

На правах рукописи



Анурьев Алексей Михайлович

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НЕРВНО-РЕГУЛИРУЕМОЙ
ВЕНТИЛЯЦИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВорожденных**

14.01.20 анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2020 г.

Работа выполнена на кафедре анестезиологии и реаниматологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Горбачев Владимир Ильич**

Официальные оппоненты:

Миткинов Олег Эдуардович – доктор медицинских наук, государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканский перинатальный центр» Министерства здравоохранения Республики Бурятия (г. Улан-Удэ), заместитель главного врача по педиатрической помощи

Лекманов Андрей Устинович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Научно-исследовательский институт клинической хирургии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва), отдел хирургии детского возраста, главный научный сотрудник

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «15» февраля 2021 г. в 12:00 часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук Д 208.087.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр-т Мориса Тореза, д. 39) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <http://www.gpmu.org>

Автореферат разослан «___» _____ 2020 года

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук

профессор

Жила Николай Григорьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. За последние три десятилетия выживаемость недоношенных детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) значительно улучшилась. Во многом это произошло за счет того, что современное российское здравоохранение стало уделять большое внимание здоровью новорожденных, течению перинатального и неонатального периодов (Иванов Д.О., 2019). В результате увеличилось число выживших глубоко недоношенных и маловесных детей, находившихся в раннем неонатальном периоде на длительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ). В структуре заболеваемости у недоношенных детей чаще всего встречается респираторный дистресс синдром (РДС), который является одной из основных причин летальных исходов в педиатрических отделениях реанимации. Как правило, он возникает на фоне таких заболеваний, как сепсис, аспирационный синдром, тяжелая травма, при этом частота его может достигать 63-92% (Александрович Ю.С., 2020).

ИВЛ – важный аспект лечения у пациентов с прогрессирующей дыхательной недостаточностью. Так, у детей с персистирующей легочной гипертензией вентиляция проводится для снижения легочной вазоконстрикции и улучшения легочного кровотока, поэтому регулировки вентилятора направлены на предотвращение гипоксии и респираторного ацидоза (Иванов Д.О., 2011).

Одной из стратегий проведения респираторной терапии у недоношенных новорожденных является адекватный выбор режима и параметров ИВЛ, обеспечивающих дыхательную поддержку в соответствии с потребностями пациента. До недавнего времени основной концепцией лечения тяжелой дыхательной недостаточности считалась продленная искусственная вентиляция с «выключением» спонтанного дыхания, однако в настоящее время появляется все больше сообщений о необходимости использования режимов вентиляции, способствующих сохранению собственного дыхания пациента (Перепелица С.А., 2010).

Перспективным методом оценки эффективности ИВЛ у новорожденных является мониторинг биомеханических свойств легких в сочетании с анализом газового состава артериальной крови, позволяющий предотвратить вентилятор-ассоциированное повреждение и прогнозировать длительность ИВЛ, однако, работы, посвященные данной проблеме в неонатальной практике единичны (Александрович Ю.С., 2019).

Необходимость поиска оптимального режима ИВЛ у детей с ЭНМТ при рождении способствовала внедрению в неонатальную практику нервно-

регулируемой вентиляции (NAVA). В режиме NAVA используется принципиально новый способ триггирования вдоха, основанный на обнаружении электрической активности диафрагмы (Edi). Сигнал с диафрагмы обнаруживается чреспищеводными электродами, встроенными в Edi катетер, затем передается на аппарат ИВЛ, и инициирует вдох. Уровень давления поддержки определяется пропорционально величине электрического импульса, генерируемого диафрагмой. Таким образом, NAVA-режим обладает самым быстрым и чувствительным триггером, который начинает поддержку вдоха одновременно с началом сокращения дыхательных мышц пациента (Rossor T., 2017).

Единых подходов использования современных режимов ИВЛ у недоношенных новорожденных в настоящее время не существует, именно поэтому эта проблема требует более детального исследования и анализа имеющихся литературных данных, обобщения опыта применения существующих методик ИВЛ у недоношенных детей.

Степень разработанности темы. При проведении респираторной поддержки у недоношенных пациентов применяют вентиляцию легких с контролем по давлению и триггированием по потоку. При выборе режима вентиляции, чаще всего опираются на устоявшуюся в отделении методику или на личный опыт врача. Ситуация усугубляется тем, что доказательная база преимуществ или недостатков большинства триггерных режимов не велика и весьма противоречива. Вместе с тем, все режимы с ограничением давления имеют как преимущества, так и недостатки, которые могут создавать определенные проблемы при осуществлении искусственной вентиляции. При фиксированном потоке и давлении на вдохе дыхательный объем является производным от растяжимости системы «легкие – грудная клетка». В ходе проведения интенсивной терапии у детей механические характеристики легких меняются динамично, особенно при использовании лекарственных препаратов, влияющих на поверхностное натяжение альвеол, тонус бронхов и легочных микрососудов, а также дыхательную мускулатуру. Создаются предпосылки к развитию или прогрессированию такой специфической патологии новорожденных как: интравентрикулярные кровоизлияния, синдром утечки воздуха из легких, БЛД. С другой стороны, фиксированное давление на вдохе при нестабильности альвеол у глубоко недоношенного ребенка может привести к ателектазированию легких.

Не менее часто при проведении ИВЛ у новорожденных приходится сталкиваться с избыточной вентиляцией и возникшей на этом фоне гипоканией, оказывающей негативное влияние на церебральный кровоток. Кроме того, остается открытым вопрос профилактики асинхроний во время

проведения как инвазивной, так и неинвазивной вентиляции легких у недоношенных детей.

В этой связи проблема поиска оптимального режима ИВЛ, который бы обеспечивал пациента респираторной поддержкой пропорционально его потребностям, не влияя при этом на другие органы и системы, остается крайне актуальной.

Цель исследования: повысить эффективность и безопасность ИВЛ у недоношенных новорожденных путем внедрения нервно-регулируемого режима вентиляции легких.

Задачи исследования:

1. Выявить частоту поражений головного мозга ишемического и геморрагического характера у недоношенных новорожденных и определить эффективность лечебных мероприятий при данной патологии.

2. Сравнить дыхательный объем и пиковое давление у недоношенных детей при проведении синхронизированной перемежающейся принудительной вентиляции с контролем по давлению (SIMV+PC) и NAVA вентиляции.

3. Исследовать в динамике изменения показателей газового состава и кислотно-щелочного состояния (КЩС) крови у недоношенных новорожденных, которым проводилась ИВЛ в режимах SIMV+PC и NAVA.

4. Изучить активность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АС) у недоношенных детей в зависимости от режима ИВЛ.

5. Проанализировать встречаемость заболеваний, ассоциированных с проведением ИВЛ у данных пациентов и оценить влияние нервно-регулируемой вентиляции на продолжительность ИВЛ и длительность пребывания в ОРИТ.

Научная новизна. Впервые проведено исследование эффективности и безопасности раннего применения NAVA вентиляции у недоношенных детей с тяжелой дыхательной недостаточностью.

Проанализированы параметры ИВЛ, которые позволяют сохранить адекватный газообмен, и обеспечить пациента респираторной поддержкой, исходя из его потребностей, тем самым, снижая риски развития легочного повреждения. Также в данном исследовании представлены значения пикового давления и дыхательного объема у пациентов в зависимости от различных режимов ИВЛ. Кроме того, оценена частота развития осложнений, связанных с проведением респираторной терапии.

Исследована активность процессов ПОЛ. По концентрации малонового диальдегида (МДА) в плазме и эритроцитах на первые и седьмые сутки

выявлена интенсивность оксидативного стресса, который возникает при гипоксии, а по уровню глутатиона оценена эффективность антиоксидантной системы при различных режимах ИВЛ.

Осуществлен динамический мониторинг газового состава и КЩС венозной крови у пациентов с респираторной поддержкой в режимах SIMV+PC и NAVA.

Дополнительно определена продолжительность ИВЛ у недоношенных детей и длительность их пребывания в ОРИТ.

Теоретическая и практическая значимость. Теоретическая значимость работы заключается в расширении доказательной базы применения NAVA вентиляции в интенсивной неонатологии. Описано влияние режима ИВЛ на показатели газового состава крови, активность процессов ПОЛ. Разработан алгоритм проведения NAVA вентиляции, в котором отражены показания, противопоказания, а также критерии эффективности данной вентиляции.

Практическая значимость заключается в доказательстве безопасности и эффективности раннего применения нервно-регулируемой ИВЛ у детей с ЭНМТ при рождении. Для практической неонатологии и интенсивной терапии новорожденных крайне важно, что нервно-регулируемая ИВЛ не только позволяет проводить респираторную поддержку, максимально приближенную к физиологическому дыханию, но также способствует скорейшему отлучению пациента от ИВЛ.

Методология и методы исследования. Работа выполнена в дизайне когортного, проспективного, одноцентрового исследования со стратификацией на группы по признаку: SIMV+PC или NAVA. Были применены клинические, инструментальные (в том числе мониторинг электрической активности диафрагмы), лабораторные и статистические методы исследования.

Положения, выносимые на защиту:

1. Частота поражений головного мозга ишемического и геморрагического генеза у недоношенных детей остается высокой, а лечебные мероприятия (в том числе респираторная поддержка), которые проводятся пациентам с данной патологией, являются недостаточно эффективными.

2. В сравнении с NAVA вентиляцией, в режиме SIMV+PC применялись более высокие значения пикового давления, которые приводили к избыточному дыхательному объему и гипервентиляции.

3. Несоответствие респираторной поддержки потребностям пациента в режиме SIMV+PC сопровождалось изменениями газового состава

крови. Гипокапния, выявленная у детей с данным режимом вентиляции, наблюдалась на протяжении первых трех суток, однако к респираторному алкалозу не приводила.

4. Исследование активности процессов ПОЛ показало, что у новорожденных, которым проводилась ИВЛ в режиме SIMV+PC, сохранялась повышенная концентрация МДА в крови в течение первой недели жизни.

5. NAVA вентиляция оказывает респираторную поддержку пропорционально дыхательному усилию пациента, что позволяет снизить вероятность развития БЛД, а также сократить длительность ИВЛ и сроки пребывания пациентов в отделении реанимации.

Личное участие автора в выполнении исследования. Диссертационное исследование в полном объеме проводилось автором, включая формирование Excel-таблиц, проведение статистической обработки материала с последующим анализом и обобщением полученных результатов.

Автором лично сформулированы цель, задачи и основные направления исследования, выполнены сбор и статистическая обработка данных, осуществлено написание статей, докладов, диссертации и автореферата.

Автор принимал участие в комплексе интенсивной терапии, организации и проведении инструментальных и лабораторных исследований пациентов.

Степень достоверности и апробация результатов. Степень достоверности определяется достаточным количеством наблюдений, выбором адекватных методов исследования, корректной статистической обработкой.

Основные положения диссертационного исследования доложены на XVII съезде Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» (Санкт-Петербург, 2018); IX, X и XI конференциях молодых ученых с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное» (Москва, 2018, 2019, 2020); форуме анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2019) «Мультидисциплинарный подход к проблемам анестезии и интенсивной терапии» (Москва, 2019); научно-практической конференции «Актуальные проблемы современной медицинской науки» (Иркутск, 2019); Euroanaesthesia – 2019 (Австрия, Вена, 2019); XVII Всероссийской научно-образовательной конференции с международным участием «Рекомендации и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии» (Геленджик, 2020).

По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 4 статьи в научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ для

публикаций основных результатов научных исследований: «Acta Biomedica Scientifica» (2018), «Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски» (2019), «Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова» (2020), «Анестезиология и реаниматология» (2020).

Обоснованные основные положения диссертационного исследования позволяют рекомендовать их для внедрения в учебный процесс профессиональной подготовки врачей анестезиологов-реаниматологов и неонатологов в практику работы стационаров, оказывающих помощь недоношенным детям.

Рекомендации, разработанные на основе полученных в результате настоящего диссертационного исследования данных, используются в научной и учебно-практической работе на кафедрах анестезиологии и реаниматологии, акушерства и гинекологии и неонатологии ГБОУ ДПО ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, а также в лечебной практике ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница».

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 104 листах машинописного текста, включает в себя введение, обзор литературы, материал и методы исследования, главу обсуждения полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений и условных обозначений, список использованной литературы. Диссертация иллюстрирована 3 таблицами и 22 рисунками. Список литературы включает в себя 173 источника, в том числе 133 иностранных. Все материалы, представленные в диссертационном исследовании, получены, статистически обработаны и проанализированы автором лично.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Данное исследование осуществлялось в два этапа.

Первый этап – ретроспективный, проводился с сентября 2017 по февраль 2018 года и представлял собой анализ 176 историй болезни недоношенных новорожденных с ЭНМТ и очень низкой массой тела (ОНМТ) при рождении с диагнозом ВЖК и гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ). С целью определения исхода заболевания все пациенты были разделены на умерших и выживших.

На данном этапе была оценена эффективность лечения у пациентов с данной патологией. В связи с этим основным критерием включения в исследование явилось наличие у новорожденных ВЖК и/или ГИЭ,

подтвержденных клиническими, лабораторными и инструментальными методами, а критериями исключения: инфекционные заболевания головного мозга и его оболочек, пороки развития головного мозга, механическая травма мозга.

С целью определения перинатальных факторов риска проводился сбор данных о соматическом здоровье матерей и особенностях течения беременности и родов. Кроме того, оценивали зависимость неблагоприятного исхода заболевания от наличия гемодинамически значимого функционирующего артериального протока (ГЗФАП), тяжелой асфиксии в родах и методов интенсивной терапии.

Второй этап исследования – проспективный, осуществлялся в период с февраля 2018 по октябрь 2019 года и заключался в изучении эффективности применения NAVA вентиляции у 46 недоношенных детей с РДС и тяжелой дыхательной недостаточностью, потребовавшей проведения ИВЛ. Гестационный возраст детей составил 25 – 32 недели, вес при рождении 520 – 1100 граммов.

После оказания первичной реанимационной помощи в родильном зале, пациенты транспортировались в ОРИТ, где им проводилась инфузионная и кардиотоническая поддержка, респираторная терапия, мониторинг витальных функций и уход. ИВЛ у детей осуществлялась в режимах SIMV+PC и NAVA.

При использовании программы генератора случайных чисел все пациенты были распределены на две группы. Первую группу (23 ребенка) составили недоношенные новорожденные, которым проводилась ИВЛ в режиме SIMV с контролем по давлению и триггированием по потоку. Во вторую группу (23 ребенка) были включены новорожденные, которым проводилась NAVA вентиляция. Режим SIMV применяли на вентиляторах «Avea» производства США и «MAQUET Servo-n», Швеция. NAVA вентиляцию осуществляли на вентиляторах «MAQUET Servo-n», имеющих специальное программное обеспечение, Edi модуль с кабелем.

Для оценки показателей газового состава и КЩС проводился забор 0,2 мл венозной крови из пуповины при рождении, а также из центральной вены в течение первых трех суток. Выполняли анализ значений pH, парциального давления углекислого газа (P_vCO_2), парциального давления кислорода (P_vO_2), дефицита оснований (BE) и лактата в течение первых трех суток.

Интенсивность процессов ПОЛ определяли по концентрации МДА и восстановленного глутатиона на 1 и 7 сутки.

У всех пациентов была проанализирована частота заболеваний, ассоциированных с проведением ИВЛ, длительность вентиляции и продолжительность лечения в ОРИТ.

Отбор пациентов проводился по следующим критериям включения: ОНМТ и ЭНМТ при рождении; сохранение самостоятельного дыхания при проведении ИВЛ; насыщение кислородом гемоглобина (SpO_2) $\geq 92\%$ при проведении ИВЛ; нормальные показатели церебральной гемодинамики, отсутствие поражений головного мозга по данным нейросонографии, выполненной в первые сутки жизни.

Пациенты исключались из исследования при наличии следующих критериев: декомпенсированные респираторные и метаболические нарушения; прогрессирование дыхательной недостаточности на фоне тяжелого течения РДС; ишемические и геморрагические поражения головного мозга, выявленные в первые сутки жизни; развитие септического шока как результат внутриутробной инфекции; множественные врожденные пороки развития.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы STATISTICA 10.0 for Windows. Количественные данные представлены в виде медианы и квартилей (25–75% границы интерквартильного отрезка). Анализ статистической значимости различий количественных признаков для двух независимых групп проводился с помощью критерия Манна-Уитни, для сравнения значимости различий нескольких признаков в динамике использовался критерий Краскела-Уоллиса. Анализ статистической значимости различий качественных признаков выполнялся с помощью критерия χ^2 -квадрат Пирсона. За уровень статистической значимости принималось значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

Влияние церебрального повреждения на выживаемость недоношенных новорожденных. Из 176 обследованных детей ишемическое и геморрагическое повреждение головного мозга было верифицировано у 42 пациентов. ВЖК II-III степени диагностировано у 34 новорожденных (80,9%), ГИЭ тяжелой степени у 8 детей (19,1%). Летальный исход наблюдался у 14 пациентов (33,3%), при этом основной его причиной явились интравентрикулярные кровоизлияния – 12 детей (85,7%).

Акушерский анамнез был отягощен у всех женщин. Так, у матерей детей с летальным исходом чаще всего выявлялись нарушения маточно-плацентарного кровотока и хроническая плацентарная недостаточность.

Экстрагенитальная патология в основном была представлена ожирением, острыми респираторными вирусными заболеваниями и артериальной гипертензией.

ГЗ ФАП и тяжелая асфиксия в родах существенно осложняли течение основного заболевания, увеличивая при этом, вероятность смертельного исхода.

Проанализировав параметры вентиляции было выявлено, что у пациентов с летальным исходом значения FiO_2 составили $76,8 \pm 4,9\%$ в сравнении с $54,6 \pm 6,1\%$ у выживших детей ($p < 0,05$). Значения пикового давления вдоха (PIP) у детей первой группы составило $23,8 \pm 2,3$ см вод.ст в сравнении с $18,3 \pm 2,9$ см вод.ст у пациентов второй группы ($p < 0,05$). Достоверные различия были обнаружены в показателях давления в конце выдоха (PEEP). Оно составило $10,1 \pm 1,9$ см вод.ст и $5,4 \pm 1,6$ см вод.ст у детей первой и второй групп соответственно ($p < 0,05$). Такие «агрессивные» параметры вентиляции обуславливали нестабильность системной гемодинамики и необходимость назначения комбинированной кардиотонической поддержки. Данная респираторная поддержка не оказывала должного лечебного эффекта и негативно влияла на исход заболевания. В связи с этим был начат второй этап исследования – поиск эффективной и безопасной ИВЛ у недоношенных новорожденных.

Оценка эффективности применения нервно-регулируемой вентиляции легких у недоношенных новорожденных. На втором этапе исследования при проведении ИВЛ у пациентов первой группы удалось сохранить спонтанное дыхание, исключить эпизоды асинхроний, поддерживать $\text{SpO}_2 \geq 92\%$. Однако для достижения этих целей необходимо было применять пиковое давление 16 [15;17] см вод.ст. Дыхательный объем при этом в несколько раз превышал физиологическую норму и составил 15,6 [14,6;16,7] мл. Попытки уменьшить пиковое давление с целью восстановления дыхательного объема приводили к снижению SpO_2 . Для того чтобы адекватно оценить пиковое давление и дыхательный объем, применялись одинаковые значения PEEP и фракции кислорода во вдыхаемой смеси (FiO_2) у пациентов обеих групп. PEEP соответствовало 4-5 см вод.ст., FiO_2 не превышало 40%.

В NAVA режиме пиковое давление полностью зависело от пациента и составило 9 [8;10] см вод.ст ($p < 0,01$). Несмотря на явные различия в значениях пикового давления, полученных при проведении ИВЛ в режиме SIMV+PC, у пациентов с NAVA вентиляцией не наблюдалось ни снижения сатурации, ни изменений в газовом составе крови, ни нарушения дыхательного дискомфорта. Напротив, дыхательный объем стабилизировался

на уровне 1,5 [1,4;1,7] мл ($p<0,01$). Значения пикового давления и дыхательного объема в различных режимах ИВЛ представлены на рисунках 1,2.



Рисунок 1 – Значения пикового давления и дыхательного объема у недоношенных новорожденных с респираторной поддержкой в режиме SIMV+PC



Рисунок 2 – Значения пикового давления и дыхательного объема у недоношенных новорожденных с респираторной поддержкой в режиме NAVA

Получены статистически значимые различия показателей пикового давления и дыхательного объема. Динамика пикового давления и дыхательного объема у недоношенных новорожденных на протяжении первых трех суток в зависимости от режима ИВЛ представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Динамика показателей пикового давления и дыхательного объема у недоношенных новорожденных на протяжении первых 3 суток в зависимости от режима ИВЛ

Показатели	сутки					
	1		2		3	
	SIMV+PC	NAVA	SIMV+PC	NAVA	SIMV+PC	NAVA
Пиковое давление см вод.ст.	16 [15;17]	9 [8;10]	17 [16;18]	11 [9;13]	15 [14;16]	10 [9;11]
	$p < 0,01$					
Дыхательный объем мл	15,6 [14,6;16,7]	1,5 [1,4;1,7]	16,0 [15,2;17,0]	1,8 [1,5;2,0]	15,0 [14,0;16,0]	1,7 [1,4;1,8]
	$p < 0,01$					

Примечание: p – значимость различий между группами по критерию Манна-Уитни

У пациентов первой группы была выявлена гипокапния. Низкие показатели $PvCO_2$ у данных пациентов регистрировались на протяжении первых трех суток. Однако, несмотря на существенное снижение $PvCO_2$ у детей первой группы, респираторного алкалоза не наблюдалось, что можно объяснить компенсаторными механизмами. Динамика показателей дефицита оснований отражает компенсацию гипервентиляции у данных пациентов.

У детей с NAVA вентиляцией значения $PvCO_2$ соответствовали норме. Динамика показателей $PvCO_2$ представлена на рисунке 3.

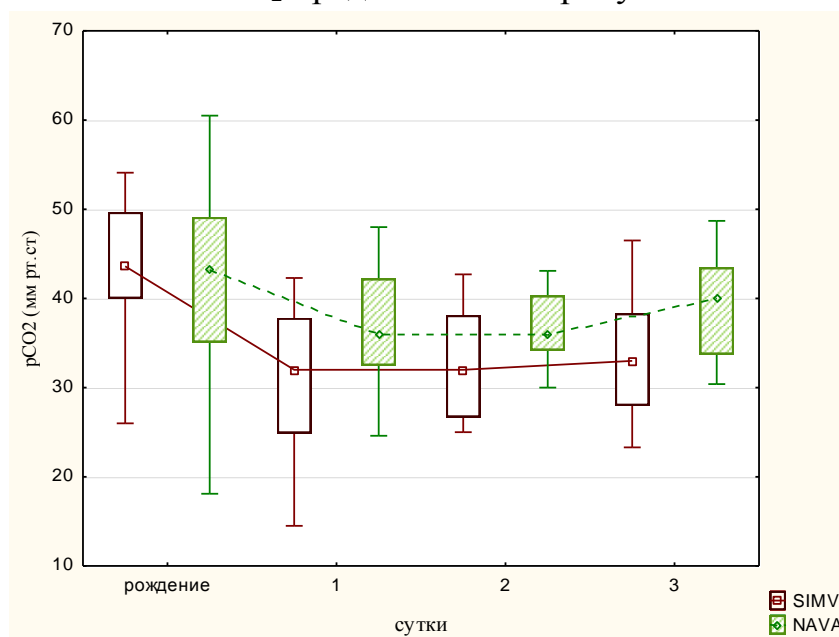


Рисунок 3 – Динамика показателей $PvCO_2$ по суткам

Статистически значимых различий в значениях PvO_2 , лактата и pH обнаружено не было. Гипокапния, наблюдавшаяся у пациентов с ИВЛ в режиме SIMV+PC на протяжении первых трех суток – результат несоответствия предложенной вентиляции потребностям пациентов.

Проведенный спектрофотометрический анализ позволил выявить, что в первые сутки жизни уровень МДА был повышен у пациентов обеих групп. К седьмым суткам мы наблюдали динамику снижения его концентрации, которая была более выраженной у новорожденных с NAVA вентиляцией (рисунки 4,5).

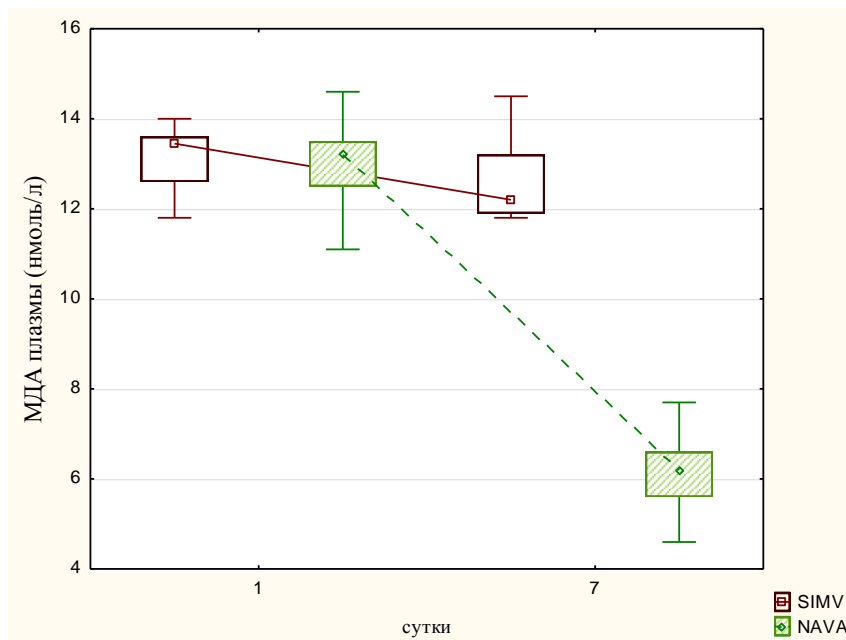


Рисунок 4 – Изменения концентрации МДА в плазме крови по суткам

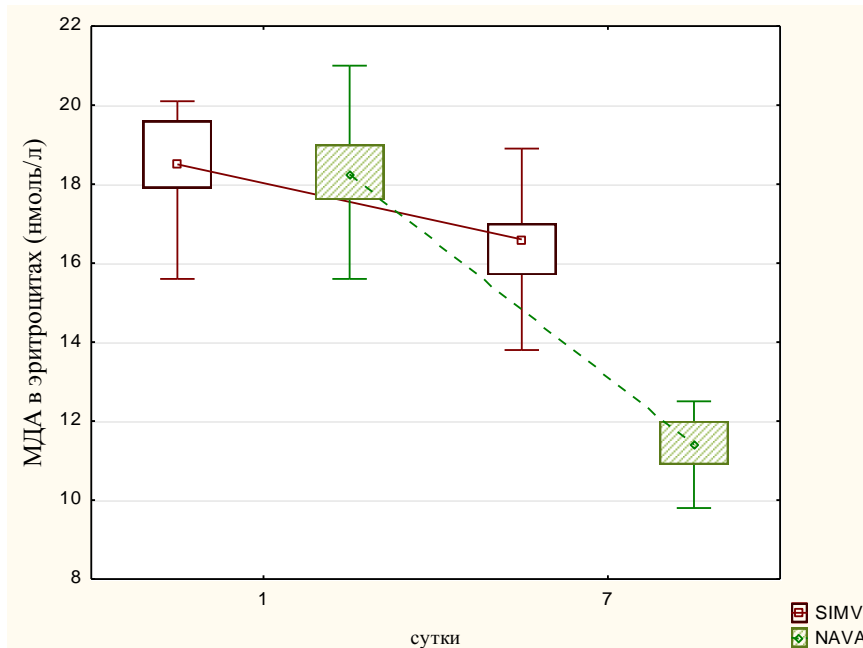


Рисунок 5 – Изменения концентрации МДА в эритроцитах по суткам

Заболеваниями, в патогенезе которых имеет место повреждающее действие ИВЛ, являются ВЖК различной степени тяжести, БЛД, ГЗ ФАП, ретинопатия. Установлено, что у новорожденных, которым проводилась ИВЛ в режиме SIMV+PC, ВЖК были обнаружены у 8 пациентов, среди них кровоизлияния 1 степени наблюдались у 5 детей, ВЖК 3 степени – у 3 больных, кровоизлияний 2 степени не наблюдалось.

У пациентов с NAVA вентиляцией ВЖК были диагностированы в 3 случаях, у 2 детей определили ВЖК 1 степени, у одного больного ВЖК 2 степени ($p=0,24$).

БЛД сформировалась у 7 пациентов первой группы, при этом прослеживалась отчетливая связь между частотой развития БЛД и продолжительностью ИВЛ.

В группе с NAVA вентиляцией БЛД развилась у 1 пациента ($p<0,04$).

В данном исследовании у 16 детей первой группы открытый артериальный проток (ОАП) не влиял на системную гемодинамику, 5 пациентам была выполнена медикаментозная терапия закрытия протока препаратами, снижающими выработку простагландинов, 2 пациентам было выполнено хирургическое лечение путем клипирования протока.

Во второй группе у 21 ребенка ОАП не оказывал влияния на системную гемодинамику, 2 пациента получили лекарственную терапию закрытия протока ($p=0,15$).

16 пациентов первой группы не нуждались в проведении кардиотонической поддержки, потому как у этих детей наблюдались стабильные показатели системной гемодинамики, 2 детям первой группы потребовалось проведение кардиотонической поддержки одним препаратом, 5 детям – 2 и более препаратами.

Во второй группе 20 детям не требовалось проведение медикаментозной поддержки артериального давления и сердечного выброса, 3 пациента получали 1 кардиотонический препарат ($p=0,22$).

Результаты первичного осмотра показали, что у 5 пациентов первой группы наблюдалась ретинопатия различной стадии, так у 3 детей имела место ретинопатия 2 стадии, у 2 детей была выявлена ретинопатия 3 стадии. В группе детей, которым проводилась NAVA вентиляция, у 3 пациентов была диагностирована ретинопатия 2 стадии ($p=0,35$). Исход заболевания у данных пациентов выглядел следующим образом: у всех пациентов со 2 стадией и у 1 пациента с 3 стадией ретинопатии наблюдался регресс болезни, и оперативное лечение им не потребовалось; у одного ребенка отмечалось прогрессирование заболевания, по поводу которого ему была выполнена транспупиллярная лазерная коагуляция сетчатки.

Длительность проведения респираторной поддержки у пациентов первой группы составила 5 [2;10] суток, у пациентов второй группы – 4 [3;8] суток ($p=0,66$), а продолжительность пребывания в ОРИТ у детей первой группы – 14 [11;33] суток, у детей второй группы – 7,0 [6;15] суток ($p<0,01$).

Таким образом, NAVA вентиляция оказывает респираторную поддержку пропорционально дыхательному усилию пациента, что позволяет избежать как избыточной, так и недостаточной вентиляции, снизить частоту возникновения БЛД, а также сократить длительность ИВЛ и сроки пребывания пациентов в отделении реанимации.

ВЫВОДЫ

1. В структуре заболеваемости у недоношенных новорожденных церебральные повреждения ишемического и геморрагического характера были верифицированы у 42 пациентов (23,8%). ВЖК различной степени тяжести диагностированы у 34 детей (80,9%), ГИЭ – у 8 детей (19,1%). При этом сохранялась высокая летальность от тяжелых форм ВЖК. Анализ эффективности интенсивной терапии позволил выявить недостатки респираторной поддержки, связанные с выбором оптимальных параметров ИВЛ.

2. Высокое пиковое давление и избыточный дыхательный объем у пациентов с респираторной поддержкой в режиме SIMV+PC являются следствием неэффективного триггирования. В этом случае вентилятором не распознаются дыхательные попытки ребенка, и вдохи подаются по умолчанию.

3. Гипокапния, наблюдавшаяся у пациентов с ИВЛ в режиме SIMV+PC на протяжении первых трех суток – результат несоответствия предложенной вентиляции потребностям пациентов.

4. Нервно-регулируемая ИВЛ предотвращает избыточную вентиляцию, снижает активность процессов ПОЛ, что подтверждается восстановлением концентрации МДА в плазме и эритроцитах на седьмые сутки до значений близких к норме.

5. NAVA вентиляция оказывает респираторную поддержку пропорционально дыхательному усилию пациента, что позволяет избежать как избыточной, так и недостаточной вентиляции, снизить частоту БЛД, сократить длительность ИВЛ и сроки пребывания пациентов в отделении реанимации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У глубоко недоношенных новорожденных в первые часы жизни респираторную поддержку рекомендуется проводить в NAVA режиме.

2. При выборе данного режима необходимо удостовериться в том, что у пациента: сохранены попытки самостоятельного дыхания, SpO_2 при проведении традиционной ИВЛ $\geq 92\%$, показатели КЩС в пределах возрастной нормы.

3. Подбор стартовых параметров NAVA вентиляции осуществляется следующим образом:

3.1 уровень NAVA. Преобразует электрическую активность диафрагмы в давление и в данном режиме является аналогом PIP. Выбор уровня NAVA выполняется, исходя из значений Edi_{max} , и составляет $\leq 0,5$ и $\geq 2,0$ см вод.ст/мкВ;

3.2 чувствительность триггера Edi . Подбирается для каждого пациента индивидуально. Необходимо учитывать, чтобы вентилятор четко регистрировал даже минимальные дыхательные попытки пациента и исключал «ложные» сигналы с диафрагмы (икота и т.д.). Минимальные значения триггера Edi – 0,5 мкВ;

3.3 FiO_2 устанавливается врачом произвольно, однако, если пациенту требуется FiO_2 более 40%, рекомендуется повторно оценить его состояние и убедиться в целесообразности проведения данной вентиляции;

3.4 РЕЕР соответствует значениям, которые используются при проведении традиционной ИВЛ – 4-5 см вод.ст.;

3.5 время апноэ не должно превышать 2 секунд;

3.6 резервная частота дыхания – 30-40 в минуту.

4. Коррекция параметров при проведении NAVA вентиляции:

4.1 уровень NAVA напрямую зависит от дыхательной активности пациента, поэтому при изменении его значений во время ИВЛ, необходимо руководствоваться данными графического мониторинга Edi_{max} . Показатели Edi_{max} в пределах от 5 до 15 мкВ отражают оптимальную нагрузку на дыхательные мышцы. Если $Edi_{max} \leq 5$ мкВ, необходимо снизить уровень NAVA, т.к. вентилятор осуществляет избыточную респираторную поддержку, если $Edi_{max} \geq 15$ мкВ, наоборот, пациент не справляется с предложенной вентиляцией, и в этом случае уровень NAVA следует увеличить. Изменять уровень NAVA рекомендуется не более чем на 0,1-0,2 см вод.ст/мкВ;

4.2 Edi min отражает тоническую активность диафрагмы и зависит от РЕЕР, если значения $Edi\ min \geq 2,0$ мкВ, РЕЕР необходимо увеличить на 0,5-1,0 см вод.ст., при этом следить, чтобы его уровень не превышал 7 см вод.ст.;

5. NAVA вентиляция эффективна если:

5.1 дыхание пациента синхронно с аппаратным, и ребенок не прилагает дополнительных усилий во время проведения ИВЛ;

5.2 пиковое давление минимальное, при этом дыхательный объем соответствует физиологической норме;

5.3 в анализах КЩС показатели в пределах референтных значений;

5.4 у пациента $SpO_2 \geq 92\%$;

5.5 эпизоды апноэ не регистрируются или они редкие и кратковременные;

5.6 отмечается положительная динамика по основному заболеванию.

6. NAVA вентиляция противопоказана при наличии у пациента:

6.1 декомпенсированных респираторных и метаболических нарушений;

6.2 прогрессирования дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностей;

6.3 тяжелого поражения головного мозга ишемического и/или геморрагического генеза;

6.4 шока различной этиологии;

6.5 множественных пороков развития.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшее развитие данной темы определяется более детальным изучением влияния нервно-регулируемой вентиляции на организм недоношенного ребенка. Особый интерес представляет собой возможность применения этого режима у пациентов с тяжелым церебральным повреждением ишемического и геморрагического генеза. Учитывая, что встречаемость различных форм ВЖК у крайне незрелых детей остается высокой, а интенсивная терапия у этих пациентов не дает должного эффекта, использование NAVA вентиляции позволит скоординировать работу головного мозга и диафрагмы, нормализовать дыхательную функцию и улучшить оксигенацию в поврежденных органах. Вследствие этого возникает возможность уменьшить очаг поражения и предотвратить выраженный неврологический дефицит.

Выполненное диссертационное исследование показало достаточную эффективность применения нервно-регулируемой вентиляции в качестве стартовой респираторной терапии у недоношенных новорожденных с РДС. Отмечено, что вентиляция в режиме NAVA не только позволяет поддерживать постоянство газового и кислотно-щелочного состава крови, но также оказывает респираторную поддержку, сохраняя самостоятельные попытки вдоха, что, безусловно, делает ее более физиологичной.

В литературе достаточно подробно описано влияние принудительной вентиляции легких на мозговой кровоток. При этом отмечено, что в случае ишемии крайне важно соблюдать баланс между вентиляцией и церебральной перфузией, т.е. не допускать гипоксии вследствие недостаточного минутного объема и гипервентиляции, т.к. она вызывает спазм мозговых сосудов и усугубляет гипоксию. Используя традиционные режимы ИВЛ, выполнить данные условия достаточно трудно, особенно когда речь идет о недоношенных детях, у которых ответная реакция на изменения параметров вентиляции снижена в результате незрелости центральной и периферической нервной системы.

Так как принцип работы NAVA вентиляции основан на обнаружении электрической активности диафрагмы и инициировании вдоха пропорционально дыхательной активности пациента, представляется обоснованным применение данного режима ИВЛ у недоношенных детей с церебральным повреждением различной степени тяжести.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Работы, опубликованные в изданиях, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ:

1. Влияние гипоксического поражения головного мозга на выживаемость недоношенных детей / Н.В. Лихолетова, А.М. Анурьев, С.М. Горбачева [и др.] // **Acta Biomedica Scientifica**. – 2018. – Т. 3. - № 5. – С. 76-78.
2. Гипоксически-ишемические поражения головного мозга у недоношенных новорожденных / А.М. Анурьев, В.И. Горбачёв // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски**. – 2019. - № 8. – С. 63-69.
3. Применения нервно-регулируемой искусственной вентиляции легких у недоношенных новорожденных / А.М. Анурьев, В.И. Горбачев, Т.М. Анурьева [и др.] // **Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова**. – 2020. - №2. – С. 122-128.
4. Нервно-регулируемая вентиляция легких у недоношенных новорожденных / В.И. Горбачев, А.М. Анурьев // **Анестезиология и реаниматология**. – 2020. – 4. – С. 86-92.

Работы, опубликованные в прочих изданиях:

5. Предикторы неблагоприятного исхода гипоксического повреждения головного мозга у детей с экстремально низкой массой тела при рождении / А.М. Анурьев, В.И. Горбачев // Актуальные вопросы совершенствования анестезиолого-реанимационной помощи в Российской Федерации: материалы XVII съезда анестезиологов-реаниматологов России, 28-30 сентября, Санкт-Петербург. – 2018. – С. 9-10.
6. Влияние ранних неонатальных факторов риска на развитие ишемического и геморрагического поражения головного мозга у недоношенных новорожденных / А.М. Анурьев, В.И. Горбачев // Трансляционная медицина: возможное и реальное: материалы IX Конференции молодых ученых с международным участием, 19-20 апреля, Москва. 2018. – Т. 1. – С. 41-43.
7. Изменения показателей системы глутатиона и газового состава крови у недоношенных новорожденных при использовании нейроспецифического режима искусственной вентиляции легких / А.М. Анурьев, В.И. Горбачев // Мультидисциплинарный подход к проблемам

анестезии и интенсивной терапии: материалы XVIII съезда анестезиологов и реаниматологов России, 18-20 октября, Москва. 2019. – С. 10-11.

8. Оценка эффективности применения nava-режима – нейроспецифичного режима искусственной вентиляции легких у недоношенных новорожденных / А.М. Анурьев // Трансляционная медицина: возможное и реальное: материалы X Конференции молодых ученых с международным участием, 18-19 апреля, Москва. – 2019. – Т. 1. – С. 31-33.

9. The experience of using the neuroregulated mode of mechanical ventilation in premature newborns / А.М. Anuriev, V.E. Oshirov // Трансляционная медицина: возможное и реальное: материалы XI Конференции молодых ученых с международным участием, 21-22 мая, Москва. – 2020. – С. 18-19.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

BE	– дефицит оснований
Edi	– электрическая активность диафрагмы
FiO ₂	– процентное содержание кислорода во вдыхаемой смеси
NAVA	– нервно-регулируемая вентиляция
PIP	– пиковое давление на вдохе
PEEP	– положительное давление в конце выдоха
PvCO ₂	– парциальное давление углекислого газа венозной крови
PvO ₂	– парциальное давление кислорода венозной крови
SIMV	– синхронизированная перемежающаяся принудительная вентиляция
SpO ₂	– насыщение кислородом гемоглобина
АС	– антиоксидантная система
БЛД	– бронхолегочная дисплазия
ВЖК	– внутрижелудочковое кровоизлияние
ГЗФАП	– гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток
ГИЭ	– гипоксически-ишемическая энцефалопатия
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
КЩС	– кислотно-щелочное состояние
МДА	– малоновый диальдегид
ОАП	– открытый артериальный проток
ОНМТ	– очень низкая масса тела
ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии
ПОЛ	– перекисное окисление липидов
РДС	– респираторный дистресс синдром
ЭНМТ	– экстремально низкая масса тела при рождении