

## Ventilator-associated Brain Injury

(повреждение головного мозга, вызванное ИВЛ)

A New Priority for Research in Mechanical Ventilation

(Новое направление исследований)

VT –дыхательный объём

Хотя искусственная вентиляция легких спасает жизни, она также связана с ятрогенными осложнениями. Возможно, наиболее известными примерами являются повреждение легких, вызванное аппаратом ИВЛ, и дисфункция диафрагмы, вызванная аппаратом ИВЛ, но могут существовать и другие формы ятрогении, вызванной аппаратом ИВЛ, и их необходимо учитывать, чтобы улучшить результаты лечения пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких. Здесь мы утверждаем, что повреждение головного мозга, вызванное аппаратом ИВЛ (VABI), заслуживает неотложного внимания, чтобы установить, могут ли стратегии вентиляции, защищающие мозг, улучшить результаты лечения пациентов в критическом состоянии.

### Определение ventilator-associated brain injury (VABI)

(повреждение головного мозга, вызванное ИВЛ)

Известно, что искусственная вентиляция легких может вызвать вторичное повреждение мозга у пациентов с установленным первичным повреждением мозга (например, инсультом или черепно-мозговой травмой). Новые данные свидетельствуют о том, что искусственная вентиляция легких также может быть первичной причиной повреждения мозга у пациентов без предшествующего повреждения мозга, называемой «VABI». Мы предлагаем определить VABI как повреждение мозга de novo или дисфункцию, непосредственно возникающие в результате применения искусственной вентиляции легких с положительным давлением и не связанные с сопутствующими вмешательствами или сопутствующими факторами, такими как седация.

### Доказательства существования VABI в доклинических исследованиях

(Evidence for VABI in Preclinical Studies)

Доклинические исследования показали, что ИВЛ с положительным давлением сама по себе может вызывать острое воспаление и клеточный апоптоз во многих областях мозга. У животных без предшествующей черепно-мозговой травмы вентиляция с положительным давлением нарушает функцию гематоэнцефалического барьера и вызывает нейровоспаление и апоптоз гиппокампа [1, 2]. Возникающая в результате нейропатология похожа на болезнь Альцгеймера [1]

### Результаты VABI от травмирующего воздействия и перенапряжения легких

(VABI Results from Injurious Lung Stress and Strain)

В моделях на мышах и свиньях VABI развивается пропорционально «дозе» и продолжительности механического стресса и напряжения легких при ИВЛ с положительным давлением, увеличивая нейронную активность дозо-зависимым образом [3]. Эта нейронная активность инактивирует пути, способствующие выживанию, и запускает внутренний апоптотический каскад, включающий острое нейровоспаление и повреждение нейронов [4]. По сравнению с обычным VT (6–8 мл/кг), очень высокий VT (20–30 мл/кг) увеличивает нейронный апоптоз в гиппокампе, ретроспленальной коре, таламусе, миндалевидном теле, паравентрикулярных ядрах и супраоптических ядрах [3]. С

другой стороны, очень низкий VT (2–3 мл/кг) значительно снижает концентрацию церебральных провоспалительных цитокинов по сравнению с обычным VT (8–9 мл/кг) [5]. Более высокое driving pressure и механическая мощность также увеличивают нейровоспаление и апоптоз. Полученное повреждение мозга вызывает когнитивные нарушения, пропорциональные продолжительности вентиляции легких: в одном исследовании у мышей, которых вентилировали в течение 3 часов, наблюдались худшие когнитивные показатели, чем у мышей, которых вентилировали в течение 1 часа, а нарушение когнитивных функций сохранялось до 3 дней после экстубации [6].

## **Наблюдаемые данные о VABI у людей**

### **Observational Evidence of VABI in Humans**

Косвенные данные указывают на связь между травматической искусственной вентиляцией легких и долгосрочными неврологическими исходами [7]. В ретроспективном обсервационном исследовании (n = 256) пациентов с остановкой сердца вне больницы более низкий VT (<8 мл/кг) в течение первых 48 часов после госпитализации был связан с лучшими показателями мозговой деятельности при выписке из больницы (коэффициент шансов для хорошего неврологического исхода 1,6; 95% доверительный интервал 1,1–2,3; на 1 мл/кг снижение VT) [7]. Систематический литобзор показал устойчивую связь между продолжительностью искусственной вентиляции легких и риском делирия [8]. Делирий, в свою очередь, является важным фактором риска долгосрочных нейрокогнитивных нарушений [8]. Долгосрочные нейрокогнитивные нарушения широко распространены среди пациентов, переживших искусственную вентиляцию легких, и включают до одной трети пациентов через 1 год после заболевания [9].

## **Возможные терапевтические стратегии для VABI**

### **Potential Therapeutic Strategies for VABI**

Доклинические исследования предлагают несколько подходов к смягчению VABI. Во-первых, избегание высокого driving pressure может ослабить VABI за счет ограничения нагрузки на легкие и напряжения от вентиляции с положительным давлением. Во-вторых, были предложены фармакологические или нейромодуляторные подходы, в т.ч. выключение рецепторов растяжения легких (например, распыляемым лидокаином) [10], блокаду пуринергических рецепторов легких (например, достигаемую путем интратрахеального введения экспериментального препарата, изо-PPADS-тетрасодиума (iso-PPADS-tetrasodium), в доклинических моделях) [10], стимуляцию луковицы обонятельного нерва [11, 12] или нейростимуляцию диафрагмы [13, 14], все эти методы могут быть оценены в будущих рандомизированных исследованиях. В клиническом исследовании стимуляция луковицы обонятельного нерва привела к активации ретикулярной формации у пациентов с комой от передозировки опиоидов; активация ретикулярной формации была связана с лучшими когнитивными исходами [11]. Механизмы, посредством которых стимуляция луковицы обонятельного нерва и нейростимуляция диафрагмы предотвращают VABI, неясны. Эти результаты также предполагают, что спонтанное дыхание и/или стимуляция луковицы обонятельного нерва при вспомогательной вентиляции легких могут защитить от VABI.

## **Программа исследований для VABI**

### **Research Agenda for VABI**

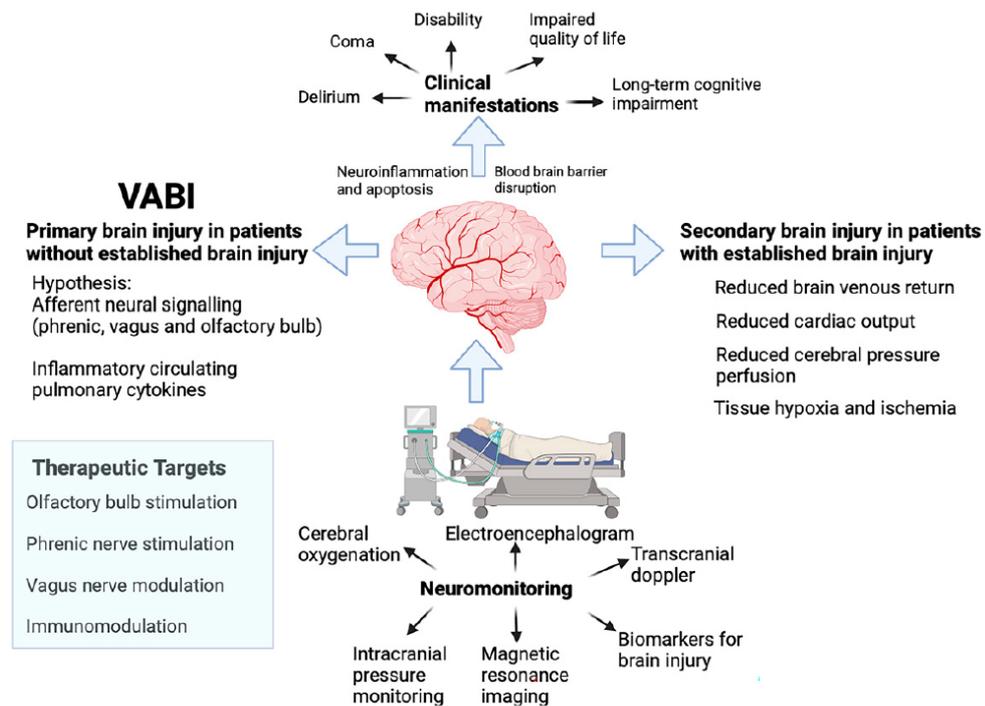
Мы подчеркиваем, что концепция VABI в настоящее время остается гипотезой и что ее клиническое значение неопределенно. Точные механизмы, связывающие вентиляцию с положительным давлением и повреждением головного мозга, еще предстоит описать. Концепция

VABl также требует дальнейшего определения и проверки в клинических условиях. Такая проверка может быть достигнута путем оценки взаимосвязей между вредными параметрами искусственной вентиляции легких и физиологией или показателями воспаления мозга, травмы и дисфункции на основе визуализации, особенно в рамках рандомизированных испытаний стратегий протективной искусственной вентиляции легких. Эффекты сопутствующих воздействий, таких как седация, потребуют тщательного изучения. Разработка анализов (биомаркеров, визуализации) для выявления в первую очередь VABl существенно облегчит клиническое исследование. Существует несколько потенциальных биомаркеров, включая S100b, глиальный фибриллярный кислый белок (glial fibrillary acid protein), убиквитин C-концевую гидролазу L1 (ubiquitin C-terminal hydrolase L1) и легкую цепь нейрофиламентов (neurofilament light chain) [13]. Электрофизиологический мониторинг или методы функциональной визуализации также могут быть средствами обнаружения VABl (рисунок 1). Связь между этими анализами и VABl требует тщательного разграничения, учитывая множество сопутствующих факторов. Если рабочее клиническое определение VABl может быть подтверждено, то клинические проявления VABl, связанные с ним факторы риска и долгосрочные результаты могут быть систематически охарактеризованы. В конечном итоге, стратегии по предотвращению VABl во время искусственной вентиляции легких («вентиляция, защищающая мозг») должны быть разработаны и тщательно оценены.

### **VABl: новый рубеж в лечении острой дыхательной недостаточности?**

#### **VABl: A New Frontier in Acute Respiratory Failure?**

Мы предполагаем, что концепция VABl в настоящее время находится там, где концепция вентилятор-индуцированного повреждения легких находилась в 1970-х годах после основополагающей публикации Уэбба и Тирни или где концепция вентилятор-индуцированной дисфункции диафрагмы находилась в первом десятилетии 21-го века: интригующая гипотеза с неопределенной клинической значимостью. Если она будет подтверждена, VABl и связанные с ней стратегии вентиляции, защищающие мозг, могут стать новым рубежом для облегчения долгосрочной инвалидности и улучшения качества жизни у выживших после искусственной вентиляции легких. Учитывая приоритет долгосрочной неврологической функции для тяжелобольных пациентов, переживших дыхательную недостаточность, VABl заслуживает срочного внимания и исследования.



**Figure 1.** Brain injury from mechanical ventilation. Mechanical ventilation may cause brain injury secondarily in patients with established acute brain injury by potentiating ischemia, particularly when cerebral autoregulation is impaired and intracranial pressure is increased. Mechanical ventilation may also cause primary brain injury in the absence of established brain injury by various possible mechanisms. In both forms of injury, neuromonitoring techniques might be useful to detect and monitor such injury. Possible therapeutic targets could be phrenic nerve stimulation, olfactory bulb stimulation, and vagus and immune modulation. VABI = ventilator-associated brain injury. Figure created with BioRender.

Рисунок 1. Повреждение головного мозга от ИВЛ. Искусственная вентиляция легких может вызвать вторичное повреждение головного мозга у пациентов с установленным острым повреждением головного мозга путем потенцирования ишемии, особенно при нарушении церебральной ауторегуляции и повышении внутричерепного давления. Искусственная вентиляция легких может также вызвать первичное повреждение головного мозга при отсутствии установленного повреждения головного мозга различными возможными механизмами. При обеих формах повреждения методы нейромониторинга могут быть полезны для обнаружения и мониторинга такого повреждения. Возможными терапевтическими целями могут быть стимуляция диафрагмального нерва, стимуляция луковицы обонятельного нерва, а также вагусная и иммунная модуляция.

Литература:

1. Lahiri S, Regis GC, Koronyo Y, Fuchs DT, Sheyn J, Kim EH, et al. Acute neuropathological consequences of short-term mechanical ventilation in wild-type and Alzheimer's disease mice. *Crit Care* 2019;23:63.
2. Bassi TG, Rohrs EC, Fernandez KC, Ornowska M, Nicholas M, Gani M, et al. Brain injury after 50 h of lung-protective mechanical ventilation in a preclinical model. *Sci Rep* 2021;11:5105.
3. Quilez ME, Fuster G, Villar J, Flores C, Marti-Sistac O, Blanch L, et al. Injurious mechanical ventilation affects neuronal activation in ventilated rats. *Crit Care* 2011;15:R124.
4. Gonzalez-Lopez A, Lopez-Alonso I, Aguirre A, Amado-Rodriguez L, Batalla-Solis E, Astudillo A, et al. Mechanical ventilation triggers hippocampal apoptosis by vagal and dopaminergic pathways. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:693–702.

5. Ruemmler R, Ziebart A, Moellmann C, Garcia-Bardon A, Kamuf J, Kuropka F, et al. Ultra-low tidal volume ventilation—a novel and effective ventilation strategy during experimental cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2018;132:56–62.
6. Chen C, Zhang Z, Chen T, Peng M, Xu X, Wang Y. Prolonged mechanical ventilation-induced neuroinflammation affects postoperative memory dysfunction in surgical mice. *Crit Care* 2015;19:159.
7. Beitler JR, Ghafouri TB, Jinadasa SP, Mueller A, Hsu L, Anderson RJ, et al. Favorable neurocognitive outcome with low tidal volume ventilation after cardiac arrest. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1198–1206.
8. Bassi T, Rohrs E, Reynolds S. Systematic review on brain injury after mechanical ventilation. *Crit Care* 2021;25:99.
9. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, Morandi A, Thompson JL, Pun BT, et al.; BRAIN-ICU Study Investigators. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med* 2013;369:1306–1316.
10. Gonzalez-Lopez A, Lopez-Alonso I, Pickerodt PA, von Haefen C, Amado-Rodriguez L, Reimann H, et al. Lung purinoceptor activation triggers ventilator-induced brain injury. *Crit Care Med* 2019;47: e911–e918.
11. Salimi M, Javadi AH, Nazari M, Bamdad S, Tabasi F, Parsazadegan T, et al. Nasal air puff promotes default mode network activity in mechanically ventilated comatose patients: a noninvasive brain stimulation approach. *Neuromodulation* 2022;25:1351–1363.
12. Ghazvineh S, Salimi M, Nazari M, Garousi M, Tabasi F, Dehdar K, et al. Rhythmic air-puff into nasal cavity modulates activity across multiple brain areas: a non-invasive brain stimulation method to reduce ventilator-induced memory impairment. *Respir Physiol Neurobiol* 2021; 287:103627.
13. Bassi TG, Rohrs EC, Fernandez KC, Ornowska M, Nicholas M, Gani M, et al. Transvenous diaphragm neurostimulation mitigates ventilation-associated brain injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;204:1391–1402.
14. Parfait M, Rohrs E, Jousselein V, Mayaux J, Decav ele M, Reynolds S, et al. An initial investigation of diaphragm neurostimulation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 2024;140:483–494.