

АНОТАЦІЯ

Клевакіна О. Ю. Оптимізація респіраторної підтримки у доношених новонароджених з гіпоксично–ішемічною енцефалопатією. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 Охорона здоров'я). – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2021.

Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2021

Робота базується на аналізі медичних карт пацієнтів, які знаходилися на лікуванні протягом 2017 – 2021 років на базі КНП «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня» Запорізької обласної ради. Робота виконувалась на кафедрі дитячої хірургії та анестезіології Запорізького державного медичного університету МОЗ України.

Мета даної роботи – покращити результати інтенсивної терапії доношених новонароджених з гіпоксично - ішемічною енцефалопатією (ГІЕ) шляхом удосконалення способу респіраторної підтримки.

В основу дисертаційної роботи покладено результати власних спостережень за станом новонароджених з ГІЕ на етапах лікування, а також даних аналізу клінічних, інструментальних та лабораторно – біохімічних результатів дослідження пацієнтів.

Проведено проспективне, когортне, рандомізоване дослідження, до якого залучено 60 (100 %) доношених немовлят, народжених в терміні від 38 до 42 тижнів гестації.

Всі пацієнти знаходились на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії новонароджених з приводу ГІЕ II та III ступеня (за шкалою Sarnat в модифікації A. Hill, J.J. Volpe (1994 р.), з наявністю дихальних розладів та потребою в штучній вентиляції легень (ШВЛ).

В основну групу ввійшло 30 (50,00 %) пацієнтів, яким через 72 години після народження проводили ранню екстубацію трахеї та переводили на неінвазивну назальну вентиляцію легень з переміжним позитивним тиском (NIPPV), для чого використовували довгі або короткі назальні канюлі.

Групу порівняння склали 30 (50,00 %) новонароджених, яким проводилась традиційна ШВЛ в режимі P – SIMV через інтубаційну трубку до моменту відновлення рівня свідомості, відсутності судом та встановлення регулярного патерну самостійного дихання. Динамічне спостереження неврологічного статусу у новонароджених проводилось за модифікованою шкалою Thompson (1997 р.).

Протягом перших 72 години від народження дітям обох груп проводилась інвазивна допоміжна тригована за потоком вентиляція легень з контролем тиску у дихальних шляхах (P – SIMV).

Результати порівняння обох груп оцінювалися під час госпіталізації дітей до відділення; через 72 години від народження; на 4 добу від народження; через добу після переведення дитини на самостійне дихання.

Основна та група порівняння статистично не відрізнялися за терміном гестації, масою тіла, віком немовлят та гендерною структурою.

Оцінка за шкалою Апгар на 1-й хвилині в основній групі склала 7,00 (3,00; 7,00) балів, у групі порівняння – 7,00 (5,00; 7,00) балів, $U = 382,50$; $p = 0,4305$. На 5й хвилині – 7,00 (6,00; 9,00) та 7,00 (5,00; 7,00) балів відповідно, $U = 335,50$; $p = 0,1334$.

Всі новонароджені отримували однорідне специфічне лікування ГІЕ. Кількість проведених за показаннями лікувальних гіпотермій у групах суттєво не відрізнялась: 6 (20,00 %) в основній та 11 (36,67 %) у групі порівняння, $U = 351,00$; $p = 0,2055$. Кількість діагностованих меконіальних аспірацій в групах не мала суттєвої різниці: 3 (10,00 %) – в основній та 5 (16,67 %) – у групі порівняння, $U = 420,00$; $p = 0,6627$.

При аналізі основних параметрів ШВЛ, що проводилась у перші 72 години від народження, не виявлено суттєвої різниці між групами

дослідження. Так, частота дихання за 1 хвилину в основній групі склала 30,00 (26,50; 35,00), в групі порівняння – 35,00 (30,00; 35,00), $U = 394,50$; $p = 0,5442$. Не було знайдено відмінностей і між показниками тиску вдиху (PIP): 18,00 (17,00; 18,00) см. вод. ст. проти 18,00 (17,00; 18,00) см. вод. ст. відповідно, $U = 398,50$; $p = 0,5852$. Рівень ПТКВ (PEEP), як в основній так і в групі порівняння склав 5,00 (5,00; 5,00) см вод. ст., $U = 397,5$; $p = 0,5748$. Також не відрізнялися показники кисневої фракції (FiO_2): 30,00 (25,00; 30,00) % та 30,00 (25,00; 35,00) % відповідно, $U = 338,50$; $p = 0,1455$.

При проведенні неінвазивної ШВЛ (нШВЛ) в режимі NIPPV були використані параметри, які відповідали параметрам стандартної ендотрахеальної вентиляції. Досягнення та підтримка адекватного насичення крові киснем (SpO_2) у хворих, які знаходились на NIPPV, забезпечувалась без підвищення параметрів респіраторної підтримки.

Аналізуючи дані сатурації капілярної крові, слід зазначити, що протягом всього періоду дослідження вони зберігалися в межах норми. Рівень SpO_2 основної групи через добу після застосування режиму NIPPV достовірно не змінився: 99,00 (97,00; 100,00) % на 3 добу лікування та 98,00 (97,00; 99,00) % на 4 добу, $T = 88,00$; $p = 0,0765$. Також не виявлено різниці в сатурації при аналізі між групами на 4 добу лікування, $U = 411,50$; $p = 0,3487$. Отримані дані вказують на відсутність гіпоксемії у малюків обох груп протягом лікування.

Стабільність респіраторного статусу підтверджується результати аналізу газів капілярної крові та КЛС. В першу добу надання допомоги немовлята основної групи мали субкомпенсовану дихальну недостатність, про що свідчить вірогідно нижчий індекс оксигенації (IO): в основній групі - 131,13 (117,71; 154,44), в групі порівняння – 176,17 (149,43; 291,7), $U = 130,00$; $p = 0,0002$. Можливо, це пов'язано з транзиторною легеневою гіпертензією новонароджених, яка посилювалась впливом гіпоксії під час пологів.

На 4 добу життя, після екстубації, новонароджені на нШВЛ мали задовільні показники газообміну, які не відрізнялись від показників в групі порівняння. PO_2 в основній групі склав – 74,25 (66,40; 78,60) мм.рт.ст., в групі порівняння – 79,45 (72,30; 82,60) мм.рт.ст., $U = 252,50$; $p = 0,1538$. Рівень PCO_2 склав 38,20 (33,60; 43,10) мм.рт.ст. в основній групі та 32,25 (29,70; 36,90) мм.рт.ст в групі порівняння, $U = 150,00$; $p = 0,0041$. Хоча рівень парціального тиску вуглецю в основній групі достовірно відрізнявся від показника групи інвазивної ШВЛ, він знаходився в межах нормальних референтних значень.

На 5 добу життя у немовлят обох груп спостерігалось відновлення неврологічного статусу, рівня свідомості, що в обох групах оцінено як летаргія. Динамічна оцінка за шкалою Thompson виявила достовірну різницю загальної кількості балів між основною та групою порівняння: 5,00 (4,00; 6,00) та 7,00 (5,00; 8,00) балів відповідно, $U = 183,50$; $p = 0,0001$. Хоча медіана оцінки неврологічного статусу за Thompson виявилась кращою у дітей групи неінвазивної вентиляції, ми не пов'язуємо результат саме з запропонованою методикою. Отримані дані вказують на безпеку та ефективність використання ранньої (до повного відновлення рівня свідомості) неінвазивної підтримки саме в групі малюків з ГПЕ.

Дослідження показників центральної гемодинаміки в основній групі через добу після екстубації та переведення на неінвазивну вентиляцію легень не виявило відмінностей щодо впливу на центральну гемодинаміку в порівнянні з новонародженими групи традиційної ШВЛ. УІ ЛШ (ударний індекс лівого шлуночку) в основній групі та групі порівняння відповідно склав 22,72 (20,20; 26,66) мл/м² та 20,24 (16,08; 25,51) мл/м², $U = 427,00$; $p = 0,909$. Відповідно, відсутня й статистична різниця між показником СІ (серцевого індексу) між групами дослідження, які відповідно склали 2886,36 (2101,96; 3268,81) мл/м² та 2581,76 (2094,34; 3681,81) мл/м²; $U = 365,00$; $p = 0,2920$.

На 5 добу життя в групі, що була переведена на NIPPV, пневмонія виявлена у 2 (6,67 %) хворих, в групі на традиційній ШВЛ – у 6 (20,00 %). Прикореневу інфільтрацію діагностовано в групі з NIPPV – у 3 (10,00 %) пацієнтів та у 5 (16,67 %) – в групі на ШВЛ через інтубаційну трубку. Бронхообструктивний синдром спостерігався у 1 (3,33 %) та у 3 (10,00 %) дітей відповідно. Загальний рівень ускладнень в основній групі склав 6 (20,00 %), в групі порівняння – 14 (46,67 %), $U = 322,00$; $p = 0,0407$.

Після ранньої екстубації та переведення на неінвазивну ШВЛ в режимі NIPPV ателектазів та реінтубацій не було. Таким чином, відносний ризик розвитку (RR) ускладнень з боку легеневої тканини у дітей, які перебували на ендотрахеальній ШВЛ в порівнянні з основною групою, склав 2,33 (95 % ДІ: 1,03; 5,25 %, $p = 0,0407$).

З метою визначення діагностичної цінності інтерлейкінів, як маркерів вентилятор-асоційованого ушкодження легенів на тлі проведення ШВЛ (в тому числі запального), визначали концентрацію ІЛ – 6 та ІЛ – 8 у сироватці крові на 1 та 10 добу перебування в стаціонарі. В основній групі максимальна концентрація ІЛ – 6, яка не перевищувала референтні показники, фіксувалась на першу добу життя – 6,38 (5,46; 6,80) пг/мл, проте вона достовірно знижувалась на десяту добу – 2,84 (1,18; 5,12) пг/мл, $T = 1,00$; $p = 0,0002$.

Аналогічно, в групі порівняння, сироваткова концентрація ІЛ – 6 на першу добу життя була в межах норми – 5,54 (3,12; 6,28) пг/мл, на 10 добу – 3,62 (2,04; 5,36) пг/мл, проте темпи її зниження були значно нижчими, $T = 55,00$, $p = 0,1075$. Не виявлено суттєвої різниці між концентрацією ІЛ – 6 як на першу добу життя в основній групі – 6,38 (5,46; 6,80) пг/мл та в групі порівняння – 5,54 (3,12; 6,28) пг/мл, $U = 345,50$; $p = 0,1772$, так і на десяту добу життя: 2,84 (1,18; 5,12) пг/мл та 3,62 (2,04; 5,36) пг/мл відповідно, $U = 419,50$; $p = 0,8142$.

Аналіз вмісту ІЛ – 8 у сироватці крові свідчить про те, що в гострий період ГПЕ, в обох групах, спостерігається достовірно збільшений рівень зазначеного цитокіну на першу добу життя. Суттєвої різниці між показниками вмісту ІЛ –

8 в досліджуваних групах на першу добу життя не знайдено, $U = 136,00$; $p = 0,1989$. Спостерігається чітка тенденція до зниження концентрації ІЛ – 8 у сироватці крові на 10 добу в обох групах: 126,68 (26,38; 458,53) пг/мл проти 657 (327,69; 1372,50) пг/мл, $T = 25,00$; $p = 0,0049$ в групі нШВЛ, та 149,19 (84,18; 246,30) пг/мл, проти 358,06 (133,40; 684,96) пг/мл, $T = 34,00$; $p = 0,0249$, в групі порівняння.

З метою вивчення впливу респіраторної підтримки на ступінь ураження ЦНС, досліджували рівень лактатдегідрогенази (ЛДГ) та нейронспецифічної енолази (NSE) у сироватці крові новонароджених. Так, в обох групах спостерігався достовірно збільшений рівень ЛДГ на 1 добу життя: в основній групі – 995,10 (865,45; 1121,80), Од/л проти – 1178,10 (843,10; 1801,35) Од/л в групі контролю, $U = 194,00$; $p = 0,0539$. Спостерігається чітка тенденція до зниження вмісту ЛДГ на 10 добу як в основній групі – 995,10 (865,45; 1121,80), Од/л проти 528,65 (442,75; 645,25), $T = 11,00$; $p = 0,0001$, так і в групі порівняння – 1178,10 (843,10; 1801,35) Од/л, проти 591,15 (442,50; 711,60) Од/л, $T = 5,00$; $p = 0,00003$. Концентрація ЛДГ на 10 добу, в обох групах не відрізнялась суттєво, $U = 243,00$; $p = 0,3588$.

Рівень NSE на 1 першу добу перебування в стаціонарі в обох групах дослідження достовірно не відрізнявся: в основній групі він склав – 21,05 (17,26; 37,06) ug/L, проти 18,64 (12,45; 19,63) ug/L, $U = 311,00$; $p = 0,0611$. Також не було відмінностей і на 10 добу перебування: в основній групі він склав 18,25 (12,63; 19,12) ug/L, в групі порівняння 14,30 (8,98; 19,63) ug/L, $U = 384,50$; $p = 0,4484$. Було відмічено достовірне зниження NSE на 10 добу як в основній групі – 15,67 (9,57; 23,68) ug/L проти 21,05 (17,26; 37,06) ug/L, $T = 116,00$; $p = 0,0282$, так і в групі порівняння – 18,64 (12,45; 24,52) ug/L проти 14,30 (8,98; 19,63) ug/L, $T = 91,00$; $p = 0,0036$.

Таким чином, доведено, що використання нШВЛ не впливає негативно на центральну гемодинаміку, не супроводжується підвищенням маркерів

ушкодження ЦНС та не впливає на збільшення рівню цитокінів у немовлят з ГПЕ помірного та важкого ступеню.

Основні показники, які вказують на загальну ефективність лікування, достовірно вказують на переваги використання ранньої, неінвазивної ШВЛ в групі новонароджених з ГПЕ. Середня загальна тривалість вентиляції легень (інвазивна + неінвазивна ШВЛ) в основній групі склала 5,90 (4,60; 6,80) днів, в групі порівняння – 9,00 (6,60; 11,80) днів, $U = 199,50$; $p = 0,0004$. Термін лікування хворих у ВІТН склав $9,45 \pm 2,46$ днів та $14,27 \pm 4,83$ днів відповідно, $U = 151,00$; $p = 0,0002$. Середня тривалість перебування хворих у стаціонарі в основній групі склала 19,00 (18,00; 22,00) днів, в групі порівняння – 29,00 (24,00; 33,00) днів, $U = 155,0$; $p < 0,0001$.

Слід зазначити, що в обох групах не було відмічено випадків як ранньої так і пізньої неонатальної смертності, що робить методику ранньої нШВЛ можливою для застосування в щоденній практиці, при наданні допомоги новонародженим з ГПЕ помірного та важкого ступеня.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше обґрунтовано використання ранньої неінвазивної вентиляції легень у доношених новонароджених з помірною та важкою гіпоксично – ішемічною енцефалопатією, що є новітнім в практиці інтенсивної терапії.

Вперше вивчено вплив неінвазивної ШВЛ на рівень маркерів ушкодження ЦНС та рівень маркерів, що вказують на вентилятор – асоційовані ускладнення у новонароджених з ГПЕ під впливом неінвазивної ШВЛ.

На підставі отриманих даних вдосконалений підхід до вибору респіраторної підтримки у доношених новонароджених з гіпоксично – ішемічною енцефалопатією різного ступеню тяжкості.

Показані переваги та ефективність запропонованої методики, яка вірогідно впливає на зниження загальної кількості ускладнень, асоційованих з ШВЛ, що в свою чергу скорочує перебування дітей на госпітальних ліжках.

Практичне значення отриманих результатів. Впроваджений алгоритм вибору респіраторної підтримки у доношених новонароджених з гіпоксично – ішемічною енцефалопатією різного ступеня тяжкості (Спосіб вибору респіраторної підтримки у доношених новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією різного ступеня тяжкості: пат. № 132493 Україна: МПК (2019.01) G01N 33/497, A61M 16/00, G01N33/497(2006/01). № u 2018 10081; заявл. 09.10.2018; опубл. 25.02.2019, Бюл. № 4) містить оптимізовані підходи щодо вибору дихальної підтримки для покращення результатів інтенсивної терапії доношених новонароджених з важкою та помірною гіпоксично – ішемічною енцефалопатією.

Ключові слова: неінвазивна вентиляція легень, гіпоксично – ішемічна енцефалопатія, новонароджений.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Клевакіна О.Ю., Анікін І.О. Варіабельність лактатдегідрогенази сироватки у доношених новонароджених із помірною та важкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією. *Pain, anaesthesia and intensive care*. 2020. № 1. Р. 28–32. (Дисертанту належить ідея статті, проведено відбір та інструментальне обстеження хворих, забір крові для лабораторних досліджень, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання та оформлення статті).

2. Клевакіна О.Ю., Анікін І.О. Застосування ранньої неінвазивної штучної вентиляції легень у доношених новонароджених з помірною та важкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією. *Патологія*. 2020. Т. 17, № 3. С. 338–343. (Здобувачем проведено збір клінічного матеріалу, його аналіз, написання статті).

3. Klevakina E., Anikin I., Mykhalchuk O. Effect of non-invasive ventilation on central and brain hemodynamics in term newborn infants with hypoxic – ischemic encephalopathy. *ScienceRise: Medical Science*. 2020. №6. Р. 36–40. (Здобувачем проведено збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистична обробка, написання статті).

4. Клевакіна О.Ю., Анікін І.О. Дослідження рівню іл – 6 та іл – 8 у новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією на тлі використання різних стратегій вентиляції легень. *Вісник проблем біології та медицини*. 2021. Вип. 1 (159). С. 346–350. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, обстеження та лікуванні, статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).

5. Клевакіна О.Ю., Анікін І.О. Диференційований підхід до вентиляції легень у новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією різного ступеню. *Pain, anaesthesia and intensive care*. 2017. № 3. (80). С. 89–90.

(Здобувачем проведено збір клінічного матеріалу, його аналіз та написання тез).

6. Клевакіна О.Ю., Анікін І.О. Критерії застосування неінвазивної вентиляції легень у доношених новонароджених із важкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією. *Pain, anaesthesia and intensive care*. 2018. №3. (84) С. 73. *(Здобувачем проведено збір клінічного матеріалу, його аналіз та написання тез).*

7. Клевакіна О.Ю. Особливості змін рівня лактатдегідрогенази у доношених новонароджених із помірною та важкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією. *VIMCO Journal* : зб. матеріалів Буковинського міжнар. медико-фарм. конгр. студентів і молодих учених, VIMCO 2019. С. 47. *(Здобувачем проведено збір клінічного матеріалу, його аналіз та написання тез).*

8. Клевакіна О.Ю., Анікін І.О. Сироваткова лактатдегідрогеназа як маркер тяжкості гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у новонароджених. *Тези доповідей і лекцій «Компас анестезіолога»* : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Бердянськ, 6–7 вересня 2019 р. м. Бердянськ, 2019. С. 15–17. *(Здобувачем проведено збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

9. Спосіб вибору респіраторної підтримки у доношених новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією різного ступеня тяжкості: пат. 132493 Україна: МПК (2019.01) G01N 33/497, A61M 16/00, G01N33/497(2006/01). № u 2018 10081; заявл. 09.10.2018; опубл. 25.02.2019, Бюл. № 4. 3 с. *(Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, формулювання формули винаходу, практичну апробацію способу та оформлення заявки).*