

На правах рукописи

БУРОВ Артем Александрович

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКО-
РЕАНИМАЦИОННОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ
С ВРОЖДЕННОЙ ДИАФРАГМАЛЬНОЙ ГРЫЖЕЙ
В УСЛОВИЯХ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ЦЕНТРА

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Байбарина Елена Николаевна

Официальные оппоненты:

Острейков Иван Федорович, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, кафедра анестезиологии, реаниматологии и токсикологии детского возраста, заведующий кафедрой

Цыпин Леонид Ефимович, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, факультет дополнительного профессионального образования, кафедра детской анестезиологии и интенсивной терапии, профессор кафедры

Ведущее учреждение:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «29» марта 2019 г в «14.00» часов на заседании диссертационного совета Д 001.015.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117931, Москва, Рублевское шоссе 135).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации на сайте www.bakulev.ru.

Автореферат разослан «25» марта 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук

Газизова Динара Шавкатовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Врожденные пороки развития – проблема, имеющая как медицинское, так и социальное значение, поскольку в структуре младенческой смертности и инвалидности с детства пороки развития занимают одно из первых мест [Кулаков В.И., 2006; Хаматханова Е.М., 2011]. Технологии хирургической коррекции и последующей интенсивной терапии врожденных пороков развития в настоящее время активно развиваются, обеспечивая благоприятный прогноз при многих видах, в прошлом считавшихся несовместимыми с жизнью врождённых пороков развития. Одним из таких пороков является врожденная диафрагмальная грыжа (ВДГ). Частота ВДГ - от 1:2000 до 1:5000 живорожденных и составляет до 10 % всех врожденных пороков развития [Kohul R., 2002; Colvin J., 2005]. Летальность в группе новорожденных с ВДГ в ведущих медицинских учреждениях Евросоюза и США составляет от 30 до 50 % [van den Hout L., 2010; Kosinski P., Wielgos M., 2017].

В анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии новорожденных с ВДГ остаются открытыми вопросы пренатальной оценки тяжести, критериев готовности к оперативному вмешательству, определения тактики послеоперационного ведения. Главные причины летальности при данном заболевании – сочетание гипоплазии легкого и устойчивой к терапии персистирующей легочной гипертензии новорожденных. За прошедшие десятилетия выживаемость новорожденных с ВДГ улучшилась благодаря охранительному режиму, стратегии «защиты легких» и отсроченному хирургическому вмешательству [Wong M., 2007; Lally K.P., 2010]. Вместе с тем, использование в терапии легочной гипертензии высокоселективных вазодилататоров и процедуры экстракорпоральной мембранной оксигенации у новорожденных с ВДГ продолжает вызывать

оживленные дискуссии у специалистов [Mugford M. и др., 2008; Wong M., 2018].

Несмотря на широкое внедрение методов пренатальной диагностики, нерешенным остается вопрос о прогностической ценности ультразвукового исследования плода с ВДГ для планирования неотложных медицинских мероприятий после рождения ребенка. Для предсказания тяжести состояния новорожденных с ВДГ на сегодняшний день предложено несколько пренатальных показателей и самыми распространенными являются легочно-головное соотношение (LHR) [Metkus A.P. и др., 1996] и измеренное/нормативное легочно-головное соотношение (o/e LHR, индекс гипоплазии легких) [Janí J. и др., 2007]. Изолированная оценка пренатальных индексов не обеспечивает необходимый уровень прогнозирования на этапе пренатального консультирования плодов с ВДГ. Комплексный анализ летальных случаев, а также определение места гипоплазии легких в танатогенезе у новорожденных с ВДГ является одним из путей решения проблемы пренатального прогнозирования тяжести и исхода заболевания у новорожденных [Туманова У.Н. и др., 2017].

Несмотря на заметные успехи в интенсивной терапии новорожденных с ВДГ, до настоящего времени клинические протоколы терапии этого заболевания окончательно не стандартизированы. Используемые в отечественных и зарубежных клиниках подходы к ведению новорожденных с ВДГ пока не имеют весомой доказательной базы [Logan J.M. и др., 2007; Tracy E.T. и др., 2010].

В условиях, когда большинство детей, с пренатально выявленной ВДГ концентрируются в федеральных и региональных перинатальных центрах Российской Федерации, решение задач по стандартизации клинических подходов в анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии представляется крайне актуальным.

Цель исследования.

Оптимизировать тактику лечения детей с врожденной диафрагмальной грыжей в предоперационном и послеоперационном периоде в условиях перинатального центра.

Задачи исследования:

1. Определить клиническую значимость пренатально определенных показателей: индекса компрессии сердца и индекса гипоплазии легких для прогнозирования тяжести состояния детей с врожденной диафрагмальной грыжей после рождения.
2. Оценить зависимость исхода заболевания от объема первичной реанимационной помощи в родильном зале и тактики предоперационной терапии новорожденных с врожденной диафрагмальной грыжей.
3. Изучить особенности анестезиологического обеспечения хирургического вмешательства у детей с врожденной диафрагмальной грыжей в условиях перинатального центра.
4. Выявить частоту и характер развития персистирующей легочной гипертензии новорожденных и постоперационного гидроторакса у детей с врожденной диафрагмальной грыжей и обосновать комплекс лечебно-диагностических мероприятий в постоперационном периоде.
5. Оценить степень гипоплазии легких у новорожденных с врожденной диафрагмальной грыжей при помощи посмертного МРТ исследования для прогнозирования тактики ведения беременности и исхода заболевания.
6. Разработать комплекс лечебно-диагностических мероприятий в периоперационном периоде у детей с врожденной диафрагмальной грыжей в условиях перинатального центра.

Научная новизна. Впервые использован комплексный подход к оценке факторов, влияющих на организацию анестезиологическо-

реанимационной помощи новорожденным с ВДГ в условиях перинатального центра. Впервые проведена оценка прогностической значимости индексов пренатальной диагностики ВДГ – индекс компрессии сердца (ИКС) и индекс гипоплазии легких (o/e LHR) с точки зрения точности предсказания исхода заболевания и точности прогноза тяжести течения заболевания после рождения. Впервые проведено исследование объема первичной реанимационной помощи в родильном зале и особенностей тактики предоперационной терапии новорожденных с ВДГ в зависимости от исхода заболевания. Научно обоснованы клинико-лабораторные критерии готовности пациента к оперативному вмешательству при ВДГ. Впервые предложен дифференцированный подход к анестезиологическому обеспечению хирургического вмешательства у детей с ВДГ в зависимости от типа проводимого оперативного вмешательства. Посредством данных посмертного МРТ-исследования новорожденных с ВДГ определен критический объем легких при гипоплазии с целью возможности прогнозирования неблагоприятного прогноза. Впервые изучены частота и характер специфических жизнеугрожающих осложнений – персистирующая легочная гипертензия новорожденных и послеоперационный гидроторакс у новорожденных с ВДГ, и научно обоснован комплекс лечебно-профилактических мероприятий в периоперационном периоде в условиях перинатального центра.

Практическая значимость Высокая прогностическая значимость индексов пренатальной диагностики ВДГ – индекса компрессии сердца (ИКС) и индекса гипоплазии легких (o/e LHR) позволяет рекомендовать включение этих методов в список необходимых исследований при консультировании беременных женщин в рамках перинатального консилиума. Показано, что новорожденным с пренатально установленным диагнозом ВДГ, помимо стандартного комплекса клинического обследования,

необходимо проведение расчета и динамической оценки значений оценки индекса оксигенации (ИО), индекса вазопрессорно-инотропной поддержки (ИВИП) и динамического УЗ обследования плевральных полостей и ЭхоКГ. Внедрение в неонатальную анестезиолого-реанимационную практику разработанного комплекса лечебно-диагностических мероприятий у детей с врожденной диафрагмальной грыжей в условиях перинатального центра позволило снизить показатель общей и дооперационной летальности, сократить сроки госпитализации и частоту послеоперационных осложнений.

Положения, выносимые на защиту:

1. Установлены прогностически значимые показатели пренатальных индексов у плодов с врожденной диафрагмальной грыжей (индекс компрессии сердца и индекс гипоплазии легких) определяющие тяжесть состояния ребенка и исход заболевания.
2. Тяжесть состояния новорожденного с врожденной диафрагмальной грыжей после рождения определяет длительность предоперационной подготовки, тип хирургического вмешательства (открытое или эндоскопическое) и объем анестезиологического обеспечения.
3. Развивающаяся персистирующая легочная гипертензия новорожденных и послеоперационный гидроторакс определяют течение послеоперационного периода и вероятность летального исхода у новорожденных с врожденной диафрагмальной грыжей.
4. На основании значений пренатальных индексов и посмертного критического показателя объема легких на основании посмертной МР легких при помощи компьютерного анализа выведена формула индекса выживаемости после рождения.
5. Разработанный в ходе исследования комплекс лечебно-диагностических мероприятий у новорожденных с врожденной диафраг-

мальной грыжей позволяет снизить частоту осложнений и улучшить исходы заболевания у данной категории детей, прооперированных в условиях перинатального центра.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты работы внедрены и используются в работе отделения хирургии новорожденных (заведующий – к.м.н. Подуровская Ю.Л.) отдела неонатологии и педиатрии (заведующий – д.м.н. Зубков В.В.) и профильных кафедр ФГБУ «НМИЦ АГП имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России (директор – академик РАН, проф. Сухих Г.Т.).

Апробация работы. Основные положения работы представлены на I-X Всероссийских образовательных конгрессах «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2008-2017), Международном семинаре по врожденной диафрагмальной грыже (Роттердам, 2013; Ливерпуль, 2017), Ежегодном собрании педиатрических академических обществ (Вашингтон, 2013), 2-3-й Европейской конференции по неонатальным и педиатрическим легочным сосудистым заболеваниям (Гронинген, 2015-2017), заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ России 18.06.2018 года, протокол №8).

Личный вклад автора. Автор лично участвовал в выборе направления исследования, определении цели и задач исследования, провел сбор и систематизация данных литературы по теме диссертации. Автором лично осуществлялось оказание помощи новорожденным детям с ВДГ в родильном зале, интенсивная терапия в предоперационном периоде, проведение анестезии и послеоперационное выхаживание детей. Автор лично участвовал в разработке аппаратно-программного комплекса в рамках исследовательского гранта «Разработка прототипа аппаратно-программного комплекса хирургической навигации для поддержки планирования, проведения и контроля результатов хирургического вмеша-

тельства у новорожденных» при финансовой поддержке государства в лице Минобрнауки России (идентификатор соглашения RFMEFI60716X0162). Лично автором выполнена подготовка публикаций по результатам исследования, написание текста диссертации.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 38 печатных работ, в том числе 12 в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России. Результаты работы использованы при составлении клинических рекомендаций «Легочная гипертензия у детей». Получено 3 патента на изобретение - «Способ пренатального прогнозирования состояния новорожденного с врожденной диафрагмальной грыжей», «Способ посмертной диагностики гипоплазии легких у новорожденного», «Способ диагностики гипоплазии легких у умершего новорожденного путем посмертной магнитно-резонансной томографии».

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.20 – «анестезиология и реаниматология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 2 и 4 паспорта анестезиологии и реаниматологии.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 213 страницах компьютерного текста. Работа состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 54 таблицами и 26 рисунками. Библиографический указатель включает 189 работу цитируемых авторов, из них 26 на русском языке и 163 на иностранных языках.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Работа основана на анализе результатов лабораторно-инструментальных методов исследования и лечения 107 новорожденных детей с пренатально вы-

явленной ВДГ наблюдавшихся в отделении хирургии новорожденных (ОХН) отдела неонатологии и педиатрии с 2004 по 2017 гг. Родоразрешение проводилось в условиях родильных отделений акушерского блока ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Преимущественно были доношенные дети, 14% составила группа «поздних» недоношенных детей. По расположению ВДГ пациенты разделились – левосторонняя 93%, правосторонняя 6%, двухсторонняя 1%, по типу – ложная 79%, истинная 21%. После проведения полного клинико-лабораторного обследования новорожденным детям с ВДГ проводилась предоперационная подготовка. Оперативное вмешательство проводилось в операционной или реанимационном зале ОХН традиционным лапаротомическим доступом или эндоскопически тораскопическим доступом. В двух случаях крайней тяжести состояния проводилась процедура экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). Выхаживание детей в послеоперационном периоде проводилось на базе ОХН вплоть до выписки домой. Научное исследование одобрено на заседании комиссии по этике биомедицинских исследований при ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (протокол №33 от 14.12.2012).

Специальные методы и расчетные формулы исследования

1) Ультразвуковые исследования плода в рамках пренатального консилиума - проводился расчет пренатальных индексов у плодов с ВДГ:

1.1. Индекс гипоплазии легких – процентное соотношение измеренного к нормативному легочно-головному соотношению (o/e LHR). Расчет проводится по соотношению площади контрлатерального легкого к длине окружности головы плода по данным пренатального УЗИ. Трактовка показателей: умеренная степень гипоплазии легких – $\text{o/e LHR} \geq 40\%$; тяжелая степень гипоплазии легких - $\text{o/e LHR} < 40\%$

1.2. Индекс компрессии сердца (ИКС). Проводится измерение сердца плода на уровне четырехкамерного среза, с последующим определением деле-

нием длины сердца на его толщину. Трактовка значений: легкая и средняя степень гипоплазии легких – ИКС $<1,5$; тяжелая и критическая степень гипоплазии легких – ИКС $\geq 1,5$.

2) Индексы постнатальной тяжести состояния детей с ВДГ.

2.1. Индекс оксигенации - для определения типа респираторной поддержки: $ИО = (P_{\text{сред.}} \times FiO_2 / PkO_2) \times 100$, где $P_{\text{сред.}}$ - среднее давление в дыхательных путях, FiO_2 – фракционная концентрация кислорода, PkO_2 - парциальное давление кислорода в капиллярной крови. Оценка показателей: ИО=0-15 – показание для проведения ИВЛ; ИО=16-39 – показание для проведения ВЧИВЛ; ИО >40 – показание для проведения ЭКМО.

2.2. Индекс вазопрессорно-инотропной поддержки (ИВИП) - для оценки гемодинамических нарушений: Доза допамина (мкг/кг/мин) $\times 1$ + доза добутамина (мкг/кг/мин) $\times 1$ + доза адреналина (мкг/кг/мин) $\times 100$ + доза норадреналина/левосимендана (мкг/кг/мин) $\times 100$. Оценка показателей: ИВИП ≤ 25 – умеренная степень; ИВИП >25 – тяжелая и критическая степень.

3) Посмертная магнитно-резонансная томография.

На полученных сериях МР-томограмм тел в стандартных режимах патологоанатомического вскрытия на аппарате МРТ 3Т применена методика объемного моделирования легких при помощи специализированного программного обеспечения с расчетом объемов легких, грудной полости и анализа объема обоих легких относительно объема грудной полости (%).

Статистические методы обработки данных

Для проведения сравнительного анализа были использованы методы анализа количественных параметров (критерий Колмогорова-Смирнова, двусторонний критерий Стьюдента, расчет прогностической точности, корреляционный анализ, статистика повторных измерений) и методы анализа качественных признаков (χ^2 – критерий, точный критерий Фишера, критерий Мак-Нимара).

Результаты исследования и их обсуждение

Для решения 1 задачи исследования проводилась оценка прогностической значимости индексов пренатальной диагностики ВДГ с точки зрения точности предсказания постнатального исхода заболевания в группах в зависимости от исхода заболевания – пациент выжил/умер (до или после операции): Группа 1 – выборка выживших и выписанных домой новорожденных с ВДГ (N=82); Группа 2 – выборка умерших пациентов с ВДГ (N=25): умершие до операции – 22, после вмешательства – 3. В рамках решения 1 задачи также проведена оценка постнатального прогноза в аспекте предсказания тяжести течения ВДГ после рождения по пренатально рассчитанным значениям ИКС и о/е LHR (рис 1 и 2).

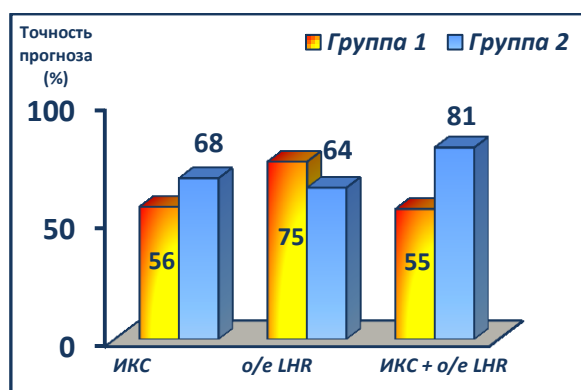


Рис. 1. Прогностическая точность исхода пренатальным индексам ИКС и о/е LHR

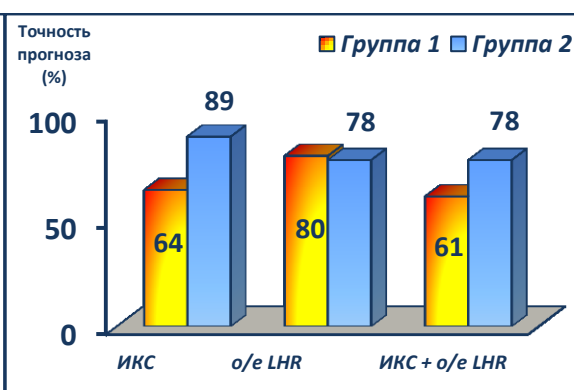


Рис. 2. Точность оценки течения ВДГ по пренатальным индексам ИКС и о/е LHR

Из вышепредставленных рисунков видно, что точность прогнозирования тяжелого состояния после рождения по сравнению с долей точного прогноза благоприятного течения по ИКС выше на 25%, что достоверно ($p < 0,05$) и позволяет сделать заключение о существенно большей прогностической эффективности данного показателя в предсказании тяжелого течения заболевания в постнатальном периоде. Прогностическая точность комбинации индексов также достоверно выше ($p < 0,05$) в группе детей с тяжелым состоянием по сравнению с выборкой благоприятного течения – на 17%.

Для решения 2 задачи исследования пациенты были разделены на группы в зависимости от исхода заболевания и предоперационной ле-

тальности: Группа 1 – прооперированные новорожденные с ВДГ (N=85); Группа 2 – новорожденные с ВДГ, умершие в дооперационном периоде (N=22).

Баллы по шкале Апгар как на первой, так и на пятой минутах жизни пациентов оказались достоверно выше в группе прооперированных детей. На 1-й минуте жизни межгрупповая разница среднего показателя Апгар составила 1,2 балла, на 5-й минуте – 1,4 балла ($p < 0,001$). Таким образом состояние детей было достоверно лучше в группе 1 (выжившие), чем в группе 2. Аналогичные результаты мы получили для показателя индекса оксигенации (ИО) в первый и 24-й час жизни (рис. 4). Результаты межгруппового сравнения показателей индекса вазопрессорно-инотропной поддержки (ИВИП), как наиболее важные в данном наборе параметров, проиллюстрированы графически (рис. 5).

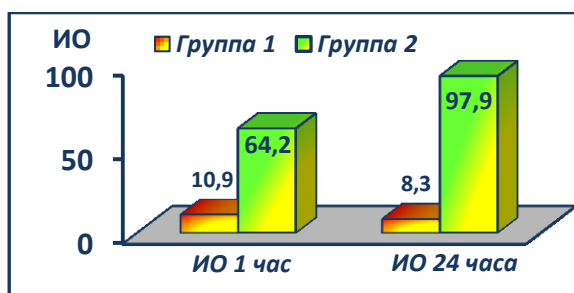


Рис. 4. Соотношение показателей ИО в группах, прооперированных ВДГ и умерших до операции

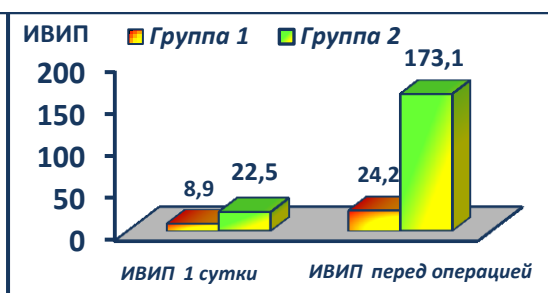


Рис. 5. Соотношение показателей ИВИП в группах, прооперированных и умерших до операции

Соотношение наиболее информативных показателей функционального состояния ССС, газового состава и КЩС крови новорожденных с ВДГ до и после комплекса проводимой реанимационной терапии в каждой из групп (динамика показателей ЧСС, САД, SpO₂, pCO₂, pO₂ и лактата на фоне терапии) проиллюстрированы графически на диаграммах (рис. 6 и 7).

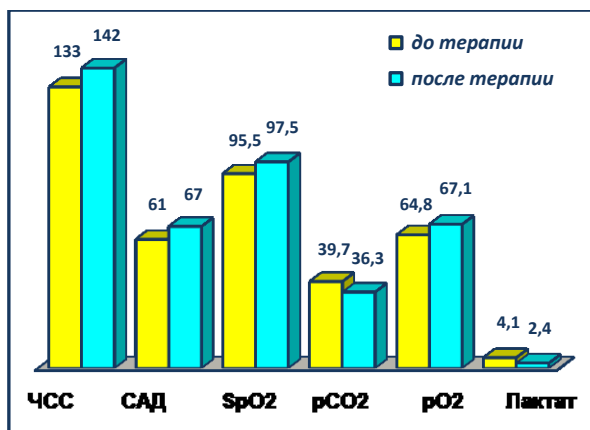


Рис. 6. Показатели гемодинамики, газов крови и КЩС до и после терапии в группе прооперированных детей с ВДГ (группа 1)

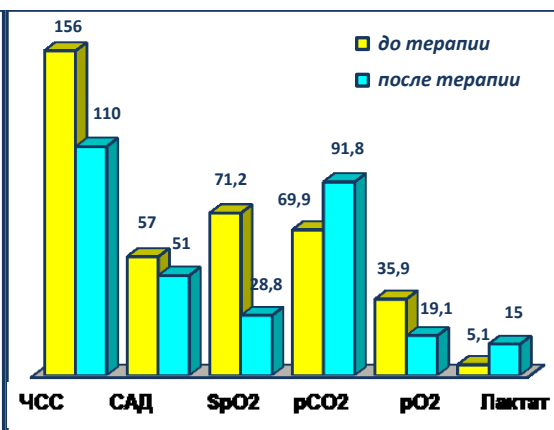


Рис. 7. Показатели гемодинамики, газов крови и КЩС до и после терапии в группе умерших детей с ВДГ (группа 2)

Диаграммы убедительно доказывает более тяжелое состояние детей с ВДГ в группе дооперационной летальности по сравнению с группой прооперированных.

В ходе решения задачи 3 исследования по изучению особенностей анестезиологического обеспечения хирургического вмешательства у детей с ВДГ пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа (N=40) – операция лапаротомным доступом, проведенная «на месте» или в операционной и 2 группа (N=45) – операция эндоскопическим доступом, проведенная в операционной.

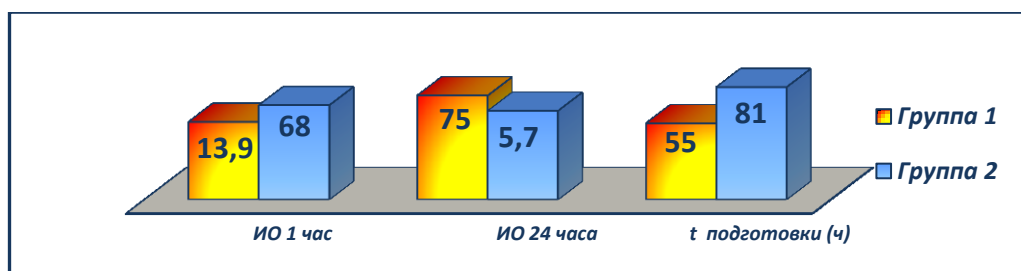


Рис. 8. Межгрупповые различия ИО и времени предоперационной подготовки в двух группах прооперированных детей с ВДГ

Три постнатальных показателя оказались достоверно более высокими в группе 1 по сравнению с группой 2: ИО 1 час – на 5,9 ($p<0,01$); ИО 24 часа – на 5,6 ($p<0,05$), время предоперационной подготовки – на 15 часов (практически в 1,5 раза, $p<0,01$), что отображено на рис. 8.

При сравнении качественных особенностей анестезии: дозировок препаратов, объема инфузионной терапии, наличия гемотрансфузии и

длительности анестезии мы получили достоверные отличия между группами лишь для 3-х из 9-ти параметров. Два количественных показателя (объем инфузии и ИВИП) были достоверно выше в группе 1, по сравнению с группой 2: объем инфузионной терапии в первой группе превысил соответствующее значение во второй выборке на 7,5 мл/кг/час ($p < 0,01$); ИВИВ во время операции – на 14 ($p < 0,01$). Длительность анестезии, напротив, была достоверно ниже в выборке 1 (на 42 минуты) по сравнению с выборкой 2, потребовавшей гораздо более продолжительного анестезиологического пособия ($p < 0,001$).

Для решения задачи 4 исследования по описанию послеоперационного периода с изучением частоты и характера развития персистирующей легочной гипертензии новорожденных (ПЛГН) и послеоперационного гидроторакса группы пациентов соответствовали группам в 3-й задаче исследования.

Проведен сравнительный анализ двух групп пациентов с разным типом оперативного вмешательства – по наличию, типу, степени тяжести (наличие легочно-гипертензивных кризов с легочным кровотечением), способам терапии персистирующей легочной гипертензии новорожденных (ПЛГН) и ее динамики проявившейся в послеоперационном периоде.

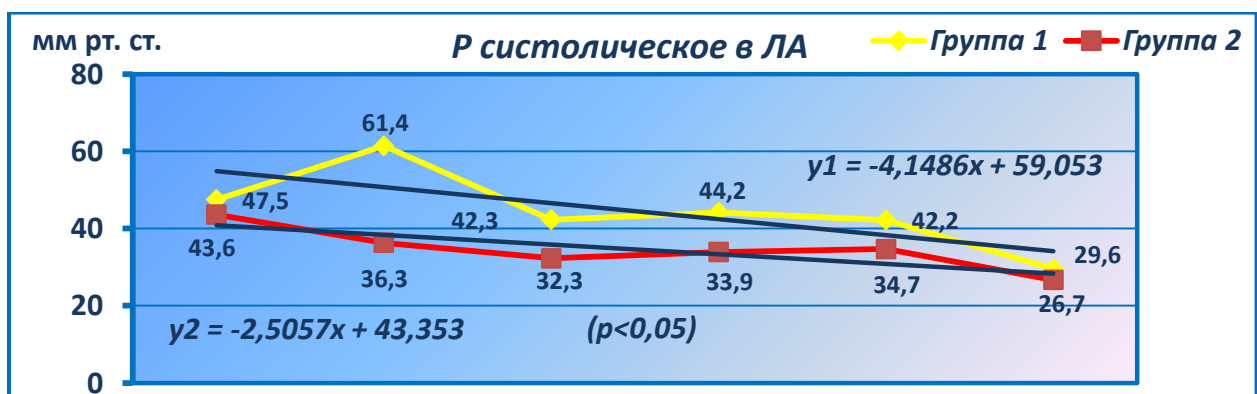


Рис. 9. Динамика систолического давления в ЛА в группах сравнения

У пациентов обеих групп с наличием ПЛГН (N=19 и N=15) с помощью ЭхоКГ было проведено измерение показателя систолического

давления в ЛА (РсистЛА), которое осуществлялось в разные моменты послеоперационного периода ($t_1, t_2, \dots, t_6$). (рис. 9).

Из графической иллюстрации видно, что: к седьмым суткам его значение в группе 1 достоверно выше, чем в группе 2 и эта разница является максимальной (пиковой) для всего послеоперационного периода; к 14-м суткам после операции показатель снижается в двух группах, но остается достоверно выше в группе 1; перед выпиской домой разница показателей нивелируется и межгрупповая разница средних снижается до 3 мм рт. ст.,

Последним этапом сравнительного анализа в рамках текущей задачи исследована динамика послеоперационного гидроторакса (ее наличие, направленность, выраженность и сопоставимость для разных групп). Исходная выборка всех прооперированных пациентов с ВДГ ($N=85$) была разделена на две группы в зависимости от наличия/отсутствия постановки плеврального дренажа: Группа 1а – установлен послеоперационный плевральный дренаж на стороне операции ($N=34$) и группа 2а – постановка дренажа не проводилась ($N=51$).

Получены достоверные внутригрупповые отличия значений показателя объема плеврального выпота, измеренного в разные моменты послеоперационного периода t_i , где i меняется от 1 до 9 ($p<0,01$) (рис. 10).

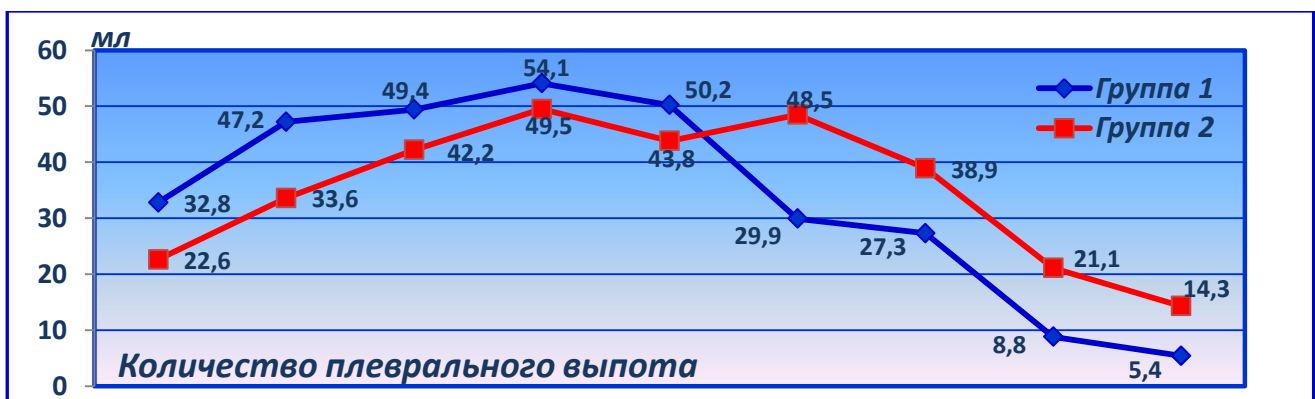


Рис. 10. Динамика плеврального выпота в двух группах

Для решения 5 задачи исследования выполнен комбинированный

анализ результатов посмертного МРТ-исследования и данных патолого-анатомического вскрытия 23 тел новорожденных, умерших в возрасте от 6 ч. 45 мин. до 36 суток.

Анализ полученных данных при использовании аппаратно-программного комплекса выявил, что значения относительного объема легких менее 20% всегда сочетались с патологоанатомическими заключениями, где непосредственной причиной смерти новорожденного являлась гипоплазия легких (рис. 11).

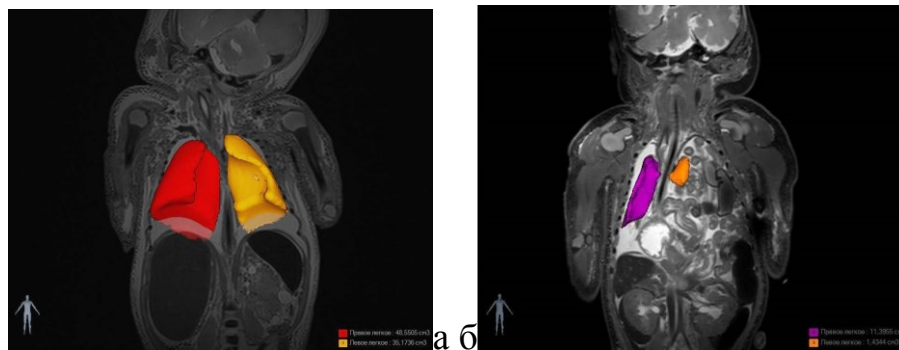


Рис. 11. Объемные характеристики легких в группе контроля (а) и при ВДГ (б) при посмертном МРТ исследовании. T2-ВИ, комбинированное изображение с объемной реконструкцией легких и автоматическим расчетом объемных показателей, фронтальная проекция.

На основании данных пренатального УЗИ и объемными посмертными МР-данными была выведена формула для расчета индекса выживаемости в первые минуты после рождения (постнатальный индекс) - $\frac{LHR}{IKC}$; при наличии печени в плевральной полости /2, при родах на сроке меньше 37 недель /2, при сумме баллов по шкале Апгар на 1 и 5-й минутах ≤ 11 /2. Значения постнатального индекса менее **12,5** свидетельствуют о крайней степени выраженности гипоплазии легких и крайне неблагоприятном прогнозе для новорожденного с ВДГ и риском дооперационной детальности. Диагностическая значимость полученного постнатального индекса составила 93,5%.

Для решения 6 задачи, связанной с оценкой эффективности разработанного нами протокола интенсивной терапии детей с ВДГ, мы разделили всех пациентов с ВДГ (N=107) в зависимости от наличия/отсутствия указанного протокола интенсивной терапии: Группа 1 –

пациенты, получившие лечение без протокола в период с 2004 по 2010 годы (N=49); Группа II – дети, получившие лечение по принятому протоколу в период 2011 - 2017 годы (N=58).

Результаты межгруппового сравнения (по индексам о/е LHR и ИКС, наличию печени, ИО в 1 и 24-й час жизни) показали, что “входные параметры” пациентов в 2-х группах были абсолютно одинаковыми. Это позволяет доказательно утверждать, что использование/ не использование протокола ИТ никак не зависит от исходного состояния детей в группах сравнения.

При оценке возможных осложнений в послеоперационном периоде в группе детей с использованием протокола ИТ достоверно реже регистрировалось наиболее значимое с точки зрения дальнейшего прогноза осложнение – БЛД (7 случаев против 14, $p < 0,05$). По общему показателю летальности (до + послеоперационная) критерий χ^2 обнаружил достоверные отличия между группами (степень достоверности свыше 95%). Доля умерших пациентов в группе 1 (без протокола ИТ) была на 17,5% ($p < 0,05$) выше, чем в группе 2 (с примененным протоколом ИТ). Доля показателя дооперационной летальности в группе 1 превысила соответствующее значение в группе 2 на 19% ($p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

1. Установлено прогностически значимое сочетание пренатальных индексов при ВДГ: при индексе компрессии сердца $\geq 1,5$, индексе гипоплазии легких о/е LHR $< 40\%$ состояние ребенка после рождения наиболее тяжелое и летальность приближается к 100%.
2. Использование усовершенствованного алгоритма оказания первичной реанимационной помощи новорожденным с ВДГ в родильном зале снижает количество жизнеугрожающих осложнений в периоперационном периоде на 40% и улучшает послеоперационную выживаемость до 81%.

3. Готовность к оперативному вмешательству определяется стабильностью состояния ребенка по 5 параметрам (уровень оксигенации, состояние гемодинамики, степень легочной гипертензии и компенсированные КОС) в течение 24 часов перед операцией и достигается в группе благоприятного прогноза в течение $36,6 \pm 12,9$ часов.
4. Условия проведения и тип оперативного вмешательства, а также вид анестезиологического обеспечения определяется тяжестью состояния ребенка с ВДГ и его потребностью в проводимой респираторной и инотропной терапии. Проведение ВЧИВЛ, ИВИП более 25 и терапии селективными вазодилататорами отмечалось в 15% случаев наблюдения и свидетельствовали о максимальном риске летального исхода и являлись показанием к проведению оперативного вмешательства «на месте» - в палате ОАР/ОРИТН.
5. Персистирующая легочная гипертензия новорожденных развивается у 40% детей, перенесших оперативное вмешательство по поводу ВДГ, что требует обязательного проведения в раннем послеоперационном периоде экспертной ЭхоКТ и подключения в терапию поэтапной целенаправленной терапии легочной гипертензии.
6. Наличие послеоперационного гидроторакса на стороне поражения является защитной реакцией организма и уменьшает частоту послеоперационных осложнений со стороны легочной ткани (пневмоторакс, хилоторакс) с 20,5% до 3,9%.
7. В результате оценки данных посмертной магниторезонансной томографии и сопоставления их с результатами комплексного патологоанатомического исследования, а также анализа аппаратно-программным комплексом выявлено, что показатели объема легких относительно грудной полости менее 20% свидетельствуют о наличии гипоплазии легких несовместимой с жизнью.

8. Применение разработанного комплекса лечебно-диагностических мероприятий протокола интенсивной терапии новорожденных с ВДГ позволило снизить показатель общей и дооперационной летальности (на 17,5 и 19% соответственно), сократить сроки госпитализации на 7,5 суток и существенно снизить общее количество послеоперационных осложнений (практически на 40%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В список обязательных исследований при консультировании беременных женщин с выявленной ВДГ у плода в рамках перинатального консилиума для прогноза для жизни необходимо включить оценку показателей пренатальных индексов у плодов с ВДГ (индекс компрессии сердца и индекс гипоплазии легких)
2. При антенатальной диагностике ВДГ объем первичной реанимационной помощи в родильном зале должен включать: немедленная интубация трахеи сразу после рождения с последующим переводом на ИВЛ, постановка желудочного зонда, постановка венозного доступа с проведением инфузионной терапии, объемом, обеспечивающим поддержание адекватного ОЦК, введение седативных препаратов и миорелаксантов, для синхронизации с аппаратом ИВЛ. При неблагоприятном прогнозе рекомендовано проведение EXIT процедуры – интубации трахеи на непережатой пуповине.
3. Новорожденным с пренатально установленным диагнозом ВДГ, помимо стандартного комплекса клинического обследования, необходимо проведение расчета значений оценки индекса оксигенации (ИО), индекса вазопрессорно-инотропной поддержки (ИВИП) и динамического ультразвукового обследования плевральных полостей и ЭхоКГ.

4. Оперативное вмешательство новорожденным с ВДГ должно проводиться после достижения стабильных показателей (уровень преддуктальной $SpO_2 > 90\%$ при любом FiO_2 и любом типе респираторной поддержки, стабильные показатели ЧСС и АД на фоне любой инотропной и вазопрессорной терапии, степень легочной гипертензии со снижением или без легочно-гипертензивных кризов по данным ЭхоКГ, темп диуреза ≥ 2 мл/кг/час, компенсированные значения КОС, уровень лактата < 3 ммоль/л) и сохранению их стабильными с течением минимум 24 часов.
5. При неблагоприятном прогнозе, определенном на основании индекса выживаемости в первые минуты после рождения, проведения ВЧИВЛ, терапии оксидом азота и при величине ИВИП более 25 рекомендуется проведение оперативного вмешательства «на месте» на территории реанимационного зала ОАР/ОРИТН.
6. Новорожденным с ВДГ, у которых постоперационный период осложнился развитием ПЛГН, показано проведение терапии, направленной на профилактику легочно-гипертензивных кризов и включающей индивидуальный подбор состава и доз вазодилаторных препаратов под контролем динамической ЭхоКГ с определением уровня систолического давления в ЛА по отношению к системному АД.
7. Дренирование послеоперационного гидроторакса на стороне поражения не показано, за исключением течения хилоторакса.
8. В целях снижения летальности, уменьшения сроков госпитализации и заболеваемости рекомендуется использовать разработанный комплекс лечебно-диагностических мероприятий у новорожденных с врожденной диафрагмальной грыжей.

Комплекс лечебно-диагностических мероприятий у новорожденных с врожденной диафрагмальной грыжей в периоперационном периоде в условиях перинатального центра

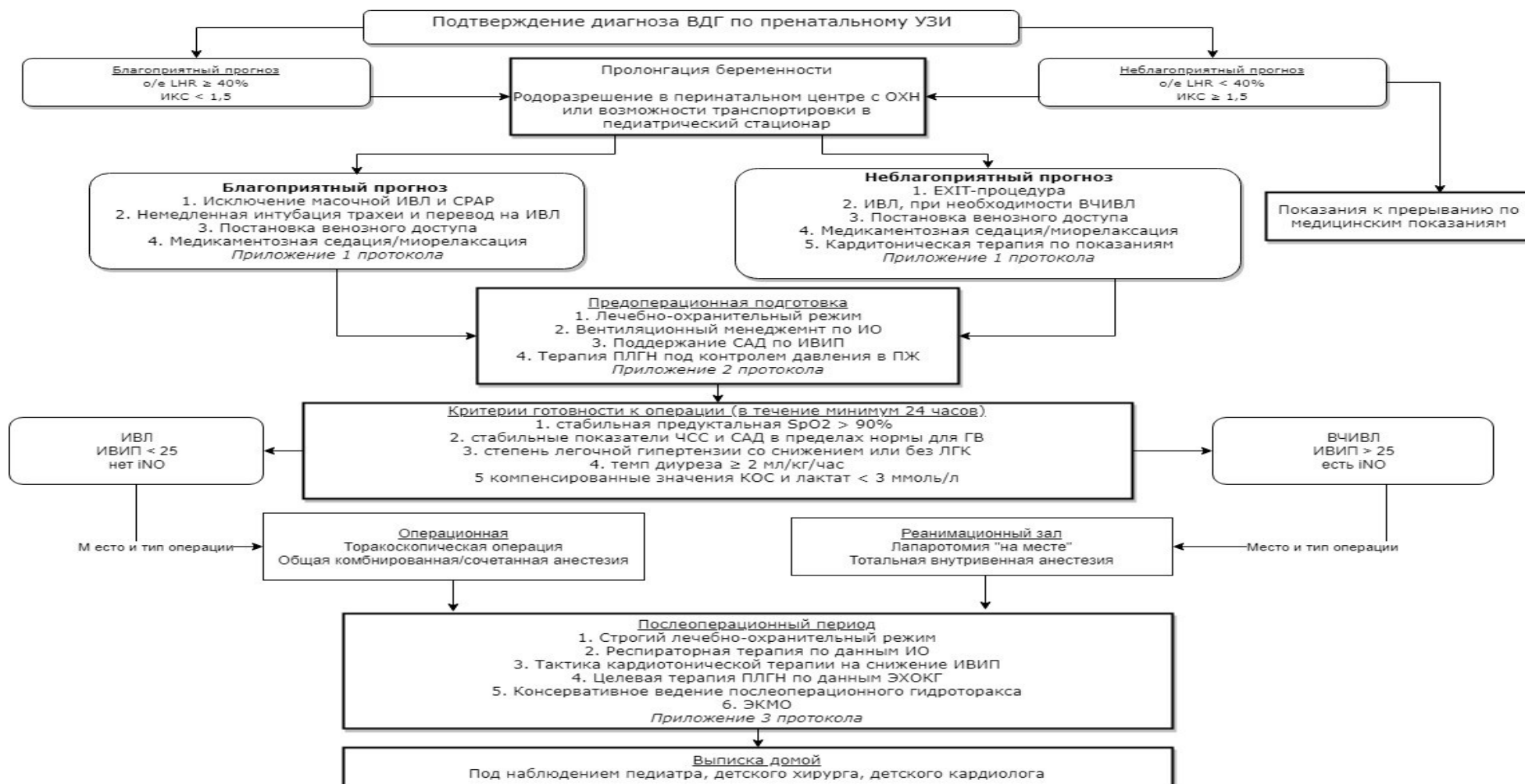


Рис. 12. Алгоритм комплекса лечебно-диагностических мероприятий у новорожденных с врожденной диафрагмальной грыжей в периоперационном периоде в условиях перинатального центра

Этап Родильного зала (Приложение 1 протокола)

Неонатальная бригада должна состоять минимум из 3 человек (2 врача анестезиолога-реаниматолога или врача неонатолога и 1 подготовленная медицинская сестра).

Процедура ЕХГТ	Интубация трахеи на непережатой пуповине. Рекомендованное время проведения процедуры не более 60 секунд.
Респираторная терапия	Стартовые параметры ИВЛ - профилактика баро- и волюмтравмы: Ppeak до 25 мм рт. ст., PEEP 5,0, VR до 60 в мин, FiO ₂ до 100%. Целевые показатели оксигенации: Преддуктальная SpO ₂ = 80-95%, Постдуктальная SpO ₂ более 70%.
Постановка желудочного зонда для создания декомпрессии ЖКТ.	
Поддержание АД	Катетеризация пупочной вены (постановка ПВК в случае технических сложностей с центральной катеризацией). Волоннагрузка в/в р-р Sol. NaCl 0,9% 10 мл/кг
Охранительный режим	Медикаментозная аналгоседация: Фентанил*** 5 мкг/кг в/в струйно и Мидазолам** 0,05-0,1 мг/кг в/в струйно или Диазепам*** 0,1-0,3 мг/кг в/в струйно. При необходимости и невозможности синхронизировать с ИВЛ дополнительно миоплегия: Атракурия базилат** 0,6 мг/кг в/в струйно или Рокурониум бромид*** 0,6 мг/кг в/в струйно

Предоперационный период (Приложение 2 протокола)

Этап	Действия		
Строгий лечебно-охранительный режим	Обезболивание: Фентанил*** 5 мкг/кг/час в/в капельно 5 суток. При необходимости смена на Морфин** 10-15 мкг/кг/час в/в капельно. Далее смена на Трамадол** 0,2-0,1 мг/кг/час в/в капельно до момента экстубации. Продленная миоплегия: Атракурия базилат** или Рокурониум бромид*** 0,6 мг/кг/час в/в капельно до 5 суток. Седация (при необходимости): Мидазолам** 0,06 мг/кг/час в/в капельно.		
Респираторная терапия	ИВЛ параметры п/о = ИВЛ параметры во время операции. Переход от ВЧИВЛ на традиционную ИВЛ проводится при снижении Pсред. ниже 12,0 и FiO ₂ < 0,4. При появлении попыток адекватного спонтанного дыхания ребенок переводится на вспомогательные режимы искусственной вентиляции. Ppeak уменьшают на 1-2 см вод. ст. в течение 6-24 часов, FiO ₂ подбирают соответственно мониторингу преддуктального SpO ₂ , так же снижают величину респираторной поддержки (чувствительность триггера и др.).		
Терапия ПЛГН	Субсистемное давление в ЛА	Системное давление в ЛА	Супрасистемное давление в ЛА
	Оксид азота# (базовая терапия) Ингаляционно 5-40 ppm. Длительность терапии не более 14 сут.	+ Силденафил# (доп. терапия 1) 1-3 мг/кг/сут per os.	+ Алпростадил# (доп. терапия 2) 0,005-0,01 мг/кг/мин в/в капельно + Бозентан*** (доп. терапия 3) 4 мг/кг/сут per os
ЭКМО (Вено-артериальное)	Показания: Гипоксия более 4 часов при ИО > 40, РаО ₂ < 50 мм рт. ст., Ppeak > 35, Pсред. > 20; Некупируемый легочно-гипертензивный криз; ИВЛ/ВЧИВЛ не более 7 суток. Отсутствие коагулопатии, ВЖК.		
Инфузионная терапия	Расчет по физиологической потребности с увеличением на объем патологических потерь. Парентеральное питание с 1 суток жизни.		
Энтеральное питание	В предоперационном периоде не проводится		
Инф. осложнения	Согласно протоколу антибактериальной терапии у новорожденных в ОРИТН конкретного лечебного учреждения.		

Послеоперационный период (Приложение 3 протокола)

Этап	Действия		
Сосудистый доступ	Пупочный катетер, установленный в родильном зале до 72 часов. Выполнить катетеризацию сосудов (предпочтительно двухпросветным катетером) бассейна нижней полой вены		
Строгий лечебно-охранительный режим	Проводится профилактика гипоксии, гипо-/гипертермии, психомоторного возбуждения, боли. Обезболивание (Фентанил*** 5-10 мкг/кг/час или Морфин** 10-15 мкг/кг/час в/в капельно) и седативная терапия (Мидазолам** 0,06 мг/кг/час в/в капельно); Допустима продленная миоплегия с целью синхронизации с ИВЛ/ВЧИВЛ (Атракурия базилат** 0,3-0,6 мг/кг/час; Рокурониум бромид*** 0,6 мг/кг/час в/в капельно).		
Поддержание АД	Согласно протоколу гемодинамической поддержки в неонатологии		
Терапия ПЛГН	Субсистемное давление в ЛА	Системное давление в ЛА	Супрасистемное давление в ЛА
	Оксид азота# Ингаляционно 5-40 ppm	+ Силденафил# 1-3 мг/кг/сут per os	+ Алпростадил# 0,005-0,01 мг/кг/мин в/в капельно + Бозентан*** 4 мг/кг/сут per os
Инфузионная терапия	Расчет по физиологической потребности с увеличением на объем патологических потерь- Парентеральное питание начинают через 12 часов после операции (при отсутствии противопоказаний).		
Энтер. питание	Энтеральное питание начинают после полного восстановления пассажа по кишечнику (3 - 5 и более сутки после операции).-Необходим мониторинг массы тела и достаточное обеспечение энергией (вплоть до 180 ккал/кг в сутки).		

*** - препарат входит в список ЖВЛС. # - препарат относится к препаратам Off label у новорожденных, при его назначении необходимо оформить в истории болезни ребенка заключение врачебной комиссии лечебного учреждения и согласие законных представителей ребенка на его применение.

Список основных работ по теме диссертации.

1. Кучеров Ю.И., Жиркова Ю.В., **Буров А.А.** и др. Клиническое наблюдение успешного лечения недоношенного новорожденного ребенка с врожденной правосторонней диафрагмальной грыжей. *Детская хирургия*. 2007; 1: 47–48.
2. Машинец Н.В., Демидов В.Н., Подуровская Ю.Л., **Буров А.А.** Ультразвуковая диагностика врожденной диафрагмальной грыжи плода и прогнозирование постнатального исхода. *Пренатальная диагностика*. 2013; 12 (3): 228–236.
3. **Буров А.А.**, Никифоров Д.В., Подуровская Ю.Л. и др. Опыт применения экстракорпоральной мембранной оксигенации в терапии критической дыхательной недостаточности у новорожденного с врожденной диафрагмальной грыжей в условиях перинатального центра. *Анестезиология и реаниматология*. 2013; 6: 33–36.
4. Абрамян М.А., Подуровская Ю.Л., **Буров А.А.** и др. Сочетание врожденной диафрагмальной грыжи с коарктацией аорты. *Акушерство и гинекология*. 2014; 3: 78–80.
5. Демидов В.Н., Машинец Н.В., Подуровская Ю.Л., **Буров А.А.** Врожденная диафрагмальная грыжа плода - возможности ультразвуковой диагностики и прогнозирование постнатального исхода. *Акушерство и гинекология*. 2014; 4: 38–45.
6. Демидов В.Н., Машинец Н.В., Дорофеева Е.И., Подуровская Ю.Л., **Буров А.А.** Редкий случай внутриутробной релаксации купола диафрагмы у плода. *Пренатальная диагностика*. 2015; 14 (3): 253–256.
7. Демидов В.Н., Машинец Н.В., Гус А.И., Подуровская Ю.Л., **Буров А.А.** Редкий случай врожденной правосторонней диафрагмальной грыжи в сочетании с обратным расположением внутренних органов у плода. *Пренатальная диагностика*. 2015; 14 (4): 343–349.
8. Зарецкая Н.В., **Буров А.А.**, Подуровская Ю.Л. и др. Двусторонняя диафрагмальная грыжа - сложности пренатального прогноза и репродуктивного консультирования семьи. *Акушерство и гинекология*. 2015; 8: 109–113.
9. Барышникова И.Ю., Филиппова Е.А., Подуровская Ю.Л., **Буров А.А.** Коарктация аорты у новорожденных с врожденной диафрагмальной грыжей. *Детская хирургия*. 2017; 21 (2): 110–111.
10. Туманова У.Н., Ляпин В.М., **Буров А.А.** и др. Посмертная характеристика гипоплазии легких при диафрагмальной грыже: МРТ - патоморфологические сопоставления. *Медицинская визуализация*. 2017; 21 (4): 132–142.
11. Туманова У.Н., Ляпин В.М., **Буров А.А.**, Щеголев А.И., Сухих Г.Т. Возможности посмертной магнитно-резонансной томографии для диагностики гипоплазии легких. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2018; 165 (2): 257–260.
12. Миклашевич И.М., Школьников М.А., Горбачевский С.В., **Буров А.А.** и др. Современная стратегия терапии легочной гипертензии у детей. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018; 17 (2): 101–124.