

*На правах рукописи*



**Дальжинова Светлана Бадмаевна**

**ВЫБОР МЕТОДА НЕИНВАЗИВНОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ  
ПОДДЕРЖКИ ПРИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У  
НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЁННЫХ**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2021

Работа выполнена на кафедре анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук, профессор- **Александрович Юрий Станиславович**

**Официальные оппоненты:**

**Грицан Алексей Иванович** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра анестезиологии и реаниматологии института последипломного образования, заведующий;

**Мазурок Вадим Альбертович** – доктор медицинских наук, профессор, Институт медицинского образования федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра анестезиологии и реаниматологии, заведующий.

**Ведущее учреждение** – федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «21» июня 2021 г. в 13:30 на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций 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. Мориса Тореза, д.39 корпус 3) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <https://grmi.org/>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_ 2021г.

Учёный секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

Жила Н.Г.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность исследования**

У новорожденных с дыхательной недостаточностью, но с сохраненной спонтанной дыхательной активностью часто, в структуре комплексной интенсивной терапии, применяют неинвазивную респираторную поддержку (НРП). Она считается одним из самых простых методов интенсивной терапии дыхательной недостаточности, но при этом крайне эффективной. Этот метод респираторной поддержки создает и поддерживает постоянное положительное давление в дыхательных путях (СРАР), что в результате приводит к таким доказанным положительным эффектам, как предотвращение коллаборирования альвеол, нормализация биомеханики дыхания и увеличение функциональной остаточной емкости легких (Хиенас В. и соавт., 2017; Aleksandrovich Yu.S. et al., 2015; Gizzi C. et al., 2015; Aguiar T. et al., 2015; Celebi M.Y. et al., 2016).

Таким образом, неинвазивная вентиляция позволяет обеспечить адекватный газообмен, сводя к минимуму легочные и экстрапульмональные осложнения (Хиенас В. соавт., 2017; Salvo V. et al., 2015; Jain D. et al., 2019; Dumpa V. et al., 2021), в то время как ИВЛ может вызвать баротравму с формированием вентилятор-ассоциированного повреждения легких (Александрович Ю.С. и соавт., 2017; Permal D.L. et al., 2019; Shehadeh A.M.Y., 2020).

Хотя этиология БЛД является многофакторной, повреждение легких, особенно во время инвазивной вентиляции, и возникающее в результате этого воспаление играют важную роль в патогенезе данного заболевания (Shi Y. et al., 2020). У таких детей БЛД ассоциируется с длительным нарушением легочной функции и неблагоприятными неврологическими исходами (Laptook A.R. et al., 2005; Stoll B.J. et al., 2015; Cheong J.L.Y. et al., 2018).

В результате БЛД является причиной множества отдаленных респираторных и неврологических последствий, которые не только являются причиной низкого качества жизни, но и существенно повышают риск летального исхода (Dumpa V. et al., 2021). Церебральный паралич, двигательные расстройства, нарушение развития двигательных навыков, необходимых для обеспечения повседневной активной жизнедеятельности, а также зрительные и слуховые расстройства также являются негативными последствиями БЛД (Permal D.L. et al., 2019).

### **Степень разработанности темы исследования**

Хиенас В. и соавт. (2017), сравнив исходы у недоношенных новорожденных, получавших инвазивную искусственную вентиляцию легких или неинвазивную вентиляцию, а именно назальный СРАР в родильном зале, продемонстрировали высокую эффективность неинвазивной респираторной поддержки. Анализ исследований, относящихся к использованию неинвазивной вентиляции при респираторном дистрессе у недоношенных новорожденных, не позволяет однозначно определиться с выбором конкретного метода или режима неинвазивной вентиляции.

С одной стороны, исследования, в которых анализировалась NIPPV и NCPAP, демонстрировали положительные как ближайшие, так и отдаленные исходы интенсивной терапии дыхательной недостаточности по сравнению с механической вентиляцией (Nasef N. et al., 2020). С другой стороны, не было получено достоверной разницы в смертности или заболеваемости БЛД у новорожденных, находящихся на NCPAP или, получающих другие режимы неинвазивной вентиляции в более широкой исследуемой популяции (Permill D.L. et al., 2019; Shi Y. et al., 2020). Неинвазивная высокочастотная осцилляторная вентиляция (NHF0V) у новорожденных детей снижает работу дыхания, уменьшает аэродинамическое сопротивление и как следствие нормализует биомеханику дыхания, стимулирует более полное раскрытие альвеол, повышает оксигенацию и элиминацию углекислого газа, что доказывает эффективность данной методики (Александрович Ю.С. и соавт., 2020; Pillow J.J. et al., 2007; Jain D. et al., 2019).

В настоящее время данные исследований крайне противоречивы и окончательно не установлено, какой из методов неинвазивной респираторной поддержки обладает максимальной клинической эффективностью при стабилизации состояния недоношенного новорожденного непосредственно в родильном зале. В связи с этим интерес представляет поиск оптимальной методики и режима неинвазивной вентиляции и особенно ее безопасных параметров при лечении респираторного дистресса у различных групп недоношенных детей с первых минут жизни.

**Цель исследования** – Повышение эффективности интенсивной терапии респираторного дистресса у недоношенных новорожденных путем создания алгоритма выбора стартового режима неинвазивной вентиляции в родильном зале.

**Задачи исследования:**

1. Оценить влияние различных режимов неинвазивной респираторной поддержки в родильном зале на клинико-лабораторный статус недоношенных новорожденных с респираторным дистрессом.
2. Провести сравнительный анализ исходов заболеваний у недоношенных новорожденных при использовании неинвазивной вентиляции с перемежающимся положительным давлением, с двухуровневым положительным давлением в дыхательных путях и высокочастотной осцилляторной вентиляции во время стабилизации состояния новорожденного в родильном зале.
3. Оценить влияние параметров неинвазивной респираторной поддержки во время стабилизации состояния в родильном зале у недоношенных новорожденных на исходы заболевания.
4. Изучить влияние гестационного возраста на клиническую эффективность различных режимов неинвазивной вентиляции у недоношенных новорожденных в родильном зале.
5. Создать алгоритм инициации неинвазивной вентиляции недоношенных новорожденных в родильном зале.

## **Научная новизна исследования**

Впервые оценено влияние различных режимов неинвазивной искусственной вентиляции легких (NIPPV, BIPAP, NHFOV) как методов стартовой респираторной поддержки у недоношенных новорожденных на исходы заболевания. Продемонстрировано, что применение NHFOV оправдано у недоношенных новорожденных с гестационным возрастом 30°-32<sup>6</sup> недель. Установлено, что основным параметром неинвазивной респираторной поддержки, независимо от используемого режима, является среднее давление в дыхательных путях. Впервые продемонстрировано, что применение неинвазивной вентиляции с перемежающимся положительным давлением, как стартового метода респираторной поддержки у детей со сроком гестации 26°-29<sup>6</sup> недель способствует снижению риска развития БЛД, ретинопатии недоношенных и уменьшает длительность лечения в стационаре.

## **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Расширена доказательная база, позволяющая эффективно и безопасно использовать неинвазивную вентиляцию у недоношенных новорожденных, как стартовый метод респираторной поддержки в родильном зале. Выявлены оптимальные режимы неинвазивной вентиляции, которые оказывают минимальное повреждающее влияние на легкие недоношенных новорожденных и позволяют существенно улучшить исходы заболевания. Продемонстрировано, что исходы заболевания зависят от величины среднего давления в дыхательных путях, которое является наиболее агрессивным параметром респираторной поддержки. Разработан алгоритм применения НРП в родильном зале и стартового подбора параметров в зависимости от гестационного возраста.

## **Методология и методы исследования**

Методологической основой диссертационного исследования явилось применение методов научного познания. Работа выполнена в соответствии с принципами доказательной медицины. В исследовании использовались клинические, лабораторные, инструментальные, аналитические и статистические методы исследования.

## **ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ**

1. Неинвазивная искусственная вентиляция легких, начатая в родильном зале, обладает выраженной клинической эффективностью и показана всем недоношенным новорожденным с клиническими признаками дыхательной недостаточности и высоким риском формирования бронхолегочной дисплазии.
2. Среднее давление в дыхательных путях, независимо от используемого метода неинвазивной респираторной поддержки, является основным параметром, высокие значения которого напрямую коррелируют с длительностью вентиляции и количеством неблагоприятных исходов.
3. Применение режима неинвазивной высокочастотной осцилляторной вентиляции в родильном зале у детей со сроком гестации 30°-32<sup>6</sup> недели приводит к уменьшению развития бронхолегочной дисплазии и внутрижелудочкового кровоизлияния.

4. У новорожденных со сроком гестации 26<sup>0</sup>-29<sup>6</sup> недель применение назальной вентиляции с интермиттирующим положительным давлением способствует снижению частоты развития ретинопатии недоношенных, бронхолегочной дисплазии и уменьшению длительности лечения в стационаре.

5. Использование алгоритма выбора метода неинвазивной респираторной поддержки у недоношенных новорожденных, основанного на оценке гестационного возраста новорожденного и выраженности дыхательной недостаточности, определяемой по шкале Сильвермана, позволяет стабилизировать состояние ребенка в родильном зале и существенно улучшить исходы заболевания.

### **Степень достоверности и аprobация результатов**

Степень достоверности результатов настоящего исследования определяется репрезентативностью выборки, подбором адекватных методов исследования, использованием современных методик статистического анализа данных.

Результаты диссертационного исследования доложены на всероссийской научно-практической конференции «Практические аспекты оказания медицинской помощи новорожденным детям в Забайкальском крае» (Чита, 2019), межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы охраны материнства и детства» (Улан-Удэ, 2019), Северо-Западном форуме детских анестезиологов-реаниматологов ежегодной научно-практической конференции «Турнеровские чтения. Анестезиология и интенсивная терапия детского возраста» (Санкт-Петербург, 2021), опубликованы в 4 печатных работах, в том числе 2 в журналах рекомендованных ВАК РФ, а 1 из работ – в издании, входящем в базу цитирования Scopus.

### **Личное участие автора в выполнении исследования**

Автор проводила диссертационное исследование в полном объеме самостоятельно. Она лично сформулировала цели, задачи и основные направления исследования. В дальнейшем собрала и проанализировала весь исходный клинический материал, провела статистическую обработку материала с последующим анализом и обобщением полученных результатов. Также автор принимала участие в комплексе интенсивной терапии, организации и проведении клинических, инструментальных и лабораторных исследований пациентов. В результате материалы исследования были внедрены в клиническую практику и представлены в публикациях по теме диссертации.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 108 страницах компьютерного набора и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, и списка литературы, включающего 181 библиографический источник, из них 36 отечественных и 145 иностранных. Диссертация иллюстрирована 2 рисунками и 20 таблицами.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая часть исследования выполнена на базе ГАУЗ «Республиканский перинатальный центр» Минздрава Республики Бурятия.

Проведение настоящего диссертационного исследования было одобрено Этическим комитетом при ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский педиатрический медицинский университет Минздрава России (протокол от 29.01.2018 г. №1/7).

### Характеристика пациентов и методов на этапах исследования

В исследование включено 120 пациентов. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

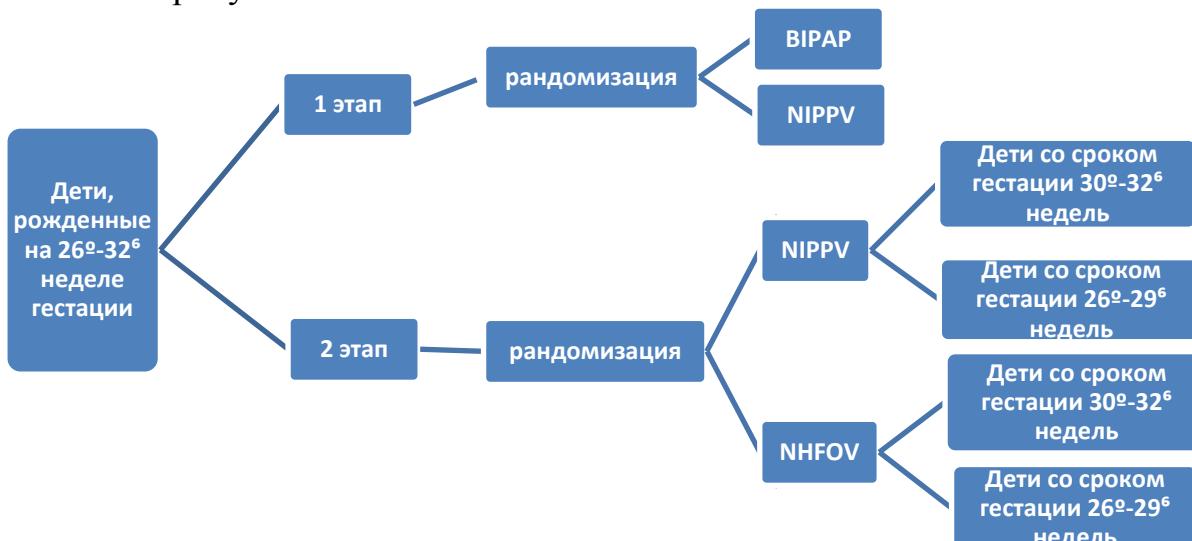


Рисунок 1 – Дизайн исследования

#### Критерии включения

- Недоношенные новорожденные со сроком гестации 26° – 32° недели
- Признаки дыхательной недостаточности у новорожденных, требующие проведения респираторной поддержки непосредственно после рождения.

#### Критерии исключения

- Асфиксия в родах тяжелой степени, оценка по шкале Апгар на 5 минуте менее 3 баллов
- Врожденные пороки развития дыхательной системы
- Необходимость интубации и ИВЛ в родильном зале, что определялось как потребность в FiO<sub>2</sub> более 0,4 для целевого SpO<sub>2</sub> 90 – 94% после введения сурфактанта, стойкий респираторный ацидоз (pH ≤ 7,20; PCO<sub>2</sub> ≥ 65 мм рт. ст.), прогрессирующий респираторный дистресс (оценка дыхательной недостаточности по шкале Сильвермана-Андерсена ≥ 6 баллов).

Исследование выполнено в два этапа:

I этап: Проведение режима BIPAP или NIPPV, как стартового метода респираторной поддержки (n = 32).

II этап: Проведение режима NIPPV или NHFOV, как стартового метода респираторной поддержки (n = 88).

#### Методы респираторной поддержки

I этап: 1-я группа – режим ВИРАР через короткие биназальные канюли аппаратом «Infant Flow SiPAP» (США CareFusion, California) с параметрами: PIP = 8,4 (7,8 – 8,6) см H<sub>2</sub>O; PEEP = 4,8 (4,3 – 5,0) см H<sub>2</sub>O; MAP = 6,5 (5,7 – 6,8) см H<sub>2</sub>O; Thigh = 1,0 с и f = 30 в минуту;

2-я группа - режим NIPPV через короткие биназальные канюли с генератором вариабельного потока Medijet аппаратом «Leoni plus» (Loewenstein Medical GmbH, Германия) с параметрами: PIP = 16 (15 – 16) см H<sub>2</sub>O; PEEP = 5 см H<sub>2</sub>O; MAP = 7,0 (6,7 – 7,7) см H<sub>2</sub>O; Ti = 0,6 с; f = 43 (40 – 50) в минуту.

II этап: 1-я группа - режим NIPPV через короткие биназальные канюли с генератором вариабельного потока Medijet аппаратом «Leoni plus» (Loewenstein Medical GmbH, Германия) с параметрами: PIP = 15 (15 – 16) см H<sub>2</sub>O; PEEP = 5 (5,0 – 5,5) см H<sub>2</sub>O; MAP = 7,2 (6,8 – 7,8) см H<sub>2</sub>O; Ti = 0,6 (0,6 – 0,6); f = 50 (50 – 50) в минуту;

2-я группа-режим NHFOV через короткие биназальные канюли с генератором вариабельного потока Medijet аппаратом «Leoni plus» (Loewenstein Medical GmbH, Германия) с параметрами: Paw = 8,0 (8,0 – 9,0) см H<sub>2</sub>O; f = 9,0 (8-9) Hz; ΔP - 20 (18-20).

#### *Методы статистического анализа*

Проверку выборки на соответствие закону нормального распределения осуществляли с помощью тестов Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Так как большинство полученных данных не соответствовали закону нормального распределения, то все количественные показатели представлены в виде медианы (Me), и интерквартильного размаха (25 и 75 перцентилей, Q<sub>L</sub>; Q<sub>H</sub>). Сравнение количественных переменных независимых выборок проводили, используя U-критерия Манна–Уитни. Выявление связей между переменными осуществляли, применяя коэффициент корреляции Спирмена. Значение p < 0,05 было принято за критический уровень значимости.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### *Показатели клинико-лабораторного статуса у недоношенных новорожденных с дыхательной недостаточностью до и после применения неинвазивной респираторной поддержки в родильном зале*

У новорожденных на первом этапе выявлено, что ЧД на 5 минуте и ЧСС через 1 час после рождения были статистически значимо выше во 2-й группе.

На втором этапе диастолическое АД в родильном зале было статистически значимо ниже в 1-й группе, но через 6 часов выровнялось и стало статистически не различимо от 2-й группы.

При исследовании показателей кислотно-основного состояния и газового состава венозной крови пуповины обнаружили наличие декомпенсированного смешанного ацидоза у новорожденных обеих групп, при этом во 2-й группе уровень гиперкапнии был статистически достоверно выше. В динамике после проведения неинвазивной респираторной поддержки в течение часа все показатели газового состава и кислотно-основного состояния венозной крови статистически значимо увеличились.

Таким образом, во время первого этапа исследования при применении режима NIPPV ЧД значительно уменьшилась, а ЧСС повысилась через час в отличие от группы новорожденных, у которых применяли режим BIPAP, в то время как на втором этапе при применении режима NHFOV напряжение углекислого газа значительно снизилось через час в отличие от группы новорожденных, получавших NIPPV.

*Исходы заболевания у недоношенных новорожденных при использовании назальной вентиляции с интермиттирующим положительным давлением, вентиляции с двухуровневым положительным давлением в дыхательных путях и неинвазивной высокочастотной осцилляторной вентиляции, как стартового метода респираторной поддержки*

На 1 этапе сравнения режимов BIPAP и NIPPV заместительная терапия сурфактантом в родильном зале чаще применялась во 2<sup>й</sup> группе (68,7% vs 43,7%), но различия были статистически недостоверны. Однако в ОРИТН экзогенный сурфактант чаще вводился детям 1<sup>й</sup> группы (43,7% против 12,5%; p = 0,05).

После перевода в ОРИТН только трое детей 1<sup>й</sup> группы нуждались в интубации трахеи и конвекционной вентиляции (18,7%), при этом бронхолегочная дисплазия развилась лишь у одного ребенка.

У пациентов 2<sup>й</sup> группы развитие БЛД встречалась значительно реже, чем у детей 1<sup>й</sup> группы (18,7% и 31,2% соответственно), однако отмеченные различия были статистически незначимы. В частоте развития ВЖК статистически значимые различия также отсутствовали. У детей 1<sup>й</sup> группы ретинопатия недоношенных развилась в 18,7% случаев, а во 2<sup>й</sup> группе – у 12,5% и эти различия были статистически не значимы. Летальных исходов не было (таблица 1).

**Таблица 1 – Исходы заболевания на 1 этапе**

Исходы	1-я группа BIPAP(n=16)	2-я группа NIPPV(n=16)	p-value
Заместительная терапия сурфактантом в родильном зале	7 (43,7%)	11 (68,7%)	0,16
Заместительная терапия сурфактантом в ОРИТ	7 (43,7%)	2 (12,5%)	0,05
Перевод на инвазивную вентиляцию легких	3 (18,7%)	0	0,05
Бронхолёгочная дисплазия	5 (31,2%)	3 (18,7%)	0,43
Ретинопатия недоношенных	3 (18,7%)	2 (12,5%)	0,65
Внутрижелудочковое кровоизлияние	5 (31,2%)	3 (18,7%)	0,43
Средняя длительность пребывания в стационаре, сутки	41,0 (31,5 – 50,5)	40,5 (30,5 – 44,5)	0,89
Средняя длительность пребывания в ОРИТ, сутки	7,0 (7,0 – 11,5)	8 (7 – 12,5)	0,76
Средняя продолжительность респираторной поддержки, часы	60 (47,0 – 146,5)	69 (37,5 – 102,0)	0,61

Травмы носа также отсутствовали в обеих группах, отмечались лишь случаи эритемы, различия между группами отсутствовали. Случаи пневмоторакса не отмечались.

В группе NIPPV средняя продолжительность пребывания в стационаре составляла 40,5 (30,5 – 44,5) суток и статистически значимо не отличалась от группы применения ВИРАР, где средняя продолжительность госпитализации составила 41,0 (31,5 – 50,5) суток. Средняя продолжительность респираторной поддержки в зависимости от используемого режима значимо не отличалась, но при этом в группе NIPPV она составила 69 (37,5 – 102,0) часов, в то время как в группе ВИРАР она была ниже и равнялась 60 (47,0 – 146,5) часам.

При сравнении режимов NIPPV и NHFOV, потребность в интубации трахеи и дальнейшей ИВЛ в 1-й группе была выше (21,7% vs 16,7%), но, при этом, различия были статистически недостоверны.

Мы обнаружили статистически значимые различия ( $p=0,03$ ) в развитии ретинопатии у детей 2-й группы (31%) по сравнению с пациентами 1-й группы (15,2%). Однако ВЖК статистически чаще встречались у детей первой группы (13 vs 4) ( $p = 0,02$ ). БЛД развились у 19 детей 1-й группы и у 14 детей 2-й группы, но различия были статистически не значимы. Летальных исходов не было (таблица 2).

**Таблица 2 – Исходы заболевания на 2 этапе**

Исходы	1-я группа NIPPV(n=46)	2-я группа NHFOV(n=42)	p-value
Заместительная терапия сурфактантом в родильном зале	32 (69,6%)	28 (66,7%)	0,91
Заместительная терапия сурфактантом в отделении реанимации и интенсивной терапии	10 (21,7%)	7 (16,7%)	0,63
Перевод на инвазивную вентиляцию легких	19 (41,3%)	11 (26,2%)	0,14
Бронхолёгочная дисплазия	19 (41,3%)	14 (33,3%)	0,62
Ретинопатия недоношенных	7 (15,2%)	13 (31,0%)	0,03
Внутрижелудочковое кровоизлияние	13 (28,3%)	4 (9,5%)	0,02
Перивентрикулярная лейкомалия	1 (2,2%)	0	0,33
Гемодинамически значимый ОАП	4 (8,7%)	3 (7,1%)	0,75
Средняя длительность лечения в стационаре, сутки	52,5 (41 – 61)	44 (39 – 64)	0,78
Средняя длительность пребывания в отделении реанимации, сутки	11,5 (8 – 16)	8 (7 – 10)	0,45
Средняя продолжительность респираторной поддержки, часы	146,5 (68 – 84)	75 (48 – 265)	0,24

Травмы носа также отсутствовали в обеих группах, отмечались лишь случаи эритемы. Случаи пневмоторакса не отмечались.

В группе применения NHFOV средняя продолжительность пребывания в стационаре составляла 44 (39 – 64) суток и статистически значимо не отличалась от группы применения NIPPV, где средняя продолжительность госпитализации составила 52,5 (41 – 61) суток. Длительность пребывания в отделении реанимации составила 11,5 (8 – 16) суток в 1-й группе и 8 (7 – 10)

суток во 2<sup>й</sup> группе. Средняя продолжительность респираторной поддержки в зависимости от используемого режима также статистически не различалась, но была выше в группе NIPPV и составила 146,5 (68 – 284) часов, чем в группе NHFOV, где она составила 73 (48 – 265) часа.

Результаты данного этапа исследований свидетельствуют о том, что у детей при сравнении режимов ВИРАР и NIPPV статистически значимых различий в исходах не было. Но при этом респираторная поддержка в родильном зале с помощью режима NIPPV способствует уменьшению случаев применения инвазивной ИВЛ и частоты развития БЛД. На этапе сравнения режимов NIPPV и NHFOV были статистически значимые различия в развитии ретинопатии недоношенных в пользу режима NIPPV и ВЖК в пользу режима NHFOV. Тогда как формирование БЛД различалось статистически не значимо, но значительно чаще было в группе NIPPV – 19 случаев, чем в группе NHFOV – 14 случаев. Применение НРП в родильном зале не сопровождается развитием синдрома утечки воздуха и других тяжелых осложнений ИВЛ, приводящих к летальному исходу.

*Влияние параметров различных режимов неинвазивной вентиляции на исходы заболевания у недоношенных новорожденных*

По данным корреляционного анализа на первом этапе выявлен односторонний характер корреляции параметров неинвазивной респираторной поддержки с исходами заболевания.

В группе ВИРАР отмечалась статистически значимая положительная корреляционная зависимость между МАР и случаями перевода на ИВЛ, продолжительностью ИВЛ, общей продолжительностью респираторной поддержки ( $r = 0,51$ ,  $p = 0,04$ ;  $r = 0,50$ ,  $p = 0,05$ ;  $r = 0,51$ ,  $p = 0,04$ , соответственно).

Значимая положительная корреляционная зависимость была выявлена между РИР и длительностью общей и неинвазивной респираторной поддержки ( $r = 0,50$ ,  $p = 0,05$ ;  $r = 0,49$ ,  $p = 0,05$  соответственно) и подобная между РЕЕР и длительностью общей и неинвазивной респираторной поддержки ( $r = 0,49$ ,  $p = 0,05$ ;  $r = 0,50$ ,  $p = 0,05$  соответственно).

В отличие от первого этапа на втором обнаружен разнонаправленный характер корреляции параметров неинвазивной респираторной поддержки с исходами заболевания.

На втором этапе группа NIPPV показала статистически значимую положительную корреляцию между РЕЕР и продолжительностью ИВЛ, общей продолжительностью респираторной поддержки ( $r = 0,29$ ,  $p = 0,05$ ;  $r = 0,33$ ,  $p = 0,02$  соответственно).

Также значимая положительная корреляционная зависимость была выявлена между ЧД и длительностью общей и неинвазивной респираторной поддержки, и длительностью пребывания в ОРИТН и стационаре ( $r = 0,31$ ,  $p = 0,03$ ;  $r = 0,36$ ,  $p = 0,01$ ;  $r = 0,29$ ,  $p = 0,05$ ;  $r = 0,35$ ,  $p = 0,01$  соответственно).

При применении режима NIPPV имела место отрицательная корреляционная связь между средним давлением в дыхательных путях и

числом переводов на ИВЛ ( $r = -0,29$ ,  $p = 0,05$ ) и между временем вдоха и общей продолжительностью респираторной поддержки, длительностью неинвазивной респираторной поддержки, длительностью госпитализации, длительностью пребывания в ОРИТ, частотой случаев формирования БЛД и гемодинамически значимого ОАП ( $r = -0,46$ ,  $p = 0,00$ ;  $r = -0,52$ ,  $p = 0,00$ ;  $r = -0,38$ ,  $p = 0,01$ ;  $r = -0,39$ ,  $p = 0,01$ ;  $r = -0,29$ ,  $p = 0,05$  соответственно).

В группе NHFOV коррелировали показатели Paw и общая длительность респираторной поддержки, длительность неинвазивной вентиляции, длительность пребывания в ОРИТ и частота развития ВЖК ( $r = 0,30$ ,  $p = 0,05$ ;  $r = 0,30$ ,  $p = 0,05$ ;  $r = 0,32$ ,  $p = 0,04$ ;  $r = -0,34$ ,  $p = 0,02$  соответственно). Положительная корреляционная зависимость была выявлена между частотой дыхания и частотой повторного введения сурфактанта в ОРИТ ( $r = 0,46$ ;  $p = 0,01$ ). Отрицательная корреляционная зависимость отмечалась между амплитудой и общей продолжительностью респираторной поддержки, длительностью инвазивной и неинвазивной вентиляции, числом переводов на ИВЛ, длительностью госпитализации, длительностью пребывания в отделении реанимации, частотой развития БЛД, ретинопатии недоношенных и гемодинамически значимого ОАП ( $r = -0,38$ ,  $p = 0,01$ ;  $r = -0,38$ ,  $p = 0,01$ ;  $r = -0,34$ ,  $p = 0,02$ ;  $r = -0,32$ ,  $p = 0,04$ ;  $r = -0,56$ ,  $p = 0,00$ ;  $r = -0,37$ ,  $p = 0,02$ ;  $r = -0,31$ ,  $p = 0,04$ ;  $r = -0,41$ ,  $p = 0,01$ ;  $r = -0,38$ ,  $p = 0,01$  соответственно).

*Клиническая эффективность различных режимов неинвазивной респираторной поддержки в родильном зале у недоношенных новорожденных в зависимости от срока гестации*

Проведен анализ клинико-лабораторного статуса, исходов заболевания и влияния параметров на исходы заболевания в зависимости от срока гестации на втором этапе сравнения режимов NIPPV и NHFOV. Для этого всех детей, включенных в исследование, разделили на 2 подгруппы: 1<sup>ая</sup> – новорожденные 30°-32<sup>6</sup> недель гестационного возраста, 2<sup>ая</sup> – 26° – 29<sup>6</sup> недель гестационного возраста.

В 1<sup>го</sup> подгруппу было включено 57 недоношенных новорожденных, средний срок гестации которых составил 31,6 (31 – 32,3) недель, и масса тела равнялась 1690 (1400 – 1860) г. Во 2<sup>го</sup> подгруппу вошел 31 недоношенный новорожденный с гестационным возрастом 28,1 (27 – 29,2) недель и средней массой тела 990 (930 – 1100) г.

При анализе клинических показателей в 1<sup>й</sup> и 2<sup>й</sup> подгруппе оценка дыхательной недостаточности по шкале Сильвермана-Андерсена, ЧД, ЧСС и систолическое артериальное давление статистически значимо не различались между группами. Однако прослеживалась значимая разница между группами в показателях диастолического и среднего артериального давления через шесть часов после рождения, и при этом в 1<sup>й</sup> подгруппе значения были выше при проведении режима NHFOV, а во 2<sup>й</sup> подгруппе – режима NIPPV.

Напряжение углекислого газа в венозной крови при рождении было статистически значимо выше у детей 26° – 29<sup>6</sup> недель гестационного возраста в группе NHFOV. При этом через час после проведения неинвазивной

респираторной поддержки напряжение углекислого газа снизилось, и разница стала не значимой. По остальным показателям, статистически достоверных различий между группами не выявлено.

Выявлена статистически значимая разница между исследуемыми группами недоношенных новорожденных при анализе длительности пребывания в ОРИТН в 1-й подгруппе со сроком гестации 30° – 32<sup>6</sup> недели – в группе NIPPV среднее значение составило 10 суток, а в группе NHFOV – 8 суток ( $p = 0,02$ ). Это же касается и длительности общей, инвазивной и неинвазивной респираторной поддержки. Переводов на ИВЛ было значительно больше в группе NIPPV – 15 детей, по сравнению с группой NHFOV – 2 ребенка ( $p = 0,00$ ). В этой же подгруппе выявлены статистически значимые различия по частоте развития БЛД и ВЖК ( $p < 0,05$ ). В частности, в группе NIPPV БЛД зарегистрирована в 33,3% случаев, тогда как в группе NHFOV – 3,7% ( $p = 0,00$ ) (таблица 3).

**Таблица 3 - Исходы заболевания в 1-й подгруппе (срок гестации 30° – 32<sup>6</sup> )**

Исходы	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=27)	p
Заместительная терапия сурфактантом в родильном зале	16 (53,3%)	14 (51,8%)	0,92
Заместительная терапия сурфактантом в отделении реанимации и интенсивной терапии	8 (26,6%)	4 (14,8%)	0,28
Перевод на инвазивную ИВЛ	15 (50,0%)	2 (7,4%)	0,00
Бронхолегочная дисплазия	10 (33,3%)	1 (3,7%)	0,00
Ретинопатия недоношенных	5 (16,6%)	1 (3,7%)	0,12
Внутрижелудочковое кровоизлияние	11 (36,6%)	3 (11,1%)	0,03
Перивентрикулярная лейкомалия	0	0	
Гемодинамически значимый ОАП	2 (6,6%)	0	0,18
Средняя длительность пребывания в стационаре, сутки	43,5 (35 – 57)	41 (35 – 44)	0,08
Средняя длительность пребывания в ОРИТ, сутки	10 (7 – 16)	8 (7 – 10)	0,02
Средняя продолжительность респираторной поддержки, часы	113 (59 – 239)	55 (36 – 73)	0,01
Средняя продолжительность инвазивной ИВЛ, часы	0 (0 – 41)	0 (0 – 0)	0,00
Средняя продолжительность неинвазивной респираторной поддержки, часы	94,5 (49 – 153)	55 (36 – 73)	0,00

У детей 2-й подгруппы со сроком гестации 26° – 29<sup>6</sup> недель отмечаются противоположные результаты.

Ретинопатия недоношенных выявлена у 80% (12) детей, находящихся на NHFOV и в 12,5% (2), получавших NIPPV, что является статистически достоверным ( $p = 0,00$ ). Выявлены также статистически значимые различия по частоте формирования БЛД – в первой группе 9 случаев, во второй – 13 случаев ( $p = 0,04$ ).

Длительность пребывания в стационаре, в ОРИТ, общей респираторной поддержки, инвазивной и неинвазивной вентиляции была значительно больше в группе NHFOV, но статистически значимая разница была только в длительности пребывания в стационаре – 56 (41 – 61) суток в первой группе и 68 (56 – 77) суток во второй ( $p = 0,05$ ) (таблица 4).

Таким образом, в зависимости от срока гестации отмечаются положительные эффекты при проведении разных режимов, так у новорожденных со сроком гестации  $30^{\circ} - 32^6$  недель при проведении режима NHFOV значения диастолического и среднего артериального давления значительно выше через шесть часов после рождения. Также, в этой группе новорожденных отмечаются статистически значимо низкая продолжительность общей, инвазивной и неинвазивной респираторной поддержки, меньшая длительность пребывания в ОРИТН, низкая частота переводов на ИВЛ, меньшее число случаев развития БЛД и ВЖК. Вместе с тем, у новорожденных со сроком гестации  $26^{\circ} - 29^6$  недель проведение режима NIPPV способствовало повышению диастолического и среднего артериального давления через шесть часов после рождения, снижению развития ретинопатии недоношенных, БЛД, длительности пребывания в стационаре.

**Таблица 4 - Исходы заболевания во 2-й подгруппе (срок гестации  $26^{\circ} - 29^6$  )**

Исходы	1-я группа (n=16)	2-я группа (n=15)	p
Заместительная терапия сурфактантом в родильном зале	16 (100%)	14 (93,3%)	0,37
Заместительная терапия сурфактантом в ОРИТ	2 (12,5%)	3 (20,0%)	0,71
Перевод на инвазивную вентиляцию легких	4 (25%)	9 (60,0%)	0,10
Бронхолегочная дисплазия	9 (56,2%)	13 (86,6%)	0,04
Ретинопатия недоношенных	2 (12,5%)	12 (80,0%)	0,00
Внутрижелудочковое кровоизлияние	2 (12,5%)	1 (6,6%)	0,54
Перивентрикулярная лейкомалия	1 (6,2%)	0	0,33
Гемодинамически значимый ОАП	2 (12,5%)	3 (20%)	0,71
Средняя длительность пребывания в стационаре, сутки	56 (41 – 61)	68 (56 – 77)	0,05
Средняя длительность пребывания в ОРИТ	12 (11 – 17,5)	21 (13 – 28)	0,08
Средняя продолжительность респираторной поддержки, часы	180,5 (127,5 – 385,5)	342 (196 – 459)	0,25
Средняя продолжительность инвазивной ИВЛ, часы	0 (0 – 31)	43 (0 – 87)	0,26
Средняя продолжительность неинвазивной респираторной поддержки, часы	174 (127,5 – 336,5)	296 (169 – 372)	0,32

На основании полученных результатов был разработан алгоритм проведения неинвазивной респираторной поддержки в родильном зале у детей со сроком гестации  $26^{\circ} - 32^6$  недель (рисунок 2).

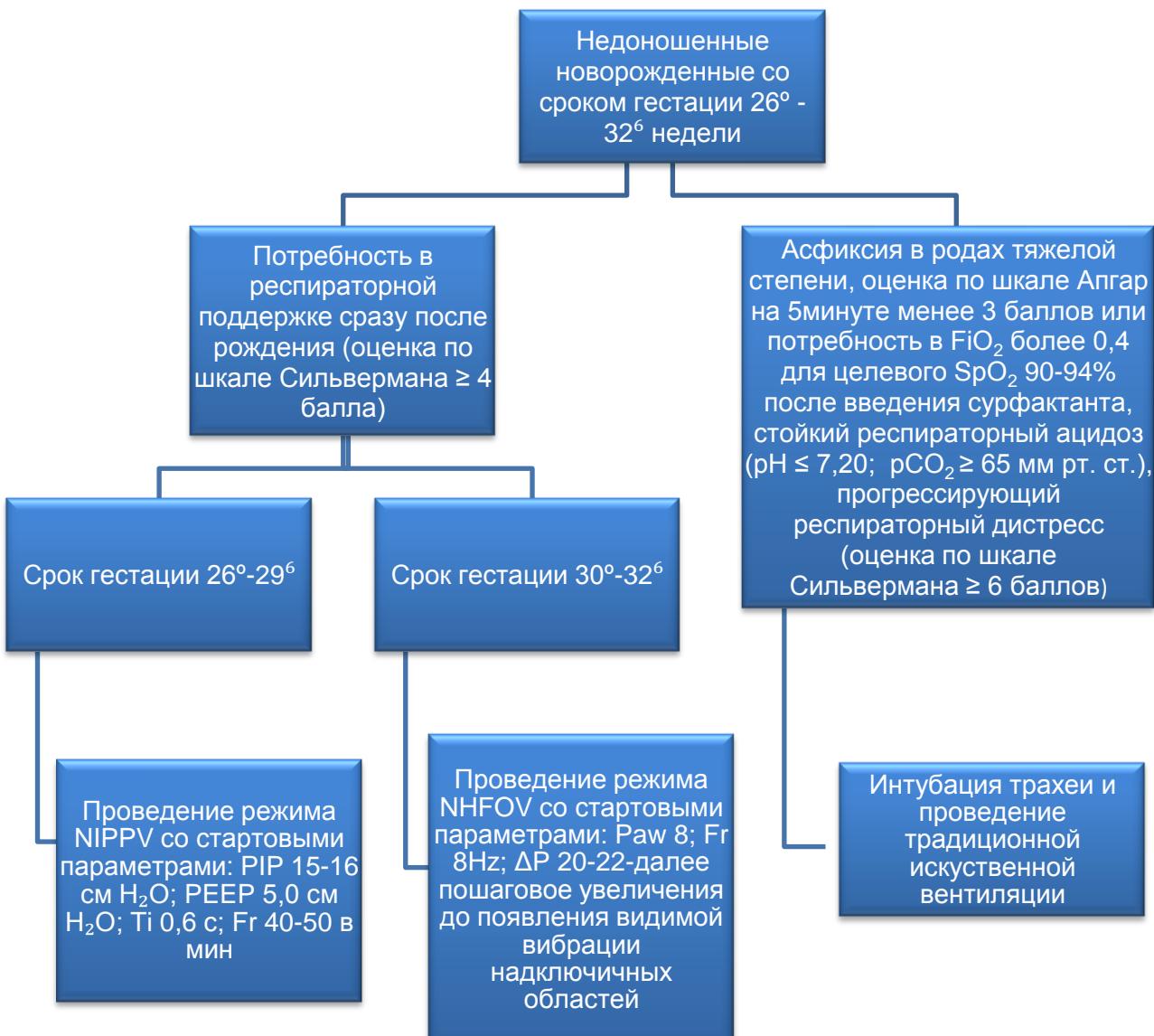


Рисунок 2 – Алгоритм применения неинвазивной респираторной поддержки в родильном зале у детей со сроком гестации 26° – 32° недель

## ВЫВОДЫ

1. Неинвазивная вентиляция легких с перемежающимся положительным давлением является оптимальным начальным вариантом респираторной поддержки сразу после рождения, поскольку способствует максимально быстрой стабилизации состояния и регрессированию респираторного дистресса, что подтверждается уменьшением частоты дыхания и нормализацией частоты сердечных сокращений.
2. Использование назальной вентиляции с интермиттирующим положительным давлением и неинвазивной высокочастотной осцилляторной вентиляции в родильном зале способствует уменьшению случаев применения инвазивной искусственной вентиляции легких и частоты развития бронхолегочной дисплазии.

3. Основным параметром неинвазивной вентиляции, отражающим тяжесть состояния пациента и определяющим длительность респираторной поддержки, независимо от используемого режима, является среднее давление в дыхательных путях, высокие показатели которого ассоциируются с увеличением продолжительности вентиляции легких и неблагоприятным исходом заболевания.

4. Использование стартового метода респираторной поддержки в виде назальной вентиляции с интермиттирующим положительным давлением у недоношенных со сроком гестации  $26^{\circ} - 29^6$  недель способствует снижению развития ретинопатии недоношенных на 67%, бронхолегочной дисплазии на 30% и уменьшает длительность пребывания в стационаре на 12 суток.

5. Раннее применение неинвазивной высокочастотной осцилляторной вентиляции у новорожденных со сроком гестации  $30^{\circ} - 32^6$  недель способствуют уменьшению случаев развития бронхолегочной дисплазии на 30%, внутрижелудочных кровоизлияний – на 25% и частоты переводов на традиционную конвекционную ИВЛ на 43%.

6. У недоношенных новорожденных, нуждающихся в респираторной поддержке сразу после рождения, родившихся с гестационным возрастом  $30^{\circ} - 32^6$  недели максимально эффективна неинвазивная высокочастотная осцилляторная вентиляция, а у детей со сроком гестации  $26^{\circ} - 29^6$  недель – назальная вентиляция с интермиттирующим положительным давлением. В случае тяжелой асфиксии при рождении все дети вне зависимости от срока гестации требуют интубации трахеи и проведения конвекционной искусственной вентиляции легких.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Максимально ранняя инициация неинвазивной респираторной поддержки сразу после рождения показана всем новорожденным менее 33 недель гестационного возраста с признаками респираторного дистресса.

2. При применении у недоношенных новорожденных назальной вентиляции с интермиттирующим положительным давлением рекомендуется использовать более низкие показатели частоты дыхания ( $\approx 40 - 50$  в минуту) и более высокие значения времени вдоха ( $\approx 0,6$  с).

3. Для повышения эффективности неинвазивной высокочастотной осцилляторной вентиляции в родильном зале рекомендуется устанавливать более низкие показатели среднего давления в дыхательных путях ( $\approx 8$  см  $H_2O$ ) и более высокие показатели амплитуды ( $\approx 20 - 22$ ).

4. Новорожденным  $26^{\circ} - 29^6$  недель гестационного возраста в родильном зале показано применение неинвазивной назальной вентиляции с интермиттирующим положительным давлением со стартовыми параметрами:  $PIP = 15 - 16$  см  $H_2O$ ;  $PEEP = 5,0$  см  $H_2O$ ;  $Tinsp = 0,6$  с;  $f = 40 - 50$  в минуту.

5. У детей со сроком гестации  $30^{\circ} - 32^6$  недель оправдано применение неинвазивной высокочастотной осцилляторной вентиляции со стартовыми

параметрами: Paw = 8 см H<sub>2</sub> O; Fr = 8 Hz; ΔP = 20 – 22 см H<sub>2</sub> O с дальнейшим пошаговым увеличением на фоне мониторинга клинического состояния, газового состава и кислотно-основного состояния крови.

6. При использовании режима BIPAP следует стремиться использовать минимальные значения среднего давление в дыхательных путях с целью предотвращения вентилятор-ассоциированного повреждения легких и развития бронхолегочной дисплазии.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

В поисках оптимального подхода к неинвазивной респираторной поддержке при лечении респираторного дистресса и профилактике бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных по-прежнему необходимы дальнейшие исследования. Интересным представляется изучение клинической эффективности и исходов применения режимов NIPPV и NHFOV у недоношенных новорожденных со сроком гестации менее 26 недель сразу после рождения в рамках многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования.

Необходимы разработка и клиническая апробация современных терапевтических стратегий, профилактирующих возникновение у новорожденных вентилятор-ассоциированных повреждений лёгких, бронхолёгочной дисплазии, внутрижелудочных кровоизлияний. NAVA, NHFOV и NSIPVV являются многообещающими режимами респираторной поддержки, но для подтверждения их безопасности и эффективности в различных группах новорожденных по сравнению с более традиционными режимами неинвазивной вентиляции требуется проведение крупных РКИ.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Линхоеva С.Б, Основные режимы неинвазивной респираторной поддержки, используемые при дыхательной недостаточности у недоношенных новорождённых. //Медицина: теория и практика. – 2018. – Т.3. – №4. – С. 99-107.
2. Линхоеva С.Б., Выбор режима неинвазивной респираторной поддержки у недоношенных новорождённых в родильном зале./Линхоеva С.Б., Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Хиенас В., МиткиновО.Э.//Аnestезиология и реаниматология. – 2020. – №2. – С. 65-71.
3. Александрович Ю.С., Эффективность различных режимов неинвазивной вентиляции у новорожденных в родильном зале в зависимости от срока гестации. / Александрович Ю.С., Дальгинова С.Б., Пшениснов К.В., Александрович И.В.//Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т.17. – №6. – С. 22-30.
4. Линхоеva С.Б, Алгоритм проведения респираторной поддержки у новорожденных с экстремально низким гестационным возрастом./Линхоеva С.Б., Миткинов О.Э., Дашибалов А.А., Бутаков А.Ю.// Конференция

«Актуальные вопросы охраны материнства и детства»: тезисы к межрегиональной научно-практической конференции с международным участием., Улан-Удэ, 2019. С. 36-38.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БЛД – бронхолёгочная дисплазия  
ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние  
ИВЛ – искусственная вентиляция легких  
НИВ – неинвазивная вентиляция  
ОАП – открытый артериальный проток  
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии  
ОРИТН – отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных  
РДС – респираторный дистресс-синдром  
РДСН – респираторный дистресс-синдром новорожденных  
ХЗЛ – хронические заболевания легких  
ЧД – частота дыхания  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
ЭНМТ – экстремально низкая масса тела  
BIPAP – bilevel positive airway pressure  
CPAP – continuous positive airway pressure  
 $\text{FiO}_2$  – фракция кислорода во вдыхаемой смеси  
LISA – less-invasive surfactant administration  
MAP – среднее давление в дыхательных путях  
NCPAP – nasal continuous positive airway pressure  
NHFOV – nasal high frequency oscillation ventilation  
NIPPV – non-invasive positive pressure ventilation  
 $\text{PaCO}_2$  – парциальное давление углекислого газа  
 $\text{PaO}_2$  – парциальное давление кислорода  
PIP – positive inspiration pressure  
PEEP – positive end-expiratory pressure  
 $\text{SpO}_2$  – насыщение гемоглобина пульсирующей крови кислородом  
 $T_i$  – время вдоха  
 $\Delta P$  – амплитуда