

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ К ТЕРАПИИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ У НОВОРОЖДЕННЫХ С РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ

Джалилов Д.А., Кодиров М.А., Абдурахмонова Д.Р., Тошбоев Ш.О.,

Андижанский государственный медицинский институт.

✓ Резюме

В обзоре литературы приведены данные о способах коррекции гемодинамических нарушений новорожденных с респираторным дистресс-синдромом (РДС), находящихся на респираторной поддержке. Представлен современный взгляд на антигипотензивной эффективности некоторых инфузионных сред и вазоактивных препаратов. Обсуждены результаты исследований современных методов коррекции системной гипотензии при РДС новорожденных с ракурсом к сохранению адекватной перфузии органов-мишеней.

Ключевые слова. Респираторный дистресс-синдром, нарушение гемодинамики, респираторная поддержка, новорожденные.

РЕСПИРАТОР ДИСТРЕСС-СИНДРОМ АНИҚЛАНГАН СУНЪИЙ ЎПКА ВЕНТИЛЯЦИЯСИДАГИ ЧАҚАЛОҚЛАРДА ГЕМОДИНАМИК БУЗИЛИШЛАР ТЕРАПИЯСИГА ЗАМОНАВИЙ ЁНДОШУВ

Джалилов Д.А., Қодиров М.А., Абдурахмонова Д.Р., Тошбоев Ш.О.,

Андижон давлат тиббиёт институти.

✓ Резюме

Адабиётлар шарҳида респиратор кўмакда бўлган, респиратор дистресс-синдром (РДС) аниқланган чақалоқларда гемодинамик бузилишларни бартараф қилиш усуллари тўғрисида маълумотлар келтирилган. Баъзи инфузион воситалар ва вазоактив препаратларнинг антигипотензив самараси ҳақида замонавий нуқтаи-назарлар баён қилинган. РДС аниқланган чақалоқларда нишон-аъзоларда меъёрий перфузияни сақлаб қолишга қаратилган жихатларга кўра тизимли гипотензияни бартараф қилиш усуллари бўйича тадқиқотлар натижалари муҳокама қилинган.

Калит сўзлар: Респиратор дистресс-синдром, гемодинамик бузилишлар, респиратор кўмак, чақалоқлар.

MODERN VIEWS OF HEMODYNAMIC DISORDERS THERAPY IN MECHANICAL VENTILATION IN NEWBORNS WITH RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

Djalilov D.A., Kodirov M.A., Abdurahmonova D.R., Toshboev Sh.O.,

Andizhan state medical institute.

✓ Resume

The literature review provides data on methods for correcting hemodynamic disorders of newborns with respiratory distress syndrome (RDS), which are on respiratory support. A modern view of the antihypertensive effectiveness of some infusion media and vasoactive drugs is presented. The results of studies of modern methods for correcting systemic hypotension in RDS of newborns with a view to maintaining adequate perfusion of target organs are discussed.

Keywords: Respiratory distress syndrome, hemodynamic disorders, respiratory support, newborns.

Актуальность

Одним из ключевых компонентов интенсивной терапии новорожденных, находящимся в критическом состоянии является респираторная поддержка. Наряду с положительным эффектом ИВЛ она может оказывать и отрицательное влияние [1,3,5,12,31]. Часто встречаемыми осложнениями ИВЛ являются вентилятор ассоциированное повреждение легких и синдром утечки воздуха, которые безусловно могут быть причиной утяжеления состояния новорожденного в динамике, а также развития полиорганной недостаточности, системной гипотензии и летального исхода [2, 3, 3, 15]. Причиной коррекции системной гипотензии у недоношенных младенцев служит стремление к сохранению адекватной перфузии органов: головного мозга, сердца, почек и желудочно-кишечного тракта [20]. С целью лечения системной гипотензии у

новорожденных используется множество терапевтических стратегий, включающих коллоиды, растворы глюкозы и инотропы [13,27]. Однако с появлением данных, опровергающих роль системного АД и функционального состояния сердца как главных детерминант органного кровотока, привели к появлению исследований, в которых эти методы коррекции гипотензии расцениваются как неудовлетворительные в связи с возможным причинением вреда пациенту.

Не смотря на широкое применение в практике, применение естественных коллоидов как альбумин и кристаллоидов у больных в критических состояниях до сих пор остается дискуссионным [1]. Раствор альбумина и глюкозы применяются почти во всех сферах современной медицины, но по-прежнему "области" их применения остаются сомнительными в связи с крайней разноречивостью результатов работ по исследованию этих препаратов. Так в конце прошлого

века с целью определения влияния альбумина на выживаемость были проведены две рандомизированные клинические исследования. Но по результатам ни одного из этих исследований не было доказано влияние данного препарата на выживаемость больных. Использование растворов кристаллоидов с целью восполнения ОЦКувеличивало потребность в инфузии, что привело к отклонению водного баланса в положительную сторону и увеличению массы тела [1].

Таким образом, судить о целесообразности применения альбумина или растворов глюкозы, как инфузионных сред, применяемых с целью коррекции гемодинамических нарушений, основываясь на опубликованных работах, не представляется возможным, так как их основной целью было изучение выживаемости, в то время как более чем в половине проанализированных исследований этот показатель не принимался во внимание.

Наиболее часто из лекарственных средств, применяемых с целью повышения АД, используется дофамин. В отличие от альбумина этот препарат исследован более детально. Дофамин является, с одной стороны, предшественником в синтезе норадреналина и адреналина в нейронах симпатической нервной системы и мозговом слое надпочечников, а с другой стороны - нейромедиатором, выделяющимся из окончаний некоторых нейронов головного мозга. Дофамин способен возбуждать специфические дофаминовые рецепторы (ДЛ-Р), расположенные главным образом в гладких мышцах стенки сосудов (ДА1-Р; их стимуляция приводит к расширению сосудов), в миокарде (ДА1-Р; усиление работы сердца без увеличения частоты сердечных сокращений), на мембране пресинаптических окончаний симпатических нервов (ДА2-Р; торможение освобождения норадреналина) [16]. Кроме того, дофамин может стимулировать α -адренорецепторы. Возбуждение α -адренорецепторов приводит к развитию положительного инотропного и менее выраженного хронотропного эффектов. Стимуляция α -адренорецепторов способствует расширению сосудов, расслаблению бронхов и усилению освобождения норадреналина и ацетилхолина. Дофамин способен возбуждать и α -адренорецепторы сосудов, вызывая их сужение, на фоне торможения освобождения норадреналина (за счет стимуляции пресинаптических α -адренорецепторов).

Для оптимизации параметров гемодинамики, наиболее рациональна стимуляция ДА-Р и α -адренорецепторов, поскольку возбуждение α -адренорецепторов, повышая сниженное артериальное давление, приводит к централизации кровообращения, нарушениям микроциркуляции в тканях, ухудшению почечного кровотока.

В большинстве клинических [14, 18, 21, 23, 24] и экспериментальных [10] исследований установлена эффективность дофамина для оптимизации гемодинамики у новорожденных. Дофамин применяют у детей для ликвидации острой сердечной недостаточности, скорость введения 3-8 мкг/(кг·мин). Происходит увеличение ударного и минутного объема сердца, без существенного изменения частоты сердечных сокращений; снижение венозного возврата к сердцу - преднагрузки; уменьшение постнагрузки, так как сердце выталкивает кровь при сниженном общем периферическом сопротивлении сосудов. В результате расширяются сосуды скелетных мышц, сердца, легких, моз-

га, мезентериальные сосуды, существенно усиливается почечный кровоток; ликвидируется спазм прекапиллярных сфинктеров. Отличительной особенностью применения дофамина у новорожденных является вариабельность титруемой дозы препарата для достижения нормотензии.

Рандомизированные контролируемые исследования, сравнивающие эффекты дофамина с эффективностью применения коллоидов или кортикостероидов у недоношенных детей с гипотонией продемонстрировали, что успешно леченные младенцы отвечают клиническим эффектом на меньшие дозы (в среднем 7,5 мкг/(кг·мин)) [7, 13]. Однако неконтролируемые исследования у недоношенных новорожденных отмечали, что эффект дофамина может быть получен и в более низких терапевтических дозах (2-4 мкг/(кг·мин)) [25, 24]. Необходимо отметить вариабельность дозы дофамина, приводящей к снижению функциональных возможностей сердца [25]. Разнонаправленное влияние дофамина на функциональное состояние сердца можно объяснить тем, что увеличение кардиотонического потенциала отражает преобладающее инотропное действие препарата, а сокращение сердечной мощности - проявление вазоконстрикторного его эффекта [32]. Предполагается, что действие дофамина на дофаминергические рецепторы в почечных сосудах увеличивает почечную перфузию при нефропатиях с сниженным диурезом и приведет к увеличению и гломерулярной фильтрации, и диуреза. Однако нет убедительных данных о достаточной выраженности дофаминергической вазодилатации почечных сосудов у новорожденных млекопитающих и человека [9]. У недоношенных новорожденных это может быть связано с несостоятельностью рецепторов к дофамину, обусловленной их морфофункциональной незрелостью. Кроме того, роль дофамина в улучшении почечного кровотока была недавно подвергнута сомнению в исследовании на взрослых пациентах [19, 28]. Систематический анализ эффектов низких доз дофамина на почечную функцию у реанимационных взрослых пациентов [17], новорожденных и детей [22] также не выявил предполагаемого клинического эффекта (увеличения диуреза). Проведенные исследования не установили эффективности дофамина применявшегося для предотвращения почечной дисфункции у недоношенных новорожденных, получавших лечение индометацином [11, 24]. Дофамин является важным нейромедиатором, однако до настоящего времени недостаточно изучены цереброваскулярные реакции при его внутривенном введении. Несмотря на затрудненное проникновение дофамина через гематоэнцефалический барьер у детей старших возрастных групп, и незначительное затрагивание дофаминовых рецепторов при системном введении препарата, потенциальны его центральные эффекты [30]. Основным отличием фармакокинетики дофамина у новорожденных является его способность проникать через гематоэнцефалический барьер, о чем свидетельствует его повышение концентрации в ликворе, и тормозящее влияние на секрецию пролактина и тиреотропин-рилизинг-фактора, которое усугубляется у недоношенных детей гипотериоз [29]. Влияние дофамина на сосуды головного мозга также разнонаправлены.

В эксперименте на взрослых животных внутривенный дофамин в умеренных дозах расширяет сосуды головного мозга, действуя на дофаминергические

рецепторы. Упреждевременнородившихся животных - на введение дофамина получали незначительный и сосудорасширяющий и сосудосуживающий эффекты. Различное влияние препарата на состояние тонуса сосудов головного мозга может быть связано с незрелостью рецепторного аппарата (дофаминергических и адренергических рецепторов). Однако не исключено влияние иных факторов на проявляемый дофамином эффект [8].

Можно предположить возможное взаимодействие дофамина и оксида азота. Однако исследований, посвященных этому взаимодействию, недостаточно. Имеются данные о положительной корреляции между активностью стриарной дофаминергической системы и активностью системы NO в головном мозге (стриатуме и других структурах), сердце, крови и сосудах. Установлено, что дофамин ограничивает на центральном уровне активацию симпатической и адреналовой системы при стрессе [6]. Учитывая, что NO блокирует высвобождение норадреналина из симпатических терминалей и ограничивает стрессорную вазоконстрикцию, можно предположить, что и дофамин, и NO могут ограничивать интенсивность стресс-реакции на различных уровнях регуляции.

Можно предположить, что органная дисфункция при РДС новорожденных развивается поэтапно: 1 - вследствие высокого давления в легочной артерии увеличивается трансапикалярная фильтрация жидкости, способствующая неравномерной вазоконстрикции; 2 - высокое давление и кровоток в легочных артериях воздействуют на эндотелий легочных сосудов, инициируя синтез NO, что усиливает повреждение легких (порочный круг). Физиологический итог - нарушения гемодинамики по большому кругу кровообращения, которые усугубляют проблему, приводя к поражению других органов и тканей организма. На каждом этапе возможно усугубление патологических реакций в результате медикаментозной терапии, влияющей на гомеостатические паттерны организма.

Таким образом, на основании проведенных рандомизированных исследований, не подтверждена эффективность применения дофамина у детей с РДС новорожденных или сердечно-сосудистой недостаточностью в качестве средства, улучшающего витальный прогноз и уменьшающего число осложнений. Необходимы дополнительные исследования влияния дофамина на новорожденных, изучение его взаимодействия с системой NO при коррекции гемодинамических расстройств.

Выводы:

1. Мультиорганная несостоятельность отмечается у большинства новорожденных с РДС. Пусковым механизмом органной дисфункции является легочная патология. Присоединяющиеся к легочным нарушениям деятельности сердечно-сосудистой системы усугубляют течение основного заболевания.

2. В легочном, и в системном кровообращении происходят изменения, связанные со снижением вазореактивности, способствующие патологическому органному кровотоку и поражению тканей организма. В этом проявляется уникальная способность системы кровообращения адаптироваться к стрессу, и ее исключительная уязвимость. Однако невозможно определить, является ли системная артериальная гипотония

прогностическим маркером органических поражений.

3. Важную роль в нарушении вазореактивности играет оксид азота. Проведенный анализ изменений, происходящих в сердечно-сосудистой системе при дефиците NO или его избытке, расширил понимание модуляции системной гемодинамики, но не смог представить объединяющую гипотезу вазорегуляции. Установлена возможность непосредственного повреждения тканей NO и ухудшение кислородотранспортной функции легких при его избыточных концентрациях.

4. Нельзя считать рутинным применение дофамина для коррекции гемодинамических расстройств без учета исходных параметров гемодинамики. Прослеживается зависимость состояния органов от интегрального показателя комплексного влияния препарата и оксида азота. Теория, объясняющая активацию синтеза оксида азота при изменении линейной скорости кровотока, может нести ответственность и за активацию синтеза оксида азота при терапии артериальной гипотонии дофамином.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Гайтон А. Физиология кровообращения. Пер. с англ. - М: Медицина, 1969. - 315 с.
2. Гордеев В.И., Александрович Ю.С., Паршин Е.В. Респираторная поддержка у детей. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2009.
3. Межинский С.С., Карпова А.Л., Мостовой А.В. и др. Обзор Европейских согласительных рекомендаций по ведению новорожденных с респираторным дистресс-синдромом - 2019 / НЕОНАТОЛОГИЯ: новости, мнения, обучение. -2019.-Том 7, №3.-С.46-58
4. Abbasi S., Sivieri E., Roberts R., Kirpalani H. Accuracy of tidal volume, compliance and resistance measurements on neonatal ventilator displays: an in vitro assessment //Pediatr. Crit. Care Med.-2012.-№13(4).-P.262-268.
5. Awasthi S., Tahazzul M., Ambast A., Govil Y.C., Jain A. Longer duration of mechanical ventilation was found to be associated with ventilator-associated pneumonia in children aged 1 month to 12 years in India //J. Clin. Epidemiol. -2013.-№66(1).-С.62-66.
6. Beaulieu S. Roles of the noradrenergic, dopaminergic and serotonergic systems in the modulation of the ACTH response to stress by the amygdaloid central nucleus //Canad. J. Neurol. Sci.-2015.-V.12.-P.214-215.
7. Bouchier I.D. Randomised trial of dopamine compared with hydrocortisone for the treatment of hypotensive very low birth weight infants //ArchDisChild.-2017.-V.76.-P.174-178
8. Christine A. G., Roderick R., Andrew P. H., Dennis E. M., Richard J.T. Cerebrovascular effects of intravenous dopamine infusions in fetal sheep //J. Appl. Physiol.-2012.-V.92.-P.717-724.
9. Clyman R. I. Recommendations for the postnatal use of indomethacin: an analysis of four separate treatment strategies //JPediatr.-2016.-V.128.-P.601-607.
10. Drummond W. H. Cardiopulmonary response to dopamine in chronically catheterized neonatal lambs //PediatrPharmacol.-2011.-V.1.-P.347-356.
11. Fajardo C.A. Effect of dopamine on failure of indomethacin to close the patent ductus arteriosus //J. Pediatr. -2012.-V.121.-P.771-775.
12. Gautam A., Ganu S.S., Tegg O.J., Andresen D.N., Wilkins B.H. Ventilator-associated pneumonia in a tertiary paediatric intensive care unit: a 1-year prospective observational study //Crit. Care Resuscit.-2012.-№14(4).-С.283-289.
13. Gill A. B. Randomised controlled trial of plasma protein fraction versus dopamine in hypotensive very low birth weight infants //ArchDisChild.-2013.-V.69.-P.284-287.
14. Greenough I.A. Randomized trial comparing dopamine and dobutamine in preterm infants //Eur J Pediatr.-2013.-V.152.-P.925-927.
15. Jeng M.J., Lee Y.S., Tsao P.C., Soong W.J. Neonatal air leak syndrome and the role of high-frequency ventilation in its prevention //J. Chin. Med. Assoc.-2012.-№75(11).-P.551-559.
16. Keeley S. R. The use of inotropic and afterload-reducing agents in neonates //Clin Perinatol.-2018.-V.15.-P.467-489.

17. Kellum J.A. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis // *Crit Care Med.*-2011.-V.29.-P.1526-1531
18. Klarr J.M., Faix R.G., Pryce C.J., Bhatt-Mehta V. Randomized, blind trial of dopamine versus dobutamine for treatment of hypotension in preterm infants with respiratory distress syndrome // *J Pediatr.*-2014.-V.125.-P.117-122.
19. McCrory C. Low-dose dopamine: will there ever be a scientific rationale? // *Br J Anaesth.*-2017.-V.78.-P.350-351
20. Miall-Allen V. M. Mean arterial blood pressure and neonatal cerebral lesions // *Arch Dis Child.*-2017.-V.62.-P.1068-1069.
21. Padbury J. F., Agata Y., Baylen B., Ludlow J. K. Dopamine pharmacokinetics in critically ill newborn infants // *J. Pediatr.*-2017.-V.110.-P.293-298.
22. Prins I. Low-dose dopamine in neonatal and pediatric intensive care: a systematic review // *Intensive Care Med.*-2011.-V.2.-P.206-210.
23. Roze J. C., Tohier C., Maingueneau C., Lefevre M., Mouzard A. Response to dobutamine and dopamine in the hypotensive very preterm infant // *Arch Dis Child.*-2013.-V.69.-P.59-63.
24. Seri G., Rudas Z., Bors B., Kanyicska T. Effects of low-dose dopamine infusion on cardiovascular and renal functions, cerebral blood flow, and plasma catecholamine levels in sick preterm neonates // *Pediatr Res.*-2013.-V.34.-P.742-749.
25. Seri G. Cardiovascular, renal, and endocrine actions of dopamine in neonates and children // *Pediatr.*-2015.-V.126.-P.333-344.
26. Seri G., Tulassay T., Machay S. Cardiovascular response to dopamine in hypotensive preterm neonates with severe hyaline membrane disease // *Eur J Pediatr.*-2014.-V.142.-P.3-9.
27. So Ik W.T., Fok F., Wong W.W., Cheung K. L. Randomised controlled trial of colloid or crystalloid in hypotensive preterm infants // *Arch Dis Child.*-2017.-V.76.-P.43-46.
28. Thompson B. T. Renal-dose dopamine: A siren song? // *Lancet.* -2014.-V.34.-P.7-8.
29. Van A. G. Wassenaar, Kok J. H., Dekker F. W., de Vijlder J. J. Thyroid function in very preterm infants: Influences of gestational age and disease // *Pediatr. Res.*-2017.-V.42.-P.604-609.
30. Van den Berghe G. Anterior pituitary function during critical illness and dopamine treatment // *Crit Care Med.*-2016.-V.24.-P.1580-1590.
31. Zhang D.S., Chen C., Zhou W., Chen J., Mu D.Z. Pathogens and risk factors for ventilator-associated pneumonia in neonates // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.*-2013.-№15(1).-C.14-18.
32. Zhang I.J., Penny D. J., Kim N. S., Yu V. Y. Smolich Mechanisms of blood pressure increase induced by dopamine in hypotensive preterm neonates // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.*-2009.-V.81.-P.99-104.

Поступила 09.09.2020