

УДК 612.216.2:616-053.32

Миткинов О.Э.

## НЕИНВАЗИВНАЯ ВЕНТИЛЯЦИЯ ЛЕГКИХ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

*ФГБОУ ВПО Бурятский государственный медицинский университет, г. Улан-Удэ*

**Резюме.** Проведен анализ эффективности неинвазивной вентиляции легких у 70 недоношенных новорожденных с диагнозом респираторный дистресс-синдром. Наблюдали быстрое, в течение первых суток, снижение наиболее инвазивных параметров вентиляции, в течение трех суток отметили нормализацию показателей газового состава крови и уменьшение лактатацидоза. Выявлены основные предикторы, обуславливающие неэффективность NCPAP – ими являлись  $FiO_2 > 30\%$ , индекс оксигенации  $> 3$ , MAP  $> 6$  см водн. ст.

**Ключевые слова:** неинвазивная вентиляция легких.

*Mitkinov O.E.*

### NON-INVASIVE VENTILATION IN PRETERM NEWBORNS

**Summary.** Analyzed the effectiveness of non-invasive ventilation in 70 infants with a diagnosis of RDS. Observed a decrease in ventilatory parameters during the first day. Blood gas parameters normalized by the end of the third day. Observed a decrease in lactat-acidosis. The main predictors of failure of NCPAP were  $FiO_2 > 30\%$ , oxygenation index  $> 3$ , MAP  $> 6$  mbar.

**Keywords:** non-invasive ventilation.

**Введение.** При выборе стартового метода респираторной терапии у недоношенных новорожденных на современном этапе клиницисты отдают предпочтение методу спонтанного дыхания с перемежающимся положительным давлением в дыхательных путях через назальные канюли nIPPV (nasal intermittent positive pressure ventilation), называемому неинвазивной вентиляцией [1].

Устройства для проведения собственно nIPPV способны обеспечить постоянное положительное давление в течение дыхательного цикла с добавлением фазового увеличения давления в дыхательных путях. Другими словами, они обеспечивают CPAP (continuous positive air way pressure) с изменяющимся уровнем давления в дыхательных путях. Клинически это напоминает продолжительные «вздохи» на фоне вентиляции с постоянным давлением. Обсуждаются такие положительные моменты применения nIPPV в сравнении с традиционной методикой CPAP, как снижение числа реинтубаций, снижение частоты развития бронхолегочной дисплазии, снижение частоты развития и уменьшение тяжести нарушений нервно-психического развития, снижение летальности [6, 10].

В настоящее время проведение рандомизированных клинических исследований направлено на изучение эффективности неинвазивной вентиляции при экстубации и отлучения от аппарата ИВЛ, лечении апноэ недоношенных, лечении респираторного дистресс-синдрома [3, 4, 8, 11, 12, 14].

**Цель исследования.** Оценить эффективность неинвазивной вентиляции легких у недоношенных новорожденных и выявить основные показатели, влияющие на успешность ее проведения.

**Материалы и методы.** В группу исследования вошли 70 детей с диагнозом респираторный дистресс-синдром с массой тела при рождении менее 1500 г, Me = 1301 (980-1415); и гестационным возрастом менее 32 недель, Me = 30 (27-31).

Критерии исключения из исследования: дети, не нуждающиеся в респираторной поддержке; наличие врожденных пороков развития; наличие диагностированной пренатально тяжелой инфекционной патологии; наличие врожденной эндокринной патологии.

Всем детям в качестве стартовой респираторной поддержки проводили неинвазивную вентиляцию легких на аппарате InfantFlowDriver™ (ViasysHealthcareinc.CA) в режиме BiPhasic. Устанавливали следующие стартовые значения: верхний уровень CPAP – 6 см вод. ст., нижний уровень – 4 см вод. ст., время вдоха – 1 секунда, время выдоха – 2 секунды.

Эффективность метода неинвазивной вентиляции оценивали по следующим критериям: 1) уровню снижения фракционной концентрации кислорода во вдыхаемой смеси (FiO<sub>2</sub>) и среднего давления в дыхательных путях (MAP) в течение вентиляции; 2) изменению индекса оксигенации; 3) показателям газового состава крови: pH, pCO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub>, лактат; 4) частоте неэффективного NCPAP (failure NCPAP) с выявлением основных предикторов, определяющих неэффективность данного метода респираторной поддержки.

Параметры вентиляции оценивали на этапах в 1-8-16-24-72 часа, а анализ газового состава крови и расчет индекса оксигенации проводили на первом часу, через сутки и трое суток. Индекс оксигенации (OI) рассчитывали по формуле:  $OI = MAP \times FiO_2 \times 100\% / \text{Postductal } PaO_2$  [1].

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программы Statistica for Windows 6.0. При обработке данных для каждой выборки проверяли гипотезу о нормальности распределения. Величины анализируемых признаков представляли в виде медианы с нижним и верхним квартилями (25-й и 75-й процентиля). Влияние отдельных факторов риска на зависимые переменные определялось в логистическом регрессионном анализе и выражалось величиной OR (odds ratio) – отношение риска, показывающее, во сколько раз риск возрастает у лиц, имеющих данный фактор риска, по сравнению с лицами, у которых он отсутствует. Также определялся 95% доверительный интервал для OR (интервал, содержащий истинное среднее в популяции в 95% случаев). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования.** При установке параметра FiO<sub>2</sub> приемлемым уровнем SpO<sub>2</sub> считали > 86%, а нормальным 88 – 92%. Гипоксемией считали PaO<sub>2</sub> < 50 мм рт. ст., а гипероксией – PaO<sub>2</sub> >90 мм рт.ст., SpO<sub>2</sub> >95%.

Изменения FiO<sub>2</sub> зависят от показателей мониторинга (SpO<sub>2</sub> и PaO<sub>2</sub>). Идеальным считается как можно более быстрое снижение FiO<sub>2</sub> до 21 %, и последующая экстубация и перевод ребенка на самостоятельное дыхание [18]. Стратегия неинвазивной вентиляции при этом не отличается от традиционной ИВЛ. Изменения показателей FiO<sub>2</sub> (%) и MAP (см. водн. ст.) при проведении неинвазивной вентиляции у детей в нашем наблюдении имели следующую динамику (табл. 1).

Таблица 1.

Изменения параметров вентиляции

Показатель	Этапы исследования, медиана (квартили)				
	1 час	8 часов	16 часов	24 часа	72 часа
FiO <sub>2</sub> %	29 (26-30)	26 (23-30)	25 (22-28)	24 (21-27)	21 (21-24.5)
MAP см. водн. ст.	5 (4.2-5.4)	4.55 (4.1-5.5)	4.5 (4.0-5.4)	4.3 (4.0-5.0)	4.1 (3.7-4.9)

Начало вентиляции следует считать чрезвычайно важным в плане собственно выбора стартового метода респираторной поддержки, а в случае применения назального СРАР для установки необходимых параметров вентиляции под контролем мониторируемых показателей. Уже в течение первого часа вентиляции формируется определенный уровень  $FiO_2$ , достаточный для поддержания адекватной оксигенации. К 8 часу вентиляции отмечено снижение  $FiO_2$  до 26%, и хотя данные изменения следует считать клинически незначимыми, однако они свидетельствуют о самой возможности снижения фракции кислорода на вдохе уже в первые часы неинвазивной вентиляции.

К концу первых суток  $FiO_2$  снижается до 24% и на третьи сутки достигает 21%, т.е. большинство новорожденных вентилируются смесью с концентрацией кислорода приближенной к воздуху. MAP к концу первых суток вентиляции снижается на 24% в сравнении со стартовым уровнем, а на третьи почти достигает идеального рекомендуемого уровня.

Полученные значения MAP в 4-7 см. водн. ст. следует считать средними, так как рекомендуемое стартовое давление для недоношенных детей, считающееся безопасным, при использовании технологии InfantFlowDriver (IFD) соответствует 4 см. водн. ст. [17, 18]. С другой стороны, довольно сомнительна клиническая эффективность длительного применения MAP менее 4 см. водн. ст. На практике это обычно свидетельствует о возможности снятия ребенка с вентиляции в течение ближайших часов.

Результаты исследования показали быстрое (особенно в течение первых суток) снижение наиболее инвазивных параметров вентиляции – концентрации кислорода на вдохе и среднего давления в дыхательных путях у большинства пациентов, что свидетельствует о высокой эффективности назального СРАР в качестве стартового метода респираторной терапии у пациентов с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

Об эффективности оксигенации при проведении респираторной терапии принято судить по величине  $PaO_2$  и величине  $SaO_2$ , но более показательным вычисление индекса оксигенации (ИО), анализ которого позволяет врачу сделать заключение о том, какой «ценой» достигнуто данное значение напряжения кислорода в артериальной крови, отражая степень нарушения диффузионной способности легких. В большом количестве исследований ИО определяется как важный прогностический показатель [15, 20]. Однако с его помощью возможно не только прогнозировать исход заболевания и летальности, но и производить коррекцию параметров вентиляции и даже осуществлять выбор метода респираторной поддержки. Помимо оценки оксигенации при проведении респираторной терапии, считали необходимым проведение анализа ряда параметров, отражающих эффективность вентиляции. Изменения ИО и показателей газового состава крови при неинвазивной вентиляции представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Изменения индекса оксигенации и показателей кислотно-основного состояния крови

Показатель	Этап исследования (медиана/квартили)			ANOVA p
	1 час	24 часа	72 часа	
ИО	2,42 (2,2-2,95)	1,84 (1,43-2,4)	1,38 (1,2-1,83)	< 0,01
pH	7,28 (7,22-7,3)	7,3 (7,26-7,33)	7,32 (7,28-7,35)	< 0,01
$PaCO_2$ мм рт. ст.	48 (45-54)	44,5 (38-47)	40 (36-43)	< 0,01
лактат ммоль/л	6,3 (5,4-8,1)	5,15 (4,15-6,05)	4,25 (3,1-5,55)	< 0,01
$HCO_3$	25,1 (23,7-27,2)	23,6 (20,6-25,1)	21,3 (19,6-24,6)	< 0,01

Максимальные значения ИО при наблюдении не превышали 5,0, в течение первых суток он снизился на 24%, а к концу третьих суток – на 39%, что свидетельствует об эффективности респираторной поддержки.

Величина рН при рождении соотносится с результатами других исследований, показавших рН в крови у недоношенных пациентов на уровне 6,98-7,2 [7, 13]. В дальнейшем происходит нормализация показателя рН: так уже к окончанию первых суток медиана рН приближается к 7,3; через трое суток интенсивной терапии лишь у незначительного количества пациентов уровень лактата приближался к норме, а медиана значений все же остается в два раза выше нормы; концентрация бикарбоната снижается, при этом остается в пределах нормальных значений, что свидетельствует о достаточной буферной емкости крови.

Основными критериями для определения показаний к интубации и переводу на ИВЛ при проведении неинвазивной вентиляции являются парциальное давление углекислого газа (PaCO<sub>2</sub>) и рН. Однако существуют различные подходы как к проведению NCPAP, так и к критериям оценки его неэффективности [9, 19]. Частота неудач при проведении nIPPV в нашем наблюдении составила 12,9% (9 детей). Критериями для перевода на традиционную ИВЛ служили показатели PaCO<sub>2</sub> более 63 мм рт. ст. и/или рН менее 7,15.

Интубацию и перевод детей на ИВЛ в связи с неэффективностью неинвазивной вентиляции осуществляли обычно в течение первых 48 часов жизни (от 14 до 42 часов). Соответственно, у 87,1% новорожденных назальный CPAP использовали в качестве единственного и успешного метода респираторной поддержки при лечении РДС. Показатели, влияющие на эффективность/неэффективность неинвазивной вентиляции, представлены в таблице 3.

Таблица 3

Определение факторов риска «неудачного» NCPAP

Показатель	Значение	OR (относительный риск)	Доверительный интервал (95%)	Достигнутый уровень значимости (p)
анамнестические данные				
пол	мужской	0,6	0,14-2,8	0,5
гестационный возраст (нед.)	<28	0,36	0,08-1,5	0,17
вес при рождении (г.)	<1000	0,24	0,05-1,3	0,09
антенатальная стероидная профилактика	+/-	1,02	-	0,99
параметры вентиляции (по времени)				
FiO <sub>2</sub> (%) – 1 час	>30	10,1	1,1-88,9	0,04
FiO <sub>2</sub> (%) – 8 часов	>30	6,7	1,44-31,2	0,02
FiO <sub>2</sub> (%) – 16 часов	>30	12,1	3,14-93,9	0,001
FiO <sub>2</sub> (%) – 24 часа	>30	18,4	3,9-128,2	0,000
MAP (см водн. ст.) – 1 час	>6	7,1	1,2-40,9	0,03
MAP (см водн. ст.) – 8 часов	>6	8,9	1,8-45,8	0,01
MAP – (см водн. ст.) 16 часов	>6	12,8	1,7-96,1	0,01
MAP – (см водн. ст.) 24 часа	>6	7,8	0,9-69,5	0,06
ИО (по времени)				
ИО – 1 час	> 3,5	14	3,1-101,1	0,001
ИО – 24 часа	> 3	17,2	4,4-142,8	0,000
показатели кислотно-основного состава крови (по времени)				
PaO <sub>2</sub> (мм рт. ст.) – 1 час	> 50	0,01	0,002-0,1	0,000
PaO <sub>2</sub> (мм рт. ст.) – 24 часа	> 55	0,09	0,02-0,45	0,004
рН – 1 час	< 7,22	5,1	1,2-22,5	0,03
рН – 24 часа	< 7,25	11	1,9-64,1	0,008
лактат (ммоль/л) – 1 час	> 10	7,3	1,4-35,9	0,01
лактат (ммоль/л) – 24 часа	> 6	7,2	1,4-37,3	0,02
PaCO <sub>2</sub> (мм рт. ст.) – 1 час	> 50	4,2	0,6-35,8	0,02
PaCO <sub>2</sub> (мм рт. ст.) – 24 часа	> 50	5	0,7-37,9	0,1

Таким образом, при использовании  $\text{FiO}_2$  больше 30% уже в течение первого часа вентиляции риск «неудачи» повышается в 10 раз. Почти настолько же значимым является использование концентрации кислорода больше 30% в течение 8 и 16 часов вентиляции. Еще значительно возрастает риск при продолжительном применении  $\text{FiO}_2 > 30\%$ , особенно после истечения 24 часов вентиляции. Таким образом, основным предиктором неудачи является применение концентрации кислорода больше 30% в течение первых суток НСРАР. ИО более 3 через 24 часа НСРАР повышает риск «неудачи» практически в 17 раз. Следовательно, риск неудачи достоверно повышается при ИО более 3 через 24 часа от начала вентиляции. Использование MAP более 6 см водн. ст на всех этапах повышает риск «неудачи» в 7-12 раз, поэтому к третьему фактору риска необходимо отнести MAP выше 6 см водн. ст. в течение первых суток вентиляции. Из показателей газового состава крови наибольшую взаимосвязь с неэффективным НСРАР обнаружили при уровне pH менее 7,25, концентрации лактата более 6 ммоль/л и при парциальном давлении  $\text{CO}_2$  более 50 мм рт. ст. к концу первых суток вентиляции.

Настоящее исследование показало высокую эффективность проведения неинвазивной вентиляции у детей с экстремально низкой массой тела и гестационным возрастом менее 28 недель. Отсутствие антенатальной стероидной терапии также не вошло в число предикторов «неудачного» НСРАР, хотя можно предположить, что оно является предиктором самой возможности проведения НСРАР, ведь в противном случае чаще потребуются интубация и традиционная ИВЛ в качестве стартового метода респираторной терапии.

#### **Выводы.**

1. Применение IFD в режиме SiPPV приводит к быстрому снижению в течение первых суток фракционной концентрации кислорода на вдохе и среднего давления в дыхательных путях.
2. В течение первых трех суток неинвазивной вентиляции отмечена нормализация показателей газового состава крови: pH и  $\text{PCO}_2$ , уровня лактата.
3. Основными предикторами неэффективности при неинвазивной вентиляции являлись:  $\text{FiO}_2 > 30\%$ , ИО > 3, MAP > 6 см водн. ст, а также pH < 7,25, уровень лактата > 10 ммоль/л и  $\text{PaCO}_2 > 50$  мм рт ст.

#### **Литература**

1. Горбачев В.И. Современные методы респираторной терапии у новорожденных детей / В.И. Горбачев, О.Э. Миткинов, В.В. Ковалев // Пособие для врачей. – Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО. – 2013. – 52 с.
2. Шабалов Н.П. Асфиксия новорожденных. — М.: МЕД пресс-информ, 2003. — 367с.
3. Aghai Z.H. Synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation (SNIPPV) decreases work of breathing (WOB) in premature infants with respiratory distress syndrome (RDS) compared to nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) / Z.H. Aghai, J.G. Saslow, T. Nakhla // *Pediatr. Pulmonol.* – 2006. – 41. - 875–881.
4. Aly H. Ventilation without tracheal intubation / H. Aly // *Pediatrics* – 2009. - vol. 124, no. 2. - 786–789.
5. Ammari A. Variables associated with the early failure of nasal CPAP in very low birth weight infants / A. Ammari, M. Suri, V. Milisavljevic// *J. Pediatr.* - 2005. - 147(3). - 341-347.
6. Bhandari V. Arandomized controlled trial of synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation in RDS / V. Bhandari, R.G. Gavino, J.H. Nedrelow// *J. Perinatology* – 2007. – 27. - 697–703.

7. Chakrapani A. Detection of inborn errors of metabolism in the newborn / A. Chakrapani, M.A. Cleary, J.E. Wraith // *Arch Dis. Child.* – 2001. – 84. - 205-210.
8. Davis P.G. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4.
9. De Jaegere A.P. Early prediction of nasal continuous positive airway pressure failure in preterm infants less than 30 weeks gestation / A.P. De Jaegere, J.H. van der Lee, C. Canté // *Acta Paediatr.* – 2012. - Apr; 101(4). - 374-379.
10. Finer N.N. ., Delivery room continuous positive airway pressure/positive end-expiratory pressure in extremely low birth weight infants: a feasibility trial / N.N. Finer, W.A. Carlo, S. Duara // *Pediatrics.* – 2004. – 114. - 651-657.
11. Hansen B.M. Early nasal continuous positive airway pressure in a cohort of the smallest infants in Denmark: neurodevelopmental outcome at five years of age / B.M. Hansen, B. Hoff, G. Greisen // *Acta Paediatr.* – 2004. - vol. 93, no. 2. - 190–195.
12. Kahn D.J. Effects of flow amplitude on intraprong pressures during bubble versus ventilator-generated nasal continuous positive airway pressure in premature infants / D.J. Kahn, R.H. Habib, S.E. Courtney // *Pediatrics* – 2008. - 122(5). - 1009–1013.
13. Leonard J.V. Diagnosis and early management of inborn errors of metabolism presenting around the time of birth / J.V. Leonard, A.A.M Morris. // *Acta Paediatr.* – 2006. – 95. - 6-14.
14. Mahmoud R.A. Current methods of non-invasive ventilator support for neonates / R.A. Mahmoud, C.C Roehr, G. Schmalisch // *Paediatr. Respiratory Reviews.* – 2011. - vol. 12, no. 3. - 196–205.
15. Meneses J. Noninvasive Ventilation for Respiratory Distress Syndrome / J.Meneses, V. Bhandari, J.G. Alves // *Pediatrics.* - 2011;127 - 300-307.
16. Millar D. Benefits of non invasive ventilation / D. Millar, H. Kirpalani // *Indian Paediatr.* – 2004. - 41(10). - 1008-1017.
17. Ramanathan R. Nasal respiratory support through the nares: its time has come / R. Ramanathan // *J. of Perinatology* – 2010. – 30. - 67–72.
18. Ramanathan R. Nasal respiratory support (NARES) in preterm infants: a novel means of delivering pressure and flow limited (PFL) IMV via nasal cannula (NC-IMV) / R. Ramanathan, S. Andaya, S. ., Sardesai // *Acta Paediatr.* – 2009. – 98. - 460.
19. Rocha G. Failure of early nasal continuous positive airway pressure in preterm infants of 26 to 30 weeks gestation. / G. Rocha, F. Flor-de-Lima, C. Proenca // *J. of Perinatology* – 2013; 33 – 297-301.