



Філик О.В., Підгірний Я.М.

## ДІАФРАГМ-ПРОТЕКТИВНА ШТУЧНА ВЕНТИЛЯЦІЯ ЛЕГЕНЬ У ДІТЕЙ

*Кафедра анестезіології та інтенсивної терапії*

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

**Резюме. Вступ.** Штучна вентиляція легень може призводити до ушкодження діафрагми.

Метою роботи було вивчити показники товщини діафрагми і фракції стоншення діафрагми та порівняти результати лікування серед пацієнтів у групі застосування легенево-протективної стратегії ШВЛ, та у групі поєднання легенево-протективної та діафрагм-протективної стратегії ШВЛ.

**Матеріали та методи дослідження.** Проведене проспективне рандомізоване неінтервенційне контрольоване одноцентрове дослідження серед пацієнтів віком від 1 міс до 18 років. До аналізу даних включено 31 пацієнта з контрольної групи (легенево-протективної стратегії ШВЛ) та 27 пацієнтів з досліджуваної групи (легенево-протективної та діафрагм-протективної стратегії ШВЛ). Первинною кінцевою точкою оцінювання був рівень 28-денної летальності. Вторинними кінцевими точками оцінювання були тривалість відлучення від ШВЛ та частота ускладнень (потреба в реінтубації, трахеостомії), динаміка зміни фракції стоншення діафрагми впродовж дослідження.

**Результати та обговорення.** В контрольній групі пацієнтів для правого купола діафрагми відмічалася тенденція до зниження фракції його стоншення з 31,1% до 28,6% на етапах дослідження d1 - d3, тоді як в досліджуваній групі він поступово зростав з 25% до 32,65%. Показник фракції стоншення лівого купола діафрагми в контрольній групі пацієнтів на етапі d1 становив 22,5 [16,7; 35]; на етапі d3 зростав до 24,55 [10,8; 53,33], а на етапі d5 - до 39,3 [24,73; 52,98]. Серед пацієнтів досліджуваної групи він становив 19 [11; 41,45] на етапі дослідження d1 ( $p=0,311$  для контрольної та досліджуваної груп пацієнтів); зростав до 27,3 [14,3; 38,7] ( $p=0,329$ ) на етапі d3; та перевищував рекомендовані діафрагм-протективною стратегією значення на етапі d5 і становив 64 [36; 78,9] ( $p=0,049$ ), що можна трактувати як маркер надмірного навантаження діафрагми. Тривалість відлучення від ШВЛ у пацієнтів контрольної групи становила 8 днів [4 дні; 19,5 днів], для пацієнтів досліджуваної групи - 9 днів [5,5 днів; 19,75 днів], ( $p=0,77$ ).

**Висновок.** Рівень 28-денної летальності серед пацієнтів контрольної групи був вищим порівняно з досліджуваною групою - 9,7%, та 3,7% відповідно ( $p=0,29$ ). Частота ускладнень серед пацієнтів контрольної групи була нижчою, порівняно з досліджуваною групою - 7,1% та 26,9%, відповідно ( $p=0,06$ ). Не виявлено достовірних відмінностей у тривалості ШВЛ серед пацієнтів обох груп.

**Реєстрація клінічного дослідження:** ISRCTN registry. Identifier: ISRCTN84734652.

**Ключові слова:** діафрагм-протективна штучна вентиляція легень, діти.

**ВСТУП.** Штучна вентиляція легень (ШВЛ) може мати потенційно ушкоджувальний вплив на паренхіму легень [1]. Розпізнавання цього ушкодження як вентилятор-індукованого призвело до розвитку легенево-протективної стратегії ШВЛ [2]. Нещодавно стало відомо, що ШВЛ може призводити до ушкодження діафрагми [3]. Механізми

цього ушкодження є різноманітними, їх можна об'єднати терміном "міотравма", що призводить до порушення функції діафрагми (вентилятор-індуковані діафрагмальні дисфункції «ventilator-induced diaphragm dysfunction – VIDD») [4].

Робочою була гіпотеза, що врахування показників функції діафрагми під час проведення ШВЛ

не змінить тривалість відлучення від ШВЛ та кількість невдалих спроб відлучення від ШВЛ.

МЕТОЮ роботи було вивчити показники товщини діафрагми та фракції стоншення діафрагми у дітей, що перебувають на ШВЛ та порівняти результати лікування серед пацієнтів у групі застосування легенево-протективної стратегії ШВЛ та у групі поєднання легенево-протективної та діафрагм-протективної стратегії ШВЛ.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ. З травня 2018 по грудень 2019 року (1,5 року) нами проведено проспективне рандомізоване неінтервенційне контрольоване одноцентрове дослідження на клінічній базі кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (відділення анестезіології з ліжками інтенсивної терапії КНП Львівської обласної дитячої клінічної лікарні "ОХМАТДИТ") серед пацієнтів віком від 1 міс до 18 років. Протокол висновку біоетичної комісії Львівського на-

ціонального медичного університету імені Данила Галицького №1 від 30.01.2018 року.

Включення пацієнтів у дослідження (рис 1.) відбувалося наступним чином: впродовж часу дослідження у відділення було прийнято 69 пацієнтів з гострою дихальною недостатністю, що потребували проведення інвазивної конвекційної штучної вентиляції легень (ШВЛ). У 1 пацієнта проведення УЗД обстеження діафрагми було неможливо через погану візуалізацію, цей пацієнт не був включеним в аналіз даних. Пацієнти були розділені на дві групи випадковим чином з допомогою програми random.org. До I групи пацієнтів (контрольної) увійшло 33 пацієнти, при проведенні ШВЛ у яких дотримувалися легенево-протективної стратегії. До II групи (досліджуваної) увійшло 35 пацієнтів у яких додатково до легенево-протективної стратегії застосовували діафрагм-протективну стратегію ШВЛ. Після рандомізації з контрольної групи пацієнтів до аналізу даних не було включено 2

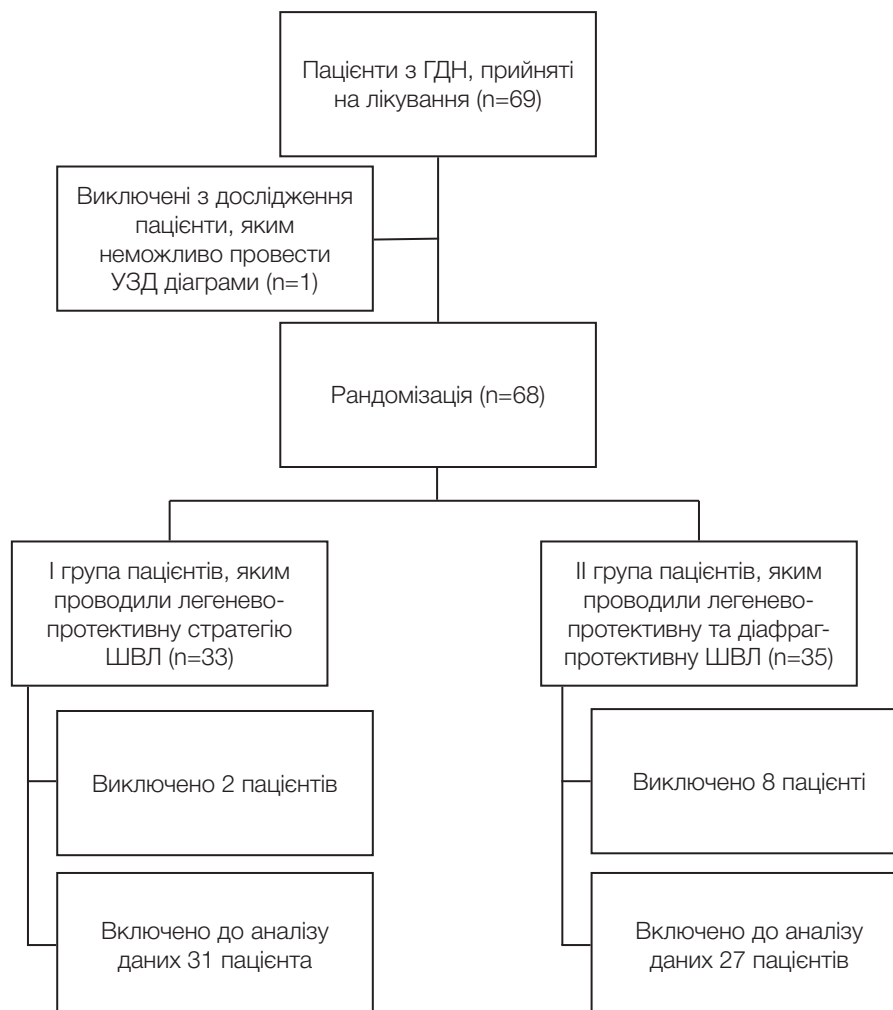


Рис. 1. Схема надходження пацієнтів у дослідження та їх рух впродовж дослідження.

пацієнтів через неможливість відстеження в динаміці зміни товщини діафрагми (неможливо було візуалізувати лівий та/або і правий купол діафрагми під час наступних обстежень), з досліджуваної групи до аналізу даних не було включено 8 пацієнтів через потребу застосовувати у них міорелаксанти для досягнення оптимальної оксигенації та синхронізації з апаратом ШВЛ. Таким чином, до аналізу даних було включено 31 пацієнта з контрольної групи та 27 пацієнтів з досліджуваної групи. Первинною кінцевою точкою оцінювання був рівень 28-денної летальності. Вторинними кінцевими точками оцінювання були тривалість відлучення від ШВЛ та частота ускладнень (потреба в реінтубації, трахеостомії), динаміка зміни фракції стоншення діафрагми впродовж дослідження.

Для визначення показників функції діафрагми у пацієнтів, що потребували проведення ШВЛ, ми проводили ультразвукове обстеження діафрагми в В- та М-режимах конвексним датчиком через ультразвукове "вікно" печінки для правого купола діафрагми та через ультразвукове "вікно" селезінки для лівого її купола з визначенням товщини діафрагми на вдиху та на видиху а також амплітуди її рухів. Фракцію стоншення діафрагми ми розраховували як частку різниці товщини на вдиху і на видиху та товщини на видиху за нижченаведеною формулою.

$$DTf = \frac{DTi - DTe}{DTe} \times 100$$

де DTf – фракція стоншення діафрагми, %,  
DTi – товщина діафрагми на вдиху, мм,  
DTe – товщина діафрагми на видиху, мм.

Легенево-протективна стратегія ШВЛ полягала в обмеженні Tidal Volume (дихальний об'єм)  $\leq 6$  мл/кг маси тіла, P<sub>plat</sub> (тиску плато)  $\leq 28$  мм вод ст та delta pressure  $\leq 10$  см вод ст. Діафрагм-протективна стратегія ШВЛ полягала у підтримуванні спонтанної діафрагмальної активності у пацієнтів (відсутність міорелаксації при стабільній достатній оксигенації та добрій синхронізації дихання пацієнта з роботою апарату ШВЛ), підтримування фракції стоншення діафрагми за даними ультразвукового дослідження (УЗД) в межах 15-30% та амплітуди її рухів в межах 8-10 мм. Ми оцінювали зміни товщини діафрагми впродовж дослідження та розглядали відносне зниження цього показника як маркер атрофії діафрагми; оцінювали контрактильні властивості діафрагми за допомогою визначення фракції її стоншення та оцінювали динаміку впродовж дослідження і розглядали зниження даного показника менше 15% як маркер діафрагмальної слабкості та підвищення даного показника понад 30% як маркер високої роботи дихання та потенційно ушкоджуючий чинник для діафрагми.

Нами було розділено всіх пацієнтів на вікові групи: 1 група – діти віком 1 міс – 1 рік; 2 група – діти 1-3 роки; 3 група – діти 3-6 років; 4 група – діти 6 – 12 років; 5 група – діти 12-18 років.

Аналіз показників ми проводили на етапах дослідження d1 (1-ша доба), d3 (3-тя доба), d5 (5-та доба).

## РЕЗУЛЬТАТИ І ОБГОВОРЕННЯ

Поширеною серед пацієнтів відділень інтенсивної терапії (ВІТ) є проблема виснаження як скелетних так і дихальних м'язів, що призводить до труднощів з відлученням від ШВЛ. Тому дисфункція діафрагми повинна підозрюватися в пацієнтів з тривалим відлученням від ШВЛ або повторними епізодами дихальної недостатності після вдалого відлучення [5]. Також важливо визначати та попереджувати потенційні шляхи виникнення ушкодження діафрагми при ШВЛ у кожного з пацієнтів та проводити ШВЛ так, щоб забезпечувати легенево-протективну та діафрагм-протективну стратегії її проведення.

Відомо, що на виснаження м'язів у пацієнтів відділення інтенсивної терапії впливає багато факторів, включаючи сепсис, медикаменти та метаболічні порушення. Діафрагма виявляється особливо чутливою (порівняно з м'язами кінцівок) до шкідливих наслідків сепсису [5]. В дослідженнях продемонстровано, що на момент оцінювання пацієнтів щодо готовності до екстубації, у 63% пацієнтів була дисфункція діафрагми, 34% мали виснаження скелетних м'язів, 21% з них мали комбінацію обох факторів [6]. ШВЛ може спричинити ушкодження діафрагми (міотравму) через численні механізми, серед яких основним чинником міотравми діафрагми вважають порушення інспіраторних зусиль пацієнта. Підґрунтям для нового підходу у менеджменті вентиляції є той факт, що титрування вентиляції для досягнення оптимального рівня інспіраторних зусиль може допомогти зменшити діафрагмальну дисфункцію.

При аналізі отриманих нами даних встановлено, що серед пацієнтів (табл.1), було 16 хлопчиків та 11 дівчаток у контрольній групі та 21 хлопчик і 10 дівчаток в досліджуваній групі. Найпоширенішими захворюваннями, внаслідок яких розвивалася гостра дихальна недостатність серед пацієнтів обох груп були: пневмонія у 89,4% випадків (як основний діагноз її відмічали у 53,4 %, як ускладнення тяжкої бактерійної інфекції іншого генезу – у 36% ); стан після великих операцій на грудній клітці/черевній порожнині – у 5,2% випадків; вентиляційна дихальна недостатність (зумовлена порушенням проведення чи/і передачі нервових імпульсів до дихальних м'язів) – у 5,2% випадків.

Відповідно до рандомізації та розподілу пацієнтів на вікові групи, ми встановили (табл. 2),

Таблиця 1. Клінічна та демографічна характеристика пацієнтів, включених до аналізу даних.

Характеристика		Пацієнти контрольної групи (n=27)	Пацієнти досліджуваної групи (n=31)	% (100,0)
Стать	чол	16	21	63,8
	жін	11	10	36,2
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	Mean±SD			
	Range			
<b>Діагноз при надходженні на лікування</b>				
Пневмонія		31		53,4
Перитоніт та пневмонія		6		10,3
Остеомієліт та пневмонія		4		6,9
Медіастиніт та пневмонія		3		5,2
Діафрагмальна грижа, стан після операції та пневмонія		2		3,4
Гострий отит/менінгоенцефаліт та пневмонія		2		3,4
Вроджена вада серця та пневмонія		2		3,4
Бронхолегенева дисплазія та пневмонія		2		3,4
Після операції на органах грудної клітки/черевної порожнини		3		5,2
Вентиляційна дихальна недостатність (порушення передачі нервових імпульсів по нервах та в нейром'язовому синапсі)		3		5,2

Таблиця 2. Результати рандомізації пацієнтів різних вікових груп на досліджувану та контрольну групи.

Вікова група	Кількість пацієнтів	Контрольна група (легенево-протективна ШВЛ), кількість	Досліджувана група (легенево-протективна та діафрагм-протективна ШВЛ), кількість
1 група (1 міс – 1 рік)	25	11	14
2 група (1 рік – 3 роки)	11	5	6
3 група (3 – 6 років)	1	1	0
4 група (6 – 12 років)	15	8	7
5 група (12 – 18 років)	6	2	4
<b>Загальна кількість</b>	<b>58</b>	<b>27</b>	<b>31</b>

що в першій групі пацієнтів легенево-протективна стратегія ШВЛ проводилася у 11 пацієнтів з 25 (44%), легенево-протективна стратегія у поєднанні з діафрагм-протективною стратегією у 14 пацієнтів з 25 (56%).

В другій групі пацієнтів легенево-протективна стратегія ШВЛ проводилася у 5 пацієнтів з 11 (45,5%), легенево-протективна стратегія у поєднанні з діафрагм-протективною у 6 пацієнтів з 11 (54,5%). В третій групі пацієнтів був лише 1 пацієнт, якому проводилася легенево-протективна стратегія ШВЛ. В четвертій групі пацієнтів легенево-протективна стратегія проводилася у 8 пацієнтів з 15 (53,3%) а легенево-протективна у поєднанні з діафрагм-протективною стратегією – в 7 пацієнтів з 15, що склало 46,7% в структурі. В 5 групі пацієнтів легенево-протективна стратегія проводилася у 2 пацієнтів з 6 (33,3% в структурі цієї вікової групи), легенево-протективна у поєд-

нанні з діафрагм-протективною стратегією в 4 пацієнтів з 6 (66,7%).

Для моніторингу функції діафрагми при проведенні діафрагм-протективної вентиляції зручним методом є УЗД діафрагми (неінвазивно, можна використовувати приліжково, широко доступний метод). “Золотим стандартом” пролонгованого моніторингу є езофагеальна манометрія, що дозволяє вимірювати езофагеальний та трансдіафрагмальний тиск. Також існують електроміографія, що ґрунтується на визначенні електричної активності діафрагми (Edi) та неінвазивне вимірювання тиску оклюзії дихальних шляхів як міри визначення респіраторного драйву у пацієнтів на ШВЛ. Варто пам'ятати, що незалежно від технології потрібно уважно інтерпретувати отримані результати та балансувати можливу користь і шкоду від спонтанного дихання щодо газообміну і гемодинаміки. Підтримування спонтанної діафрагмальної актив-

ності залучає задньо-базальні відділи діафрагми та покращує газообмін у відділах легень, що розташовані нижче. При відсутності скорочень діафрагми інтраабдомінальний тиск зміщує діафрагму краніально та перерозподіляє дихальну суміш до погано перфузованих відділів легень. Генерація позитивного інтраабдомінального та негативного внутрішньоплеврального тисків при скороченні діафрагми покращує венозне повернення крові до серця (переднавантаження) та серцевий викид. Проте м'язи (в т.ч. і діафрагма) при роботі споживають кисень, тому у пацієнтів нестабільних гемодинамічно це може призводити до персистуючої гіпоксемії. Тому потрібно уникати тригерингу та циклінгу, які як ушкоджують діафрагму так і призводять до зростання потреби організму в кисні.

Важливо досягати балансу між захистом діафрагми та захистом легень. Легенево-протективна стратегія повинна залишатися первинно пріоритетною. Діафрагм-протективна ШВЛ також має бути легенево-протективною стратегією, особливо у пацієнтів з рестриктивною дихальною недостатністю.

В нашому дослідженні для аналізу показників фракції стоншення діафрагми пацієнтів всіх вікових груп було об'єднано в контрольну групу (легенево-протективна ШВЛ) (n=27; 46,6% в структурі всіх, включених до аналізу даних, пацієнтів) та досліджувану групу (n=31; 53,4% відповідно).

Ми проаналізували показники фракції стоншення правого купола діафрагми та встановили, що в контрольній групі пацієнтів на етапі дослідження d1 вона становила 31,1% [14,23%; 43,45%], на етапі дослідження d<sub>3</sub> – 28,6 [22,2; 60,7], на етапі дослідження d<sub>5</sub> – 38,1 [26,95; 95,4]. В досліджуваній групі пацієнтів на етапі дослідження d1 фракція стоншення діафрагми становила 25 [21,4; 37,88] (p=0,335 для контрольної та досліджуваної груп); на етапі дослідження d<sub>3</sub> – 32,65 [21,25; 65,3]

(p=0,357); на етапі дослідження d<sub>5</sub> – 38,1 [17,85; 47] (p=0,152).

Як експериментальні, так і клінічні дані інших дослідників також переконливо показують, що механічна вентиляція сама по собі призводить до виражених і гострих структурних змін у діафрагмі, що призводить до гострої м'язової слабкості та невіддалого відлучення. Ці шкідливі зміни діафрагми виявляються через 2–3 дні після початку механічної вентиляції легень, а ступінь травми діафрагми корелює з тривалістю ШВЛ [7]. Нами ж встановлено, що для правого купола діафрагми мала місце тенденція до зниження фракції стоншення діафрагми в проміжку часу з етапу дослідження d<sub>1</sub> до d<sub>3</sub> з 31,1% до 28,6 % в групі легенево-протективної ШВЛ та поступового зростання цього показника з 25% на етапі d<sub>1</sub> до 32,65% на етапі дослідження d<sub>3</sub> в групі пацієнтів де проводилася діафрагм-протективна стратегія ШВЛ на додачу до легенево-протективної (табл.2). Дані, отримані в нашому дослідженні можна пояснити відсутністю належної роботи діафрагми внаслідок застосування міорелаксантів у пацієнтів контрольної групи. Аналогічно і Levine S. із співавторами [8] відмічають, що найбільш важливим механізмом чому при ШВЛ розвивається дисфункція діафрагми є атрофія “відсутності роботи” через пригнічення інспіраторних зусиль. А Martin A.D. з колегами [9] в своєму дослідженні підтверджують, що відсутність активності діафрагми індукує протеолізис та веде до міофібрилярної атрофії; мітохондріальна дисфункція призводить до контрактильних порушень. Дослідники наголошують, що частота виникнення даної проблеми та її тяжкість корелюють з тривалістю пригнічення функції діафрагми під час ШВЛ. Навіть невисокий рівень м'язової активності буде достатнім щоб попередити мітохондріальну дисфункцію [9].

Таблиця 3. Показники функції діафрагми у пацієнтів контрольної та досліджуваної груп.

Показник	Етап дослідження	Контрольна група (легенево-протективна стратегія ШВЛ), медіана [IQR] або кількість (%)	Досліджувана група (легенево-протективна + діафрагм-протективна стратегія ШВЛ)	P
Фракція стоншення правого купола діафрагми	d <sub>1</sub>	31,1 [14,23; 43,45]	25 [21,4; 37,88]	0,335
	d <sub>3</sub>	28,6 [22,2; 60,7]	32,65 [21,25; 65,3]	0,357
	d <sub>5</sub>	38,1 [26,95; 95,4]	38,1 [17,85; 47]	0,152
Фракція стоншення лівого купола діафрагми	d <sub>1</sub>	22,5 [16,7; 35]	19 [11; 41,45]	0,311
	d <sub>3</sub>	24,55 [10,8; 53,33]	27,3 [14,3; 38,7]	0,329
	d <sub>5</sub>	39,3 [24,73; 52,98]	64 [36; 78,9]	0,049
Пацієнти з відсутнім скороченням діафрагми, правий купол (%) / лівий купол (%)	d <sub>1</sub>	9 (33,3%) / 11 (42,3%)	5 (16,7%) / 2 (6,7%)	0,09 / <0,01
	d <sub>3</sub>	1 (8,3%) / 2 (16,7%)	2 (11,1%) / 1 (5,6%)	0,404 / 0,163
	d <sub>5</sub>	1 (14,3%) / 1 (14,3%)	1 (7,1%) / 2 (14,3%)	0,320 / 0,471
	d <sub>7</sub>	0 / 2 (100%)	0 / 4 (44,4%)	- / 0,017



При аналізі фракції стоншення лівого купола діафрагми встановлено, що в контрольній групі пацієнтів він становив 22,5 [16,7; 35] на етапі дослідження  $d_1$ ; 24,55 [10,8; 53,33] на етапі дослідження  $d_3$ , та 39,3 [24,73; 52,98] на етапі дослідження  $d_5$ . Серед пацієнтів досліджуваної групи показники фракції стоншення лівого купола діафрагми становили 19 [11; 41,45] на етапі дослідження  $d_1$  ( $p=0,311$  для контрольної та досліджуваної груп пацієнтів); 27,3 [14,3; 38,7] ( $p=0,329$ ) на етапі дослідження  $d_3$ ; 64 [36; 78,9] ( $p=0,049$ ) на етапі дослідження  $d_5$ .

Окрім того, ми звернули увагу на кількість пацієнтів в обох групах, в яких діафрагма не скорочувалася та проаналізували цей показник і встановили, що на етапі дослідження  $d_1$  для правого/лівого купола діафрагми цей показник в контрольній групі становив 9 (33,3%)/11 (42,3%) а в досліджуваній групі 5 (16,7%)/2 (6,7%) ( $p=0,09$  для правого купола діафрагми пацієнтів обох груп та  $p=0,01$  для лівого купола діафрагми). На етапі дослідження  $d_3$  діафрагма не скорочувалася у 1 (8,3%)/2 (16,7%) пацієнтів контрольної групи та 2 (11,1%)/1 (5,6%) пацієнтів досліджуваної групи ( $p=0,404$  для правого купола діафрагми та  $p=0,163$  для лівого купола діафрагми). На етапі дослідження  $d_5$  не було спонтанної м'язової активності діафрагми у 1 (14,3%)/1 (14,3%) пацієнта контрольної групи та 1 (7,1%)/2 (14,3%) пацієнта досліджуваної групи,  $p=0,32$  для правого купола діафрагми та  $p=0,471$  для лівого купола діафрагми. На етапі дослідження  $d_7$  у контрольній та досліджуваній групі не було пацієнтів з відсутністю скорочення правого купола діафрагми, а для лівого купола ця проблема реєструвалася в 2 (100%) та 4 (44,4%) пацієнтів відповідно ( $p=0,017$ ).

Ще одним механізмом ушкодження діафрагми варто вважати міотравму внаслідок недостатньої підтримки (концентричне навантаження, індуковане травмою). В нашому дослідженні скорочення від надмірного навантаження верифікувалося серед пацієнтів досліджуваної групи на етапі дослідження  $d_5$ , коли фракція стоншення лівого купола діафрагми становила 64% (табл. 2). Таке ізотонічне/концентричне навантаження призводить до гострої травми діафрагми, запалення і слабкості, відмічають Orozco-Levi M. з колегами [10] та описують цей механізм для пацієнтів з тяжким обструктивним захворюванням легень. Такий же висновок щодо критично хворих дітей з обструктивними захворюваннями отримано нами у 2016 році [19]. Критично хворі пацієнти мають особливо високий ризик пошкодження навантаженням, оскільки системне запалення робить мембрану м'язових волокон (сарколему) більш сприйнятливою до травм [11]. Також Goligher E.C.

зі співавторами встановлено [12], що високі рівні фракції стоншення (УЗД міра високого зусилля вдиху) були пов'язані з несподіваним швидким зростанням стоншення діафрагми під час ШВЛ. Це асоційовано з порушенням функції діафрагми і тривалою ШВЛ, що свідчить про те, що вона є формою травми (гістологічна основа цих сонографічних результатів залишається встановленою).

Наступним механізмом ушкодження діафрагми під час ШВЛ є ексцентрична міотравма (ексцентрична травма, викликана навантаженням) та встановлено, що ексцентричне навантаження (коли діафрагма скорочується під час подовження м'язів) є ще більш шкідливою порівняно з концентричним навантаженням [13]. Ця форма травми може виникнути за певних умов. По-перше, у пацієнтів з гострим пошкодженням легень і ателектазом, діафрагма може скорочуватися під час видиху, щоб запобігти зменшенню кінцево-видихуваного об'єму легень (явище, яке називається «гальмуванням видиху»). По-друге, певні форми десинхронізації пацієнт-вентилятор призводять до зниження скоротливої активації діафрагми під час фази видиху. В даному дослідженні ми не аналізували частоту виникнення десинхронізації пацієнта з апаратом ШВЛ, проте намагалися при впровадженні діафрагм-протективної стратегії в клініці корегувати видимі при УЗД десинхронізації зміною інспіраторного часу та враховували необхідність досягнення респіраторного комфорту для пацієнта при підборі цих параметрів. Thille A.W. з колегами [14] та Akoumianaki E. з дослідниками [15] описують схильність до виникнення такого ексцентричного навантаження при неефективних дихальних зусиллях, зворотньому тригерингу та передчасному (короткому) циклінгу.

Наостанок існує такий механізм гострого ушкодження діафрагми як експіраторна міотравма (або поздовжня атрофія) внаслідок втрати довжини м'язових волокон (зменшення кількості саркомерів по довжині волокна). Ця «поздовжня атрофія» може виникати через надмірний РЕЕР під час механічної вентиляції [16]. При постійно «відкритих» легенях діафрагма має меншу довжину (зміни дуже схожі на ті, що розвиваються при хронічному обструктивному захворюванні легень, проте у даному випадку вони розвиваються гостро) [17]. Варто розуміти, що швидке зниження РЕЕР (наприклад під час відлучення від ШВЛ) може спричинити надмірне розтягнення діафрагми понад її оптимальну довжину та погіршити її роботу.

В нашому дослідженні встановлено, що рівень 28-денної летальності серед пацієнтів контрольної групи становив 9,7% (3 пацієнти з 31), в досліджуваній групі пацієнтів – 3,7% (1 пацієнт з 27) ( $p=0,29$ ). Найвищий рівень 28-денної летальності

спостерігався в I групі пацієнтів (1 міс – 1 рік) і становив 12% (3 пацієнти з 25).

Частота ускладнень (повторна інтубація, трахеостомія) серед пацієнтів контрольної групи становила 7,1% (2 пацієнти з 28 пацієнтів, що відлучилися від ШВЛ) та 26,9% у пацієнтів досліджуваної групи (7 пацієнтів з 26 що відлучилися від ШВЛ) ( $p=0,06$ ). Тривалість відлучення від ШВЛ у пацієнтів контрольної групи була 8 днів [4 дні; 19,5 днів], для пацієнтів досліджуваної групи становила 9 днів [5,5 днів; 19,75 днів], ( $p=0,77$ ).

Попри те, що існує легенево-протективна та діафрагм-протективна стратегії ШВЛ, оптимальний рівень зусиль для запобігання дисфункції діафрагми невизначений і може змінюватися залежно від клінічного стану пацієнта. В той же час дослідження свідчать, що збереження відносно низьких зусиль (подібних до тих, які є у здорових учасників дослідження, що спокійно дихають), може бути найбільш ефективним підходом, оскільки як надмірне, так і недостатнє значення зусиль погіршують відновлення діафрагми під час її втоми. Тому адаптивна підтримуюча вентиляція, спрямована на низький рівень роботи дихання, успішно запобігає атрофії та слабкості діафрагми. Пацієнти, які успішно відлучилися від ШВЛ, показують рівень інспіраторного зусилля аналогічний до спокійного дихання (стравохідний тиск – 4–8 см  $H_2O$ ), на відміну від пацієнтів, яких не вдалося відлучити від ШВЛ (перепади 12–20 см  $H_2O$ ), що передбачає, що рівень зусиль у діапазоні спокою добре переноситься і пов'язаний з хорошим відновленням респіраторних зусиль. Встановлено, що у пацієнтів зі значенням фракції стоншення діафрагми 15–30% протягом перших 3 днів вентиляції (подібно до рівня здорових осіб у стані спокою) товщина діафрагми є стабільною впродовж усього лікування а тривалість вентиляції – найкоротшою.

При проведенні ШВЛ потрібно досягати балансу між рівнем інспіраторних зусиль пацієнта, рівнем седатії, ризиком ушкодження паренхіми легень та ризиком ушкодження діафрагми та відповідно несприятливих результатів лікування [18]. Тому пріоритетами лікування пацієнтів, що потребують ШВЛ є дотримання легенево-протективної стратегії ШВЛ, уникнення міотравми та попередження розвитку вентилятор-індукованої діафрагмальної дисфункції “ventilator-induced diaphragm dysfunction – VIDD”.

## ВИСНОВКИ

Рівень 28-денної летальності серед пацієнтів контрольної групи становив 9,7% тоді як в досліджуваній групі пацієнтів – 3,7% ( $p=0,29$ ). Варто припустити, що нова стратегія діафрагм-захисної вентиляції має потенціал для істотного поліпшення результатів лікування пацієнтів.

Частота ускладнень (повторна інтубація, трахеостомія) серед пацієнтів контрольної групи була нижчою, порівняно з досліджуваною групою, та становила 7,1% та 26,9%, відповідно ( $p=0,06$ ). Не виявлено достовірних відмінностей у тривалості ШВЛ серед пацієнтів контрольної та досліджуваної груп.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 31.01.2020

Після доопрацювання / Revised: 10.02.2020

Прийнято до друку / Accepted: 26.05.2020

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced lung injury: from the bench to the bedside. *Intensive Care Med* 2006; 32:24 – 33. DOI:10.1007/s00134-005-2817-8
2. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195:438 – 442. doi: 10.1164/rccm.201605-1081CP.
3. Goligher EC, Brochard LJ, Reid WD, et al. Diaphragmatic myotrauma: a && mediator of prolonged ventilation and poor patient outcomes in acute respiratory failure. *Lancet Respir Med*. 2019 Jan;7(1):90-98. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30366-7.
4. Vassilakopoulos T, Petrof BJ. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:336 – 341. DOI:10.1164/rccm.200304-489CP
5. Tom Schepens, Martin Dres, Leo Heunks, Ewan C. Goligher. Diaphragm-protective mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care* 2019, 25:77 – 85. doi: 10.1097/MCC.0000000000000578.
6. Dres M, Dube BP, Mayaux J, et al. Coexistence and impact of limb muscle and diaphragm weakness at time of liberation from mechanical ventilation in medical intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195:57 – 66. doi: 10.1164/rccm.201602-0367OC.
7. Goligher EC, Fan E, Herridge MS, et al. Evolution of diaphragm thickness during mechanical ventilation. Impact of inspiratory effort. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192:1080–1088. doi: 10.1164/rccm.201503-0620OC.
8. Levine S, Nguyen T, Taylor N, et al. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med* 2008; 358:1327–1335. doi: 10.1056/NEJMoa070447.
9. Martin AD, Joseph AM, Beaver TM, et al. Effect of intermittent phrenic nerve stimulation during cardiothoracic surgery on mitochondrial respiration in the human diaphragm. *Crit Care Med* 2014; 42: e152 – e156. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182a63fd.
10. Orozco-Levi M, Loretta J, Minguella J, et al. Injury of the human diaphragm associated with exertion and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1734 – 1739. DOI:10.1164/ajrccm.164.9.2011150
11. Jiang TX, Reid WD, Belcastro A, Road JD. Load dependence of secondary diaphragm inflammation and injury after acute inspiratory loading. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:230 – 236.
12. Goligher EC, Dres M, Fan E, et al. Mechanical ventilation-induced diaphragm and atrophy strongly impacts clinical outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197:204 – 213. doi: 10.1164/rccm.201703-0536OC.
13. Proskye U, Morgan DL. Muscle damage from eccentric exercise: mechanism, mechanical signs, adaptation and clinical applications. *J Physiol* 2001; 537:333 – 345. DOI:10.1111/j.1469-7793.2001.00333.x
14. Thille AW, Rodriguez P, Cabello B, et al. Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2006; 32:1515 – 1522. DOI:10.1007/s00134-006-0301-8
15. Akoumianaki E, Lyazidi A, Rey N, et al. Mechanical ventilation-induced reverse-triggered breaths: a frequently unrecognized form of neuromechanical coupling. *Chest* 2013; 143:927 – 938. doi: 10.1378/chest.12-1817.
16. Lindqvist J, van den Berg M, van der Pijl R, et al. Positive end-expiratory & pressure ventilation induces longitudinal atrophy in diaphragm fibers. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198:472 – 485. doi: 10.1164/rccm.201709-1917OC.
17. Gorman RB, McKenzie DK, Pride NB, et al. Diaphragm length during tidal breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1461 – 1469. DOI:10.1164/rccm.200111-087OC

18. Schreiber A, Bertoni M, Goligher EC. Avoiding respiratory and peripheral muscle injury during mechanical ventilation: Diaphragm-Protective Ventilation and Early Mobilization. *Crit Care Clin* 2018; 34:357–381. doi: 10.1016/j.ccc.2018.03.005.

19. Філик О. Дисфункція діафрагми в дітей із гострою дихальною недостатністю. *Медицина неотложных состояний* 2016; 8: 73-77. DOI: 10.22141/2224-0586.8.79.2016.90377

FILYK O., PIDHIRNYY Ya.

## DIAPHRAGM-PROTECTIVE MECHANICAL VENTILATION IN CHILDREN

### Abstract

**Background.** Mechanical ventilation can lead to diaphragm injury.

The aim of the study was to investigate thickness of diaphragm, it thickening fraction and to compare the results of treatment in group of patients with lung-protective mechanical ventilation and in group where we used the combination of lung-protective and diaphragm-protective mechanical ventilation.

**Materials and methods.** We conduct prospective, randomized, non-interventional, single-center controlled trial among patients 1 month to 18 years old. In the data analysis 31 patients of control group (lung-protective mechanical ventilation) and 27 patients of study group (lung-protective and diaphragm-protective mechanical ventilation) were included in data analysis. The primary outcome was the 28-day mortality rate. Secondary outcomes were duration of weaning from mechanical ventilation, frequency of complications (reintubation, tracheostomy), dynamics of thickening fraction of diaphragm.

**Results.** It was tendency to decreasing the fraction of thickening of right hemidiaphragm from 31.1% to 28.6% during the d1 - d3 stages of study in control group, while in study group this fraction increased from 25% to 32.65%. Fraction of thickening of left hemidiaphragm in control group at stage d1 was 22.5 [16.7; 35]; at stage d3 increased up to 24.55 [10.8; 53.33], and at stage d5 - up to 39.3 [24.73; 52.98]. In study group of patients it was 19 [11; 41,45] at stage d1 ( $p = 0,311$  for control and study groups); increased up to 27.3 [14.3; 38.7] ( $p = 0,329$ ) at stage d3; and exceeded the recommended by diaphragm-protective strategy of mechanical ventilation values at stage d5 and was 64 [36; 78,9] ( $p = 0,049$ ), what we can be interpreted as a marker of diaphragm overload. The duration of weaning from mechanical ventilation in control group was 8 days [4 days; 19.5 days], in study group - 9 days [5.5 days; 19.75 days], ( $p = 0,77$ ).

**Conclusion.** The 28-day mortality rate was higher in control group in comparison with study group (9.7% and 3.7%, respectively,  $p = 0,29$ ). The incidence of complications in control group of patients was lower in comparison with study group (7.1% and 26.9%, respectively,  $p = 0,06$ ). There were no significant differences in the duration of mechanical ventilation in both groups.

**Trial registration:** ISRCTN registry. Identifier: ISRCTN84734652.

**Key words:** diaphragm-protective mechanical ventilation, children.

ФИЛЫК О.В., ПИДГИРНЫЙ Я.М.

## ДИАФРАГМ-ПРОТЕКТИВНАЯ ИСКУССТВЕННАЯ ВЕНТИЛЯЦИЯ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ

### Резюме

**Введение.** Искусственная вентиляция легких может привести к повреждению диафрагмы.

Целью работы было изучить показатели толщины диафрагмы и фракции истончения диафрагмы и сравнить результаты лечения среди пациентов в группе применения легочно-протективной стратегии ИВЛ и в группе сочетания легочно-протективной и диафрагм-протективной стратегии ИВЛ.

**Материалы и методы исследования.** Проведено проспективное рандомизированное неинтервенционное контролируемое одноцентровое исследование среди пациентов в возрасте от 1 мес до 18 лет. В анализ данных включено 31 пациента из контрольной группы (легочно-протективной стратегии ИВЛ) и 27 пациентов из исследуемой группы (легочно-протективной и диафрагм-протективной стратегии ИВЛ). Первичной конечной точкой оценки был уровень 28-дневной летальности. Вторичными конечными точками оценки были продолжительность отлучения от ИВЛ и частота осложнений (потребность в реинтубации, трахеостомии), динамика изменения фракции истончения диафрагмы в течение исследования.

**Результаты.** Для правого купола диафрагмы отмечалась тенденция к снижению фракции истончения диафрагмы с 31,1% до 28,6% в контрольной группе и постепенного роста этого показателя в исследуемой группе с 25% до 32,65% на этапах исследования d1 - d3. Фракция истончения левого купола диафрагмы в контрольной группе пациентов составляла 22,5 [16,7; 35] на этапе d1; 24,55 [10,8; 53,33] на этапе d3, и возросла до 39,3 [24,73; 52,98] на этапе d5. Среди пациентов исследуемой группы показатели фракции истончения левого купола диафрагмы составляли 19 [11; 41,45] на этапе исследования d1 ( $p = 0,311$  для контрольной и исследуемой групп пациентов), возросли до 27,3 [14,3; 38,7] ( $p = 0,329$ ) на этапе d3; превышали рекомендованные показатели для диафрагм-протективной стратегии ИВЛ на этапе d5, составляя 64 [36; 78,9] ( $p = 0,049$ ). Что можно объяснить чрезмерной нагрузкой диафрагмы. Продолжительность отлучения от ИВЛ у пациентов контрольной группы составляла 8 дней [4 дня; 19,5 дней], для пациентов исследуемой группы - 9 дней [5,5 дней 19,75 дней], ( $p = 0,77$ ).

**Выводы.** Уровень 28-дневной летальности среди пациентов контрольной группы был выше по сравнению с исследуемой группой - 9,7%, и 3,7% соответственно ( $p = 0,29$ ). Частота осложнений среди пациентов контрольной группы была ниже по сравнению с исследуемой группой - 7,1% и 26,9%, соответственно ( $p = 0,06$ ). Не выявлено достоверных различий в продолжительности ИВЛ у пациентов обеих групп.

**Регистрация клинического исследования:** ISRCTN registry. Identifier: ISRCTN84734652.

**Ключевые слова:** диафрагм-протективная искусственная вентиляция легких, дети.