

9. Matuzawa Y. Adiponectin: identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease. *Atheroscler Suppl.* 2005;6(2):7–14.
10. McGarvey LP, John M, Anderson JA, Zvarich M, Wise RA. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax.* 2007;62(5):411–415.
11. Molenaar EA, Massaro JM, Jacques PF, et al. Association of lifestyle factors with abdominal subcutaneous and visceral adiposity: the Framingham Heart Study. *Diabetes Care.* 2009;32(3):505–510.
12. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(9):972–977.
13. Steuten LM, Creutzberg EC, Vrijhoef HJ, Wouters EF. COPD as a multicomponent disease: inventory of dyspnoea, underweight, obesity and fat free mass depletion in primary care. *Prim Care Respir J.* 2006;15(2):84–91.
14. Yudkin JS. Adipose tissue, insulin action vascular disease: inflammatory signals. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27(Suppl 3):S25–S28.

УДК 612.216.2:616-053.32

doi: 10.18101/978–5–9793–0814–2–204–207

### **Вентилятор-индуцированное повреждение легких у новорожденных детей. Пути снижения**

© **Миткинов Олег Эдуардович**

кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой последипломного образования Бурятского государственного университета, г. Улан-Удэ

E-mail: [moe.68@mail.ru](mailto:moe.68@mail.ru)

© **Хитрихеев Владимир Евгеньевич**

доктор медицинских наук, профессор, директор медицинского института Бурятского государственного университета, г. Улан-Удэ

E-mail: [khitrikheev-ve@yandex.ru](mailto:khitrikheev-ve@yandex.ru)

В данном обзоре представлены современные тенденции протективной вентиляции у новорожденных детей. Рассмотрены варианты вентилятор-индуцированного повреждения легких, среди которых наиболее частым является волюмотравма. Сохраняется актуальность экспериментальных и клинических исследований биологической травмы легких, концепция которой есть описание биохимических процессов высвобождения воспалительных медиаторов вследствие механической вентиляции. Наблюдается связь между вентилятор-индуцированным повреждением легких и развитием бронхолегочной дисплазии. У глубоко недоношенных детей в настоящее время имеет место “новая” форма бронхолегочной дисплазии – паренхиматозное легочное заболевание, характеризующееся нарушением роста и развития альвеол и сосудов малого круга кровообращения. Ряд авторов считает, что применение неинвазивных методов стартовой вентиляции у недоношенных новорожденных является профилактической мерой по снижению риска развития бронхолегочной дисплазии. Современная протективная искусственная вентиляция легких предусматривает два основных направления снижения вентилятор-индуцированного повреждения легких: уменьшение дыхательного объема ( $V_t$ ) и принцип допустимой (пермиссивной) гиперкапнии. Применение методики пермиссивной гиперкапнии и режимов с целевым объемом позволяет снизить вероятность вентилятор-индуцированного повреждения легких у новорожденных детей. Несмотря на ограничение показаний к искусственной вентиляции легких в современной неонатологии и широкому применению неинвазивной вентиляции, для пациентов, действительно нуждающихся в ИВЛ, применение режимов с целевым объемом дает лучшие шансы на уменьшение осложнений вентиляции.

**Ключевые слова:** бронхолегочная дисплазия, протективная вентиляция, пермиссивная гиперкапния, режимы с целевым объемом.

### **Ventilator-induced lung injury in newborn infants. Ways to reduce**

**Oleg E. Mitkinov**

PhD in Medicine, Buryat State University, Department of Continuing Education

**Vladimir E. Khitrikheev**

MD, Buryat State University, Medical Institute

This review presents the current trends protective ventilation in newborn infants. Volumotrauma – the most common variant of ventilator-induced lung injury. The modern research is devoted to the study of biotrauma, which is the release of inflammatory mediators in response to mechanical ventilation. There is a correlation between the ventilator-induced lung injury and the development of chronic lung diseases in infants. Now we have the “new” form of bronchopulmonary dysplasia – parenchymal lung disease characterized by impaired growth and development of the alveoli and blood vessels of the pulmonary circulation. Some authors believe that the use of noninvasive ventilation as a starting method of respiratory support reduce the risk of bronchopulmonary dysplasia. The modern protective ventilation involves two main principles to reduce ventilator-induced lung injury: a decrease in tidal volume ( $V_t$ ) and the principle of permissive hypercapnia. Application of the method of permissive hypercapnia and modes of the target volume can reduce the likelihood of ventilator-induced lung injury in newborn infants. Despite

the limitation of the indications for mechanical ventilation in modern neonatology and widespread use of noninvasive ventilation for patients who really need mechanical ventilation, the use of modes with the target volume provides the best chance to reduce the complications of ventilation.

**Keywords:** bronchopulmonary dysplasia, the protective ventilation, permissive hypercapnia, volume targeted ventilation.

В 1967 г., когда понятие респираторного дистресс-синдрома было окончательно сформулировано и стало общепринятым, в журнале “Lancet” появилась публикация D.G. Ashbaugh, в которой высказывалось предположение, что в ряде случаев респираторный дистресс-синдром (РДС) является манифестацией так называемого “респираторного легкого” [1]. Более углубленное изучение этого вопроса, привело к введению L.N. Tremblay (1997) соответствующей терминологии: вентилятор-индуцированное повреждение легких (VILI) – повреждение легких, вызванное проведением искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у экспериментальных животных [2]. Современные представления о разновидностях, этиологии и патогенезе VILI сложились на основании данных, полученных более чем в сотне экспериментальных исследований, выполненных за последующие годы. Но еще в 1993 г. J. Parker, L. Hernandez и K. Peevy предложили классификацию повреждения легких, обусловленную ИВЛ, включающую: волюмотравму, баротравму, ателектотравму, биотравму и токсичность кислорода [3].

Протективная искусственная вентиляция легких предусматривает два основных направления снижения вентилятор-индуцированного повреждения легких: уменьшение дыхательного объема ( $V_t$ ) и принцип допустимой (пермиссивной) гиперкапнии.

В публикациях, посвященных проблемам VILI с начала 90-х годов и до настоящего времени практически все авторы единодушны в том, что следует ограничивать дыхательный объем и давление на вдохе из-за угрозы развития волюмотравмы. Наиболее распространенным вариантом реализации данного принципа при вентиляции у недоношенных новорожденных является применение ИВЛ с управлением по давлению (PCV) с обязательным мониторингом дыхательного объема и ограничением его до 4–6 мл/кг. Также общепринятым считается, что наличие точки верхнего респираторного колена (UIP, Upper inflection point) на кривой давление/объем при вентиляции увеличивает риск легочного повреждения [4].

Применение низких объемов у взрослых пациентов в сравнении с традиционной методикой  $V_t$  (10–15 мл/кг) показало снижение смертности и частоты развития баротравмы [5]. В большинстве современных работ рекомендованным значением  $V_t$  для младенцев менее 1000 г является 4–6 мл/кг, а для детей более 1000 г – 5–8 мл/кг соответственно [4,6,7].

Другим рекомендованным методом протективной вентиляции является концепция “открытого легкого”. Наиболее изучено в этом плане применение давления в конце выдоха (Реер) не ниже точки нижнего респираторного колена (LIP, low inflection point) на кривой давление/объем. Собственно, концепция “открытого легкого” была предложена в 1992 г. (Lachmann B.) в статье “Open up the lung, keep the lung open” [8]. Суть концепции заключалась в поддержании Реер на уровне LIP + 2 см. Позже данная практика была одобрена на Евро-Американской согласительной конференции и нашла широкое применение, что привело к снижению летальности на 22% у взрослых пациентов с РДС.

В неонатологии единственным практическим аспектом, эффективность которого считается доказанной, является использование данного метода в качестве так называемого “легочного рекруитмента” при оказании первичной реанимационной помощи в родильном зале, в том числе при проведении неинвазивной вентиляции.

На сегодняшний день определение оптимального безопасного, и в то же время эффективного уровня Реер, требует проведения всестороннего анализа графического мониторинга легочной механики, гемодинамических показателей, параметров газового состава крови и компьютерной томографии, как обязательного дополнения к рутинной рентгенографии. Однако, по мнению M. Keszler (2013): “Поскольку мы редко вентилируем младенцев со здоровыми легкими, то Реер < 5 см вод. ст. Должно быть скорее исключением, чем правилом” [9].

Пермиссивной (или допустимой) гиперкапнией называется намеренное ограничение респираторной поддержки, позволяющее парциальному давлению углекислого газа превысить нормальный уровень выше 50 мм рт. ст. Долгое время пользу протективной вентиляции в неонатальной практике связывали не с гиперкапнией, а с профилактикой гипоксии, которая хорошо известна своими фатальными последствиями у недоношенных детей (хронические заболевания легких, неврологические осложнения).

В 2002 году Kregenow D.A. и Swenson E.R. суммировали легочные эффекты гиперкапнии: дилатация дыхательных путей, увеличение коллатеральной вентиляции, усиление секреции сурфактанта, увеличение растяжимости [10]. При этом, согласно авторам, респираторный ацидоз является легоч-

ным вазоконстриктором, а гиперкапния без ацидоза вазодилататором. В обзоре Cochrane 2007 г. Проведен анализ исследований, посвященных влиянию методики перmissive гиперкапнии на неонатальные исходы у 269 новорожденных [11]. Не выявлено статистически значимого снижения летальности или частоты БЛД в 36 недель постконцептуального возраста, формирования перивентрикулярной лейкомаляции и внутрижелудочковых кровоизлияний тяжелой степени. Ряд более поздних исследований показали, что умеренная гиперкапния может улучшить тканевую перфузию и оксигенацию, а также положительно влиять на неврологические исходы [12]. Однако терапевтический диапазон уровней  $\text{PaCO}_2$ , которые являются одновременно безопасными и эффективным для конкретных групп новорожденных, до сих пор не определен. В то же время по данным T.S Mu (2011) 97% практикующих неонатологов США используют permissive гиперкапнию [13]. Большинство из них принимают за целевой уровень  $\text{PaCO}_2$  45–55 мм рт. ст. в первый день жизни и 55–65 мм рт. ст. в последующем.

Широкое применение принципа permissive гиперкапнии в неонатологии подтверждает исследование A.H. van Kaam (2013), проведенное в 173 стационарах Европы [14]. Согласно данному исследованию гипокапния с уровнем  $\text{PCO}_2$  менее 30 мм рт. ст. является редкой находкой при вентиляции новорожденных (4%), гораздо чаще встречалась гиперкапния с уровнем  $\text{PCO}_2$  более 52 мм рт. ст. (31%); средними значениями  $\text{PCO}_2$  являлись 49 мм рт. ст. у недоношенных детей и 43 мм рт. ст. у доношенных младенцев. Также отмечены более низкие значения  $\text{PCO}_2$  при вентиляции в режиме с управлением по давлению в сравнении с использованием режимов вентиляции с целевым объемом.

Протективная вентиляция с целевым объемом (VTV) начала применяться с конца 80-х начала 90-х годов с появлением дыхательной аппаратуры с режимами ИВЛ двойного контроля. Однако, публикаций по применению этих режимов мало. Суть всех режимов VTV в том, что вентилятор приспосабливается к динамическим изменениям легочной механики пациента и обеспечивает доставку целевого объема с наименьшими значениями  $\text{Pip}$ . Современная аппаратура с режимами VTV обеспечивает постоянный контроль легочной механики с выводом всех показателей на дисплей монитора и компенсирует утечку между интубационной трубкой и трахеей.

Keszler M. (2009) подчеркивает важность применения VTV в первые сутки жизни, когда изменения растяжимости легких (особенно после введения сурфактанта) происходят наиболее быстро, и ручная подстройка параметров вентиляции может не поспевать за этой динамикой, приводя к развитию нежелательной гипервентиляции и волюмотравме [15]. Он же обращает внимание клиницистов на то, что не все заявленные режимы VTV эффективны при значительной утечке воздуха между интубационной трубкой и трахеей, что опасно развитием гиповентиляции.

В мета-анализ Cochrane Neonatal Group 2011 г. Вошли двадцать рандомизированных клинических исследований, сравнивающих вентиляцию с двойным контролем с традиционной ИВЛ с управлением по давлению [16]. Согласно данным мета-анализа установлено, что применение гибридных режимов приводит к: снижению частоты и тяжести перивентрикулярных геморрагических поражений головного мозга (11 исследований); снижению частоты бронхолегочной дисплазии (8 исследований); снижению частоты развития пневмоторакса (17 исследований); снижению летальности в неонатальный период (8 исследований); а также уменьшению продолжительности вентиляции и снижению вероятности развития гипокапнии.

Mulder E. в ретроспективном когортном исследовании у новорожденных с гестационным возрастом менее 30 недель отмечает снижение частоты БЛД с 47% в 1996 г. До 37% в 2009 г., и связывает это с применением VTV режимов, в то время как внедрение методов неинвазивной вентиляции в когорте детей 2004 г. Не привело к снижению частоты БЛД (55%) [17].

На сегодняшний день клиническое внедрение режимов с двойным контролем является логичным эволюционным шагом в проблеме вентиляции новорожденных детей. Трудности перед клиницистами возникают в связи с большим разнообразием режимов VTV, предлагаемых производителями респираторной аппаратуры. Существует несколько вариантов двойного управления: в течение одного вдоха (Dual control within a breath), при этом аппарат выполняет коррекцию параметров ИВЛ во время вдоха с использованием принципа управления Autosetpoint (коммерческие названия режимов – VAPS, Pressure augmentation); с коррекцией параметров ИВЛ от вдоха к выдоху (Dual control breath-to-breath), при этом аппарат анализирует состоявшийся вдох и выполняет коррекцию параметров ИВЛ между вдохами, используя принцип Adaptive control (основные режимы – PRVC, VTPC, Adaptive pressure ventilation, Volume control+, AutoFlow, Volume support, Volume Guarantee); с использованием принципа Optimal Control, при котором аппарат анализирует респираторную механику пациента и вносит поправки в параметры вентиляции между вдохами, коммерческое название режима Adaptive Support.

Согласно С. Klingenberg (2011) наиболее часто используемым режимом с двойным контролем в неонатологии является Volume guaranty, позволяющий минимизировать колебания величины поставляемого объема и снизить риск волюмотравмы и гипокпапии с одной стороны, и риск ателектотравмы и гиперкапапии с другой [18]. В ряде исследований отмечено, что использование режима Volume guaranty позволяет снизить риск развития бронхолегочной дисплазии. В частности D. Jain и E. Bancalari (2014) относят вентиляцию с целевым объемом к методам зарекомендовавшим себя в клинических испытаниях в плане снижения частоты формирования БЛД [19].

В 2014 г. Опубликован мета-анализ, включивший 18 рандомизированных исследований сравнения режимов VTV и PCV, проведенных в 1979–2013 годах [20]. Применение гибридных режимов привело к сокращению заболеваемости бронхолегочной дисплазией (OR 0,61; 95%ДИ 0,46–0,82), и продолжительности искусственной вентиляции легких в среднем на 2 суток. Статистически значимо снизилась частота внутрижелудочковых кровоизлияний III–IV степени (OR 0,65; 95%ДИ 0,42–0,99); перивентрикулярной лейкомаляции (OR 0,33; 95%ДИ 0,15–0,72); пневмоторакса (OR 0,52; 95%ДИ 0,29–0,93); неэффективной вентиляции (RR 0,64; 95%ДИ 0,43–0,94); эпизодов гипокпапии (OR 0,56; 95%ДИ 0,33–0,96); а также уменьшилась длительность оксигенотерапии на 1,68 суток. Не получено доказательств в пользу того, что применение VTV режимов снижает летальность.

Таким образом, несмотря на наметившуюся тенденцию в неонатологии к ограничению показаний к ИВЛ и более широкому применению неинвазивной вентиляции, для пациентов, действительно нуждающихся в ИВЛ, применение VTV режимов дает лучшие шансы на уменьшение осложнений вентиляции.

#### *Литература*

1. Ashbaugh D.G., Bigelow D.B., Petty T.L., Levine B.E. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967; 2(7511): 319-323.
2. Tremblay L., Valenza S., Ribeiro P. Injurious 207lympiad207207 strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. *Journal of Clinical Investigations*. 1997; 99: 944-952.
3. Parker J.C., Hernandez L.A., Peevy K.J. Mechanisms of ventilator-induced lung injury. *Critical Care Medicine*. 1993; 21: 131-143.
4. Goldsmith J.P., Karotkin E.H. *Assisted Ventilation of the Neonate*. 5<sup>th</sup> Edition. London: Saunders; 2010.
5. Burns K.E.A., Adhikari N.K.J., Slutsky A.S. Pressure and volume limited ventilation for the 207lympiad207207 management of patients with acute lung injury: A systematic review and meta-analysis. *Public Library of Science*. 2011; 6(1): 14–23.
6. Donn S.M., Sinha S.K. *Manual of neonatal respiratory care*. New York: Springer US; 2012.
7. Morley C.J. Volume-limited and volume-targeted ventilation. *Clinics in perinatology*. 2012; 39(3): 513-523.
8. Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Medicine*. 1992; 18(6): 319–321.
9. Keszler M. Update on mechanical 207lympiad207207 strategies. *Neo Reviews*. 2013; 14(5): 237-251.
10. Kregenow D.A., Swenson E.R. The lung and carbon dioxide: implications for permissive and therapeutic hypercapnia. *Europe Respiratory Journal*. 2002; 20: 6-11.
11. Woodgate P.G., Davies M.W. Permissive hypercapnia for the prevention of morbidity and mortality in mechanically ventilated newborn infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007; 4: Art. CD002061.
12. Poorsattar Bejeh Mir K., Poorsattar Bejeh Mir A. Permissive hypoxemia and permissive hypercapnia in neonates: a review. *Razi Journal of Medical Sciences*. 2012; 19(100): 44-53.
13. Mu T.S. Permissive hypercapnia practices among neonatologists in the United States: Results of a national survey. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*. 2011; 4(2): 111-117.
14. Van Kaam A.H., De Jaegere A.P., Rimensberger P.C. Incidence of hypo- and hypercapnia in a cross-sectional European cohort of ventilated newborn infants. *Archives of Disease in Childhood – Fetal and Neonatal Edition*. 2013; 98(4): 323–326.
15. Keszler M. INSURE, Infant Flow, Positive Pressure and Volume Guarantee—Tell us what is best: Selection of respiratory support modalities in the NICU. *Early human development*. 2009; 85(10): 53-56.
16. Wheeler K.I. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology*. 2011; 100(3): 219-227.
17. Mulder E.E.M., Lopriore E., Rijken M. Changes in respiratory support of preterm infants in the last decade: are we improving? *Neonatology*. 2012; 101(4): 247–253.
18. Klingenberg C., Wheeler K.I., Davis P.G., Morley C.G. A practical guide to neonatal volume guarantee ventilation. *Journal of Perinatology*. 2011; 31(9): 575-585.
19. Jain D., Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia: Clinical perspective. *Clinical and Molecular Teratology*. 2014; 100(3): 134–144.
20. Peng W.S., Zhu H., Shi H. Volume-targeted ventilation is more suitable than pressure-limited ventilation for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2014; 99(2): 158-165.