce niektorých autorov naznačujú, že by bolo vhodné ARDS rozdeliť na 2 podtypy podľa primárneho poškodenia na priamy a nepriamy ARDS. Pri priamom fenotype ARDS, napr. pri pneumónii alebo aspircii, sú primárne poškodení pľúca, kým pri nepriamom ARDS je primárne ložisko lokalizované mimo pc a pľúca sú zasiahnut až sekundárne.

Pri priamom ARDS dominuje poškodenie alveolrnch epitelových buniek. Typickým histologickým nálezom je alveolrny kolaps, nadmern akumulácia neutrofilov, rozsiahla depozicia fibrinu a tvorba hyalnovch membrán, a alveolrny edém. Pri nepriamom ARDS v náleze dominuje difúzne poškodenie alveolrnch endotelových buniek, intersticiálny edém a menej vrazn nahromadenie neutrofilov ako pri priamej forme (Pelosi et al. 2003).

Ako sme uviedli väčšie, niektor látky vylen z poškodených buniek alebo produkty aktivovaných buniek uvonen do cirkulácie sú natoko specifick pre dan typ buniek, že je možné ich pouit ako biomarkery poškodenia alebo aktivácie týchto buniek a hodnotiť aj dynamiku príslušných zmien (Bhargava a Wendt 2012, Mokra a Kosutova 2015).

Pri priamej forme ARDS sa koncentracie prozápalových cytokínov TNF, IL-1, IL-6 a IL-8 zvyšujú najmä v pcnom tkanive alebo BALF, čo potvrdzuje primárne poškodenie pľúc. V dôsledku poškodenia alveolrnch epitelových buniek sa zvyšuje surfaktantov proteín SP-D ako marker poškodenia buniek II. typu a RAGE ako marker poškodenia buniek I. typu.

Pri nepriamom ARDS sa koncentracie prozápalových cytokínov zvyšujú najmä v krvnej plazme, čo potvrdzuje, že ložisko poškodenia sa nachádza mimo pc a poškodenie pľúc je vyvolan pôsobením mediátorov vyplavench z extrapulmonlného fokusu do cirkulácie (Pelosi et al. 2003, Shaver a Bastarache 2014). Nepriame poškodenie pc potvrdzuje zvenie markerov poškodenia endotelu, najmä von Willebrandovho faktora a angiopoetinu-2, a markerov systémového zápalu, najmä IL-6 a IL-8 (Bhargava a Wendt 2012, Calfee et al. 2015).

### 5.2 Hyperinflaman vs hypoinflaman ARDS

Ďalšie rozdelenie ARDS na hyperinflaman a hypoinflaman podtyp vyplýva z rozdielov v niektorých klinických a biologických znakoch (Calfee et al. 2014, Reilly et al. 2014b, Calfee et al. 2015). Hyperinflaman podtyp, ktor tvorí pribne tretinu pacientov s ARDS, m zvsen plazmatick hladiny IL-6, IL-8, rozpustného receptora-1 pre TNF faktor (sTNFr-1) a

PAI-1 a znížený proteín C. Títo pacienti majú závažnejšiu metabolickú acidózu s nižším obsahom bikarbonátu v plazme a celkovo závažnejší priebeh ochorenia z vyšším rizikom sepsy a nepriaznivým prežívaním. Naopak, hypoinflamačný podtyp vykazoval menej výrazný zápal a riziko progresie do šoku. Prekvapivo však iné markery závažnosti ARDS ako  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , stupeň poškodenia obličiek a pečene alebo leukocytóza nevykazovali signifikantné rozdiely medzi týmito podtypmi ARDS (Calfee et al. 2014, Reilly et al. 2014b, Calfee et al. 2015). Analýza klinických dát ukázala, že rozdelenie na uvedené 2 fenotypy je dostatočne stabilné počas prvých dní od vzniku ARDS (Delucchi et al. 2018).

Na rozlíšenie 2 fenotypov ARDS s rôznym stupňom zápalu (fenotyp bez zápalu resp. *uninflamed* vs fenotyp so zápalom resp. *reactive*) použili iní autori tieto 4 biomarkery: IL-6, IFN- $\gamma$ , angiopoetín 1/2 a PAI-1. Podobne ako v predchádzajúcej štúdii, aj v tejto štúdii sa zistila významne vyššia mortalita vo fenotype so zápalom (približne 37 %) ako vo fenotype bez zápalu (približne 15 %) (Bos et al. 2017).

K podobným výsledkom nedávno dospeli aj Bime so spolupracovníkmi (2019), ktorí analyzovali vzťah mortality ku plazmatickým hladinám niektorých markerov: a) zápalových cytokínov-chemokínov (IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$ , IL-1RA), b) duálnych cytozýmov, t.j. intracelulárnych enzýmov, ktoré po vylúčení účinkujú ako cytokíny, napr. inhibičný faktor pre migráciu makrofágov (MIF) a extracelulárna nikotínamid-fosforibozyltransferáza (eNAMPT), a c) markerov poškodenia ciev (S1PR3, Ang-2). Zistili, že zvýšenie šiestich z nimi testovaných biomarkerov (Ang-2, MIF, IL-8, IL-1RA, IL-6, eNAMPT) je možné označiť za spoľahlivé prediktory nepriaznivého prežívania pacientov s ARDS (Bime et al. 2019).

V projekte ProCESS u pacientov so septickým šokom boli zvýšené hladiny nasledovných markerov endotelového poškodenia a koagulácie: Ang-2, rozpustnej fms-podobnej tyrozínkinázy-1 (sFLT-1), rozpustného receptora pre VEGF (s-VEGFR), trombomodulínu a vWF, ktoré boli aj spojené so zvýšenou mortalitou (Hou et al. 2017). V jednej zo štúdií, ktoré boli súčasťou ProCESS, s horšou prognózou korelovali sérové hladiny markerov zápalu (IL-6, TNF, IL-10), aktivácie koagulácie (trombín-antitrombínový komplex, D-dimér), oxidačného stresu (izoprostán v moči) a tkanivovej hypoxie (laktát) (Kellum et al. 2017).

### 5.3 Subtypizácia ARDS vo vzťahu k liečbe

Rozdiely v patomechanizmoch jednotlivých subtypov ARDS (priameho vs nepriameho ARDS resp. hyperinflamačného vs hypoinflamačného ARDS) zároveň ovplyvňujú aj účinnosť



použitých terapeutických stratégií (Pelosi et al. 2003, Rocco and Pelosi 2008). Napríklad, v animálnych modeloch ALI bol glukokortikoid metylprednizolón účinnejší pri priamom poškodení pľúc, teda výraznejšie potlačil zápalové zmeny a zlepšil parametre mechaniky pľúc a histologický obraz, ako pri nepriamom poškodení pľúc (Leite-Junior et al. 2008). Pri nepriamom poškodení pľúc sa naopak zaznamenala lepšia odozva na mechanickú ventiláciu, t.j. lepšia odozva na tzv. otváracie (*recruitment*) manévry a aplikáciu PEEP, čo sa prejavilo zlepšením oxygenácie a parametrov mechaniky dýchania (Kloot et al. 2000).

Rozdiely v odpovedi na liečbu sa zistili aj pri porovnaní medzi hyperinflamačným a hypoinflamačným podtypom ARDS (Calfee et al. 2014, Reilly et al. 2014b, Calfee et al. 2015). Pri hyperinflamačnom podtype mali pacienti vyššiu potrebu podávania vazopresorických liečiv a použitia mechanickej ventilácie vrátane horšej reakcie na použitie PEEP (Calfee et al. 2014, Reilly et al. 2014b, Calfee et al. 2015). Vyššiu mortalitu pri hyperinflamačnom podtype v porovnaní s hypoinflamačným podtypom zaznamenali aj pri rozdielnej stratégii manažmentu tekutín (hypoinflamačný podtyp: 26 % mortalita pri liberálnom režime a 18 % mortalita pri konzervatívnom režime tekutín, vs hyperinflamačný podtyp: 40 % mortalita pri liberálnom režime a 50 % mortalita pri konzervatívnom režime tekutín) (Famous et al. 2017).

Predpokladá sa, že medzi podtypmi ARDS budú existovať rozdiely aj v odpovedi na rôznu farmakologickú liečbu. Na základe rozdelenia pacientov by následne bolo možné liečbu pacientov ARDS individualizovať, t.j. podať konkrétnemu pacientovi takú liečbu, na ktorú by vzhľadom na príslušný podtyp ARDS mohol byť citlivý, čo by mohlo viesť v zlepšení stavu a prežívania pacientov (Spadaro et al. 2019).



## 6 Ďalšie sľubné metódy v diagnostike

Okrem vyššie uvedených biochemických markerov, ktoré je možné pomerne jednoducho stanoviť molekulárno-biologickými metódami, napr. ELISA metódou, pribúdajú informácie o možnom využití ďalších moderných diagnostických metód v diagnostike ARDS (Meyer a Calfee 2017). Tieto postupy, t.j. genomika, transkriptomika, metabolomika, proteomika atď., identifikujú širokú škálu variácií v genomickej (DNA) a transkriptomickkej (mRNA) expresii, nekódujúcej RNA, proteínoch, lipidoch a metabolitoch, ktoré pomôžu odlišiť pacientov s rozvinutým ARDS, ale aj pacientov s rizikom vzniku ARDS od pacientov s inými diagnózami (Meyer a Calfee 2017).

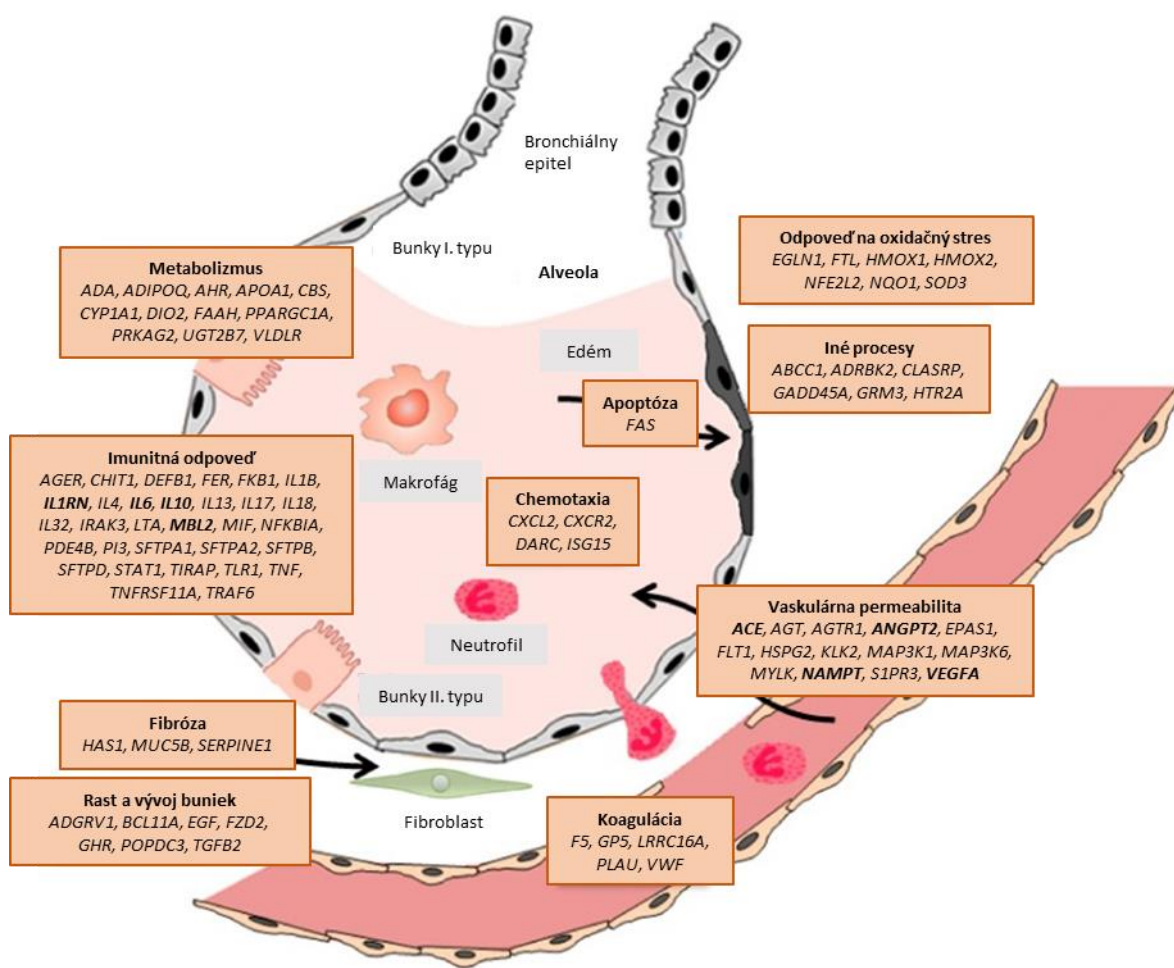
Najdôležitejšie genomické, metabolomické a proteínové koreláty procesov pri ARDS uvádzame v **Tab. 6**.

**Tab. 6.** Niektoré vybrané procesy vo vzťahu k ARDS a ich koreláty (upravené podľa: Meyer a Calfee 2017). Skratky sú uvedené v zozname skratiek.

	Gény (DNA)	Transkripty (RNA)	Metabolity	Proteíny (biomarkery)
<b>Zápal</b>	<i>CXCL8 (IL8), IL6, IL1B, TNF, CSF2 (GM-CSF), IL10, IL1RN, MBL2, NFKBIA, TIRAP, TLR1, PI3, IRAK3, DARC, ADIPOQ</i>	<i>IL1R2, FTL, PI3, S100A2</i>	..	IL8, IL6, IL1B, IL18, CSF2 (GM-CSF), CSF3 (G-CSF), TNFRSR1A (sTNFR1), IL10, TNF (TNF- $\alpha$ )
<b>Endotel</b>	<i>ANGPT2, TEK (TIE2), ACE, NAMPT (PBEF), VEGFA, DIO2, PLA2, SERPINE1 (PAI1), MYLK, SIP3, FVL</i>	..	sľingomyelín	ANGPT1 (Ang-1), ANGPT2 (Ang-2), VEGF-A, vWF, apolipoproteíny, <i>cell-free</i> hemoglobín, PAI-1, endotelový glykokalyx, THBD (sTM), ICAM-1 (sICAM), PROC
<b>Epitel</b>	<i>SFTPB, EGF</i>	..	..	AGER (sRAGE), SFTPD, FGF7 (KGF), HGF, SCGB1A (CC16), MUC1 (KL-6)
<b>Extracelulárna matrix</b>	..	..	dezmozín (moč)	COL1A2 (PCP-II), COL3A1 (PCP-III)
<b>Trombocyty</b>	<i>LRRC16A</i>	..	..	..
<b>Oxidačný stres</b>	<i>HMOX1, HMOX2, NFE2L2 (NRF2), NQO1</i>	..	glutatión, NO (moč)	..
<b>Homeostáza železa</b>	<i>HMOX1, HMOX2</i>	<i>FTL</i>	..	FTL, FTH1
<b>Apoptóza</b>	<i>FAS</i>	..	fosfatidylserín	FASLG (FasL)
<b>Purínový metabolizmus</b>	..	..	hypoxantín, xantín, guanozín	..
<b>Cyklus močoviny</b>	..	..	glutamát, kreatinín, kreatín	..
<b>Glykolýza alebo sacharidový metabolizmus</b>	..	..	laktát, citrát, adenoín	..
<b>Lipidový metabolizmus</b>	..	..	fosfatidylcholin, sľingomyelín	apolipoproteíny
<b>Neklasifikovaná úloha pri ARDS</b>	<i>PPFIA, POPDC3, FAAH, XKR3, ASRD</i>	..	..	..

## 6.1 Genomika

V uplynulých rokoch sa podarilo identifikovať varianty vo viac ako 40 kandidátnych génoch, ktoré sú spojené s rozvojom alebo priebehom ARDS (**Obr. 5**). Za najvýznamnejšie sa považujú gény pre ACE, IL-6, IL-10, TNF, SP-B, Fas a VEGF, ale dôležité sú aj iné polymorfizmy (S1P, MYLK, TLR4, MIF atď.). Osoby s určitými génovými polymorfizmami môžu mať vyššie riziko vzniku ARDS alebo závažnejší priebeh ochorenia (Meyer a Christie 2013, Pouladi et al. 2016, Bime et al. 2018, Lynn et al. 2019).



**Obr. 5.** Schéma alveolokapilárnej membrány a kandidátnych génov spolu s biologickými procesmi pri ARDS (upravené podľa: Guillén-Guío et al. 2016, Hernández-Beefink et al. 2019). Gény, ktorých spojenie s ARDS bolo potvrdené aspoň 4 štúdiami, sú zvýraznené hrubou.

## 6.2 Transkriptomika

V rámci transkriptomiky sa v súčasnosti veľká pozornosť venuje štúdiu mikroRNA (miRNA), nekódujúcim molekulám RNA. Tieto RNA molekuly regulujú expresiu génov na post-transkripčnej úrovni a okrem iného zohrávajú významnú úlohu v zápale a apoptóze pri ARDS

(Ferruelo et al. 2018, Hernández-Beeftink et al. 2019). Sú ideálnym biomarkerom, keďže je možné ich pomerne jednoducho stanoviť v rôznych telových tekutinách, sú pomerne rezistentné voči vonkajším vplyvom a menia expresiu v závislosti od štádia ochorenia (Cardinal-Fernández et al. 2016). Pri ARDS bolo identifikovaných viacero cirkulujúcich miRNA (miR-25, miR-133a, miR-146, miR-150, miR-223 atď.), ktoré boli spojené so zápalom, infekciou a sepsou, pričom niektoré z nich korelovali aj so štádiom ochorenia a krátko- alebo dlhodobou prognózou pacienta (Benz et al. 2016). Neskôr sa pri vyšetrení krvi pacientov s ARDS zistilo, že miR-181a a miR-92a môžu slúžiť ako markery rizika ARDS, kým miR-424 má pravdepodobne protektívny charakter (Zhu et al. 2017).

### 6.3 Metabolomika

Ďalšie dôležité informácie pre diagnostiku a liečbu ARDS a sepsy môžu priniesť metabolomické metódy, ktoré pomocou plynovej/kvapalinovej chromatografie v kombinácii s hmotnostnou spektrometriou a/alebo pomocou spektroskopie nukleárnou magnetickou rezonanciou stanovujú nízkomolekulárne metabolity (Stringer et al. 2016, Eckerle et al. 2017). Vyšetrenie metabolických zmien môže mať význam pri určovaní fyziologických funkcií, ale aj ich dysfunkcie v reálnom čase, pri monitorovaní progresie ochorenia a tiež odpovede na liečbu (Metwaly a Winston 2020). Metabolomické štúdie, ktoré sa realizovali na animálnych modeloch ALI, ale aj u pacientov s ARDS odhalili, že poškodenie pľúc je spojené s poruchou viacerých metabolických dráh a s oxidačným stresom (Evans et al. 2014, Stringer et al. 2016, Viswan et al. 2017, Bos 2018, Viswan et al. 2019).

### 6.4 Proteomika

Proteomika študuje proteínové profily napr. v plazme alebo BALF a ich zmeny (Bhargava et al. 2014). Pri ARDS sa v uplynulých rokoch realizovalo viacero experimentálnych i klinických štúdií, ktorých cieľom bolo identifikovať spoľahlivé markery a prediktory prognózy ARDS. Výsledkom porovnania medzi pacientmi s ARDS a kontrolami resp. medzi preživšími a nepreživšími pacientmi s ARDS sa zistili rozdiely v expresii mnohých proteínov, ktoré patrili do rôznych skupín podieľajúcich sa na poškodení a reparácii pľúc, koagulácii/trombóze, signálnej odpovedi akútnej fázy a aktivácii komplementu ako aj fibróze a detoxikácii lipoperoxidácie (Bowler et al. 2004, Xu et al. 2016, Bhargava et al. 2017).

## Záver

ARDS je život ohrozujúci syndróm s komplexnou patogenézou a vysokou heterogenitou klinických prejavov. Napriek intenzívnemu výskumu v tejto oblasti a množstvu získaných informácií o patomechanizmoch a ich vzájomných interakciách doteraz neexistuje jednoznačne prospešná špecifická farmakologická liečba. Predpokladanou príčinou doterajšieho neúspechu pri hľadaní „univerzálnej“ liečby je zrejmé existencia viacerých fenotypov ARDS s rôznym stupňom patologických zmien na lokálnej i systémovej úrovni a rozdielmi v aktivácii prozápalových, prokoagulačných, profibrotických a iných kaskád. Zároveň je potrebné zdôrazniť, že charakter týchto zmien je jedinečný u každého pacienta vzhľadom na jeho komorbididity, vek, pohlavie, genetické predispozície, či environmentálne faktory vrátane fajčenia, ktoré výrazným spôsobom ovplyvňujú priebeh i prognózu ochorenia. V budúcnosti by k zlepšeniu situácie mohlo prispieť zavedenie nových diagnostických postupov a biomarkerov, ktoré umožnia identifikáciu a tiež stupeň poškodenia špecifického typu buniek alebo aktivácie niektorej zo signálnych dráh, čo bude predstavovať základ pre ciele, personalizovanú liečbu ARDS.

## Literatúra

Abadie Y, Bregeon F, Papazian L, Lange F, Chailley-Heu B, Thomas P, Duvaldestin P, Adnot S, Maitre B, Delclaux C. Decreased VEGF concentration in lung tissue and vascular injury during ARDS. *Eur Respir J*. 2005; 25(1): 139-146.

Abrams ST, Zhang N, Manson J, Liu T, Dart C, Baluwa F, Wang SS, Brohi K, Kipar A, Yu W, Wang G, Toh CH. Circulating histones are mediators of trauma-associated lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187(2): 160-169.

Agrawal A, Matthay MA, Kangelaris KN, Stein J, Chu JC, Imp BM, Cortez A, Abbott J, Liu KD, Calfee CS. Plasma angiopoietin-2 predicts the onset of acute lung injury in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187(7): 736-742.

Aisiku IP, Yamal JM, Doshi P, Benoit JS, Gopinath S, Goodman JC, Robertson CS. Plasma cytokines IL-6, IL-8, and IL-10 are associated with the development of acute respiratory distress syndrome in patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care*. 2016; 20: 288.

Albertine KH, Soulier MF, Wang Z, Ishizaka A, Hashimoto S, Zimmerman GA, Matthay MA, Ware LB. Fas and fas ligand are up-regulated in pulmonary edema fluid and lung tissue of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Pathol*. 2002; 161(5): 1783-1796.

Al-Biltagi MA, Abo-Elezz AA, Elshafiey RM, Suliman GA, Mabrouk MM, Mourad HA. The predictive value of soluble endothelial selectin plasma levels in children with acute lung injury. *J Crit Care*. 2016; 32: 31-35.

Allen TC, Kurdowska A. Interleukin 8 and acute lung injury. *Arch Pathol Lab Med*. 2014; 138(2): 266-269.

Andersson U, Yang H, Harris H. Extracellular HMGB1 as a therapeutic target in inflammatory diseases. *Expert Opin Ther Targets*. 2018; 22(3): 263-277.

ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012; 307(23): 2526-2533.

Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967; 2(7511): 319-323.

Bajwa EK, Khan UA, Januzzi JL, Gong MN, Thompson BT, Christiani DC. Plasma C-reactive protein levels are associated with improved outcome in ARDS. *Chest*. 2009; 136(2): 471-480.

Bardales RH, Xie SS, Schaefer RF, Hsu SM. Apoptosis is a major pathway responsible for the resolution of type II pneumocytes in acute lung injury. *Am J Pathol*. 1996; 149(3): 845-852.

Bastarache JA, Wang L, Geiser T, Wang Z, Albertine KH, Matthay MA, Ware LB. The alveolar epithelium can initiate the extrinsic coagulation cascade through expression of tissue factor. *Thorax*. 2007; 62(7): 608-616.

Bein T, Weber-Carstens S, Apfelbacher C. Long-term outcome after the acute respiratory distress syndrome: different from general critical illness? *Curr Opin Crit Care*. 2018; 24(1): 35-40.

Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, Gattinoni L, van Haren F, Larsson A, McAuley DF, Ranieri M, Rubenfeld G, Thompson BT, Wrigge H, Slutsky AS, Pesenti A; LUNG SAFE Investigators; ESICM Trials Group. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*. 2016; 315(8): 788-800.

Bellani G, Messa C, Guerra L. Lungs of patients with acute respiratory distress syndrome show diffuse inflammation in normally aerated regions: a [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET/CT study. *Crit Care Med*. 2009; 37(7): 2216-2222.

Benz F, Roy S, Trautwein C, Roderburg C, Luedde T. Circulating MicroRNAs as Biomarkers for Sepsis. *Int J Mol Sci*. 2016; 17(1): pii: E78.

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): 818-824.

Bersten AD, Edibam C, Hunt T, Moran J; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. 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(4): 443-448.

Bersten AD, Hunt T, Nicholas TE, Doyle IR. Elevated plasma surfactant protein-B predicts development of acute respiratory distress syndrome in patients with acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164(4): 648-652.

Bertolini A, van de Peppel IP, Bodewes FAJA, Moshage H, Fantin A, Farinati F, Fiorotto R, Jonker JW, Strazzabosco M, Verkade HJ, Peserico G. Abnormal liver function tests in COVID-19 patients: relevance and potential pathogenesis. *Hepatology*. 2020; 10.1002/hep.31480.

Bhargava M, Higgins L, Wendt CH, Ingbar DH. Application of clinical proteomics in acute respiratory distress syndrome. *Clin Transl Med*. 2014; 3(1): 34.

Bhargava M, Viken K, Wang Q, Jagtap P, Bitterman P, Ingbar D, Wendt C. Bronchoalveolar Lavage Fluid Protein Expression in Acute Respiratory Distress Syndrome Provides Insights into Pathways Activated in Subjects with Different Outcomes. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 7464.

Bhargava M, Wendt CH. Biomarkers in acute lung injury. *Transl Res*. 2012; 159(4): 205-217.

Bhatia M, Brady M, Shokuhi S, Christmas S, Neoptolemos JP, Slavin J. Inflammatory mediators in acute pancreatitis. *J Pathol*. 2000; 190(2): 117-125.

Bhatia M, Moochhala S. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome. *J Pathol*. 2004; 202(2): 145-156.



Bilan N, Dastranji A, Ghalehgalab Behbahani A. Comparison of the SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio and the PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio in patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2015; 7(1): 28-31.

Bime C, Camp SM, Casanova N, Oita RC, Ndukum J, Lynn H, Garcia JGN. The acute respiratory distress syndrome biomarker pipeline: crippling gaps between discovery and clinical utility. *Transl Res*. 2020; 2020: S1931-5244(20)30149-3.

Bime C, Casanova N, Oita RC, Ndukum J, Lynn H, Camp SM, Lussier Y, Abraham I, Carter D, Miller EJ, Mekontso-Dessap A, Downs CA, Garcia JGN. Development of a biomarker mortality risk model in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2019; 23(1): 410.

Bime C, Poongkunran C, Borgstrom M, Natt B, Desai H, Parthasarathy S, Garcia JG. Racial Differences in Mortality from Severe Acute Respiratory Failure in the United States, 2008-2012. *Ann Am Thorac Soc*. 2016; 13(12): 2184-2189.

Bime C, Pouladi N, Sammani S, Batai K, Casanova N, Zhou T, Kempf CL, Sun X, Camp SM, Wang T, Kittles RA, Lussier YA, Jones TK, Reilly JP, Meyer NJ, Christie JD, Karnes JH, Gonzalez-Garay M, Christiani DC, Yates CR, Wurfel MM, Meduri GU, Garcia JGN. Genome-Wide Association Study in African Americans with Acute Respiratory Distress Syndrome Identifies the Selectin P Ligand Gene as a Risk Factor. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 197(11): 1421-1432.

Blondonnet R, Constantin JM, Sapin V, Jabaudon M. A Pathophysiologic Approach to Biomarkers in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Dis Markers*. 2016; 2016: 3501373.

Borok Z, Danto SI, Dimen LL, Zhang XL, Lubman RL. Na(+)-K(+)-ATPase expression in alveolar epithelial cells: upregulation of active ion transport by KGF. *Am J Physiol*. 1998; 274(1): L149-158.

Bos LD, Schouten LR, van Vught LA, Wiewel MA, Ong DSY, Cremer O, Artigas A, Martin-Loeches I, Hoogendijk AJ, van der Poll T, Horn J, Juffermans N, Calfee CS, Schultz MJ; MARS consortium. Identification and validation of distinct biological phenotypes in patients with acute respiratory distress syndrome by cluster analysis. *Thorax*. 2017; 72(10): 876-883.

Bowler RP, Duda B, Chan ED, Enghild JJ, Ware LB, Matthay MA, Duncan MW. Proteomic analysis of pulmonary edema fluid and plasma in patients with acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2004; 286(6): L1095-1104.

Brown LM, Calfee CS, Howard JP, Craig TR, Matthay MA, McAuley DF. Comparison of thermodilution measured extravascular lung water with chest radiographic assessment of pulmonary oedema in patients with acute lung injury. *Ann Intensive Care*. 2013; 3(1): 25.

Burnham EL, Janssen WJ, Riches DW, Moss M, Downey GP. The fibroproliferative response in acute respiratory distress syndrome: mechanisms and clinical significance. *Eur Respir J*. 2014; 43(1): 276-285.

Butt Y, Kurdowska A, Allen TC. Acute Lung Injury: A Clinical and Molecular Review. *Arch Pathol Lab Med*. 2016; 140(4): 345-350.



Calfee CS, Delucchi K, Parsons PE, Thompson BT, Ware LB, Matthay MA, NHLBI ARDS Network. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2014; 2(8): 611-620.

Calfee CS, Eisner MD, Parsons PE, Thompson BT, Conner ER Jr, Matthay MA, Ware LB; NHLBI Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network. Soluble intercellular adhesion molecule-1 and clinical outcomes in patients with acute lung injury. *Intensive Care Med*. 2009; 35(2): 248-257.

Calfee CS, Janz DR, Bernard GR, May AK, Kangelaris KN, Matthay MA, Ware LB. Distinct molecular phenotypes of direct vs indirect ARDS in single-center and multicenter studies. *Chest*. 2015; 147(6): 1539-1548.

Cardinal-Fernández P, Ferruelo A, Esteban A, Lorente JA. Characteristics of microRNAs and their potential relevance for the diagnosis and therapy of the acute respiratory distress syndrome: from bench to bedside. *Transl Res*. 2016; 169: 102-111.

Cartin-Ceba R, Hubmayr RD, Qin R, Peters S, Determann RM, Schultz MJ, Gajic O. Predictive value of plasma biomarkers for mortality and organ failure development in patients with acute respiratory distress syndrome. *J Crit Care*. 2015; 30(1): 219.e1-7.

Carvalho AC, Bellman SM, Saullo VJ, Quinn D, Zapol WM. Altered factor VIII in acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 1982; 307(18): 1113-1119.

Clark JG, Milberg JA, Steinberg KP, Hudson LD. Type III procollagen peptide in the adult respiratory distress syndrome. Association of increased peptide levels in bronchoalveolar lavage fluid with increased risk for death. *Ann Intern Med*. 1995; 122(1): 17-23.

Copetti R, Soldati G, Copetti P. Chest sonography: a useful tool to differentiate acute cardiogenic pulmonary edema from acute respiratory distress syndrome. *Cardiovasc Ultrasound*. 2008; 6: 16.

Craig TR, Duffy MJ, Shyamsundar M. Extravascular lung water indexed to predicted body weight is a novel predictor of intensive care unit mortality in patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2010; 38(1): 114-120.

Cross LJ, Matthay MA. Biomarkers in acute lung injury: Insights into the pathogenesis of acute lung injury. *Crit Care Clin*. 2011; 27(2): 355-377.

Dahmer MK, Quasney MW, Sapru A, Gildengorin G, Curley MAQ, Matthay MA, Flori H; BALI and RESTORE Study Investigators and Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Interleukin-1 Receptor Antagonist Is Associated With Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome and Worse Outcomes in Children With Acute Respiratory Failure. *Pediatr Crit Care Med*. 2018; 19(10): 930-938.

Davey A, McAuley DF, O'Kane CM. Matrix metalloproteinases in acute lung injury: mediators of injury and drivers of repair. *Eur Respir J*. 2011; 38(4): 959-970.

Davydow DS. The burden of adverse mental health outcomes in critical illness survivors. *Crit Care*. 2010; 14(1): 125.

Delucchi K, Famous KR, Ware LB, Parsons PE, Thompson BT, Calfee CS; ARDS Network. Stability of ARDS subphenotypes over time in two randomised controlled trials. *Thorax*. 2018; 73(5): 439-445.

Determann RM, Millo JL, Waddy S, Lutter R, Garrard CS, Schultz MJ. Plasma CC16 levels are associated with development of ALI/ARDS in patients with ventilator-associated pneumonia: a retrospective observational study. *BMC Pulm Med*. 2009; 9: 49.

Donnelly SC, Strieter RM, Reid PT, Kunkel SL, Burdick MD, Armstrong I, Mackenzie A, Haslett C. The association between mortality rates and decreased concentrations of interleukin-10 and interleukin-1 receptor antagonist in the lung fluids of patients with the adult respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med*. 1996; 125(3): 191-196.

Dostálová V, Dostál P. Syndrom akutní dechové tísně. *Vnitř Lék*. 2019; 65(3): 193–203.

Eckerle M, Ambroggio L, Puskarich MA, Winston B, Jones AE, Standiford TJ, Stringer KA. Metabolomics as a Driver in Advancing Precision Medicine in Sepsis. *Pharmacotherapy*. 2017; 37(9): 1023-1032.

Eisner MD, Parsons P, Matthay MA, Ware L, Greene K; Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Plasma surfactant protein levels and clinical outcomes in patients with acute lung injury. *Thorax*. 2003; 58(11): 983-988.

Endo S, Sato N, Nakae H, Yamada Y, Makabe H, Abe H, Imai S, Wakabayashi G, Inada K, Sato S. Surfactant protein A and D (SP-A, SP-D) levels in patients with septic ARDS. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*. 2002; 111(5-6): 245-251.

Enghard P, Rademacher S, Nee J. Simplified lung ultrasound protocol shows excellent prediction of extravascular lung water in ventilated intensive care patients. *Crit Care*. 2015; 19: 36.

Esmon CT. Inflammation and the activated protein C anticoagulant pathway. *Semin Thromb Hemost*. 2006; 32(Suppl 1): 49-60.

Famous KR, Delucchi K, Ware LB, Kangelaris KN, Liu KD, Thompson BT, Calfee CS; ARDS Network. Acute Respiratory Distress Syndrome Subphenotypes Respond Differently to Randomized Fluid Management Strategy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 195(3): 331-338.

Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020; 8(4): e21.

Ferruelo A, Peñuelas Ó, Lorente JA. MicroRNAs as biomarkers of acute lung injury. *Ann Transl Med*. 2018; 6(2): 34.

Fioretto JR, de Carvalho WB. Temporal evolution of acute respiratory distress syndrome definitions. *J Pediatr (Rio J)*. 2013; 89(6): 523-530.

Fiuza C, Bustin M, Talwar S, Tropea M, Gerstenberger E, Shelhamer JH, Suffredini AF. Inflammation-promoting activity of HMGB1 on human microvascular endothelial cells. *Blood*. 2003; 101(7): 2652-2660.

Fligiel SE, Standiford T, Fligiel HM, Tashkin D, Strieter RM, Warner RL, Johnson KJ, Varani J. Matrix metalloproteinases and matrix metalloproteinase inhibitors in acute lung injury. *Hum Pathol.* 2006; 37(4): 422-430.

Flori HR, Ware LB, Milet M, Matthay MA. Early elevation of plasma von Willebrand factor antigen in pediatric acute lung injury is associated with an increased risk of death and prolonged mechanical ventilation. *Pediatr Crit Care Med.* 2007; 8(2): 96-101.

Forel JM, Guervilly C, Hraiech S, Voillet F, Thomas G, Somma C, Secq V, Farnarier C, Payan MJ, Donati SY, Perrin G, Trousse D, Dizier S, Chiche L, Baumstarck K, Roch A, Papazian L. Type III procollagen is a reliable marker of ARDS-associated lung fibroproliferation. *Intensive Care Med.* 2015; 41(1): 1-11.

Fuchs TA, Abed U, Goosmann C, Hurwitz R, Schulze I, Wahn V, Weinrauch Y, Brinkmann V, Zychlinsky A. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. *J Cell Biol.* 2007; 176(2): 231-241.

Fujishima S. Pathophysiology and biomarkers of acute respiratory distress syndrome. *J Intensive Care.* 2014; 2(1): 32.

Gaggar A, Weathington N. Bioactive extracellular matrix fragments in lung health and disease. *J Clin Invest.* 2016; 126(9): 3176-3184.

Galani V, Tatsaki E, Bai M, et al. The role of apoptosis in the pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): an up-to-date cell-specific review. *Pathol Res Pract.* 2010; 206(3): 145-150.

Gallagher DC, Parikh SM, Balonov K, Miller A, Gautam S, Talmor D, Sukhatme VP. Circulating angiopoietin 2 correlates with mortality in a surgical population with acute lung injury/adult respiratory distress syndrome. *Shock.* 2008; 29(6): 656-661.

Gangoiti P, Camacho L, Arana L, Ouro A, Granado MH, Brizuela L, Casas J, Fabriás G, Abad JL, Delgado A, Gómez-Muñoz A. Control of metabolism and signaling of simple bioactive sphingolipids: Implications in disease. *Prog Lipid Res.* 2010; 49(4): 316-334.

Gao L, Barnes KC. Recent advances in genetic predisposition to clinical acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2009; 296(5): L713-725.

Gattinoni L, Bombino M, Pelosi P, Lissoni A, Pesenti A, Fumagalli R, Tagliabue M. Lung structure and function in different stages of severe adult respiratory distress syndrome. *JAMA.* 1994; 271(22): 1772-1779.

Gattinoni L, Caironi P, Pelosi P, Goodman LR. What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164(9): 1701-1711.

Gibelin A, Parrot A, Maitre B, Brun-Buisson C, Mekontso Dessap A, Fartoukh M, de Prost N. Acute respiratory distress syndrome mimickers lacking common risk factors of the Berlin definition. *Intensive Care Med.* 2016; 42(2): 164-172.

Goodman LR, Fumagalli R, Tagliabue P, Tagliabue M, Ferrario M, Gattinoni L, Pesenti A. Adult respiratory distress syndrome due to pulmonary and extrapulmonary causes: CT, clinical, and functional correlations. *Radiology*. 1999; 213(2): 545–552.

Greene KE, Ye S, Mason RJ, Parsons PE. Serum surfactant protein-A levels predict development of ARDS in at-risk patients. *Chest*. 1999; 116(1 Suppl): 90S-91S.

Gu X, Li X, An X, Yang S, Wu S, Yang X, Wang H. Elevated serum aspartate aminotransferase level identifies patients with coronavirus disease 2019 and predicts the length of hospital stay. *J Clin Lab Anal*. 2020; 34(7): e23391.

Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382(18): 1708-1720.

Guillén-Guío B, Acosta-Herrera M, Villar J, Flores C. Genetics of Acute Respiratory Distress Syndrome. *eLS*. 2016; 2016: 1–9.

Guo WA, Knight PR, Raghavendran K. The receptor for advanced glycation end products and acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2012; 38(10): 1588-1598.

Hamacher J, Lucas R, Lijnen HR, Buschke S, Dunant Y, Wendel A, Grau GE, Suter PM, Ricou B. Tumor necrosis factor-alpha and angiostatin are mediators of endothelial cytotoxicity in bronchoalveolar lavages of patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166(5): 651-656.

Hästbacka J, Linko R, Tervahartiala T, Varpula T, Hovilehto S, Parviainen I, Vaara ST, Sorsa T, Pettilä V. Serum MMP-8 and TIMP-1 in critically ill patients with acute respiratory failure: TIMP-1 is associated with increased 90-day mortality. *Anesth Analg*. 2014; 118(4): 790–798.

Hernández-Beeftink T, Guillen-Guio B, Villar J, Flores C. Genomics and the Acute Respiratory Distress Syndrome: Current and Future Directions. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(16): 4004.

Herridge MS, Moss M, Hough CL, Hopkins RO, Rice TW, Bienvenu OJ, Azoulay E. Recovery and outcomes after the acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients and their family caregivers. *Intensive Care Med*. 2016; 42: 725-738.

Herridge MS, Tansey CM, Matté A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A, Guest CB, Mazer CD, Mehta S, Stewart TE, Kudlow P, Cook D, Slutsky AS, Cheung AM; Canadian Critical Care Trials Group. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2011; 364(14): 1293-1304.

Hoeboer SH, Oudemans-van Straaten HM, Groeneveld AB. Albumin rather than C-reactive protein may be valuable in predicting and monitoring the severity and course of acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with or at risk for the syndrome after new onset fever. *BMC Pulm Med*. 2015; 15: 22.

Holena DN, Netzer G, Localio R, Gallop RJ, Bellamy SL, Meyer NJ, Shashaty MG, Lanken PN, Kaplan S, Reilly PM, Christie JD. The association of early transfusion with acute lung injury in patients with severe injury. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012; 73(4): 825-831.

Hopkins RO, Weaver LK, Collingridge D, Parkinson RB, Chan KJ, Orme JF. Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171(4): 340–347.

Hou PC, Filbin MR, Wang H, Ngo L, Huang DT, Aird WC, Yealy DM, Angus DC, Kellum JA, Shapiro NI, ProCESS Investigators. Endothelial Permeability and Hemostasis in Septic Shock: Results From the ProCESS Trial. *Chest.* 2017; 152(1): 22-31.

Huang J, Cheng A, Kumar R, Fang Y, Chen G, Zhu Y, Lin S. Hypoalbuminemia predicts the outcome of COVID-19 independent of age and co-morbidity. *J Med Virol.* 2020; 2020: 10.1002/jmv.26003.

Hussain M, Xu C, Ahmad M, Majeed A, Lu M, Wu X, Tang L, Wu X. Acute Respiratory Distress Syndrome: Bench-to-Bedside Approaches to Improve Drug Development. *Clin Pharmacol Ther.* 2018; 104: 484-494.

Charbonney E, Robert J, Pache J-C, Chevrolet J-C, Eggimann P. Impact of bedside open lung biopsies on the management of mechanically ventilated immunocompromised patients with acute respiratory distress syndrome of unknown cause. *J Crit Care.* 2009; 24(1): 122–128.

Chen KF, Chaou CH, Jiang JY, Yu HW, Meng YH, Tang WC, Wu CC. Diagnostic Accuracy of Lipopolysaccharide-Binding Protein as Biomarker for Sepsis in Adult Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016; 11(4): e0153188.

Chen Z, Hu Y, Xiong T, Chen C, Su XX, Huang Y, Zhang L. IL-10 promotes development of acute respiratory distress syndrome via inhibiting differentiation of bone marrow stem cells to alveolar type 2 epithelial cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018; 22(18): 6085-6092.

Cheng T, Liu D, Griffin JH, Fernández JA, Castellino F, Rosen ED, Fukudome K, Zlokovic BV. Activated protein C blocks p53-mediated apoptosis in ischemic human brain endothelium and is neuroprotective. *Nat Med.* 2003; 9(3): 338-342.

Chesnutt AN, Matthay MA, Tibayan FA, Clark JG. Early detection of type III procollagen peptide in acute lung injury. Pathogenetic and prognostic significance. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156(3 Pt 1): 840-845.

Chiang KH, Huang PH, Huang SS, Wu TC, Chen JW, Lin SJ. Plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end products are associated with endothelial function and predict cardiovascular events in nondiabetic patients. *Coron Artery Dis.* 2009; 20(4): 267-273.

Chopra M, Reuben JS, Sharma AC. Acute lung injury: apoptosis and signaling mechanisms. *Exp Biol Med (Maywood).* 2009; 234(4): 361-371.

Christiaans SC, Wagener BM, Esmon CT, Pittet JF. Protein C and acute inflammation: a clinical and biological perspective. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2013; 305(7): L455-466.



Ishizaka A, Matsuda T, Albertine KH, Koh H, Tasaka S, Hasegawa N, Kohno N, Kotani T, Morisaki H, Takeda J, Nakamura M, Fang X, Martin TR, Matthay MA, Hashimoto S. Elevation of KL-6, a lung epithelial cell marker, in plasma and epithelial lining fluid in acute respiratory distress syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2004; 286(6): L1088-1094.

Jabaudon M, Berthelin P, Pranal T, Roszyk L, Godet T, Faure JS, Chabanne R, Eisenmann N, Lautrette A, Belville C, Blondonnet R, Cayot S, Gillart T, Pascal J, Skrzypczak Y, Souweine B, Blanchon L, Sapin V, Pereira B, Constantin JM. Receptor for advanced glycation end-products and ARDS prediction: a multicentre observational study. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 2603.

Jabaudon M, Futier E, Roszyk L, Chalus E, Guerin R, Petit A, Mrozek S, Perbet S, Cayot-Constantin S, Chartier C, Sapin V, Bazin JE, Constantin JM. Soluble form of the receptor for advanced glycation end products is a marker of acute lung injury but not of severe sepsis in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2011; 39(3): 480-488.

Kaner RJ, Ladetto JV, Singh R, Fukuda N, Matthay MA, Crystal RG. Lung overexpression of the vascular endothelial growth factor gene induces pulmonary edema. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2000; 22(6): 657-664.

Kangelaris KN, Sapru A, Calfee CS, Liu KD, Pawlikowska L, Witte JS, Vittinghoff E, Zhuo H, Auerbach AD, Ziv E, Matthay MA, National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Network. The association between a Darc gene polymorphism and clinical outcomes in African American patients with acute lung injury. *Chest*. 2012; 141(5): 1160-1169.

Kao K-C, Hu H-C, Hsieh M-J, Tsai Y-H, Huang C-C. Comparison of community-acquired, hospital-acquired, and intensive care unit-acquired acute respiratory distress syndrome: a prospective observational cohort study. *Crit Care*. 2015; 19: 384.

Kao K-C, Tsai Y-H, Wu Y-K. Open lung biopsy in early-stage acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2006; 10: R106.

Katayama M, Ishizaka A, Sakamoto M, Fujishima S, Sekiguchi K, Asano K, Betsuyaku T, Kotani T, Ware LB, Matthay MA, Hashimoto S. Laminin gamma2 fragments are increased in the circulation of patients with early phase acute lung injury. *Intensive Care Med*. 2010; 36(3): 479-486.

Kellum JA, Pike F, Yealy DM, Huang DT, Shapiro NI, Angus DC, and the Protocol-based Care for Early Septic Shock Investigators (ProCESS) Investigators. Relationship Between Alternative Resuscitation Strategies, Host Response and Injury Biomarkers, and Outcome in Septic Shock: Analysis of the Protocol-Based Care for Early Septic Shock Study. *Crit Care Med*. 2017; 45(3): 438-445.

Kloot TE, Blanch L, Melyne Youngblood A, Weinert C, Adams AB, Marini JJ, Shapiro RS, Nahum A. Recruitment maneuvers in three experimental models of acute lung injury. Effect on lung volume and gas exchange. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161(5): 1485-1494.

Kondo T, Hattori N, Ishikawa N, Murai H, Haruta Y, Hirohashi N, Tanigawa K, Kohno N. KL-6 concentration in pulmonary epithelial lining fluid is a useful prognostic indicator in patients with acute respiratory distress syndrome. *Respir Res*. 2011; 12(1): 32.

Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, Huan Y, Yang P, Zhang Y, Deng W, Bao L, Zhang B, Liu G, Wang Z, Chappell M, Liu Y, Zheng D, Leibbrandt A, Wada T, Slutsky AS, Liu D, Qin C, Jiang C, Penninger JM. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005; 11(8): 875-879.

Lee YL, Chen W, Chen LY, Chen CH, Lin YC, Liang SJ, Shih CM. Systemic and bronchoalveolar cytokines as predictors of in-hospital mortality in severe community-acquired pneumonia. *J Crit Care*. 2010; 25(1): 176.e7-13.

Leeper-Woodford SK, Carey PD, Byrne K, Jenkins JK, Fisher BJ, Blocher C, Sugerman HJ, Fowler AA 3rd. Tumor necrosis factor. Alpha and beta subtypes appear in circulation during onset of sepsis-induced lung injury. *Am Rev Respir Dis*. 1991; 143(5 Pt 1): 1076-1082.

Leite-Junior JH, Garcia CS, Souza-Fernandes AB, Silva PL, Ornellas DS, Larangeira AP, Castro-Faria-Neto HC, Morales MM, Negri EM, Capelozzi VL, Zin WA, Pelosi P, Bozza PT, Rocco PR. Methylprednisolone improves lung mechanics and reduces the inflammatory response in pulmonary but not in extrapulmonary mild acute lung injury in mice. *Crit Care Med*. 2008; 36(9): 2621-2628.

Lesur O, Langevin S, Berthiaume Y, Légaré M, Skrobik Y, Bellemare JF, Lévy B, Fortier Y, Lauzier F, Bravo G, Nickmilder M, Rousseau E, Bernard A; Critical Care Research Group of the Québec Respiratory Health Network. Outcome value of Clara cell protein in serum of patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2006; 32(8): 1167-1174.

Li G, Malinchoc M, Cartin-Ceba R, Venkata CV, Kor DJ, Peters SG, Hubmayr RD, Gajic O: Eight-year trend of acute respiratory distress syndrome: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 183(1): 59-66.

Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, Somasundaran M, Sullivan JL, Luzuriaga K, Greenough TC, Choe H, Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426(6965): 450-454.

Li Y, Zhou W, Yang L, You R. Physiological and pathological regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor. *Pharmacol Res*. 2020; 157: 104833.

Lichtenstein DA, Mezière GA: Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol. *Chest*. 2008; 134(1): 117-125.

Lin J, Zhang W, Wang L, Tian F. Diagnostic and prognostic values of Club cell protein 16 (CC16) in critical care patients with acute respiratory distress syndrome. *J Clin Lab Anal*. 2018; 32(2): e22262.

Liu C, Jg L. Role of genetic factors in the development of acute respiratory distress syndrome. *J Transl Intern Med*. 2014; 2: 107.

Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Mélot C, Vincent JL. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest*. 2003; 123(6): 2043-2049.

Lu Q, Harrington EO, Rounds S. Apoptosis and lung injury. *Keio J Med*. 2005; 54(4): 184-189.



Lucas R, Verin AD, Black SM, Catravas JD. Regulators of endothelial and epithelial barrier integrity and function in acute lung injury. *Biochem Pharmacol*. 2009; 77(12): 1763-1772.

Lv X, Wen T, Song J Xie D, Wu L, Jiang X, Jiang P, Wen Z. Extracellular histones are clinically relevant mediators in the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. *Respir Res*. 2017; 18(1): 165.

Lynn H, Sun X, Casanova N, Gonzales-Garay M, Bime C, Garcia JGN. Genomic and Genetic Approaches to Deciphering Acute Respiratory Distress Syndrome Risk and Mortality. *Antioxid Redox Signal*. 2019; 31(14): 1027-1052.

Mac Sweeney RM, McAuley DF. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet*. 2016; 388(10058): 2416-2430.

Marshall RP, Bellingan G, Webb S, Puddicombe A, Goldsack N, McAnulty RJ, Laurent GJ. Fibroproliferation occurs early in the acute respiratory distress syndrome and impacts on outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162(5): 1783-1788.

Martin TR, Hagimoto N, Nakamura M, Matute-Bello G. Apoptosis and epithelial injury in the lungs. *Proc Am Thorac Soc*. 2005; 2(3): 214-220.

Martin TR, Nakamura M, Matute-Bello G. The role of apoptosis in acute lung injury. *Crit Care Med*. 2003; 31(4 Suppl): S184-188.

Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*. 2012; 122: 2731-2740.

Matute-Bello G, Liles WC, Steinberg KP, Kiener PA, Mongovin S, Chi EY, Jonas M, Martin TR. Soluble Fas ligand induces epithelial cell apoptosis in humans with acute lung injury (ARDS). *J Immunol*. 1999; 163(4): 2217-2225.

Mauri T, Masson S, Pradella A, Bellani G, Coppadoro A, Bombino M, Valentino S, Patroniti N, Mantovani A, Pesenti A, Latini R. Elevated plasma and alveolar levels of soluble receptor for advanced glycation endproducts are associated with severity of lung dysfunction in ARDS patients. *Tohoku J Exp Med*. 2010; 222(2): 105-112.

McClintock D, Zhuo H, Wickersham N, Matthay MA, Ware LB. Biomarkers of inflammation, coagulation and fibrinolysis predict mortality in acute lung injury. *Crit Care*. 2008; 12(2): R41.

Metwaly SM, Winston BW. Systems Biology ARDS Research with a Focus on Metabolomics. *Metabolites*. 2020; 10(5): 207.

Meyer NJ, Calfee CS. Novel translational approaches to the search for precision therapies for acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2017; 5(6): 512-523.

Meyer NJ, Christie JD. Genetic heterogeneity and risk of acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013; 34(4): 459-474.

Mizgerd JP. Acute lower respiratory tract infection. *N Engl J Med*. 2008; 358(7): 716-727.

Mokra D, Kosutova P, Balentova S, Adamkov M, Mikolka P, Mokry J, Antosova M, Calkovska A. Effects of budesonide on the lung functions, inflammation and apoptosis in a saline-lavage model of acute lung injury. *J Physiol Pharmacol*. 2016; 67(6): 919-932.

Mokra D, Kosutova P. Biomarkers in acute lung injury. *Respir Physiol Neurobiol*. 2015; 209: 52-58.

Mortelliti MP, Manning HL. Acute respiratory distress syndrome. *Am Fam Physician*. 2002; 65(9): 1823-1830.

Mukhopadhyay S, Hoidal JR, Mukherjee TK. Role of TNFalpha in pulmonary pathophysiology. *Respir Res*. 2006; 7(1): 125.

Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1988; 138(3): 720-723.

Nakamura T, Sato E, Fujiwara N, Kawagoe Y, Maeda S, Yamagishi S. Increased levels of soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) and high mobility group box 1 (HMGB1) are associated with death in patients with acute respiratory distress syndrome. *Clin Biochem*. 2011; 44(8-9): 601-604.

Natarajan V, Dudek SM, Jacobson JR, Moreno-Vinasco L, Huang LS, Abassi T, Mathew B, Zhao Y, Wang L, Bittman R, Weichselbaum R, Berdyshev E, Garcia JG. Sphingosine-1-phosphate, FTY720, and sphingosine-1-phosphate receptors in the pathobiology of acute lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2013; 49(1): 6-17.

Nold MF, Nold-Petry CA, Fischer D, Richter B, Blaheta R, Pfeilschifter J, Muhl H, Schranz D, Veldman A. Activated protein C downregulates p38 mitogen-activated protein kinase and improves clinical parameters in an in-vivo model of septic shock. *Thromb Haemost*. 2007; 98(5): 1118-1126.

Okajima K, Harada N, Sakurai G, Soga Y, Suga H, Terada T, Nakagawa T. Rapid assay for plasma soluble E-selectin predicts the development of acute respiratory distress syndrome in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Transl Res*. 2006; 148(6): 295-300.

Ong T, McClintock DE, Kallet RH, Ware LB, Matthay MA, Liu KD. Ratio of angiopoietin-2 to angiopoietin-1 as a predictor of mortality in acute lung injury patients. *Crit Care Med*. 2010; 38(9): 1845-1851.

Orwoll BE, Spicer AC, Zinter MS, Alkhouli MF, Khemani RG, Flori HR, Neuhaus JM, Calfee CS, Matthay MA, Sapru A. Elevated soluble thrombomodulin is associated with organ failure and mortality in children with acute respiratory distress syndrome (ARDS): a prospective observational cohort study. *Crit Care*. 2015; 19: 435.

Osaka D, Shibata Y, Kanouchi K, Nishiwaki M, Kimura T, Kishi H, Abe S, Inoue S, Tokairin Y, Igarashi A, Yamauchi K, Aida Y, Nemoto T, Nunomiya K, Fukuzaki K, Kubota I. Soluble endothelial selectin in acute lung injury complicated by severe pneumonia. *Int J Med Sci*. 2011; 8(4): 302-308.

Park WY, Goodman RB, Steinberg KP, Ruzinski JT, Radella F 2nd, Park DR, Pugin J, Skerrett SJ, Hudson LD, Martin TR. Cytokine balance in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164(10 Pt 1): 1896-1903.

Parsons PE, Matthay MA, Ware LB, Eisner MD; National Heart, Lung, Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network. Elevated plasma levels of soluble TNF receptors are associated with morbidity and mortality in patients with acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005; 288(3): L426-431.

Patel SV, Kidane B, Klingel M, Parry N. Risks associated with red blood cell transfusion in the trauma population, a meta-analysis. *Injury*. 2014; 45(10): 1522-1533.

Pelosi P, D'Onofrio D, Chiumello D, Paolo S, Chiara G, Capelozzi VL, Barbas CS, Chiaranda M, Gattinoni L. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. *Eur Respir J*. 2003; 42: 48s-56s.

Pouladi N, Bime C, Garcia JGN, Lussier YA. Complex genetics of pulmonary diseases: lessons from genome-wide association studies and next-generation sequencing. *Transl Res*. 2016; 168: 22-39.

Prabhakaran P, Ware LB, White KE, Cross MT, Matthay MA, Olman MA. Elevated levels of plasminogen activator inhibitor-1 in pulmonary edema fluid are associated with mortality in acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2003; 285(1): L20-L28.

Pugin J, Ricou B, Steinberg KP, Suter PM, Martin TR. Proinflammatory activity in bronchoalveolar lavage fluids from patients with ARDS, a prominent role for interleukin-1. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 153(6 Pt 1): 1850-1856.

Qing DY, Conegliano D, Shashaty MG, Seo J, Reilly JP, Worthen GS, Huh D, Meyer NJ, Mangalmurti NS. Red blood cells induce necroptosis of lung endothelial cells and increase susceptibility to lung inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 190(11): 1243-1254.

Rahman MA, Sundaram K, Mitra S, Gavrilin MA, Wewers MD. Receptor interacting protein-2 plays a critical role in human lung epithelial cells survival in response to Fas-induced cell-death. *PLoS One*. 2014; 9(3): e92731.

Raposeiras-Roubín S, Rodiño-Janeiro BK, Paradelo-Dobarro B, Grigorian-Shamagian L, García-Acuña JM, Aguiar-Souto P, Jacquet-Hervet M, Reino-Maceiras MV, González-Juanatey JR, Álvarez E. Fluorescent advanced glycation end products and their soluble receptor: the birth of new plasmatic biomarkers for risk stratification of acute coronary syndrome. *PLoS One*. 2013; 8(9): e74302.

Reilly JP, Anderson BJ, Mangalmurti NS, Nguyen TD, Holena DN, Wu Q, Nguyen ET, Reilly MP, Lanken PN, Christie JD, Meyer NJ, Shashaty MG. The ABO Histo-Blood Group and AKI in Critically Ill Patients with Trauma or Sepsis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 10(11): 1911-1920.

Reilly JP, Bellamy S, Shashaty MG, Gallop R, Meyer NJ, Lanken PN, Kaplan S, Holena DN, May AK, Ware LB, Christie JD: Heterogeneous phenotypes of acute respiratory distress syndrome after major trauma. *Ann Am Thorac Soc*. 2014b; 11(5): 728-736.

Reilly JP, Meyer NJ, Shashaty MGS, Feng R, Lanken PN, Gallop R, Kaplan S, Herlim M, Oz NL, Hiciano I, Campbell A, Holena DN, Reilly MP, Christie JD. ABO blood type A is associated with increased risk of ARDS in whites following both major trauma and severe sepsis. *Chest*. 2014a; 145(4): 753-761.

Rocco PR, Dos Santos C, Pelosi P. Lung parenchyma remodeling in acute respiratory distress syndrome. *Minerva Anesthesiol*. 2009; 75(12): 730-740.

Rocco PR, Pelosi P: Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: myth or reality? *Curr Opin Crit Care*. 2008; 14(1): 50-55.

Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, Stern EJ, Hudson LD: Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med*. 2005; 353(16): 1685-1693.

Ruf W, Riewald M. Tissue factor-dependent coagulation protease signaling in acute lung injury. *Crit Care Med*. 2003; 31(4 Suppl): S231-237.

Saharan S, Lodha R, Kabra SK: Management of acute lung injury/ARDS. *Indian J Pediatr*. 2010; 77(11): 1296-1302.

Sakr Y, Burgett U, Nacul FE, Reinhart K, Brunkhorst F. Lipopolysaccharide binding protein in a surgical intensive care unit: a marker of sepsis? *Crit Care Med*. 2008; 36(7): 2014-2022.

Sapru A, Calfee CS, Liu KD, Kangelaris K, Hansen H, Pawlikowska L, Ware LB, Alkhouli MF, Abbott J, Matthay MA; NHLBI ARDS Network. Plasma soluble thrombomodulin levels are associated with mortality in the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2015; 41(3): 470-478.

Seeley E, McAuley DF, Eisner M, Miletin M, Matthay MA, Kallet RH. Predictors of mortality in acute lung injury during the era of lung protective ventilation. *Thorax*. 2008; 63(11): 994-998.

Seeley EJ. Updates in the management of acute lung injury: a focus on the overlap between AKI and ARDS. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013; 20(1): 14-20.

Shaver CM, Bastarache JA. Clinical and biological heterogeneity in acute respiratory distress syndrome: direct versus indirect lung injury. *Clin Chest Med*. 2014; 35(4): 639-653.

Shibuya M. Differential roles of vascular endothelial growth factor receptor-1 and receptor-2 in angiogenesis. *J Biochem Mol Biol*. 2006; 39(5): 469-478.

Spadaro S, Park M, Turrini C, Tunstall T, Thwaites R, Mauri T, Ragazzi R, Ruggeri P, Hansel TT, Caramori G, Volta CA. Biomarkers for Acute Respiratory Distress syndrome and prospects for personalised medicine. *J Inflamm (Lond)*. 2019; 16: 1.

Stern JB, Fierobe L, Paugam C, Rolland C, Dehoux M, Petiet A, Dombret MC, Mantz J, Aubier M, Crestani B. Keratinocyte growth factor and hepatocyte growth factor in bronchoalveolar lavage fluid in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med*. 2000; 28(7): 2326-2333.

Stringer KA, McKay RT, Karnovsky A, Quémerais B, Lacy P. Metabolomics and Its Application to Acute Lung Diseases. *Front Immunol.* 2016; 7: 44.

Thickett DR, Armstrong L, Christie SJ, Millar AB. Vascular endothelial growth factor may contribute to increased vascular permeability in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164(9): 1601-1605.

Tseng CC, Fang WF, Leung SY, Chen HC, Chang YC, Wang CC, Chang HC, Lin MC. Impact of serum biomarkers and clinical factors on intensive care unit mortality and 6-month outcome in relatively healthy patients with severe pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Dis Markers.* 2014; 2014: 804654.

Tzu J, Marinkovich MP. Bridging structure with function: structural, regulatory, and developmental role of laminins. *Int J Biochem Cell Biol.* 2008; 40(2): 199-214.

Uchida T, Shirasawa M, Ware LB, Kojima K, Hata Y, Makita K, Mednick G, Matthay ZA, Matthay MA. Receptor for advanced glycation end-products is a marker of type I cell injury in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173(9): 1008-1015.

Umbrello M, Formenti P, Bolgiaghi L, Chiumello D. Current Concepts of ARDS: A Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 2016; 18(1): 64.

van der Heijden M, van Nieuw Amerongen GP, Koolwijk P, van Hinsbergh VW, Groeneveld AB. Angiopoietin-2, permeability oedema, occurrence and severity of ALI/ARDS in septic and non-septic critically ill patients. *Thorax.* 2008; 63(10): 903-909.

Verghese GM, McCormick-Shannon K, Mason RJ, Matthay MA. Hepatocyte growth factor and keratinocyte growth factor in the pulmonary edema fluid of patients with acute lung injury: biologic and clinical significance. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158(2): 386-394.

Villar J, Blanco J, Añón JM, Santos-Bouza A, Blanch L, Ambrós A, Gandía F, Carriedo D, Mosteiro F, Basaldúa S, Fernández RL, Kacmarek RM; ALIEN Network. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med.* 2011; 37(12): 1932-1941.

Villar J, Pérez-Méndez L, Espinosa E, Flores C, Blanco J, Muriel A, Basaldúa S, Muros M, Blanch L, Artigas A, Kacmarek RM; GRECIA and GEN-SEP Groups. Serum lipopolysaccharide binding protein levels predict severity of lung injury and mortality in patients with severe sepsis. *PLoS One.* 2009; 4(8): e6818.

Viswan A, Ghosh P, Gupta D, Azim A, Sinha N. Distinct Metabolic Endotype Mirroring Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Subphenotype and its Heterogeneous Biology. *Sci Rep.* 2019; 9: 2108.

Viswan A, Singh C, Rai RK, Azim A, Sinha N, Baronía AK. Metabolomics based predictive biomarker model of ARDS: A systemic measure of clinical hypoxemia. *PLoS One.* 2017; 12: e0187545.

Wada T, Jesmin S, Gando S, Yanagida Y, Mizugaki A, Sultana SN, Zaedi S, Yokota H. The role of angiogenic factors and their soluble receptors in acute lung injury (ALI)/ acute

respiratory distress syndrome (ARDS) associated with critical illness. *J Inflamm (Lond)*. 2013; 10(1): 6.

Wacharasint P, Nakada TA, Boyd JH, Russell JA, Walley KR. AA genotype of IL-8 -251A/T is associated with low PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> in critically ill patients and with increased IL-8 expression. *Respirology*. 2012; 17(8): 1253-1260.

Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B., Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323(11): 1061–1069.

Ware LB, Fang X, Matthay MA. Protein C and thrombomodulin in human acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2003; 285(3): L514–521.

Ware LB, Bastarache JA, Wang L. Coagulation and fibrinolysis in human acute lung injury--new therapeutic targets? *Keio J Med*. 2005; 54(3): 142-149.

Ware LB, Eisner MD, Thompson BT, Parsons PE, Matthay MA. Significance of von Willebrand factor in septic and nonseptic patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170(7): 766-772.

Ware LB, Matthay MA, Parsons PE, Thompson BT, Januzzi JL, Eisner MD; National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network. Pathogenetic and prognostic significance of altered coagulation and fibrinolysis in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2007; 35(8): 1821-1828.

Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000; 342(18): 1334-1349.

Winkler MS, Nierhaus A, Poppe A, Greiwe G, Gräler MH, Daum G. Sphingosine-1-Phosphate: A Potential Biomarker and Therapeutic Target for Endothelial Dysfunction and Sepsis? *Shock*. 2017; 47(6): 666-672.

Wygrecka M, Jablonska E, Guenther A, Preissner KT, Markart P. Current view on alveolar coagulation and fibrinolysis in acute inflammatory and chronic interstitial lung diseases. *Thromb Haemost*. 2008; 99(3): 494-501.

Xu XF, Dai HP, Li YM, Xiao F, Wang C. Mass Spectrometry-based Proteomics in Acute Respiratory Distress Syndrome: A Powerful Modality for Pulmonary Precision Medicine. *Chin Med J (Engl)*. 2016; 129(19): 2357-2364.

Xu Z, Huang Y, Mao P, Zhang J, Li Y. Sepsis and ARDS: The Dark Side of Histones. *Mediators Inflamm*. 2015; 2015: 205054.

Xue M, Sun Z, Shao M, Yin J, Deng Z, Zhang J, Xing L, Yang X, Chen B, Dong Z, Han Y, Sun S, Wang Y, Yao C, Chu X, Tong C, Song Z. Diagnostic and prognostic utility of tissue factor for severe sepsis and sepsis-induced acute lung injury. *J Transl Med*. 2015; 13: 172.

Yang Y, Uhlig S. The role of sphingolipids in respiratory disease. *Ther Adv Respir Dis*. 2011; 5(5): 325-344.



Zhang H, Neuhöfer P, Song L, Rabe B, Lesina M, Kurkowski MU, Treiber M, Wartmann T, Regnér S, Thorlacius H, Saur D, Weirich G, Yoshimura A, Halangk W, Mizgerd JP, Schmid RM, Rose-John S, Algül H. IL-6 trans-signaling promotes pancreatitis-associated lung injury and lethality. *J Clin Invest.* 2013; 123(3): 1019-1031.

Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-Cell RNA Expression Profiling of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 202(5): 756-759.

Zhu Z, Liang L, Zhang R, Wei Y, Su L, Tejera P, Guo Y, Wang Z, Lu Q, Baccarelli AA, Zhu X, Bajwa EK, Taylor Thompson B, Shi GP, Christiani DC. Whole blood microRNA markers are associated with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med Exp.* 2017; 5(1): 38.

Zinter MS, Delucchi KL, Kong MY, Orwoll BE, Spicer AS, Lim MJ, Alkhouli MF, Ratiu AE, McKenzie AV, McQuillen PS, Dvorak CC, Calfee CS, Matthay MA, Sapru A. Early Plasma Matrix Metalloproteinase Profiles. A Novel Pathway in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 199(2): 181-189.