

ИРКУТСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ – ФИЛИАЛ РОССИЙСКОЙ  
МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Анурьев  
Алексей Михайлович

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НЕРВНО-РЕГУЛИРУЕМОЙ  
ВЕНТИЛЯЦИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВорожденных

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

ДИССЕРТАЦИЯ  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор Горбачев В.И.

Санкт-Петербург  
2020

## Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	4
СТЕПЕНЬ РАЗРАБОТАННОСТИ ТЕМЫ .....	6
ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	7
НАУЧНАЯ НОВИЗНА .....	7
ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ.....	8
МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	9
ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ .....	9
СТЕПЕНЬ ДОСТОВЕРНОСТИ И АПРОБАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	10
СТРУКТУРА И ОБЪЕМ РАБОТЫ .....	11
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	12
1.1 Гипоксия как основной фактор тканевого повреждения у недоношенных новорожденных.....	12
1.2 Антиоксидантная система у недоношенных новорожденных .....	20
1.3 Особенности респираторной поддержки у недоношенных детей .....	23
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
2.1 Материал исследования.....	35
2.2 Методы исследования.....	40
2.2.1 Методика проведения искусственной вентиляции легких.....	40
2.2.2 Оценка показателей газового состава и кислотно-щелочного состояния крови.....	42
2.2.3 Методика определения восстановленного глутатиона .....	43
2.2.4 Определение активности процессов перекисного окисления липидов ...	44
2.2.5 Анализ встречаемости заболеваний, ассоциированных с проведением искусственной вентиляции легких, продолжительности вентиляции и длительности лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии .....	45
2.3 Статистическая обработка данных.....	45

ГЛАВА 3. ВЛИЯНИЕ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ .....	46
3.1 Анализ распространенности церебрального повреждения геморрагического и ишемического генеза у недоношенных детей .....	46
3.2 Определение факторов риска развития неблагоприятного исхода у новорожденных с церебральной патологией .....	49
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НЕРВНО-РЕГУЛИРУЕМОЙ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ.....	52
4.1 Изменения пикового давления и дыхательного объема в зависимости от режима искусственной вентиляции легких .....	52
4.2 Динамика показателей газового состава и кислотно-щелочного состояния крови .....	55
4.3 Анализ активности процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы .....	61
4.4 Анализ встречаемости заболеваний, ассоциированных с проведением искусственной вентиляции легких, продолжительности вентиляции и длительности лечения .....	65
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	72
ВЫВОДЫ .....	78
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	79
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	82
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	84
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	87

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

За последние три десятилетия выживаемость недоношенных детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) значительно улучшилась. Во многом это произошло за счет совершенствования материально-технической базы родовспомогательных и детских лечебных учреждений, создания перинатальных центров и отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), повышения количества квалифицированных специалистов неонатологов и детских анестезиологов-реаниматологов [21, 24]. В результате увеличилось число выживших глубоко недоношенных и маловесных детей, находившихся в раннем неонатальном периоде на длительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ). В связи с этим существенно возросла вероятность тяжелых осложнений, связанных с проведением вентиляции легких, таких как: баротравма, бронхолегочная дисплазия (БЛД), вентилятор-ассоциированная пневмония [11]. Однако у пациентов с тяжелым церебральным повреждением вентиляция легких является наиболее эффективным методом обеспечения оксигенации крови. [39]. Важно понимать, что основная задача респираторной терапии у недоношенных новорожденных – адекватный выбор режима и параметров ИВЛ, обеспечивающих дыхательную поддержку в соответствии с потребностями пациента. До недавнего времени основной концепцией лечения тяжелой дыхательной недостаточности считалась продленная искусственная вентиляция с «выключением» спонтанного дыхания, однако в настоящее время появляется все больше сообщений о необходимости использования режимов вентиляции, способствующих сохранению собственного дыхания пациента [33]. Впервые синхронизация аппарата ИВЛ с попытками вдоха пациента была осуществлена в 60-е годы прошлого столетия [13]. Однако преимущества триггерной вентиляции долгое

время оставались нереализованными в неонатологии из-за задержки вентилятора реагировать на дыхательные попытки пациента, низкой чувствительности триггерного блока, частых случаев аутоциклирования. В конце 1990-х годов произошел значительный технический прогресс в области ИВЛ, который позволил использовать триггерную вентиляцию при лечении новорожденных с тяжелой дыхательной недостаточностью. Несмотря на явное улучшение качества проводимой вентиляции у недоношенных детей, сохранялся достаточно высокий риск вентилятор-индуцированного повреждения легких [46]. Уменьшить вероятность развития осложнений ИВЛ позволила модификация общепринятых в настоящее время режимов, в частности, использование функции гарантированного объема, который предотвращает развитие волюмотравмы [16].

Необходимость поиска оптимального режима ИВЛ у детей с ЭНМТ при рождении способствовала внедрению в неонатальную практику нервно-регулируемой вентиляции (NAVA). В режиме NAVA используется принципиально новый способ триггирования вдоха, основанный на обнаружении электрической активности диафрагмы (Edi). Сигнал с диафрагмы регистрируется чреспищеводными электродами, встроенными в Edi катетер, затем передается на аппарат ИВЛ, и у пациента происходит инициация вдоха. Уровень давления поддержки определяется пропорционально величине электрического импульса, генерируемого диафрагмой. Таким образом, NAVA-режим обладает самым быстрым и чувствительным триггером, который начинает поддержку вдоха одновременно с сокращением дыхательных мышц пациента [116].

Единых подходов использования современных режимов ИВЛ у недоношенных новорожденных в настоящее время не существует, именно поэтому эта проблема требует более детального анализа имеющихся литературных данных и обобщения опыта применения существующих методик.

### Степень разработанности темы

В неонатальной практике при проведении ИВЛ врачи отдают предпочтение режимам вентиляции, контролируемой давлением, а в качестве триггера используют поток. Учитывая, что в настоящее время не существует четких указаний проведения и контроля респираторной поддержки у недоношенных детей, приходится опираться на собственный опыт и методики коллег, которые занимаются данной проблемой. Прежде всего, это связано с недостаточной доказательной базой эффективности и безопасности применяемых режимов у данных пациентов. Общепринято, что у детей раннего неонатального периода необходимо осуществлять вентиляцию легких с контролем по давлению, однако при выборе этой вентиляции необходимо учитывать все факторы. В частности, проведение интенсивной терапии, особенно с использованием лекарственных препаратов, влияющих на поверхностное натяжение альвеол. В этом случае своевременная коррекция параметров – залог успеха респираторной терапии. Это позволит существенно снизить риски развития асинхроний и таких заболеваний как: интравентрикулярные кровоизлияния, пневмоторакс, БЛД. Не менее часто при проведении ИВЛ у новорожденных врачам приходится сталкиваться с избыточной вентиляцией и возникшей на этом фоне гипокапнией, оказывающей негативное влияние на церебральный кровоток. Кроме того, нерешенным вопросом является профилактика асинхроний во время проведения как инвазивной, так и неинвазивной вентиляции легких у недоношенных детей.

В этой связи проблема поиска адекватного режима ИВЛ, который бы обеспечивал пациента респираторной поддержкой пропорционально его потребностям, не влияя при этом на другие органы и системы, остается крайне актуальной.

На основании вышеизложенного материала определены цели и задачи нашего исследования.

## Цели и задачи исследования

Цель работы – повысить эффективность и безопасность ИВЛ у недоношенных новорожденных путем внедрения нервно-регулируемого режима вентиляции легких.

Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи:

1. Выявить частоту поражений головного мозга ишемического и геморрагического характера у недоношенных новорожденных и определить эффективность лечебных мероприятий при данной патологии.
2. Сравнить дыхательный объем и пиковое давление у недоношенных детей при проведении синхронизированной перемежающейся принудительной вентиляции с контролем по давлению (SIMV+PC) и NAVA вентиляции.
3. Исследовать в динамике изменения показателей газового состава и кислотно-щелочного состояния (КЩС) крови у недоношенных новорожденных, которым проводилась ИВЛ в режимах SIMV+PC и NAVA.
4. Изучить активность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АС) у недоношенных детей в зависимости от режима ИВЛ.
5. Проанализировать встречаемость заболеваний, ассоциированных с проведением ИВЛ у данных пациентов и оценить влияние нервно-регулируемой вентиляции на продолжительность ИВЛ и длительность пребывания в ОРИТ.

## Научная новизна

Впервые проведено исследование эффективности и безопасности раннего применения NAVA вентиляции у недоношенных детей с тяжелой дыхательной недостаточностью. Проанализированы параметры ИВЛ, которые позволяют сохранить адекватный газообмен, и обеспечить пациента респираторной

поддержкой, исходя из его потребностей, тем самым, снижая риски легочного повреждения. Также в данном исследовании представлены значения пикового давления и дыхательного объема у пациентов в зависимости от различных режимов ИВЛ, оценена частота развития осложнений, связанных с проведением респираторной терапии.

Исследована активность процессов ПОЛ. По концентрации МДА в плазме и эритроцитах на первые и седьмые сутки выявлена интенсивность оксидативного стресса, который возникает при гипоксии, а по уровню глутатиона оценена эффективность антиоксидантной системы.

Осуществлен непрерывный мониторинг газового состава и КЩС крови у пациентов с респираторной поддержкой в режимах SIMV+PC и NAVA.

Дополнительно определена продолжительность ИВЛ у недоношенных детей и длительность их пребывания в ОРИТ.

### Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в расширении доказательной базы применения NAVA вентиляции в интенсивной неонатологии. Описано влияние режима ИВЛ на показатели газового состава крови, активность процессов ПОЛ. Разработан алгоритм проведения NAVA вентиляции, в котором отражены показания, противопоказания, а также критерии эффективности данной вентиляции.

Практическая значимость заключается в доказательстве безопасности и эффективности раннего применения нервно-регулируемой ИВЛ у детей с ЭНМТ при рождении. Для практической неонатологии и интенсивной терапии новорожденных крайне важно, что нервно-регулируемая ИВЛ не только позволяет проводить респираторную поддержку, максимально приближенную к



физиологическому дыханию, но также способствует скорейшему отлучению пациента от ИВЛ.

### Методология и методы исследования

Работа выполнена в дизайне когортного, проспективного, одноцентрового исследования со стратификацией на группы по признаку: SIMV+PC или NAVA. Были применены клинические, инструментальные (в том числе мониторинг электрической активности диафрагмы), лабораторные и статистические методы исследования.

### Положения, выносимые на защиту

1. Частота поражений головного мозга ишемического и геморрагического генеза у недоношенных детей остается высокой, а лечебные мероприятия (в том числе респираторная поддержка), которые проводятся пациентам с данной патологией, являются недостаточно эффективными.
2. В сравнении с NAVA вентиляцией, в режиме SIMV+PC применялись более высокие значения пикового давления, которые приводили к избыточному дыхательному объему и гипервентиляции.
3. Несоответствие респираторной поддержки потребностям пациента в режиме SIMV+PC сопровождалось изменениями газового состава крови. Гипокапния, выявленная у детей с данным режимом, наблюдалась на протяжении первых трех суток, однако к респираторному алкалозу не приводила.
4. Исследование активности процессов ПОЛ показало, что у новорожденных, которым проводилась синхронизированная принудительная вентиляция с контролем по давлению, сохранялась повышенная концентрация МДА в крови в течение первой недели жизни.

5. NAVA вентиляция оказывает респираторную поддержку пропорционально дыхательному усилию пациента, что позволяет снизить вероятность развития бронхолегочной дисплазии, а также сократить длительность ИВЛ и сроки пребывания пациентов в отделении реанимации.

#### Степень достоверности и апробация результатов

Основные положения диссертационного исследования доложены на XVII съезде Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» (Санкт-Петербург, 2018); IX, X и XI конференциях молодых ученых с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное» (Москва, 2018, 2019, 2020); форуме анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2019) «Мультидисциплинарный подход к проблемам анестезии и интенсивной терапии» (Москва, 2019); научно-практической конференции «Актуальные проблемы современной медицинской науки» (Иркутск, 2019); Euroanaesthesia – 2019 (Австрия, Вена, 2019); XVII Всероссийской научно-образовательной конференции с международным участием «Рекомендации и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии» (Геленджик, 2020).

По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 4 статьи в научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикаций основных результатов научных исследований: «Acta Biomedica Scientifica» (2018), «Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски» (2019), «Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова» (2020), «Анестезиология и реаниматология» (2020).

Обоснованные основные положения диссертационного исследования позволяют рекомендовать их для внедрения в учебный процесс профессиональной подготовки врачей анестезиологов-реаниматологов и

неонатологов, в практику работы стационаров, оказывающих помощь недоношенным детям.

Рекомендации, разработанные на основе полученных в результате настоящего диссертационного исследования данных, используются в научной и учебно-практической работе на кафедрах анестезиологии и реаниматологии, акушерства и гинекологии, неонатологии ГБОУ ДПО Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, а также в лечебной практике ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница».

### Структура и объем работы

Диссертация изложена на 104 листах машинописного текста, включает в себя введение, обзор литературы, материал и методы исследования, главу обсуждения полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений и условных обозначений, список использованной литературы. Диссертация иллюстрирована 3 таблицами и 22 рисунками. Список литературы включает в себя 173 источника, в том числе 133 иностранных. Все материалы, представленные в диссертационном исследовании, получены, статистически обработаны и проанализированы автором лично.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Гипоксия как основной фактор тканевого повреждения у недоношенных новорожденных

Одной из основных причин ранней неонатальной смертности и инвалидизации выживших детей являются преждевременные роды. При этом рождаемость детей с очень низкой массой тела (ОНМТ) продолжает неуклонно расти. В свою очередь, далеко не все пациенты могут пережить период новорожденности [111]. В Соединенных Штатах Америки (США) из 65000 новорожденных младенцев с ОНМТ выживают в раннем неонатальном периоде более 58500 детей, и достигается это благодаря непрерывному совершенствованию методов интенсивной терапии, тем не менее, остаётся высоким показатель церебральных расстройств у недоношенных детей [168]. Использование в последнее время новейшего медицинского оборудования для выхаживания крайне незрелых детей позволило снизить перинатальную и младенческую смертность, но при этом увеличилась их общая заболеваемость [10]. Именно болезни нервной системы обуславливают детскую инвалидность, которая чаще всего у детей возникает в первый год жизни [5]. Более 95% детей, являющихся инвалидами с детства, в дальнейшем признаются нетрудоспособными, в то время как за рубежом их не более 50% [18]. В настоящее время современное российское здравоохранение уделяет большое внимание здоровью новорожденных, течению перинатального и неонатального периодов [15].

Возникшие во время беременности экстрагенитальная или сопутствующая патологии, так или иначе, приводят к нарушению маточно-плацентарного кровообращения. Это ситуация крайне негативно влияет на внутриутробное развитие плода [25]. В связи с гемодинамическими изменениями в системе матка-

плацента, возникают нарушения доставки кислорода к плоду, развивается тканевая гипоксия. Патогенез церебрального повреждения при гипоксии позволяет резюмировать, что нейроны крайне чувствительны к повреждающему действию ишемии, однако в отличие от взрослого человека, у плода имеется ряд приспособительных реакций [6, 8, 159, 164]. Наиболее значимыми звеньями патогенеза при гипоксическом поражении головного мозга являются нарушения энергетических процессов клетки, избыточное высвобождение возбуждающих нейротрансмиттеров, свободнорадикальное окисление, а также процессы некроза и апоптоза.

Установленным фактом является то, что внутриутробно дифференцировка клеток осуществляется в условиях гипоксии. Поэтому для нормального развития плода необходимы низкие значения парциального давления кислорода ( $pO_2$ ). В этом случае оксигенация будет определяться не его собственным  $pO_2$ , а разницей  $pO_2$  между материнской кровью и плодной тканью. Уровень  $pO_2$  в пределах 18-20 мм рт. ст. является оптимальным для функционирования клеток, в этих условиях уменьшается повреждающее действие свободных радикалов, активно накапливающихся при гипероксии [162]. Гипоксия не только создает условия для дифференцировки клеток, но и поддерживает плюрипотентность клеток [165]. Примечательно, что при напряжении кислорода 10-15 мм рт. ст. стволовые клетки демонстрируют более эффективный рост и дифференцировку [134]. Ещё одна особенность гипоксии – это регуляция факторов роста, которые участвуют в ангиогенезе [54]. Основным фактором, определяющим клеточную адаптацию на гипоксию, является индуцированный гипоксией фактор 1 (ИГФ-1), состоящий из двух субъединиц. В условиях гипоксии они димеризуются, способствуя лучшему поступлению кислорода в ткани [158, 89]. К началу второго триместра беременности  $pO_2$  устанавливается на уровне 45-50 мм рт. ст., уменьшая пролиферацию и дифференцировку клеток [107, 156]. Процессы ПОЛ, возникающие с момента зачатия, также поддерживают нормальное развитие плода. Физиологический окислительный стресс (ОС) способствует

формированию окончательной дискоидной плаценты, которая возникает в результате регресса ворсин хорионического мешка [53]. Активность ферментов антиоксидантной системы динамически увеличивается к третьему триместру и достигает максимума в момент рождения, когда у ребенка происходит резкое повышение кислорода в крови и тканях. Тогда же в клетках повышается концентрация глутатиона, гемоксигеназы, витаминов С и Е,  $\beta$ -каротинов [136]. Недоношенный новорожденный в сравнении со здоровым ребенком чаще подвержен риску свободнорадикального повреждения [135]. Убедившись, что свободнорадикальное повреждение играет роль в патогенезе заболеваний, характерных для неонатального периода, концепция проведения реанимационных мероприятий была пересмотрена, а именно перестали использовать высокие концентрации кислорода во вдыхаемой смеси при проведении респираторной поддержки [147]. При этом была выявлена зависимость между уровнем  $pO_2$ , концентрацией глутатиона и активностью ферментов его метаболизма [153, 132].

Когда длительность и интенсивность гипоксии превышает допустимые границы, она становится главным фактором церебрального повреждения, сосудистых нарушений и метаболических сдвигов [172, 32]. Основные звенья гипоксически-ишемического стресса представлены Р. Marro (2002) [106].

Гипоксия в тканях приводит к нарушению транспорта электронов в цикле Кребса и дыхательной цепи, тем самым создавая дефицит макроэргических соединений, необходимых для процессов жизнедеятельности клеток; активации анаэробного метаболизма и накоплению лактата; увеличению мозгового кровотока [83].

Глутамат активирует N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторы, что сопровождается накоплением внутриклеточного  $Ca^{2+}$  [161]. Нарушения в митохондриях и эндоплазматическом ретикулуме усиливают внутриклеточный транспорт  $Ca^{2+}$ . Опосредованное им образование свободных радикалов, запускает процессы ПОЛ с повреждением клеточной и внутриклеточной мембран. Избыток

внутриядерного  $\text{Ca}^{2+}$  лежит в основе апоптоза, индуцированного протоапоптотическими генами [108].

При гипоксии дестабилизируется основная энергетическая система клетки, снижается выработка энергии, в результате останавливаются многие энергозависимые процессы [97]. Истощение энергетических резервов сопровождается накоплением свободных радикалов, а их избыток усиливает высвобождение возбуждающих аминокислот и активацию NMDA-рецепторов, таким образом, замыкается «порочный» круг [52].

Воздействуя на микроглию, ишемия запускает синтез цитокинов, интерлейкина- $1\beta$  (ИЛ- $1\beta$ ), фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) [67]. Активность ИЛ- $1\beta$  сопровождается продукцией специфических протеаз и развитием апоптоза. Избыточное образование TNF $\alpha$  обладает прямым токсическим эффектом, вызывая сосудистую инфильтрацию с высвобождением цитотоксических факторов, активных форм кислорода и цитокинов [78].

NO-синтетаза содержится в эндотелиальных клетках, астроцитах, нейронах. Существует 3 изоформы NO-синтетазы, однако в патогенеза мозгового повреждения наибольшее влияние оказывает нейронная [45]. Она способствует образованию радикала оксида азота и повреждению нейронной ДНК [76].

Описанные выше процессы развиваются в первые минуты острой гипоксии, после чего включается механизм аутолиза нейрона микроглией [94]. Усиление фагоцитарной активности клеток глии с последующим уничтожением аномального нейрона – следствие накопления внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$ , активации эндонуклеаз и повреждения экспрессии генов [35]. Пик церебрального нарушения приходится на 1-2 сутки после рождения. В это время у детей, перенесших гипоксию, развивается выраженный дисбаланс в системе регуляции церебрального кровообращения, который обостряет течение ишемического процесса [4].

Упорядочить церебральные повреждения ишемического генеза врачам неонатологам помогает классификация гипоксической энцефалопатии,

предложенная N. Sarnat и M. Sarnat (1976) [155]. Эта классификация объединяет клинические признаки церебральной ишемии и результаты электроэнцефалографии (ЭЭГ). Она позволяет оценить уровень сознания, мышечный тонус, рефлексы, вегетативную функцию, наличие судорог, ЭЭГ. Канадские неонатологи модифицировали классификацию Sarnat, дополнив ее расстройствами терморегуляции и исключив ЭЭГ и некоторые другие показатели [79]. Неонатологи Великобритании для оценки церебральной дисфункции применяют классификацию L. Dubowitz (1985) [62]. В международной классификации болезней (МКБ) 11 пересмотра гипоксически-ишемические поражения головного мозга у новорожденных относятся к группе «неврологических расстройств, характерных для перинатального и неонатального периодов» [173]. От МКБ 10 она отличается тем, что дополнена заболеваниями, которые ранее не выделяли отдельно. В частности, это перинатальный артериальный инсульт и неонатальный церебральный синовенозный тромбоз.

Не факт, что клинические проявления тяжелого поражения центральной нервной системы (ЦНС) возникнут одновременно с началом заболевания, зачастую это происходит через некоторое время. Другая особенность течения неврологических заболеваний у новорожденных – это несоответствие объективных данных тяжести мозгового повреждения, выявленного по результатам инструментальных методов исследования. Поэтому для того, что адекватно оценить состояние пациента, необходимо проанализировать: анамнез заболевания с целью исключения внутриутробной гипоксии; данные объективного осмотра с детальным изучением неврологического статуса; лабораторные показатели, в том числе нейромаркеры; результаты инструментальных методов для уточнения локализации и размеров повреждения. В неонатальной практике для выявления структурных изменений в головном мозге при гипоксии чаще всего используют ультразвуковой метод, при этом необходимо помнить, что характер ишемического поражения зависит не только от тяжести заболевания, но и от зрелости ребенка [38]. У доношенных



новорожденных ишемия мозга, как правило, приводит к избирательному нейрональному некрозу, субкортикальной и мультикистозной энцефаломалиции, инфарктам мозга [9]. Тяжелая церебральная гипоксия у новорожденных 34-37 недель нередко сопровождается развитием перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ). Для глубоко недоношенных детей характерны диффузная лейкомаляция и перивентрикулярный геморрагический инфаркт. При этом геморрагические повреждения встречаются гораздо чаще, чем ишемические у пациентов данной категории. Именно внутричерепные кровоизлияния приводят к летальным исходам и обуславливают развитие широкого спектра психоневрологических расстройств в детском возрасте. Как у любого другого метода исследования, у ультразвукового существуют недостатки, наиболее явный из них – это низкая информативность в первые часы с момента возникновения инсульта. Связано это с тем, что очаг поражения появляется не сразу, а через несколько суток от начала заболевания. Принято считать, что пик нейронного повреждения приходится именно на 2-3 сутки после нарушений в системе мозгового кровотока [19], когда изменится эхогенность поврежденной мозговой паренхимы. Дальнейшая оценка эволюции ишемического очага не уступает по информативности магнитно-резонансной томографии (МРТ) [85, 100]. Повысить информативность ультразвукового метода исследования, а также оценить скоростные показатели церебральной гемодинамики, особенно на ранних сроках церебрального повреждения, помогает применение доплерографии с дуплексным сканированием. Ценность данных методов в остром периоде заболевания определяется выявлением фазы вазодилатации, наиболее раннего признака ишемического повреждения. Она возникает через полчаса с момента развития церебрального повреждения и сохраняется на протяжении нескольких суток [77]. Вазодилатация является следствием действия различных метаболитов на сосудистую стенку, она способствует поступлению в ишемизированную ткань глюкозы и кислорода. Характерными признаками вазодилатации являются снижение индексов периферического сопротивления в поврежденном сосудистом

бассейне и повышение скорости кровотока [48, 157]. Еще одним информативным методом диагностики перинатальных повреждений головного мозга является МРТ. Данный метод обеспечивает высокую чувствительность и специфичность, даже на ранних сроках развития сосудистой катастрофы [98, 101]. С помощью использования диффузионно-взвешенных изображений и построения карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) МРТ позволяет выявить ишемический очаг уже через 30 минут от момента его возникновения. ИКД служит количественной характеристикой диффузии в ткани и отражает наличие внутриклеточного отека [43]. К безусловным преимуществам данных диагностических методов можно отнести точность локализации и определение характера и тяжести повреждения. Что касается недостатков, то это, прежде всего короткий временной диагностический интервал, инвазивность и ограниченная возможность повторного исследования [20]. Поэтому в последнее время с целью прогнозирования исходов церебрального повреждения у новорожденных активно изучается широкий спектр биомаркеров [51, 127]. В связи с этим достаточно подробно были исследованы нейропротеины, кальций-связывающий белок, вазоактивные вещества, маркеры ОС, медиаторы воспаления [129, 50, 61, 143], однако достоверные результаты их применения в медицине практически отсутствуют.

С уверенностью можно сказать, что терапия гипоксических поражений головного мозга у новорожденных – проблема, которая совершена точно, не решится в ближайшее время. Одни врачи считают, что необходимости лечения нейротропными препаратами у данных пациентов нет, другие – наоборот, причем нередко их убеждения приводят к агрессивной полипрагмазии [32]. Однако те и другие солидарны во мнении, что терапия гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ) должна быть направлена на выведение ребенка из асфиксии и поддержание витальных функций [40]. Немаловажные звенья терапии ГИЭ – это профилактика отека головного мозга и нейропротекция, которая подразумевает, в первую очередь, контроль объема цереброспинальной жидкости,

церебральной перфузии и объема вещества мозга. Церебральная перфузия зависит от артериального притока, венозного оттока, и интенсивности метаболизма нервной ткани. На этом этапе необходимо уделять большое внимание респираторной поддержке и контролировать эффективность гипотермии [64]. Контроль объема жидкости в ликворных путях осуществляется за счет торможения выработки ликвора и улучшения его оттока. Контроль объема мозга включает в себя усиление активного транспорта и стабилизацию мембран нейронов. Важно, что из-за высокого риска реализации побочных эффектов и отсутствия доказательной базы, применение лекарственных препаратов в неонатологии в настоящий момент ограничено. Исключения составляют лишь некоторые из них. В частности, за последние два десятилетия произошли значительные изменения в понимании роли эритропоэтина в качестве нейропротектора. Нейропротективная функция эритропоэтина заключается в регуляции нейрогенеза и ангиогенеза во время эмбрионального развития и после церебральной травмы [150, 72]. Впервые нейропротективная роль эритропоэтина была выявлена в нескольких исследованиях *in vitro* и *in vivo* [71]. Также установлено, что эритропоэтин обладает антиапоптотическим [109], антиоксидантным [69] и противовоспалительным эффектами [73], снижает реактивный астроцитоз, подавляет активацию микроглии, уменьшает количество иммунных клеток в месте воспаления [167]. Дефицит эндогенного эритропоэтина увеличивает ишемическое повреждение головного мозга и ухудшает выживаемость нейронов [68]. Выявленные защитные эффекты эритропоэтина во время ишемии и реперфузии побудили использовать рекомбинантный эритропоэтин у недоношенных детей с церебральной ишемией, ВЖК и ПВЛ [59]. Группа китайских ученых под руководством доктора С. Zhu изучила эффективность и безопасность применения эритропоэтина при неонатальной ГИЭ. В данное исследование были включены 167 детей с умеренным и тяжелым церебральным поражением. Всех детей разделили на две группы. Дети первой группы получали стандартную терапию ГИЭ, а детям второй группы к

стандартной терапии был добавлен эритропоэтин в дозировке 300 и 500 ЕД/кг. Препарат вводили в первые 48 часов через день в течение 2 недель. Выяснилось, что летальность и инвалидизация на 19,2% чаще встречались у детей, не получавших эритропоэтин [70].

## 1.2 Антиоксидантная система у недоношенных новорожденных

Система клеточного дыхания, главным компонентом которой является окислительное фосфорилирование, обеспечивает метаболический гомеостаз, необходимый для жизнедеятельности клеток живого организма. В условиях дефицита кислорода клеточный метаболизм частично обеспечивают анаэробные процессы, в ходе которых образуются продукты перекисного окисления [81]. Их избыток приводит к накоплению недоокисленных форм, в частности МДА. Данное вещество связывается с липидами клеточных мембран, изменяя их проницаемость. В этом случае возникают нарушения в системе активного и пассивного транспорта электролитов, развивается клеточный энергодефицит. Количественное определение концентрации МДА дает представление о степени выраженности ПОЛ [82]. Определение МДА по цветовой реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) служит одним из ведущих и доступных методов изучения интенсивности ПОЛ в биологических системах.

Процессы ПОЛ протекают во всех клетках, однако наиболее мощным генератором свободных радикалов служат лейкоциты и тромбоциты, а также гепатоциты. При нормальных условиях существует тонкий баланс между продукцией активных форм кислорода и антиоксидантной защитой. Доношенные дети лучше адаптированы к гипоксическим состояниям, поэтому в меньшей степени нуждаются в их терапии, это подтверждает тот факт, что активность системы ПОЛ и антиоксидантная защита в первую очередь зависят от гестационного возраста ребенка [133]. Недоношенные дети обладают незрелой АС, а поскольку физиологическое увеличение антиоксидантной способности

происходит в конце беременности, у них повышается вероятность быть подверженными воздействию ОС, особенно когда их состояние требует проведения респираторной терапии [131]. Высокая генерация активных форм кислорода может происходить по разным причинам, в том числе при гипероксии, реперфузии и воспалении. Хроническая внутриутробная гипоксия, являясь мощным стрессовым фактором, приводит к истощению защитных систем и антиокислительного потенциала и развитию свободно-радикального повреждения внутренних органов. Повреждающее действие свободных радикалов играет ключевую роль в патогенезе таких заболеваний как респираторный дистресс синдром (РДС), БЛД, гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток (ГЗ ФАП), некротизирующий энтероколит, ретинопатия, и ПВЛ [137]. I. Rachman (2006) и J. Haddad (2005) утверждают, что антиоксиданты обладают противовоспалительной активностью, при этом глутатион рассматривают в качестве критического фактора развития воспаления и иммунных ответов [148, 87]. Это подтверждается изменением уровня цитокинов, острофазных белков и глутатиона во время воспаления [91, 29].

К системе глутатиона относятся: его формы, ряд ферментов синтеза и катаболизма, а также механизмы его меж- и внутриклеточного транспорта. Глутатион представляет собой трипептид  $\gamma$ -глутамилцистеинилглицин, который состоит из остатков глутаминовой кислоты, цистеина и глицина [17]. В клетке глутатион находится в восстановленной и окисленной форме. Основной антиоксидантный эффект глутатион оказывает в восстановленной форме за счет сульфгидрильной группы SH. В процессе окисления по сульфгидрильной группе осуществляет детоксикацию тяжелых металлов и других токсических продуктов. Его концентрация в тканях и плазме в норме значительно выше, чем окисленного [102]. Синтезируется он в печени (около 90% всего циркулирующего глутатиона при физиологических условиях), откуда транспортируется в различные органы и ткани [56]. Больше всего его содержится в печени и хрусталике глаза – до 5-9 мкмоль/г [22].

В клетке глутатион выполняет множество различных функций. Он предупреждает повреждающее воздействие активных форм кислорода, которые вызывают разрушение ДНК, липидов и белков. Восстанавливает дисульфидные связи, влияет на активность ферментов и других белков, поддерживает мембранные и коферментные функции, участвует в обмене лейкотриенов и простагландинов, является резервом цистеина, влияет на биосинтез ДНК и белков [23]. Кроме того, он принимает участие в метаболизме ксенобиотиков, увеличивает резистентность к различным физическим и химическим факторам внешней среды, регулирует апоптоз и пролиферацию клеток [95].

Недоношенные дети имеют исходно низкий уровень глутатиона и его ферментов при рождении. Это предположение доказали в своем исследовании отечественные ученые, когда сравнили показатели глутатиона плазмы у недоношенных новорожденных с доношенными детьми. Данный факт авторы объяснили физиологической незрелостью системы глутатиона [36]. J. Lee и соавторы (2011) выявили дефицит восстановленного глутатиона в эритроцитах на 28-й день после рождения у недоношенных детей с РДС по сравнению с контрольной группой [99]. Т. Moore (2018) также обнаружил снижение концентрации глутатиона у недоношенных пациентов с РДС, только в лейкоцитах [110]. Концентрация глутатион-зависимых ферментов, таких как глутатионпероксидаза и глутатионредуктаза увеличивается на 150% лишь к третьему триместру беременности, это делает недоношенных новорожденных еще более уязвимыми к повреждающему воздействию активных форм кислорода [30]. Исследования по диагностике заболеваний, связанных с ОС у новорожденных, показали, что уровень селена, входящего в состав фермента глутатионпероксидазы, в сыворотке крови значительно ниже у детей с ГИЭ в сравнении со здоровыми новорожденными [37]. Таким образом, все эти компоненты вносят важный вклад в изменение глутатионового статуса [22].

### 1.3 Особенности респираторной поддержки у недоношенных детей

Высокая выживаемость недоношенных детей – результат постоянного улучшения перинатальной помощи [113]. Прежде всего, это связано с разработкой стратегий, позволяющих минимизировать риски повреждения легких (применение стероидов во время беременности, введение экзогенного сурфактанта, использование индивидуальных подходов при проведении респираторной терапии) [55]. Несмотря на это, подавляющему большинству новорожденных, родившихся ранее 28 недель, требуется проведение респираторной поддержки [90]. Основным показанием для проведения ИВЛ является дыхательная недостаточность, которая часто встречается у недоношенных детей. Ее встречаемость увеличивается с уменьшением гестационного возраста. Дефицит сурфактанта, незрелость головного мозга, сниженная чувствительность периферических хеморецепторов, податливая грудная клетка – причины, объясняющие развитие дыхательной недостаточности у недоношенных детей [84]. В структуре заболеваемости у недоношенных новорожденных именно РДС встречается чаще всего, он является одной из главных причин летальных исходов в педиатрических ОРИТ. Как правило, РДС возникает на фоне таких заболеваний, как сепсис, аспирационный синдром и тяжелая травма, при этом частота его развития может достигать 63-92% [3].

ИВЛ – важный аспект лечения у пациентов в ОРИТ, особенно когда речь идет о пациентах с прогрессирующей дыхательной недостаточностью. Так, у детей с персистирующей легочной гипертензией вентиляция проводится для снижения легочной вазоконстрикции и улучшения легочного кровотока, поэтому регулировки вентилятора направлены на предотвращение гипоксемии и респираторного ацидоза [14]. Если в прошлые годы основная концепция вентиляции у новорожденных подразумевала отсутствие самостоятельного дыхания, то в настоящее время считается, что необходимо использовать режимы, способствующие сохранению спонтанного дыхания и снижению вентилятор-

индуцированного повреждения легких [27]. К ним относятся: SIMV, ассистирuемо-уравляемая вентиляция (A/C), и вентиляция с поддержкой давлением (PSV) [151]. В данных режимах инициация вдоха определяется дыхательным усилием ребенка, причем в режиме A/C поддерживаются все попытки дыхания, которые превышают критический уровень триггера. В режиме SIMV вентилятор поддерживает определенное количество вдохов, установленных врачом, а во время пауз между «аппаратными» вдохами, пациент может дышать самостоятельно. Вдох происходит, когда дыхательная активность ребенка превышает значение триггера потока или давления, т.е. пациент должен создать достаточное изменение давления или потока, чтобы вызвать поддержку вентилятора [140]. PSV – широко используемый режим вспомогательной ИВЛ, особенно во время отлучения от вентиляции. Несмотря на то, что он доказал свою ценность при некоторых клинических состояниях, не все его параметры изменяются в зависимости от потребностей пациента [88]. Используя данные режимы, врач произвольно устанавливает значения пикового давления, которое подается ребенку вне зависимости от его потребностей. Не редко это приводит к избыточному дыхательному объему, повреждению альвеол и возникновению осложнений. Уменьшить риски осложнений ИВЛ стало возможно, благодаря использованию функции гарантированного объема (VG), который позволяет контролировать дыхательный объем [28]. S. Unal и соавторы (2017) доказали, что инициация функции VG в режим PSV быстрее стабилизирует дыхание пациента, снижает частоту возникновения хронических заболеваний легких, меньше влияет на системную гемодинамику [66]. Значимость влияния дыхательного объема на развитие осложнений при проведении ИВЛ была доказана в ходе рандомизированного контролируемого исследования, в котором были оценены две стратегии вентиляции: первая – ИВЛ с высоким дыхательным объемом (12 мл/кг), вторая – с низким дыхательным объемом (6 мл/кг) у взрослых пациентов с острым повреждением легких. Исследование было прекращено преждевременно, когда промежуточный анализ выявил значительное снижение смертности и



продолжительности вентиляции в группе пациентов с низким дыхательным объемом [171]. Применение адекватного дыхательного объема позволяет повысить стабильность и уменьшить повреждение легких. Кроме того, ограничение быстрых изменений парциального давления углекислого газа ( $p\text{CO}_2$ ) в артериальной крови путем поддержания стабильной минутной вентиляции может стабилизировать церебральную перфузию и уменьшить повреждение головного мозга [44].

Несмотря на постоянное стремление врачей улучшить качество респираторной поддержки, используя современные режимы вентиляции, у 40 % детей в возрасте менее 28 недель развивается БЛД [169]. Стратегии респираторной терапии при БЛД направлены на профилактику чрезмерного расширения и повреждения альвеол и включают в себя отказ от эндотрахеальной интубации, когда это возможно, использование неинвазивной вентиляции с положительным давлением в конце выдоха, своевременное введение сурфактанта [96]. В случае, когда новорожденному требуется эндотрахеальная интубация и проведение ИВЛ, целесообразно использовать минимальные параметры, придерживаться пермиссивной гиперкапнии и как можно раньше задумываться об экстубации [80].

Одним из перспективных методов оценки эффективности ИВЛ у новорожденных является мониторинг биомеханических свойств легких в сочетании с анализом газового состава артериальной крови, позволяющий предотвратить вентилятор-ассоциированное повреждение и прогнозировать длительность ИВЛ, однако, работы, посвященные данной проблеме в неонатальной практики единичны [2].

Проблема поиска оптимального режима ИВЛ у детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении способствовала внедрению в практику NAVA вентиляции [115]. Акт дыхания регулируется ритмическими импульсами, поступающими от дыхательного центра головного мозга. Эти импульсы передаются по диафрагмальному нерву, охватывают мышечные клетки диафрагмы, приводят к

мышечному сокращению и снижению давления в дыхательных путях, вызывая поступление воздуха извне. Традиционные аппараты ИВЛ улавливают попытку вдоха пациента либо по изменению давлению в дыхательных путях, либо за счет отклонения потока. NAVA вентиляция обладает самым быстрым и чувствительным триггером, который начинает поддержку вдоха одновременно с началом сокращения дыхательных мышц пациента, тем самым обеспечивая его «физиологической» вентиляцией [12]. Данный режим осуществляет респираторную поддержку пропорционально дыхательному усилию пациента, основываясь на обнаружении электрических сигналов с диафрагмы [75]. Нервный импульс, генерируемый головным мозгом, достигает диафрагмы и обеспечивает ее сокращение. Сигнал с диафрагмы обнаруживается чреспищеводными электродами, встроенными в Edi катетер, затем передается на аппарат ИВЛ, и у пациента происходит инициация вдоха. Надежное позиционирование катетера Edi является обязательным условием для получения репрезентативного сигнала от диафрагмы. J. Barwing и коллеги (2009) оценили, является ли формула, основанная на измерении расстояния от носа до мочки уха и мечевидного отростка грудины адекватной для прогнозирования точного положения Edi катетера. В своем исследовании они наблюдали, что у 18 из 25 пациентов сигнал Edi был пригоден для запуска NAVA вентиляции, так как на данном расстоянии у пациентов были получены стабильные сигналы Edi, электрическая активность определялась в центральных отведениях, и отсутствовала r-волна в нижних отведениях по данным электрокардиографии [74]. Правильное положение катетера демонстрируют крупные волны и комплексы QRS в верхних отведениях с последующим уменьшением в нижних отведениях. Сигнал Edi подсвечивается на электрокардиографии пурпурным цветом во втором и третьем отведениях.

Благодаря функции «уровень NAVA» возникает возможность устанавливать давление поддержки в ответ на изменения Edi в соответствии с потребностями пациента [104]. Уровень NAVA – это коэффициент пропорциональности, который преобразует сигнал Edi в давление. Мгновенное изменение Edi умножается на

уровень NAVA, чтобы определить пиковое давление. В других режимах давление на вдохе устанавливается врачом произвольно. По мере повышения уровня NAVA нагрузка с пациента перераспределяется на аппарат, но даже при самых высоких значениях уровня NAVA, когда аппарат ИВЛ выполняет основную часть дыхания, вентиляция продолжает контролироваться  $E_{di}$  [92]. Оптимизация уровня NAVA проводится в соответствии со значениями  $E_{di}$ , которые у недоношенного ребенка составляют от 5 до 15 мкВ. Эти целевые показатели отражают оптимальную нагрузку на дыхательные мышцы. В случае, когда значения  $E_{di} \leq 5$  мкВ, необходимо снизить уровень NAVA, т.к. вентилятор осуществляет избыточную поддержку, если  $E_{di} \geq 15$  мкВ, возникает противоположенная ситуация, когда пациент испытывает избыточную дыхательную нагрузку, и его дыхание становится неэффективным. В этом случае имеет смысл увеличить уровень NAVA и регулировать параметры в зависимости от течения основного заболевания [141]. Другими словами, чем больше диафрагмальное сокращение, тем выше уровень поддержки, оказываемый вентилятором. Однако, если предоставляемая поддержка слишком высока, в нервные центры поступает сигнал, и по принципу отрицательной обратной связи снижается скорость проведения нервного импульса к диафрагме, меняются характеристики вдоха, и «аппаратная» поддержка становится меньше. Более того, если диафрагмальное сокращение недостаточно, положительная обратная связь вызовет более мощный сигнал  $E_{di}$  и, следовательно, большую помощь вентилятора [122]. С. Sinderby (1999) сообщил об адаптации собственного дыхания пациентов к NAVA вентиляции. Респираторная активность пациентов изменялась таким образом, что дыхательный объем и  $pCO_2$  оставались в нормальных пределах, даже при высоких значениях уровня NAVA, в то время как у пациентов, которым проводилась ИВЛ в режиме PSV, дыхательный объем почти полностью определялся вентилятором, а в крови наблюдалась гипокапния [121]. Безусловным преимуществом NAVA вентиляции является то, что пациент самостоятельно определяет частоту дыхания, дыхательный объем, давление на вдохе, среднее давление в дыхательных путях,

время вдоха и выдоха при одновременном улучшении синхронности дыхания [139].

Асинхронии – достаточно частое осложнение ИВЛ у недоношенных новорожденных. Они возникают примерно у 25% пациентов с ИВЛ и увеличивают продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии [138]. Кроме того, продленная ИВЛ способствует возникновению ассоциированной с вентилятором пневмонии, которая является источником повышенной смертности в отделении реанимации [142].

Факторами, предрасполагающими к возникновению асинхроний, являются длительная задержка вдоха и избыточное время вдоха. L. Piquilloud и соавторы (2011) сравнили частоту возникновения асинхроний, обусловленных данными факторами в режимах PSV и NAVA в группе из 22 пациентов, перенесших острую дыхательную недостаточность. Оказалось, что у пациентов с NAVA вентиляцией задержка вдоха и общее количество асинхроний было существенно ниже, чем в группе пациентов с ИВЛ в режиме PSV [118]. Избыточная вентиляция также приводит к нарушению синхронного дыхания у пациентов. Существуют убедительные доказательства того, что NAVA вентиляция осуществляет защиту от чрезмерных значений пикового давления и дыхательного объема, а также уменьшает нагрузку на дыхательные мышцы во время инспираторных усилий [120]. Так, в 2008 году группа специалистов под руководством D. Colombo провела рандомизированное перекрестное исследование сравнения NAVA вентиляции и режима PSV у недоношенных новорожденных. Авторы проанализировали дыхательный объем и частоту возникновения асинхроний. Результаты данного исследования показали, что дыхательный объем у пациентов с NAVA вентиляцией был ниже и составил  $7,1 \text{ мл/кг} \pm 2 \text{ мл/кг.}$ , в то время как у пациентов, которым проводилась ИВЛ в режиме PSV его значения составили  $9,1 \text{ мл/кг} \pm 2,2 \text{ мл/кг.}$  Индекс асинхронии у пациентов с режимом PSV был 10%, у пациентов с NAVA вентиляцией эпизодов асинхроний зарегистрировано не было [144]. В случае асинхронии, а также недостаточной или избыточной вентиляции,

происходит снижение мышечной активности ребенка, что сопровождается увеличением продолжительности респираторной поддержки и задержкой выздоровления [152]. M. Santschi и соавторы (2010) доказали, что применение NAVA вентиляции у критически больных улучшает синхронизацию пациента с аппаратом ИВЛ, ограничивает избыточное давление в дыхательных путях и дыхательный объем, а также уменьшает нагрузку на дыхательные мышцы [154]. Похожие результаты получили исследователи из национального института Сеула (Южная Корея), которые оценили эффективность респираторной поддержки у недоношенных детей, сравнив NAVA вентиляцию и ИВЛ в режиме SIMV. В исследование вошли 26 недоношенных новорожденных, которые в течение первых четырех часов вентилировались в режиме SIMV, затем в течение такого же времени детям проводилась NAVA вентиляция. Авторы проанализировали значения пикового давления, дыхательную работу пациента,  $pCO_2$  капиллярной крови. Результаты показали, что у 19 детей пиковое давление и дыхательная нагрузка были ниже в группе NAVA, по  $pCO_2$  достоверных различий не наблюдалось [149]. В исследованиях, сравнивающих обычную вентиляцию с NAVA, J. Beck (2009) сообщил, во-первых, о более низком среднем давлении в дыхательных путях у пациентов с NAVA вентиляцией, во-вторых, о том, что она способствует быстрому отлучению пациента от вентилятора, тем самым, сокращая его пребывание в ОРИТ [49]. Именно быстрое отлучение пациента от вентилятора позволяет избежать осложнений, связанных с ИВЛ. Доказано, что дисфункция диафрагмы, вызванная длительной ИВЛ, встречается у 30-80% критически больных пациентов [62]. Основные механизмы диафрагмальной дисфункции, по-видимому, связаны с мышечной атрофией от чрезмерной респираторной поддержки [60]. Достаточно подробно описано, что атрофия дыхательных мышц возникает уже через 12 часов после применения принудительной контролируемой вентиляции легких, поэтому пациенту необходимо сохранять собственную дыхательную активность во время проведения ИВЛ. Тем не менее, сохраненное спонтанное дыхание может

предотвратить лишь мышечную атрофию, но не риски повреждения саркомера, особенно когда пациенту проводится избыточная вентиляция [103]. В этом смысле нервно-регулируемая вентиляция полностью оправдывает свое применение. Во-первых, возможность регулирования уровня NAVA в зависимости от значений  $Ed_i$  позволяет обеспечивать пациента респираторной поддержкой в соответствии с его дыхательными усилиями. Во-вторых, за счет контроля дыхательного объема, снижаются риски повреждения альвеол [123].

Длительная вентиляция легких не только приводит к нарушению функции диафрагмы, но также способствует развитию хронических заболеваний легких, из которых наиболее часто встречаемым является БЛД. Современные данные свидетельствуют о том, что как длительная вентиляция легких, так и респираторная поддержка любого типа связаны с плохими исходами у недоношенных детей [146]. Поэтому уменьшение общей продолжительности респираторной поддержки, особенно инвазивной ИВЛ, важно для улучшения результатов у недоношенных новорожденных.

NAVA вентиляция считается одним из безопасных методов дыхательной поддержки, которая за счет улучшения синхронизации пациента с вентилятором, уменьшает повреждение легких и снижает использование седативных препаратов у недоношенных детей [126]. Совместное исследование ученых из Женевского университета (Швейцария) и детского медицинского центра Гуанчжоу (Китай) показало, что NAVA – безопасный метод респираторной поддержки у недоношенных новорожденных. Используя NAVA вентиляцию у данных пациентов, докторам удалось снизить потребность в седации, улучшить взаимодействие пациентов с аппаратом ИВЛ и уменьшить давление на вдохе [125].

Еще одним позитивным моментом NAVA вентиляции можно считать улучшение оксигенации, которую связывают с непрерывной спонтанной инспираторной активностью [119]. А в силу того, что NAVA вентиляция

обеспечивает более естественный характер дыхания, это способствует улучшению газообмена [130].

Описанные выше свойства NAVA вентиляции нашли свое применение в комбинации с экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) у пациентов с тяжелым острым респираторным повреждением. Совместное использование данных методов терапии способствует быстрой и эффективной элиминации углекислого газа из организма больного [47]. Коллектив ученых под руководством доктора J. Assy (2019) продемонстрировал сокращение продолжительности проведения ЭКМО у детей с тяжелой дыхательной недостаточностью на два дня, используя NAVA в качестве основного режима ИВЛ [117].

Интересная особенность NAVA вентиляции – это влияние на сон пациентов. Дело в том, что параметры вентиляции, предложенные во время бодрствования, могут стать избыточными во время сна, так как потребность в дыхании у больных во время сна уменьшается [112]. Скорее всего, это связано с тем, что NAVA вентиляция обеспечивает пациентов респираторной поддержкой пропорционально их потребностям вне зависимости от того, бодрствуют они, или спят. Исследования, выполненные канадскими учеными под руководством S. Delisle (2011) показали, что нервно-регулируемая вентиляция улучшает качество сна за счет увеличения медленного и быстрого сна, а также за счет уменьшения его фрагментации. Кроме того, она повышает комфорт пациента в результате улучшения нейромеханического взаимодействия во время сна, снижения задержки вдоха и более эффективной активации выдоха [163].

Относительно недавно доктора неонатальных отделений стали применять NAVA вентиляцию в качестве неинвазивной поддержки у недоношенных новорожденных. Использование этого режима было одобрено Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США [86]. Поскольку принцип работы данного режима основан на обнаружении электрической активности диафрагмы и согласованной дыхательной работе

пациента и вентилятора, неинвазивная NAVA (NIV-NAVA) считается более безопасным и эффективным способом вентиляции у недоношенных детей. Первое рандомизированное клиническое исследование NIV-NAVA у новорожденных (1988) продемонстрировало снижение пикового давления, уменьшение частоты задержки вдоха и асинхроний в сравнении с неинвазивной вентиляцией с перемежающимся положительным давлением (NIPPV). [145]. Группа исследователей под руководством В. Lee (2019) провели ретроспективное исследование эффективности двух режимов неинвазивной вентиляции легких NIPPV и NIV-NAVA у новорожденных с гестационным возрастом менее 30 недель, которым неинвазивная вентиляция проводилась как стартовая терапия дыхательной недостаточности. Эффективность неинвазивной вентиляции определяли по частоте интубаций. Исследование показало, что в первые 72 часа инвазивная вентиляция легких потребовалась 37,5% пациентов с респираторной поддержкой в режиме NIPPV и только 6,3% пациентов с NIV-NAVA [58]. В то же время следует отметить, что применение неинвазивной вентиляции возможно только у новорожденных, не имеющих тяжелой дыхательной недостаточности и гипоксемии, поэтому необходимы более четкие рекомендации для выявления детей, которым показан метод инвазивной респираторной поддержки [1].

К режимам неинвазивной вентиляции легких у новорожденных также относится режим с постоянным положительным давлением в дыхательных путях (CPAP) [26]. Этот режим применяется с целью отлучения пациентов от вентиляции, а также для лечения дыхательных нарушений. Режим CPAP необходим для поддержания достаточной функциональной емкости легких (ФОЕ), что особенно важно у пациентов с РДС [160]. В последние четыре десятилетия этот режим применяли для отлучения недоношенных детей от ИВЛ, а в настоящее время его стали использовать в качестве основного режима неинвазивной вентиляции у недоношенных новорожденных с дыхательной недостаточностью [105]. За счет непрерывного потока кислородно-воздушной смеси, создается установленное врачом положительное давление в конце выдоха



(PEEP). К эффектам CPAP относится: повышение диафрагмальной активности, восстановление податливости легких и снижение сопротивления в дыхательных путях, что приводит к уменьшению работы дыхания, снижению частоты возникновения апноэ и улучшению вентиляционно-перфузионных отношений [41]. Режим NIPPV сочетает в себе CPAP с дополнительными прерывистыми вдохами, а изменяемыми параметрами являются PEEP, давление на вдохе, частота и время вдоха [65]. Периодические вдохи увеличивают дыхательный объем, способствуют устойчивой альвеолярной вентиляции во время эпизодов апноэ и увеличению ФОЕ. Популярность режима NIPPV возросла, поскольку его сравнение с CPAP продемонстрировало значительное снижение дыхательной недостаточности, частоты повторных интубаций и эпизодов апноэ. Режим неинвазивной вентиляции с двухфазным перемежающимся положительным давлением (BIPAP) реже применяется в неонатологии. Принцип его работы аналогичен NIPPV, однако имеется принципиальное отличие, которое заключается в том, что он обеспечивает циклы чередования высокого и низкого уровней положительного давления в дыхательных путях через заданные интервалы времени. При этом верхнее и нижнее давление различаются не более, чем на 3-4 см вод. ст. Существенным недостатком данного режима является отсутствие синхронизации аппаратных вдохов с дыхательными попытками пациента [93]. В развитых странах, таких как Австралия и Новая Зеландия в качестве неинвазивной вентиляции широко применяется технология высокопоточной вентиляции. Для этого используются биназальные канюли, через которые подается кислородно-воздушная смесь со скоростью потока 1-2 л/минуту, что позволяет снизить сопротивление в дыхательных путях, повысить газообмен за счет уменьшения анатомического мертвого пространства, а также избежать инвазивных манипуляций, которые вызывают стресс у ребенка [114]. Растущая популярность этого метода объясняется простой его применения, однако существенной проблемой данной вентиляции является недоступность мониторинга давления в дыхательных путях.

В феврале 2011 года несколько европейских и канадских исследователей, обобщив данные о клинических результатах NAVA вентиляции, организовали дискуссию за круглым столом в университетской клинике Женевы, чтобы обсудить достижения в применении NAVA режима. Главная цель этой встречи состояла в том, чтобы участники высказали свою точку зрения о NAVA вентиляции и поделились основными результатами своих исследований. В ходе конференции все пришли к выводу, что изучение особенностей нервно-регулируемой вентиляции, позволило обновить знания о взаимодействиях пациента с аппаратом ИВЛ во время спонтанного дыхания, раскрыть сложные механизмы, связанные с контролем дыхания во время механической вентиляции. Были продемонстрированы убедительные доказательства того, что NAVA вентиляция улучшает взаимодействие пациентов с аппаратом ИВЛ и увеличивает вариабельность спонтанного дыхания по сравнению с другими режимами. [57].

Настройки NAVA вентиляции – важный вопрос, который еще полностью не решен. В литературе описано, что при коррекции параметров следует учитывать активность диафрагмы, но выполнить это не так просто, поскольку необходим постоянный мониторинг дыхательного комфорта пациента [88]. Также неясны ситуации, когда нежелательно позволять дыхательному центру управлять вентиляцией, т.е., когда NAVA вентиляция противопоказана [128].

Выбор режима и параметров ИВЛ является одной из центральных задач терапии недоношенных новорожденных. Основное требование к проведению респираторной поддержки у данных пациентов – сохранение самостоятельного дыхания и минимизация рисков легочного повреждения при проведении вентиляции. Для выполнения этих требований врач должен выбрать такой режим ИВЛ, который бы: во-первых, обладал высокой чувствительностью триггера для обнаружения даже минимальных дыхательных попыток пациента, во-вторых, позволял контролировать дыхательный объем, что крайне важно у недоношенных детей, предрасположенных к баротравме и волюмотравме.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Материал исследования

Данное исследование осуществлялось в два этапа. Первый этап – ретроспективный, проводился с сентября 2017 по февраль 2018 года и представлял собой анализ 176 историй болезни недоношенных новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ при рождении. Учитывая высокую смертность у детей в раннем неонатальном периоде от церебральных заболеваний геморрагического и ишемического генеза, основным критерием включения в исследование явилось наличие у новорожденных ВЖК и/или ГИЭ, подтвержденных клиническими, лабораторными и инструментальными методами.

Критерии исключения:

1. Инфекционные заболевания головного мозга и его оболочек.
2. Пороки развития головного мозга.
3. Механическая травма мозга.

С целью определения исхода заболевания все пациенты были разделены на две группы: первая группа – умершие пациенты, вторая – выжившие.

Неврологический статус недоношенных детей был оценен по методике А.Б. Пальчик (1995, 1997) [31] ежедневно на всем протяжении нахождения ребенка в отделении реанимации.

С целью диагностики церебрального повреждения и оценки скоростных показателей мозговой гемодинамики в первые сутки была выполнена нейросонография (НСГ) по методике, предложенной сотрудниками Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН С.М. Воеводиным и О.Е. Озеровой в 1991 году в модификации И.В. Дворяковского 1994 года [5]. Диагноз геморрагического повреждения устанавливали, используя классификацию пери- и

интравентрикулярных кровоизлияний М.І. Levene и соавторов (1983) в модификации К.В. Ватолина (1995) [170, 7].

Для определения факторов риска церебрального повреждения проводился сбор данных о соматическом здоровье матерей и особенностях течения беременности и родов. Кроме того, оценивали зависимость неблагоприятного исхода заболевания от наличия ГЗФАП, тяжелой асфиксии в родах. Анализ интенсивной терапии включал особенности кардиотонической поддержки, инфузионной нагрузки, парентерального питания.

Второй этап исследования – проспективный, осуществлялся в период с февраля 2018 по октябрь 2019 года и заключался в изучении эффективности применения NAVA вентиляции у 46 недоношенных детей с РДС.

Гестационный возраст детей составил 25 – 32 недели, вес при рождении 520 – 1100 граммов (рисунки 1, 2).

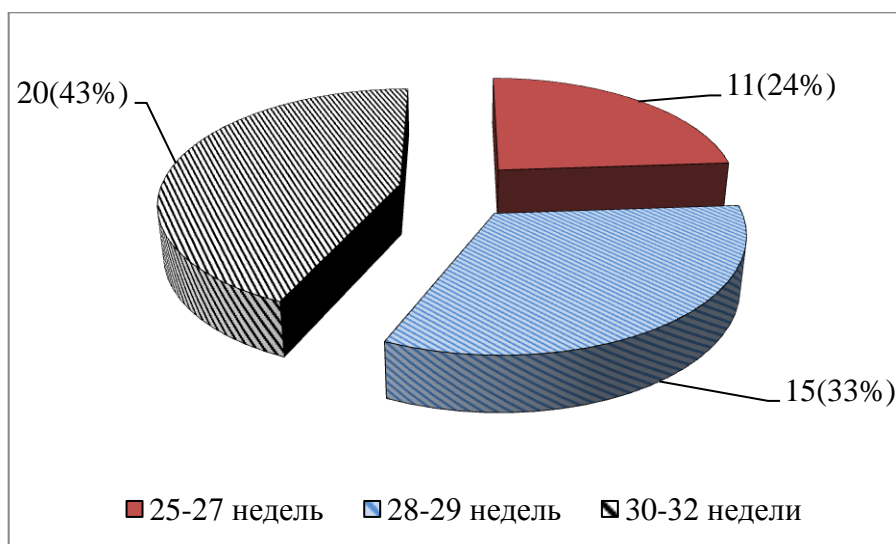


Рисунок 1 – Распределение пациентов по гестационному возрасту

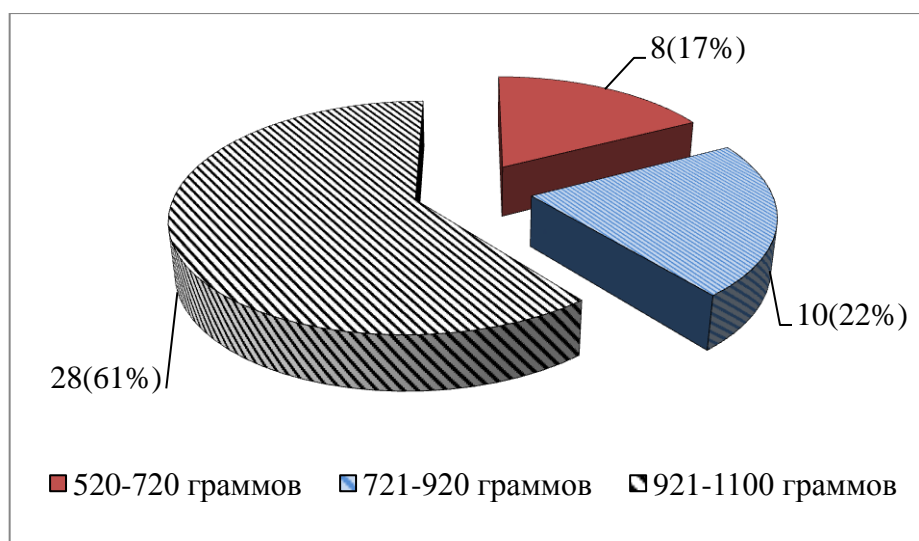


Рисунок 2 – Распределение пациентов по массе тела при рождении

Исследование проводилось на базе Иркутского областного перинатального центра. Протокол клинического исследования был одобрен этическим комитетом Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования (решение этического комитета № 10 от 27 декабря 2018 года).

Оказание первичной реанимационной помощи данным пациентам начиналось сразу после рождения. В родильном зале осуществлялся комплекс мероприятий, который включал в себя профилактику гипотермии, методы респираторной стабилизации, терапию сурфактантом. Перед проведением респираторной поддержки использовали маневр «продленного вдоха» Его выполняли при нерегулярном дыхании и дыхании типа «gasping». Методика представляет собой удлинённый до 15-20 секунд вдох с давлением 20-25 см вод.ст. Затем осуществляли дыхательную поддержку методом СРАР с давлением 5-6 см вод.ст. в течение 10 секунд с последующей оценкой частоты сердечных сокращений. Если на протяжении 5 минут самостоятельное дыхание не восстанавливалось, начинали ИВЛ маской с параметрами: давление на вдохе (PIP) – 20 - 22 см вод.ст., РЕЕР – 5 см вод.ст., частота дыхания – 60 в минуту, процентное содержание кислорода во вдыхаемой смеси (FiO<sub>2</sub>) – 21%. При отсутствии эффективного спонтанного дыхания, брадикардии 60-100 ударов в

минуту, а также при наличии признаков тяжелой дыхательной недостаточности, оцененной по шкале Сильверман, проводили интубацию трахеи и приступали к ИВЛ через эндотрахеальную трубку. Основным показателем эффективности предложенной респираторной терапии являлось возрастание ЧСС >100 уд/мин. Сурфактант вводили в дозировке 200 мг/кг в первые 20 минут детям гестационного возраста менее 30 недель, потребовавшим интубации трахеи в родильном зале, а также новорожденным с гестационным возрастом более 30 недель, потребовавшим интубации трахеи в родильном зале при сохраняющейся зависимости от  $\text{FiO}_2$  более 40%. Сурфактант вводили традиционным методом. Пренатальная профилактика РДС была проведена в полном объеме у 19 матерей детей первой группы и у 17 матерей детей второй группы. Транспортировка пациентов из родильного зала в ОРИТ осуществлялась в пластиковой пленке, в транспортном инкубаторе под контролем пульсоксиметрии не менее чем двумя медицинскими работниками. В ОРИТ всем детям проводились общеклинические, лабораторные методы исследования, а также ультразвуковое исследование с доплерометрией церебральных сосудов, эхокардиография. Лечебные мероприятия, которые включали в себя: инфузионную и кардиотоническую терапии, парентеральное питание, особенности ухода, выполнялись в соответствии с общепринятыми клиническими протоколами.

В отделении реанимации ИВЛ у детей проводилась в режимах SIMV+PC и NAVA. При использовании программы генератора случайных чисел все пациенты были распределены на две группы. Первую группу (23 ребенка) составили недоношенные новорожденные, которым проводилась ИВЛ в режиме SIMV с контролем по давлению и триггированием по потоку. Во вторую группу (23 ребенка) были включены новорожденные, которым проводилась NAVA вентиляция. Режим SIMV применяли на вентиляторах «Avea» производства США и «MAQUET Servo-n», Швеция. NAVA вентиляцию осуществляли на вентиляторах «MAQUET Servo-n», имеющих специальное программное обеспечение, Edi модуль с кабелем. Выбор параметров NAVA вентиляции зависел

от электрической активности диафрагмы, а их коррекция осуществлялась под контролем газов крови, уровня насыщения кислородом гемоглобина ( $SpO_2$ ), а также визуального комфорта пациента. Большое внимание уделяли анализу фактических значений дыхательного объема и пикового давления.

Для оценки показателей газового состава и КЩС проводился забор 0,2 мл венозной крови из пуповины при рождении, а также из центральной вены в течение первых трех суток. Для этого использовались шприцы BDA-Line, производства Великобритании. Выполняли анализ значений pH,  $pCO_2$ ,  $pO_2$ , дефицита оснований (BE) и лактата в течение первых трех суток.

В качестве маркера оксидативного стресса был выбран МДА, его концентрацию определяли в плазме и эритроцитах на первые и седьмые сутки жизни. Активность антиоксидантной системы оценивали по уровню восстановленного глутатиона. Исследование также проводили на первые и седьмые сутки.

У всех пациентов была проанализирована частота заболеваний, ассоциированных с проведением ИВЛ, длительность вентиляции и продолжительность лечения в ОРИТ.

Отбор пациентов проводился по следующим критериям (включения):

- ОНМТ и ЭНМТ при рождении;
- сохранение самостоятельного дыхания при проведении ИВЛ;
- уровень  $SpO_2 \geq 92\%$  при проведении ИВЛ;
- нормальные показатели церебральной гемодинамики, отсутствие поражений головного мозга по данным НСГ, выполненной в первые сутки жизни.

Пациенты исключались из исследования при наличии следующих критериев:

- декомпенсированные респираторные и метаболические нарушения;
- прогрессирование дыхательной недостаточности на фоне тяжелого течения РДС;

- ишемические и геморрагические поражения головного мозга, выявленные в первые сутки жизни;
- развитие септического шока как результат внутриутробной инфекции;
- множественные врожденные пороки развития.

## 2.2 Методы исследования

### 2.2.1 Методика проведения искусственной вентиляции легких

Пациентам первой группы проводилась респираторная поддержка в режиме SIMV с контролем по давлению и триггированием по потоку. Использовали высокую чувствительность триггера, чтобы с одной стороны, каждая попытка вдоха ребенка поддерживалась аппаратом ИВЛ, с другой – максимально уменьшалась дыхательная нагрузка у пациента. Стартовые параметры не отличались от тех, которые применялись при оказании первичной реанимационной помощи в родильном зале.

У новорожденных второй группы использовали NAVA вентиляцию. Триггирование вдоха в данном режиме осуществляется за счет преобразования вентилятором электрического импульса, созданного диафрагмой, в давление. Электрическая активность диафрагмы определялась специальными электродами, встроенными в гастральный катетер (Edi катетер). В данном исследовании использовались Edi катетеры 6 Fr/49 см для детей от 500 граммов до 1000 граммов и 6Fr/50 см для детей от 1001 грамма до 1500 граммов. Edi катетер представлен на рисунке 3.



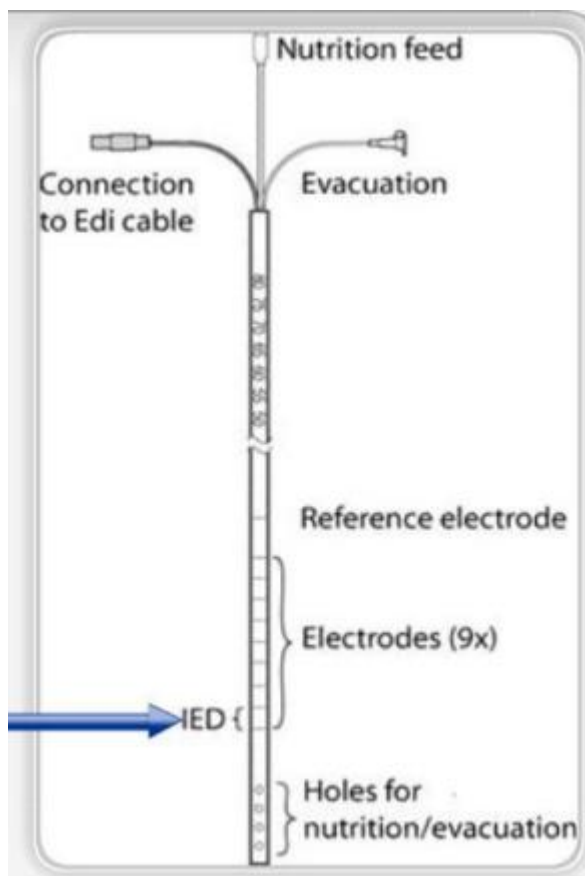


Рисунок 3 – Edi катетер

Перед установкой катетера выполнялось тестирование модуля Edi, в диалоговом окне был выбран режим инвазивной NAVA. Затем проводилась установка Edi катетера в пищевод, глубина определялась расстоянием от кончика носа до мочки уха и отмочки уха и мечевидного отростка грудины. С помощью эзофагиальной электрокардиографии, которая отображалась на мониторе вентилятора, оценивали положение катетера. Отсутствие зубца Р в нижнем отведении и подсвечивание комплексов QRS в двух средних отведениях свидетельствовали о правильном расположении катетера. Следующим шагом было определение начального уровня NAVA. После выбора функции «предварительный просмотр NAVA», на экране монитора отображались две кривые давления, желтая кривая отражала инспираторное давление пациента, серая – давление, созданное вентилятором. Уровень NAVA подбирали таким образом, чтобы серая кривая полностью соответствовала желтой. В дальнейшем

регулирование уровня NAVA осуществлялось, исходя из значений  $Edi_{max}$ .  $Edi_{max}$  определял инспираторное усилие пациента, если его значения были  $\leq 5$  мкВ, то это свидетельствовало об избыточной «аппаратной» поддержке, поэтому уровень NAVA снижали на 0,1-0,2 см вод.ст/мкВ. В случае, когда  $Edi_{max}$  был  $\geq 15$  мкВ, возникала противоположная ситуация, респираторная поддержка для пациента была недостаточной, и уровень NAVA увеличивали также в пределах 0,1-0,2 см вод.ст/мкВ. В ходе проведения ИВЛ у всех пациентов уровень NAVA был в пределах 0,5-2,0 см вод.ст/мкВ.  $Edi_{min}$  отражал тоническую активность диафрагмы и зависел от уровня РЕЕР, если значения  $Edi_{min}$  были  $> 2,0$  мкВ, РЕЕР повышали до 5-6 см вод. ст. Значения триггера были постоянными и устанавливались на уровне 0,5 мкВ.  $FiO_2$  не превышало 40%, время апноэ составило 2-5 секунд. Регламентирующим документом проведения данной вентиляции у недоношенных новорожденных был клинический протокол по NAVA вентиляции, предложенный коллективом авторов из медицинского университета Турку, Финляндия (2017) [124].

## 2.2.2 Оценка показателей газового состава и кислотно-щелочного состояния крови

Для забора крови с целью определения газового и КЩС использовали центральные вены. В родильном зале забор крови осуществлялся из пупочной вены в первые минуты с момента рождения. В отделении интенсивной терапии забор крови проводился после предварительной установки центрального венозного катетера (ЦВК) с целью проведения инфузионной и кардиотонической терапии, парентерального питания. Для постановки ЦВК использовались одноканальные катетеры 2F×8 см типа «Balton» производства Польши. В качестве венозного доступа использовали подмышечные, внутренние яремные, наружные яремные, и бедренные вены. Забор венозной крови осуществляли в шприцы BD A-Line, (Великобритания). Объем крови при однократном заборе составлял не

более 0,2 мл. В дальнейшем кровь транспортировали в экспресс лабораторию для выполнения анализа. Оценивали следующие показатели: pH,  $p\text{CO}_2$ ,  $p\text{O}_2$ , BE, и лактат. Забор крови проводили дважды в сутки в 09.00 и 21.00 на протяжении первых трех дней.

### 2.2.3 Методика определения восстановленного глутатиона

Для определения концентрации восстановленного глутатиона производился забор венозной крови на первые и седьмые сутки. В центрифужную пробирку с гепарином помещали венозную кровь в количестве 0,5 мл. Центрифугировали при скорости 1500 об/мин в течение 10 минут в условиях низкой температуры. Далее отделяли плазму, эритроциты дважды промывали холодным изотоническим раствором хлорида натрия, затем гемолизировали холодной дистиллированной водой в соотношении 1:3. Каждый из этапов сопровождался центрифугированием в течение 10 минут на холоде со скоростью 6000 об/мин. В исследовании использовались стандартные спектрофотометрические методы.

Определение концентрации восстановленного глутатиона в плазме и эритроцитах проводили по методу M. Anderson (1989) с реактивом Элмана [42]. Принцип метода основан на способности низкомолекулярных тиоловых соединений при взаимодействии с реактивом Элмана (5,5-дитиобис-2-нитробензойная кислота, или ДТНБ) образовывать окрашенное соединение (5-тио-2-нитробензойный анион), водный раствор которого имеет максимум поглощения при длине волны 412 нм.

Перед проведением измерения выполняли пробоподготовку путем добавления к плазме и гемолизату 5%-го раствора сульфосалициловой кислоты для осаждения белка в пробах. Далее центрифугировали со скоростью 1500 об/мин в течение 10 минут при низких температурах. Контролем служил раствор, содержащий фосфатный буфер (0,2 М; pH 7,5) и ДТНБ без добавления

супернатанта. Накапливающийся в опытной пробе конъюгат вызывал появление желтого окрашивания, регистрируемого по увеличению оптической плотности (экстинкции) на фотометре КФК-3 при  $\lambda=412$  нм.

Концентрацию глутатиона рассчитывали по формуле:

$$C = \frac{\Delta\varepsilon \cdot V \cdot R}{\varepsilon_M \cdot N} = \text{мкмоль/мл},$$

где  $\Delta\varepsilon$  – молярная экстинкция пробы;  $\varepsilon_M$  – коэффициент молярной экстинкции (для ДТНБ 13,6);  $V$  – объем кюветы;  $R$  – разведение;  $N$  – количество пробы в опыте.

#### 2.2.4 Определение активности процессов перекисного окисления липидов

В качестве маркеров ПОЛ использовали МДА, его концентрацию определяли по методике J. Stocks (1974) в модификации И. Волчегорского (2000) [166, 34]. Супернатант разводили до конечной концентрации 1% (вес:объем) 0,04 М фосфатным буфером, приготовленным на 0,9% растворе хлорида натрия, pH 7,4. 2 мл разведенного супернатанта депротенинировали добавлением 1 мл 28% трихлоруксусной кислоты, содержащий 0,1% этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА). Безбелковый экстракт отделяли центрифугированием при 3000 об./мин в течение 10 мин. 2 мл депротенината смешивали с 1 мл 1% раствора тиобарбитуровой кислоты (ТБК) в 50% растворе уксусной кислоты в высоких стеклянных пробирках, которые затем помещали в кипящую водяную баню на 15 мин. Оптическую плотность регистрировали на спектрофотометре ApelPD-303UV при 532 нм против оптического контроля, который вместо супернатанта содержал 0,04 М фосфатный буфер. Концентрацию ТБК-активных продуктов пересчитывали исходя из молярного коэффициента экстинкции триметинового комплекса ( $\varepsilon_{532}=1,56 \cdot 10^5 \text{ см}^{-1} \cdot \text{м}^{-1}$ ) и выражали в мкмоль/л.

### 2.2.5 Анализ встречаемости заболеваний, ассоциированных с проведением искусственной вентиляции легких, продолжительности вентиляции и длительности лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии

В ОРИТ всем пациентам проводился комплекс лабораторных и инструментальных методов исследования, направленных на выявление различной патологии в раннем неонатальном периоде. В частности, в первые сутки жизни пациентам выполнялась обзорная рентгенография органов грудной клетки, НСГ, эхокардиография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и мочевыделительной системы, по показаниям выполняли компьютерную томографию и МРТ. По данным НСГ оценивали скоростные показатели церебральной гемодинамики, а также индексы резистентности основных мозговых артерий. Анализировали частоту, характер и степень тяжести выявленной патологии, и ее связь с режимом ИВЛ. Дополнительно изучили продолжительность ИВЛ и длительность лечения пациентов в отделении реанимации.

## 2.3 Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы STATISTICA 10.0 for Windows. Количественные данные представлены в виде медианы и квартилей (25–75% границы интерквартильного отрезка). Анализ статистической значимости различий количественных признаков для двух независимых групп проводился с помощью критерия Манна-Уитни, для сравнения значимости различий нескольких признаков в динамике использовался критерий Краскела-Уоллиса. Анализ статистической значимости различий качественных признаков выполняли с помощью критерия  $\chi^2$ -квадрат Пирсона. За уровень статистической значимости принято значение  $p < 0,05$ .

### ГЛАВА 3.

## ВЛИЯНИЕ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

### 3.1 Анализ распространенности церебрального повреждения геморрагического и ишемического генеза у недоношенных детей

Из 176 историй болезни с церебральным повреждением ишемического и геморрагического генеза оказались 42 истории. При этом с интравентрикулярным кровоизлиянием II-III степени было 34 истории (80,9%), с ГИЭ тяжелой степени – 8 историй (19,1%). Для дальнейшего исследования все пациенты (42 ребенка) были разделены на две группы: умершие и выжившие. Выявлено, что летальный исход наблюдался в 14 случаях (33,3%). При этом в большинстве случаев смерть наступала от кровоизлияний – 12 детей (85,7%) от ГИЭ – у 2 детей (14,3%). Выжившие пациенты – 28 детей (66,7%), после курса интенсивной терапии были переведены в отделение патологии новорожденных на долечивание.

У всех женщин имелся отягощенный акушерский анамнез. Наиболее часто у матерей детей с летальным исходом наблюдались нарушения маточно-плацентарного кровотока 2 и 3 степени, хроническая плацентарная недостаточность и угроза прерывания беременности. У матерей выживших детей также преобладали нарушения маточно-плацентарного кровотока, и чаще, чем в первой группе был диагностирован несостоятельный рубец на матке (рисунок 4).

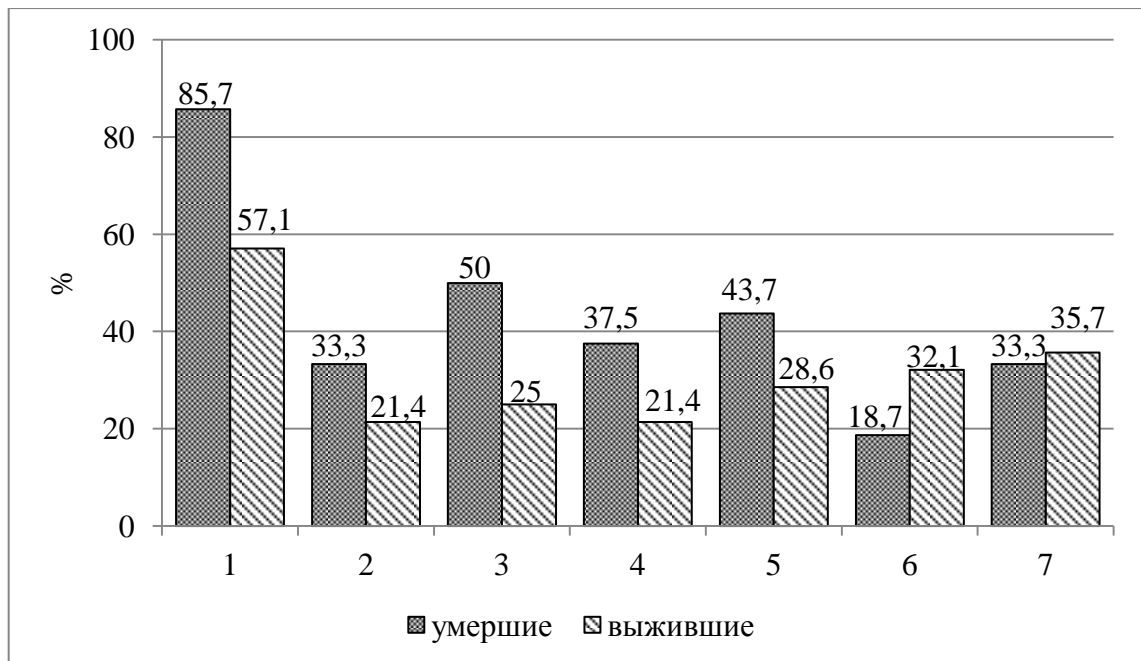


Рисунок 4 – Структура акушерской патологии: 1-нарушения маточно-плацентарного кровотока 2 и 3 степени; 2-преэклампсия тяжелой степени; 3-хроническая плацентарная недостаточность; 4-хориоамнионит; 5-угроза прерывания беременности; 6-несостоятельный рубец на матке; 7-патология плаценты

Анализ структуры экстрагенитальной патологии показал, что наиболее распространенным соматическим заболеванием у женщин с преждевременными родами было ожирение различной степени. Также выявлено, что у матерей умерших детей на 10-12% чаще диагностировались артериальная гипертензия (АГ), гестационный сахарный диабет (ГСД), острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ). С одинаковой частотой определяли хронические инфекции мочевыделительной системы (МВС). Структура экстрагенитальной патологии представлена на рисунке 5.

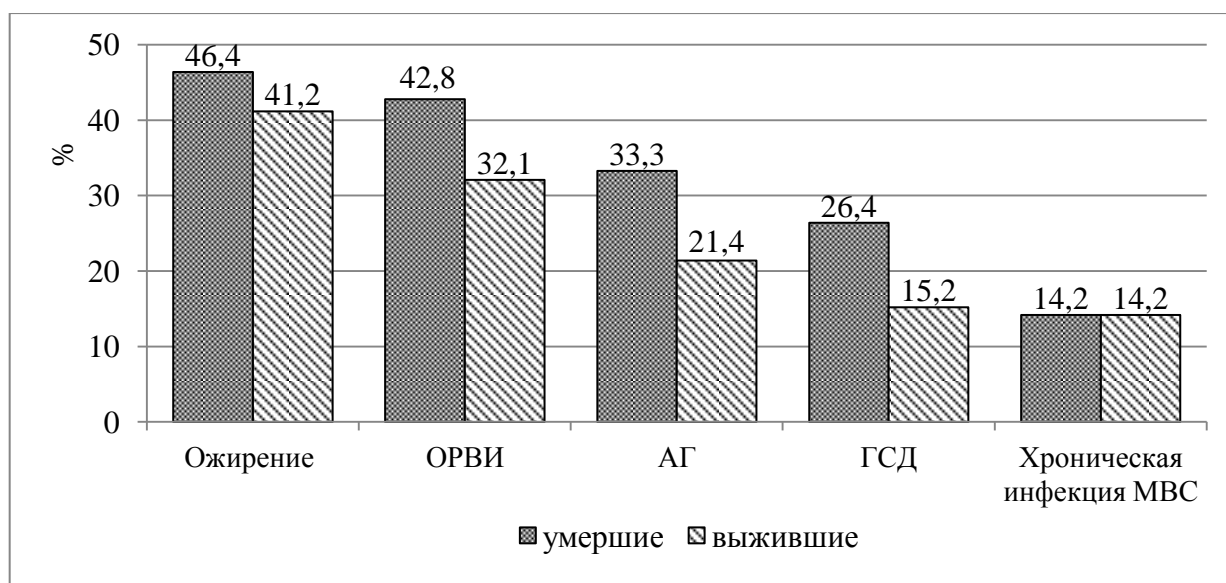


Рисунок 5 – Структура экстрагенитальной патологии

В неврологическом статусе у умерших пациентов преобладали стойкий судорожный синдром и нарушения сознания до комы. В группе выживших пациентов наиболее частыми симптомами были гипотония, гиподинамия, гипорефлексия и вегето-висцеральные расстройства.

С помощью НСГ интравентрикулярные кровоизлияния были диагностированы в первые двое суток у 10 умерших детей (83%), у двоих детей кровоизлияния оказались настолько массивным, что были обнаружены в первые часы жизни. Во второй группе у всех детей ультразвуковые признаки ВЖК определяли на 3-4 сутки жизни. ГИЭ устанавливали по наличию зон повышенной эхогенности, выявленной в течение первой недели жизни.



### 3.2 Определение факторов риска развития неблагоприятного исхода у новорожденных с церебральной патологией

Дополнительно была проанализирована сопутствующая патология у исследуемых детей в раннем неонатальном периоде. Установлено, что чаще всего у новорожденных с тяжелым церебральным повреждением встречались: РДС, ГЗФАП и тяжелая асфиксия в родах. РДС – типичное для недоношенных детей состояние, поэтому неудивительно, что оно встречалось с высокой частотой, как в первой, так и во второй группе. Однако следует отметить, что, несмотря на высокую распространённость, на исход заболевания РДС не влиял. Нестабильность гемодинамика, обусловленная ГЗФАП, возникала у 50% умерших детей, тогда как у выживших детей, данное состояние было диагностировано лишь у 21,4% ( $p < 0,05$ ). Наличие лево-правого шунта с одной стороны приводило к повышенному кровенаполнению легочных сосудов, с другой – к обеднению кровотока в большом круге кровообращения и гипоксемии. Существенно влияние на течение основного заболевания у данных пациентов оказывала перенесенная асфиксия в родах, которая в 28,6% случаев ассоциировалась с летальным исходом ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, наличие ГЗФАП и тяжелой асфиксии в родах можно отнести к факторам неблагоприятного прогноза для выживаемости детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении (таблица 1).

Таблица 1 – Структура патологии раннего неонатального периода у умерших и выживших новорожденных

Нозология	Умершие (n = 14)	Выжившие (n = 28)	Уровень значимости (p)
РДС	11 (78,6%)	23 (82,1%)	> 0,05
Пневмония	2 (14,3%)	4 (14,3%)	> 0,05
ГЗФАП	7 (50%)	6 (21,4%)	< 0,05
БЛД	2 (14,3%)	6 (21,4%)	> 0,05
Тяжелая асфиксия в родах	4 (28,6%)	1 (3,6%)	< 0,05

Изучив особенности лечебных мероприятий у детей с данной патологией, было установлено, что все пациенты нуждались в проведении ИВЛ. При этом у новорожденных с выраженным неврологическим дефицитом в первые сутки жизни параметры вентиляции существенно отличались от тех, которые были использованы в группе выживших. В частности у умерших пациентов значения  $FiO_2$  составили  $76,8 \pm 4,9\%$  в сравнении с  $54,6 \pm 6,1\%$  у выживших детей ( $p < 0,05$ ). У новорожденных первой группы также были зарегистрированы более высокие значения PIP –  $23,8 \pm 2,3$  см вод.ст в сравнении с  $18,3 \pm 2,9$  см вод.ст у пациентов второй группы ( $p < 0,05$ ). Достоверные различия были обнаружены в показателях давления на выдохе, РЕЕР составило  $10,1 \pm 1,9$  см вод.ст и  $5,4 \pm 1,6$  см вод.ст у детей первой и второй групп соответственно ( $p < 0,05$ ) (таблица 2).

Таблица 2 – Параметры респираторной поддержки в первые сутки жизни у умерших и выживших пациентов

Параметр вентиляции	Умершие (n = 14)	Выжившие (n = 28)	Уровень значимости (p)
FiO <sub>2</sub> , %	76,8±4,9	54,6±6,1	< 0,05
Частота дыхания (f) в мин	52,3±7,6	48,7±8,1	> 0,05
PIP, см H <sub>2</sub> O	23,8±2,3	18,3± 2,9	< 0,05
PEEP, см H <sub>2</sub> O	10,1±1,9	5,4± 1,6	< 0,05

ГЗ ФАП и «агрессивные» параметры вентиляции обуславливали нестабильность системной гемодинамики у детей с летальным исходом. Именно поэтому интенсивная терапия у этих пациентов включала применение комбинированной кардиотонической поддержки, при этом использовались высокие дозировки препаратов. Так дозы дофамина у погибших и выживших детей составили 10,2±2,8 мкг/кг/мин и 7,1±1,8 мкг/кг/мин соответственно (p<0,01). Адреналин применяли у половины умерших пациентов, в то время как у выживших детей, его необходимость составила 21,4% (p<0,05).

Таким образом, ретроспективное исследование показало, что в структуре заболеваемости у недоношенных детей церебральные повреждения ишемического и геморрагического характера встречаются достаточно часто. При этом сохраняется высокая летальность от тяжелых форм ВЖК. Анализ эффективности интенсивной терапии у данных пациентов позволил выявить недостатки респираторной поддержки, связанные с выбором оптимальных параметров ИВЛ.

## ГЛАВА 4.

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НЕРВНО-РЕГУЛИРУЕМОЙ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

## 4.1 Изменения пикового давления и дыхательного объема в зависимости от режима искусственной вентиляции легких

С целью оценки эффективности и безопасности применяемых режимов ИВЛ у недоношенных, были исследованы фактические параметры вентиляции в течение первых трех суток. Тактика проведения респираторной поддержки в обеих группах была одинаковой и заключалась в использовании максимально «щадящих» параметров для поддержания адекватной оксигенации и дыхательного комфорта пациента.

При проведении ИВЛ у пациентов первой группы удалось сохранить спонтанное дыхание, исключить эпизоды асинхроний, поддерживать уровень  $SpO_2 \geq 92\%$ . Однако для достижения этих целей необходимо было применять пиковое давление 16 [15;17] см вод.ст. Дыхательный объем при этом в несколько раз превышал физиологическую норму и составил 15,6 [14,6;16,7] мл. Попытки уменьшить пиковое давление с целью восстановления дыхательного объема приводили к снижению  $SpO_2$ . Для того, чтобы адекватно оценить пиковое давление и дыхательный объем, применялись одинаковые значения РЕЕР и  $FiO_2$  у пациентов обеих групп. РЕЕР соответствовало 4-5 см вод.ст.,  $FiO_2$  не превышало 40%.

Учитывая, что в NAVA режиме отсутствует возможность произвольно устанавливать давление на вдохе, а его функцию выполняет уровень NAVA, который преобразует электрический импульс, генерируемый диафрагмой, в давление, основная задача заключалась в правильном выборе уровня NAVA. Он позволял контролировать пиковое давление, которое изменяло свое значение при

каждом вдохе пациента. Благодаря высокой чувствительности триггера даже минимальная попытка вдоха ребенка поддерживалась вентилятором, пропорционально его потребностям. Таким образом, пиковое давление полностью зависело от пациента и составило 9 [8;10] см вод.ст ( $p<0,01$ ). Несмотря на явные различия с теми значениями пикового давления, которые были получены при проведении ИВЛ в режиме SIMV+PC, у пациентов с NAVA вентиляцией не наблюдалось ни снижения  $SpO_2$ , ни изменений в газовом составе крови, ни нарушения дыхательного дискомфорта. Наоборот, это позволило стабилизировать дыхательный объем и поддерживать его на уровне 1,5 [1,4;1,7] мл ( $p<0,01$ ). Значения пикового давления и дыхательного объема в различных режимах ИВЛ представлены на рисунках 6,7.



Рисунок 6 – Значения пикового давления и дыхательного объема у недоношенных новорожденных с респираторной поддержкой в режиме SIMV+PC



Рисунок 7 – Значения пикового давления и дыхательного объема у недоношенных новорожденных с респираторной поддержкой в режиме NAVA

Проанализировав листы назначения, в которых каждый час отмечались параметры ИВЛ, были получены статистически значимые различия показателей пикового давления и дыхательного объема. Динамика пикового давления и дыхательного объема у недоношенных новорожденных на протяжении первых трех суток в зависимости от режима ИВЛ представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Динамика показателей пикового давления и дыхательного объема у недоношенных новорожденных на протяжении первых 3 суток в зависимости от режима ИВЛ

Показатели	сутки					
	1		2		3	
	SIMV+PC	NAVA	SIMV+PC	NAVA	SIMV+PC	NAVA
Пиковое давление см вод.ст	16 [15;17]	9 [8;10]	17 [16;18]	11 [9;13]	15 [14;16]	10 [9;11]
	p<0,01					
Дыхательный объем мл	15,6 [14,6;16,7]	1,5 [1,4;1,7]	16,0 [15,2;17,0]	1,8 [1,5;2,0]	15,0 [14,0;16,0]	1,7 [1,4;1,8]
	p<0,01					

Примечание: p – значимость различий между группами по критерию Манна-Уитни.

Таким образом, высокое пиковое давление и избыточный дыхательный объем у пациентов с респираторной поддержкой в режиме SIMV+PC являются следствием неэффективного триггирования. В этом случае вентилятором не распознаются дыхательные попытки ребенка, и вдохи подаются по умолчанию.

#### 4.2 Динамика показателей газового состава и кислотно-щелочного состояния крови

В результате выполненного анализа газового состава крови у пациентов первой группы была выявлена гипокапния. Низкие показатели  $p\text{CO}_2$  у данных пациентов регистрировались на протяжении первых трех суток. Несмотря на существенное снижение  $p\text{CO}_2$  у детей первой группы респираторного алкалоза не наблюдалось, что можно объяснить компенсаторными механизмами. Динамика показателей дефицита оснований отражает компенсацию гипервентиляции у данных пациентов.

Показатели  $p\text{CO}_2$  при рождении значимо не отличались и соответствовали нормальным значениям. В первые сутки у детей первой группы отмечалась гипокания.  $p\text{CO}_2$  составило 32,0 [24,9;37,8] мм рт.ст., в то время как у детей второй группы значения  $p\text{CO}_2$  были близкими к референтным и составили 36,0 [32,5; 42,2] мм рт.ст. ( $p<0,01$ ). Аналогичные результаты были получены на вторые и третьи сутки. Уровень  $p\text{CO}_2$  у новорожденных первой группы на вторые сутки составил 32,0 [26,7;38,1] мм рт.ст., у детей второй группы – 35,9 [34,2;40,3] мм рт.ст. ( $p<0,01$ ). На третьи сутки значения  $p\text{CO}_2$  у детей, получавших ИВЛ в режиме SIMV+PC, составили 33,0 [28,0;38,3] мм рт.ст., у детей, вентилируемых в режиме NAVA – 39,9 [33,7;43,4] мм рт.ст. ( $p<0,02$ ). Динамика показателей  $p\text{CO}_2$  представлена на рисунке 8.

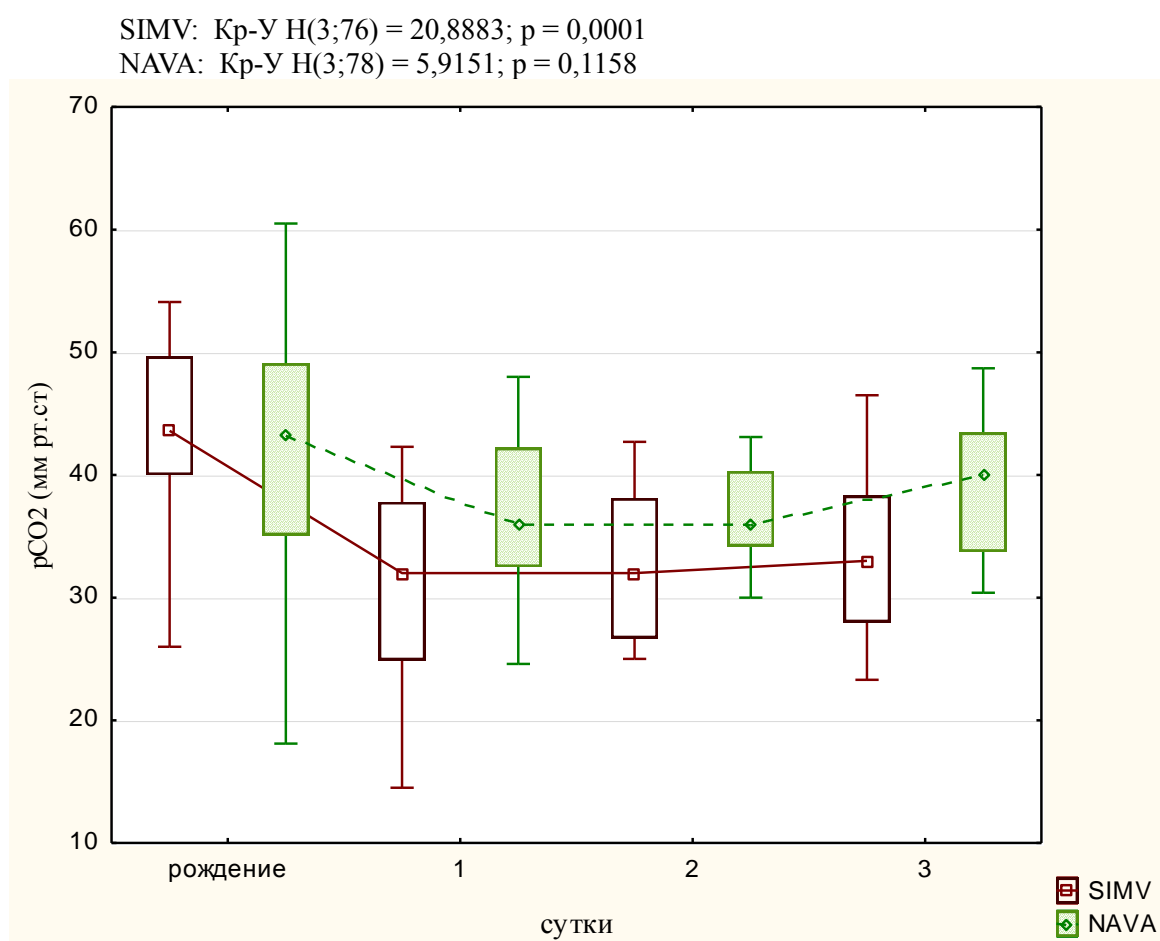


Рисунок 8 – Динамика показателей  $p\text{CO}_2$  по суткам



Значения  $pO_2$  венозной крови при рождении у детей первой группы составили 22,4 [14,8;39,4] мм рт.ст., у детей второй группы – 19,7 [17,8;25,0] мм рт.ст., что соответствовало норме, так как плод внутриутробно находится в состоянии физиологической гипоксии. В дальнейшем достоверных различий показателей  $pO_2$  между группами отмечено не было. В первые сутки у пациентов с ИВЛ в режиме SIMV+PC значения  $pO_2$  составили 37,7 [33,3;46,8] мм рт.ст., у пациентов с NAVA вентиляцией – 43,6 [39,3;46,9] мм рт.ст. ( $p=0,1$ ). На вторые и третьи сутки  $pO_2$  составило 36,3 [32,9;42,2] мм рт.ст. и 34,1 [31,0;40,6] у пациентов первой группы и 42,4 [37,5;47,0] мм рт.ст., 41,2 [36,4;44,8] мм рт.ст у пациентов второй группы ( $p=0,2$ ). Динамика показателей  $pO_2$  по суткам представлена на рисунке 9.

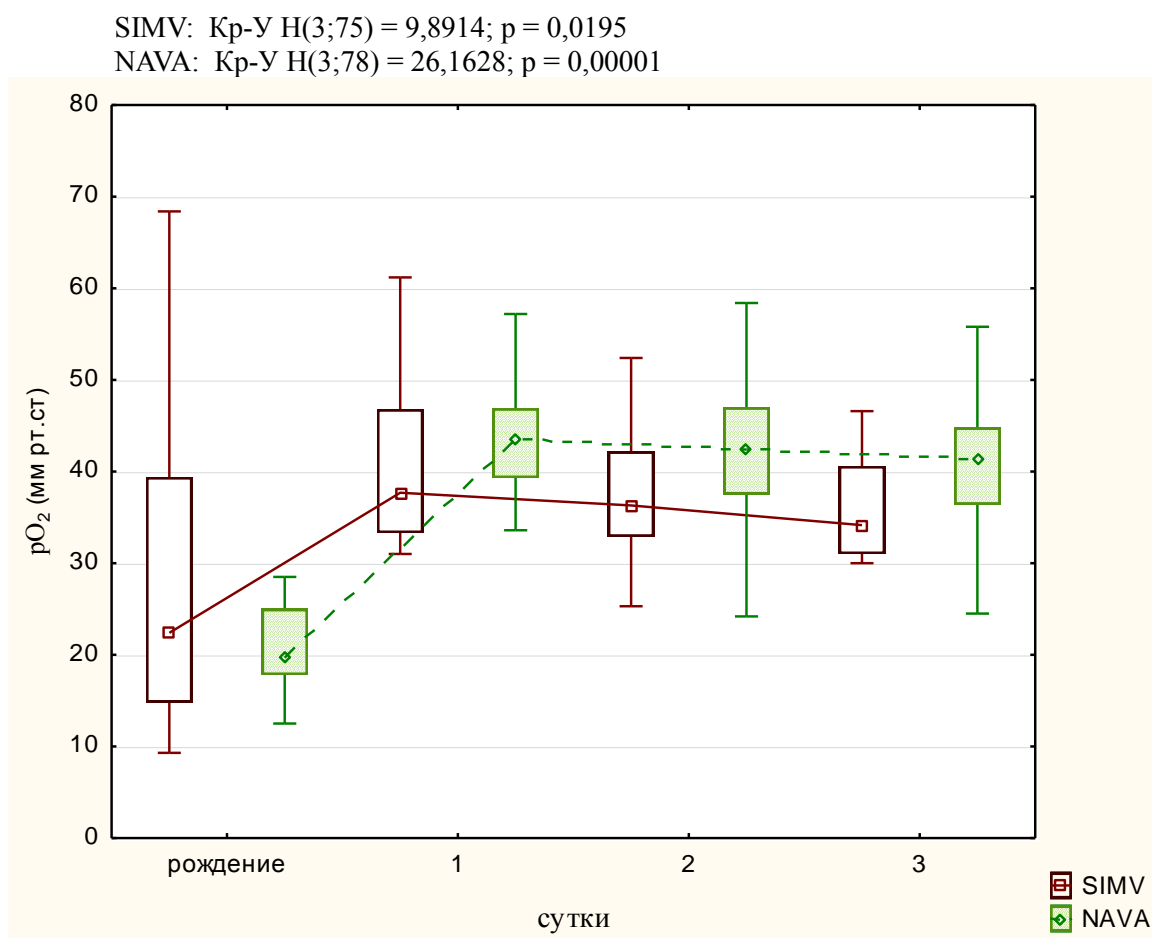


Рисунок 9 – Динамика показателей  $pO_2$  по суткам

Показатели ВЕ при рождении у детей обеих групп соответствовали норме, однако в динамике у детей первой группы дефицит оснований был более выраженным и достигал максимума на 3 сутки. В первые сутки у детей первой группы значения ВЕ составили -5,0 [-7,1;-2,8] ммоль/л., во второй группе -3,0 [-4,0;-2,0] ммоль/л ( $p < 0,01$ ). На вторые сутки уровень ВЕ у детей первой группы соответствовал -5,7 [-6,8;-4,4] ммоль/л., у детей второй группы -4,0 [-5,2;-2,7] ммоль/л ( $p < 0,01$ ). На третьи сутки -6,3 [-6,8;-5,2] ммоль/л у детей первой группы и -4,7 [-6,0;-3,1] ммоль/л., у детей второй группы ( $p < 0,02$ ). Изменения показателей дефицита оснований у пациентов обеих групп представлены на рисунке 10.

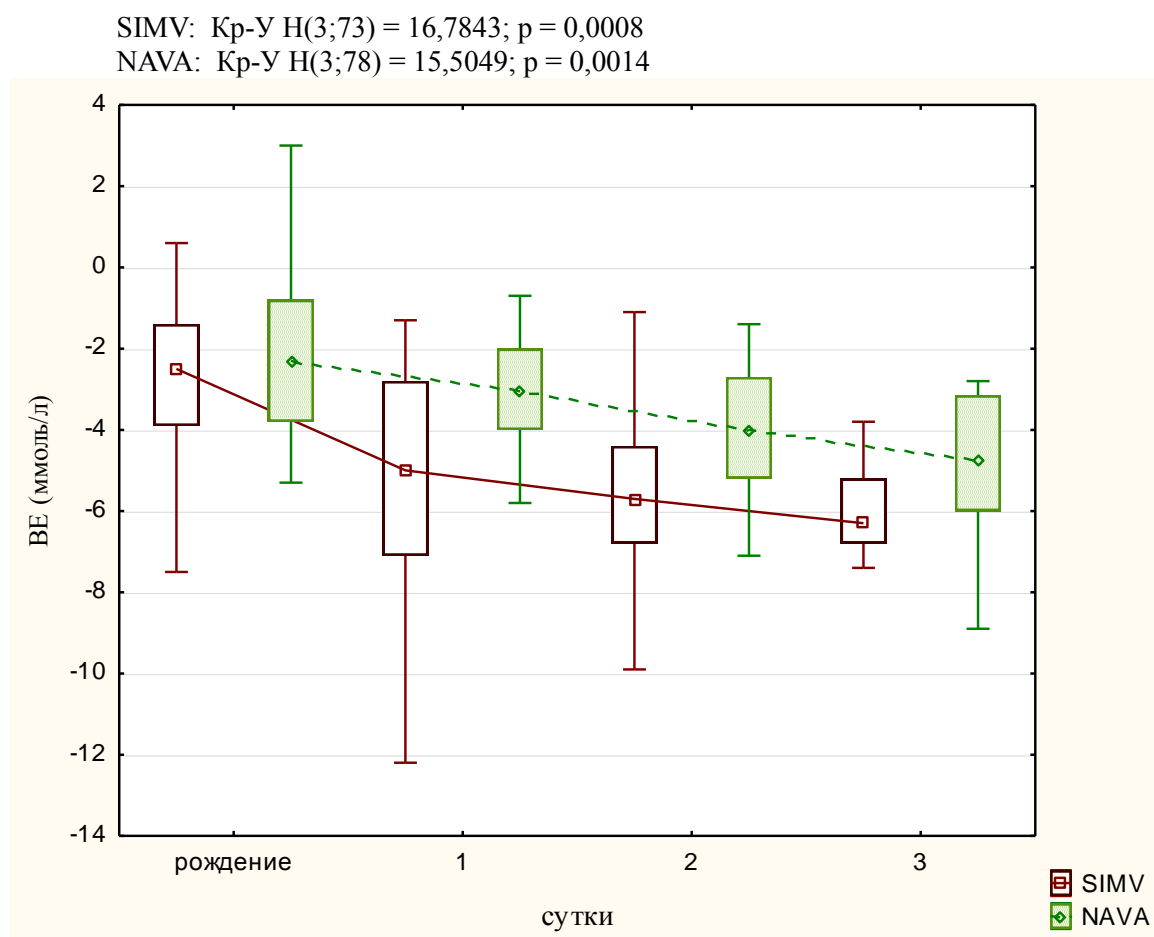


Рисунок 10 – Динамика показателей ВЕ в зависимости от режима ИВЛ

Уровень лактата при рождении и на протяжении первых трех суток у детей обеих групп соответствовал нормальным значениям. При рождении его

концентрация составила 2,1 [1,5;2,6] ммоль/л у детей первой группы и 2,6 [1,7;3,7] ммоль/л у детей второй группы. На первые сутки у детей первой группы уровень лактата составил 2,8 [2,5;4,0] ммоль/л в сравнении с 2,5 [2,0;2,7] ммоль/л у детей с NAVA вентиляцией ( $p=0,2$ ). На вторые сутки значения лактата у детей, получавших респираторную поддержку в режиме SIMV+PC, соответствовали 2,5 [1,9;3,5] ммоль/л, у детей второй группы 2,2 [2,1;2,5] ммоль/л ( $p=0,26$ ). На третьи сутки значения лактата составили 2,6 [2,2;2,7] ммоль/л и 2,1 [1,7;2,5] ммоль/л у детей первой и второй групп соответственно ( $p=0,11$ ). Таким образом, режим ИВЛ не влиял на уровень лактата в крови. Динамика концентрации лактата по суткам представлена на рисунке 11.

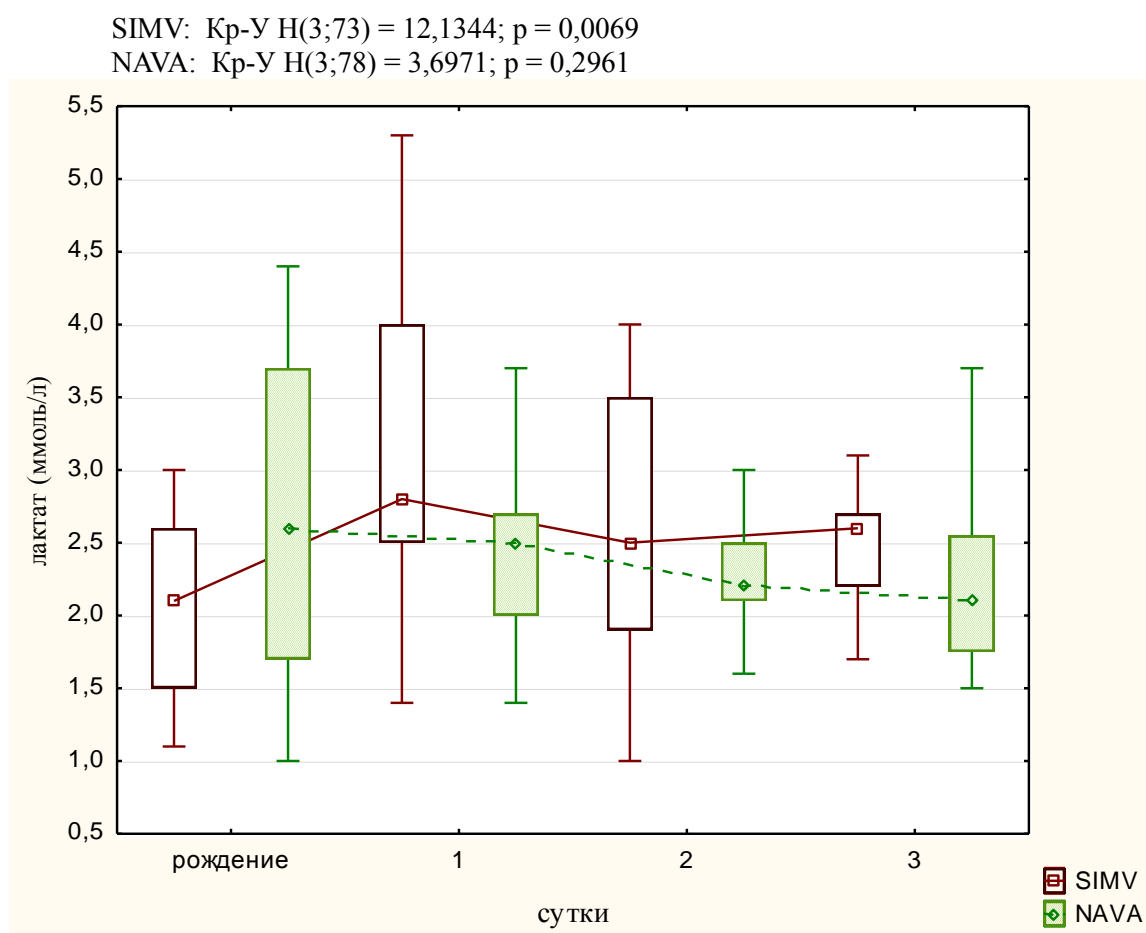


Рисунок 11 – Динамика концентрации лактата по суткам

Показатели рН при рождении и в динамике у детей обеих групп соответствовали норме и статистически значимых различий не имели (рисунок.12).

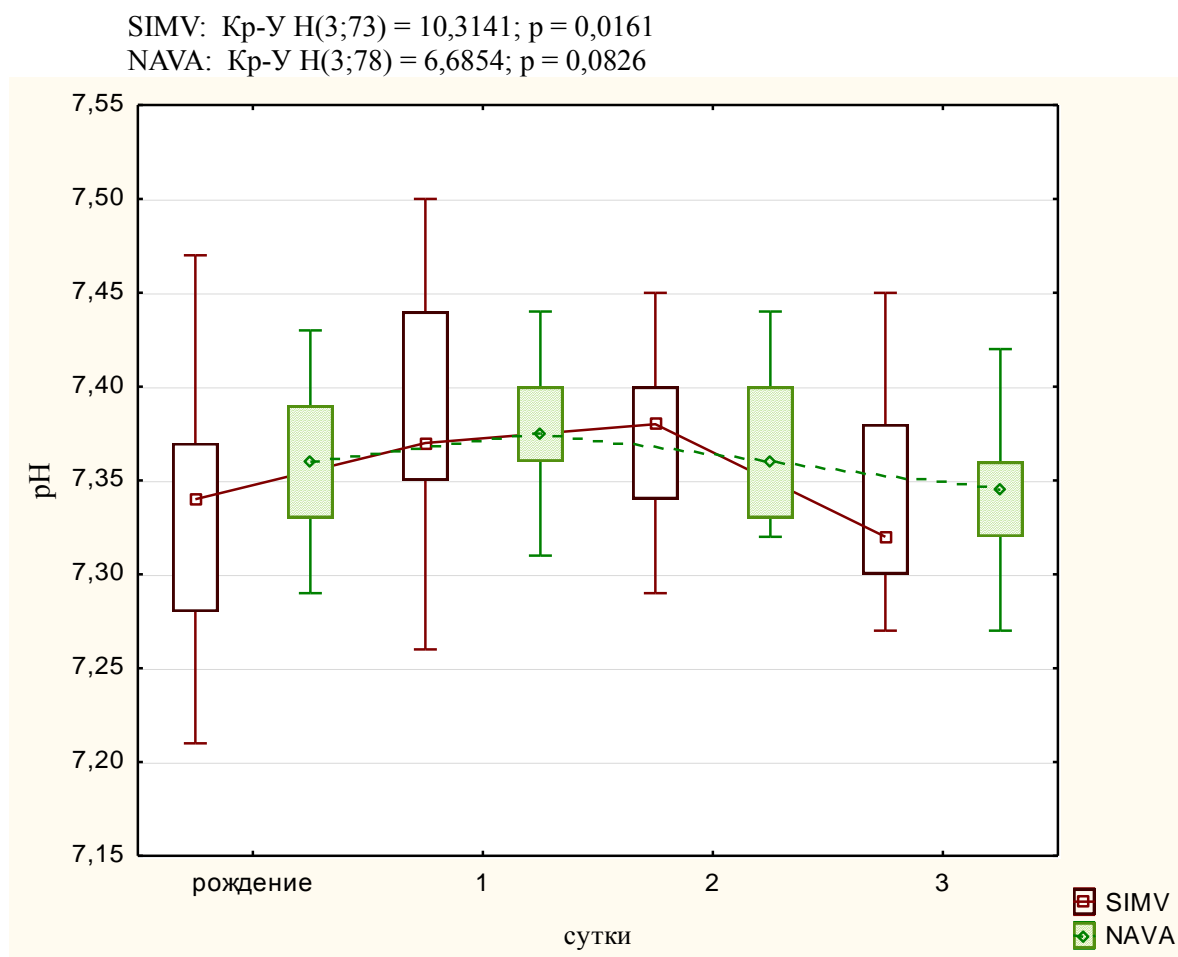


Рисунок 12 – Динамика рН в зависимости от режима ИВЛ

Таким образом, несоответствие респираторной поддержки потребностям пациентов в режиме SIMV+PC сопровождалось изменениями газового состава крови. Гипокапния, выявленная у детей с данным режимом, наблюдалась на протяжении первых трех суток, однако к респираторному алкалозу не приводила.

### 4.3 Анализ активности процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы

Проведенный спектрофотометрический анализ концентрации восстановленного глутатиона продемонстрировал снижение его уровня, как в плазме крови, так и в эритроцитах в первые сутки жизни. При этом достоверных различий у пациентов обеих групп не наблюдалось. В первые сутки содержание глутатиона в плазме крови у новорожденных было одинаковым и составило 14,4 мкмоль/мл ( $p=1,0$ ). В динамике его концентрация в плазме увеличилась, и на седьмые сутки у детей, которым проводилась ИВЛ в режиме SIMV+PC, составила 19,1 [18,0;20,5] мкмоль/мл., и 19,5 [18,5;21,0] мкмоль/мл у детей с респираторной поддержкой в режиме NAVA ( $p=0,81$ ). Динамика показателей глутатиона в плазме в зависимости от режима ИВЛ представлена на рисунке 13.

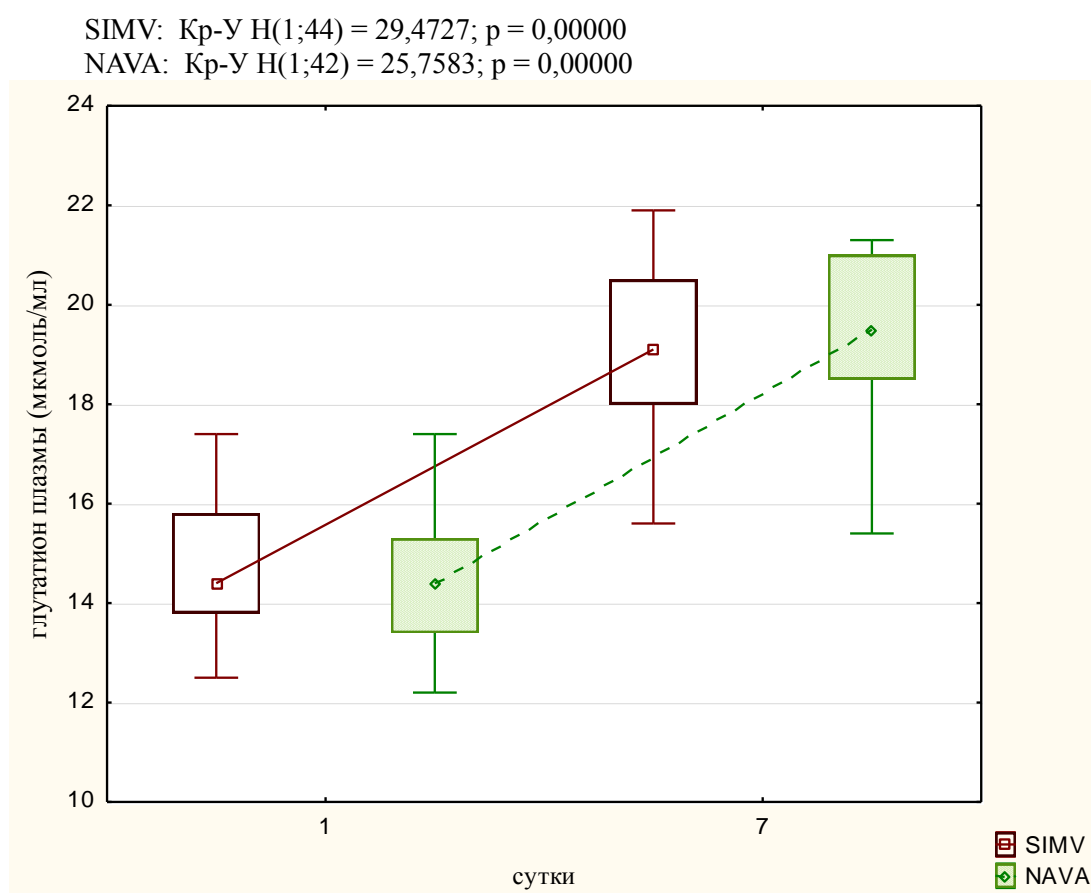


Рисунок 13 – Динамика показателей глутатиона в плазме по суткам

В эритроцитах содержание глутатиона у детей также значимо не отличалось и в первые сутки определялось на уровне 4,1 [3,4;5,4] мкмоль/мл у детей первой группы и 5,5 [5,2;6,0] мкмоль/мл у детей второй группы ( $p=0,22$ ). На седьмые сутки жизни у детей обеих групп было отмечено повышение концентрации глутатиона в эритроцитах. Уровень глутатиона у пациентов первой группы составил 8,2 [7,4;9,2] мкмоль/мл; у пациентов второй группы – 8,6 [7,7;9,7] мкмоль/мл ( $p=0,41$ ). Динамика показателей глутатиона в эритроцитах в зависимости от режима ИВЛ представлена на рисунке 14.

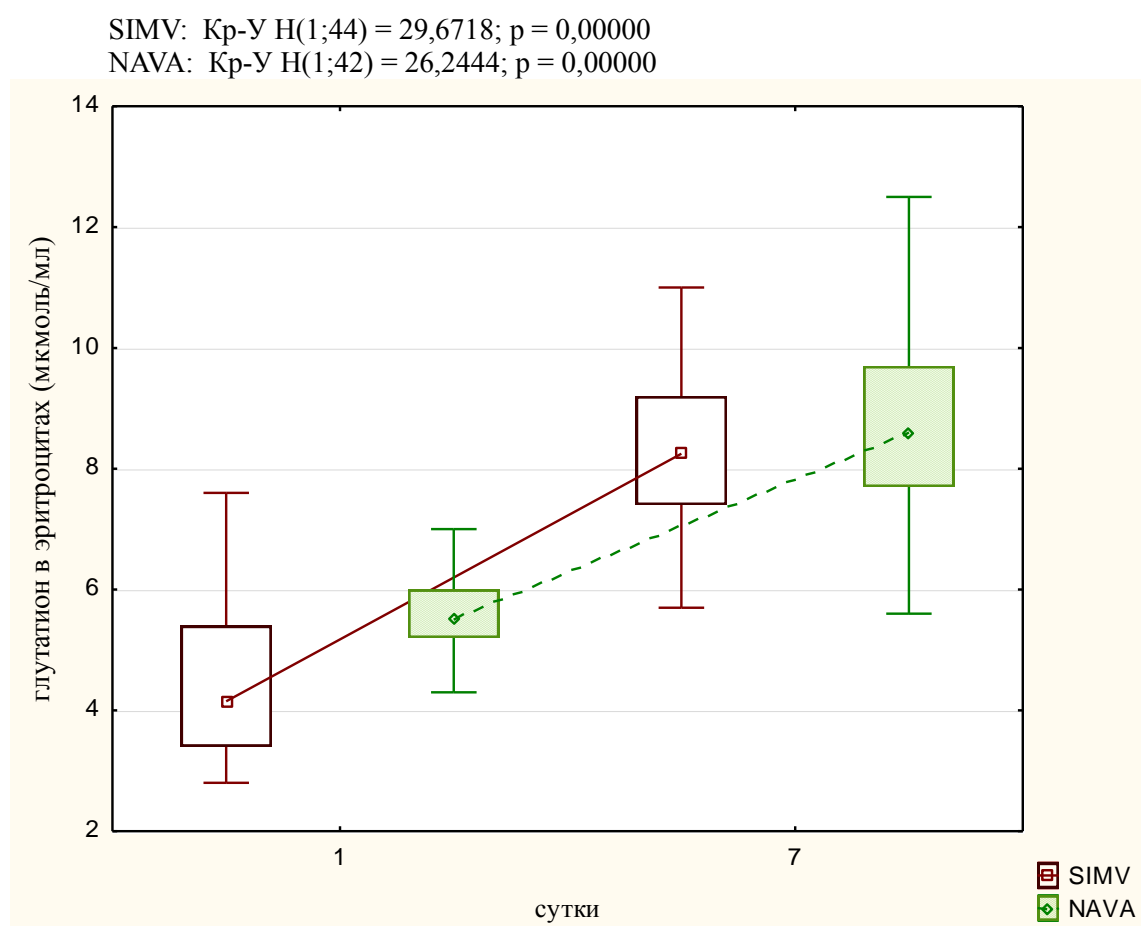


Рисунок 14 – Динамика показателей глутатиона в эритроцитах по суткам

МДА был повышен у пациентов обеих групп, как на первые, так и на седьмые сутки жизни, причем его концентрация превышала допустимые значения в плазме и в эритроцитах. У недоношенных детей первой группы значения МДА в

плазме в первые сутки жизни составили 13,4 [12,6;13,6] нмоль/л., у новорожденных второй группы – 13,2 [12,5;13,5] нмоль/л ( $p=0,8$ ). В дальнейшем мы отметили снижение уровня МДА и выявили достоверно значимые различия между группами. На седьмые сутки концентрация МДА в плазме у пациентов с режимом SIMV+PC составила 12,2 [11,9;13,2] нмоль/л., у детей с NAVA вентиляцией 6,2 [5,6;6,6] мкмоль/л ( $p<0,01$ ). Изменения концентрации МДА в плазме крови в зависимости от режима ИВЛ представлены на рисунке 15.

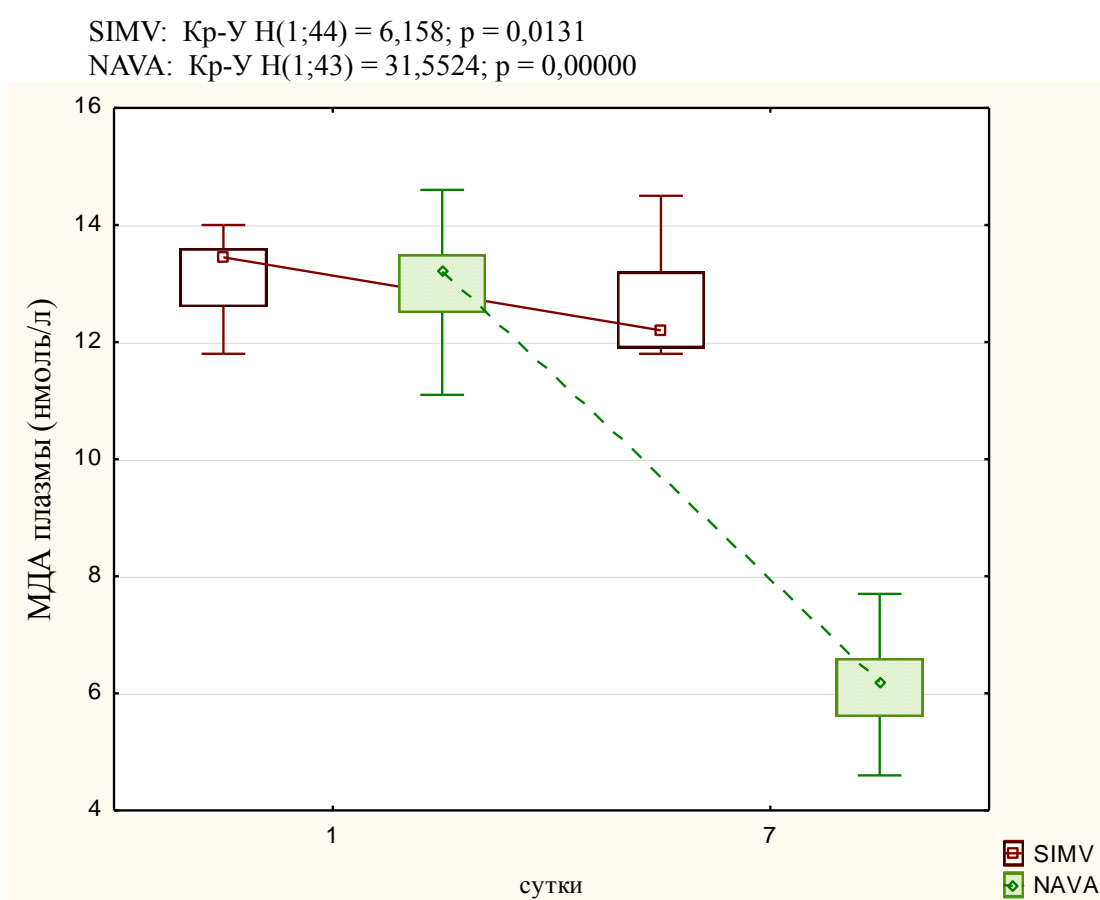


Рисунок 15 – Изменения концентрации МДА в плазме по суткам

В эритроцитах нами также было отмечено повышение содержания МДА, который у пациентов первой группы на первые сутки составил 18,5 [17,9;19,6] нмоль/л., у детей второй группы – 18,2 [17,6;19,0] мкмоль/л ( $p=0,42$ ). Однако на седьмые сутки значения МДА были снижены и достоверно различались между группами. Так, у детей, которым проводилась ИВЛ в режиме SIMV, концентрация

МДА в эритроцитах составила 16,6 [15,7;17,0] нмоль/л., у детей второй группы – 11,4 [10,9;12,0] нмоль/л ( $p < 0,01$ ). Изменения концентрации МДА в эритроцитах в зависимости от режима ИВЛ представлены на рисунке 16.

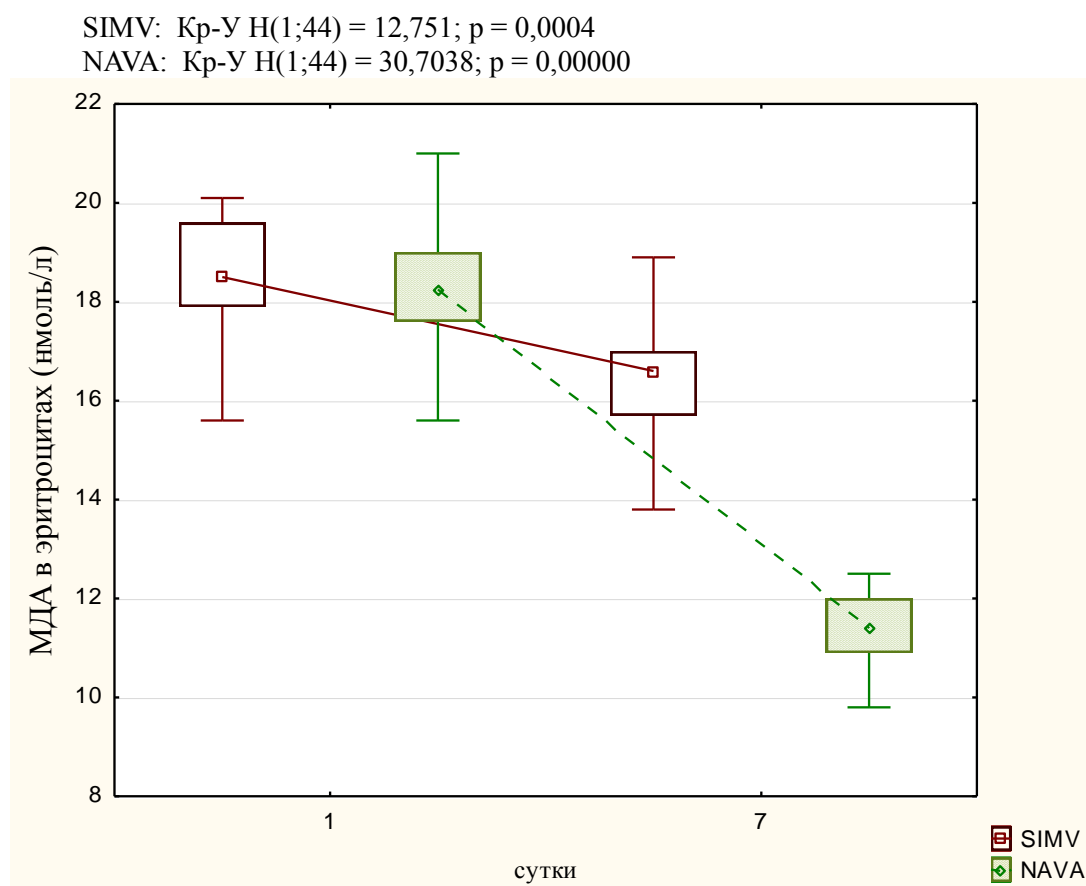


Рисунок 16 – Изменения концентрации МДА в эритроцитах по суткам

В ходе исследования было выявлено, что дети с ЭНМТ и ОНМТ при рождении имеют исходно низкую концентрацию глутатиона в плазме и эритроцитах в связи с дефицитом ферментов его синтеза. А длительная респираторная поддержка, особенно с применением высоких значений  $FiO_2$ , увеличивает продолжительность оксидативного стресса, способствуя прогрессивному снижению концентрации глутатиона и увеличению уровня МДА. Таким образом, предположение о том, что нервно-регулируемая ИВЛ предотвращает избыточную вентиляцию, тем самым снижая активность процессов ПОЛ, является оправданным. Это подтверждалось восстановлением



концентрации МДА в плазме и эритроцитах на седьмые сутки до значений близких к норме, в отличие от пациентов первой группы, у которых на седьмые сутки жизни концентрация МДА оставалась высокой.

#### 4.4 Анализ встречаемости заболеваний, ассоциированных с проведением искусственной вентиляции легких, продолжительности вентиляции и длительности лечения

Заболеваниями, в патогенезе которых имеет место повреждающее действие ИВЛ, являются ВЖК различной степени тяжести, БЛД, ГЗФАП, ретинопатия. ВЖК диагностировали с помощью НСГ, выполненной на первые, третьи и седьмые сутки жизни. Они верифицировались как тромбы, расположенные субэпендимально (ВЖК 1 степени), в просвете желудочка без его расширения (ВЖК 2 степени), в просвете желудочка с его расширением (ВЖК 3 степени), кровоизлияния с прорывом в паренхиму мозга (ВЖК 4 степени). Кроме непосредственной диагностики ВЖК, были проанализированы некоторые показатели церебральной гемодинамики: скорости кровотока в передней, средней и базилярной артериях, а также их индексы резистентности. Установлено, что у новорожденных, которым проводилась ИВЛ в режиме SIMV+PC, ВЖК были обнаружены у 8 пациентов, среди них кровоизлияния 1 степени наблюдались у 5 человек, ВЖК 3 степени – у 3 больных, кровоизлияний 2 степени не наблюдалось. У пациентов с NAVA вентиляцией ВЖК были диагностированы в 3 случаях, при этом у 2 детей определили ВЖК 1 степени, у одного больного ВЖК 2 степени ( $p=0,24$ ). Распределение пациентов с ВЖК в зависимости от режима ИВЛ представлено на рисунке 17.

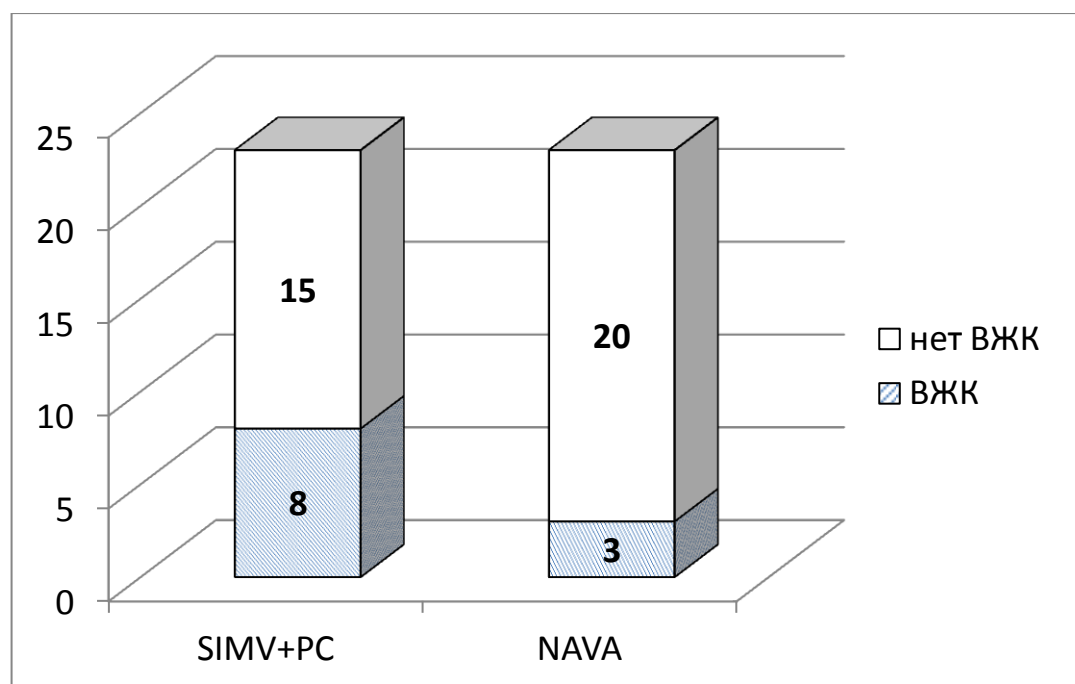


Рисунок 17 – Распределение пациентов с ВЖК в зависимости от режима ИВЛ

Результаты, полученные при обработке показателей церебральной гемодинамики на первые и третьи сутки, не выявили статистически значимой разницы ни по скоростным показателям, ни по индексу резистентности.

БЛД сформировалась у 7 пациентов первой группы, при этом прослеживалась отчетливая связь между частотой развития БЛД и продолжительностью ИВЛ. Инвазивная вентиляция легких у этих пациентов составила 5 [2;10] суток, при этом отмечено, чем дольше пациентам проводилась ИВЛ, тем труднее им было обеспечить эффективное самостоятельное дыхание. В связи с этим, длительность лечения в отделении реанимации существенно увеличивалась. К моменту перевода в отделение патологии для дальнейшего наблюдения и выхаживания у пациентов формировалась кислородозависимость. В связи с этим, им проводилась кислородотерапия с применением биназальных канюль, лицевых масок, либо в виде фоновой дотации в кувез. В группе с NAVA вентиляцией БЛД развилась у одного пациента ( $p < 0,04$ ). Частота возникновения БЛД представлена на рисунке 18.

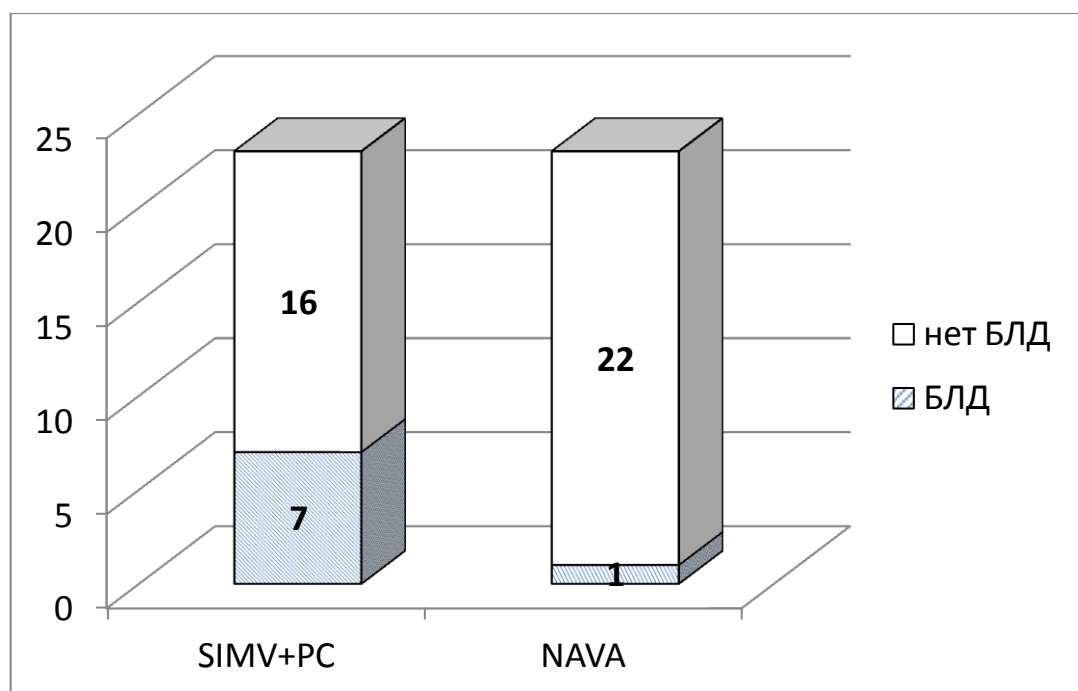


Рисунок 18 – Частота возникновения БЛД у недоношенных новорожденных

Открытый артериальный проток (ОАП) считался гемодинамически значимым, если он оказывал влияние на системный кровоток. Артериальная гипотензия, обусловленная функционированием протока, приводила к обеднению церебрального, почечного и мезентериального кровотоков. В этом случае принципиальной тактикой лечения таких пациентов являлось медикаментозное или хирургическое закрытие Боталлова протока. В данном исследовании у 16 детей первой группы артериальный проток не влиял на системную гемодинамику, 5 пациентам была выполнена медикаментозная терапия закрытия протока препаратами, снижающими выработку простагландинов, 2 пациентам было выполнено хирургическое лечение путем клипирования протока. Во второй группе у 21 ребенка ОАП не оказывал влияния на системную гемодинамику, 2 пациента получили лекарственную терапию закрытия протока ( $p=0,15$ ). Гемодинамическая значимость артериального протока у пациентов обеих групп представлена на рисунке 19.

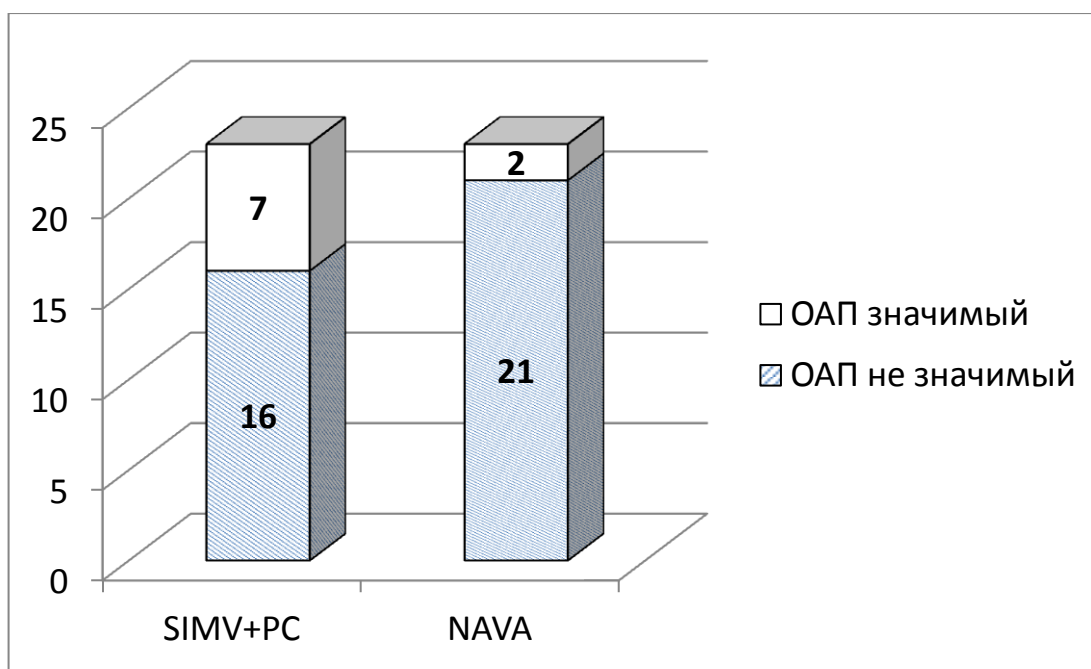


Рисунок 19 – Гемодинамическая значимость ОАП у пациентов обеих групп

Анализируя частоту назначения кардиотонических препаратов, важно отметить, что 16 пациентов первой группы не нуждались в проведении кардиотонической поддержки, потому как у этих детей наблюдались стабильные показатели системной гемодинамики. 2 детям первой группы потребовалось проведение кардиотонической поддержки одним препаратом, 5 детям – 2 и более препаратами. Во второй группе 20 детям не требовалось проведение медикаментозной поддержки артериального давления и сердечного выброса, 3 пациента получали 1 кардиотонический препарат ( $p=0,22$ ). Частота назначения кардиотонической поддержки представлена на рисунке 20.

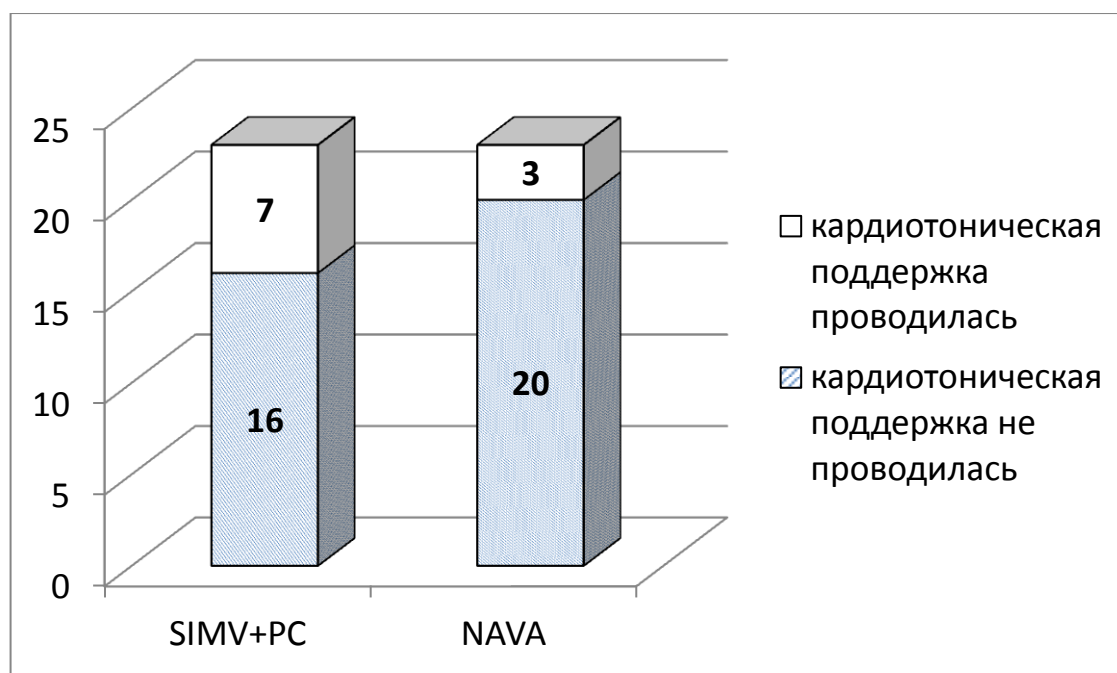


Рисунок 20 – Частота назначения кардиотонической поддержки у пациентов в зависимости от режима ИВЛ

Все пациенты, включенные в исследование, состояли в группе риска по развитию ретинопатии. Первичный осмотр офтальмологом недоношенных детей, рожденных с гестационным возрастом 25 – 26 недель осуществлялся на 30 – 31 неделе постконцептуального возраста; на 27 – 31 неделе – с 4 недели жизни; на 32 неделе – с 3 недели жизни. Результаты первичного осмотра показали, что у 5 пациентов первой группы наблюдалась ретинопатия различной стадии, так у 3 детей имела место ретинопатия 2 стадии, когда сетчатка в зоне демаркационной линии утолщалась и проминировала в стекловидное тело. У 2 детей была выявлена ретинопатия 3 стадии. В группе детей, которым проводилась NAVA вентиляция, у 3 пациентов была диагностирована ретинопатия 2 стадии ( $p=0,35$ ). Исход заболевания у данных пациентов выглядел следующим образом: у всех пациентов со 2 стадией и у 1 пациента с 3 стадией ретинопатии наблюдался регресс болезни, и оперативное лечение им не потребовалось. У одного ребенка отмечалось прогрессирование заболевания, по поводу которого ему была

выполнена транспупиллярная лазерная коагуляция сетчатки. Частота развития ретинопатии представлена на рисунке 21.

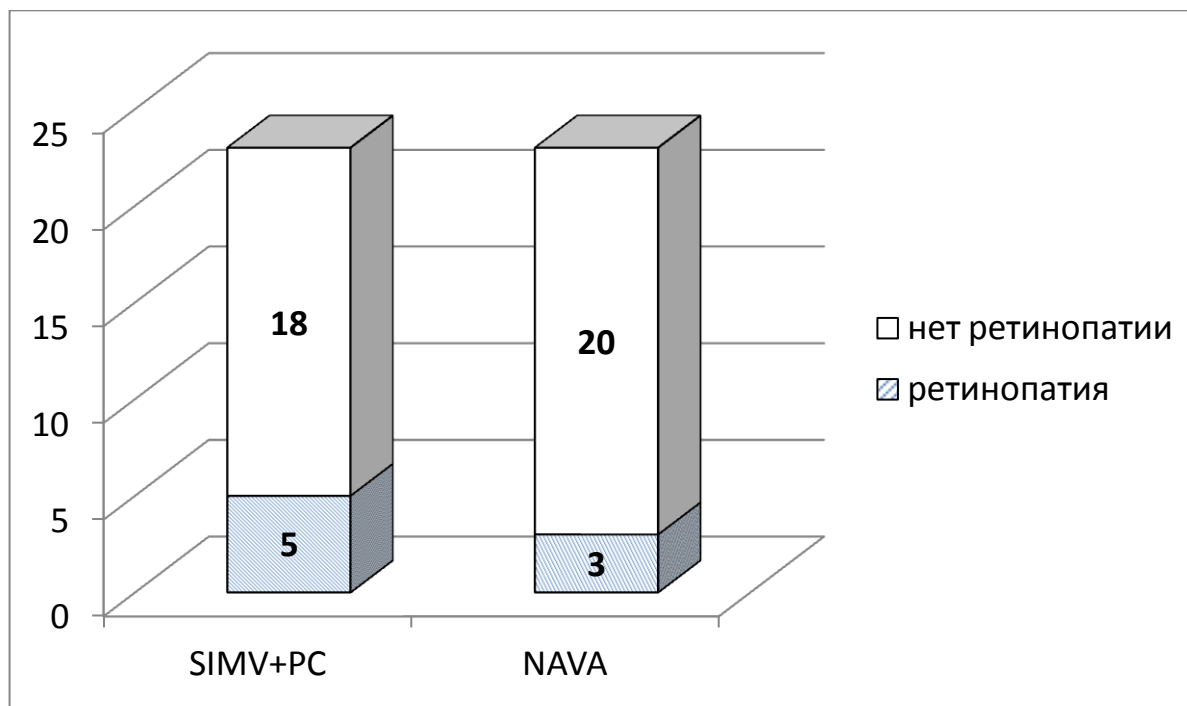


Рисунок 21 – Частота развития ретинопатии у недоношенных новорожденных

Длительность проведения респираторной поддержки у исследуемых пациентов определяли с момента интубации трахеи и проведения аппаратной ИВЛ до перевода пациентов на самостоятельное дыхание. Таким образом, продолжительность проведения респираторной поддержки у пациентов первой группы составила 5 [2;10] суток, у пациентов второй группы – 4 [3;8] суток ( $p=0,66$ ). Перевод детей для дальнейшего наблюдения и лечения в отделение патологии новорожденных осуществлялся при условии эффективного самостоятельного дыхания. В отделении дети продолжали получать комплекс терапевтических и реабилитационных мероприятий после реанимационно-интенсивного лечения. В частности, пациентам проводилось лечение БЛД, задержки внутриутробного развития, заболеваний центральной нервной системы гипоксического и геморрагического генеза, большое внимание уделялось вопросам энтерального вскармливания. Кроме того, была продолжена

диагностика различных патологических состояний раннего неонатального возраста с применением ультразвуковых, рентгенологических и лабораторных методов. По показаниям проводились консультации узких специалистов: невролога, окулиста, детского хирурга, нейрохирурга. Результаты анализа показали, что продолжительность лечения в отделении реанимации у детей первой группы составила 14 [11;33] суток, у детей второй группы – 7 [6;15] суток ( $p<0,01$ ).

NAVA вентиляция оказывает респираторную поддержку пропорционально дыхательному усилию пациента, что позволяет избежать как избыточной, так и недостаточной вентиляции, снизить частоту БЛД, сократить длительность ИВЛ и сроки пребывания пациентов в отделении реанимации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Центральным звеном лечебных мероприятий у недоношенных новорождённых с тяжелой дыхательной недостаточностью является ИВЛ. Крайне важно каждому пациенту правильно подобрать режим и параметры респираторной поддержки, чтобы с одной стороны обеспечить его адекватным газообменом, с другой – максимально снизить риски осложнений, связанных с вентиляцией. Учитывая высокую распространенность заболеваний, в патогенезе которых лежит легочное повреждение вследствие ИВЛ, проблема выбора режима и параметров вентиляции не теряет актуальности. Необходимость применения оптимальной респираторной поддержки у недоношенных новорожденных способствовала внедрению в неонатальную практику нервно-регулируемой вентиляции.

Данное исследование проводилось в два этапа. На первом – ретроспективном этапе было проанализировано 176 историй болезни недоношенных новорожденных с диагнозом ВЖК различной степени и ГИЭ. Целью ретроспективного этапа явилась оценка эффективности лечения у пациентов с данной патологией. В связи с этим основным критерием включения в исследование было наличие у новорожденных ВЖК и/или ГИЭ, подтвержденных клиническими, лабораторными и инструментальными методами, а критериями исключения: инфекционные заболевания головного мозга и его оболочек, пороки развития головного мозга, механическая травма мозга. Учитывая исход заболевания, все пациенты были разделены на две группы: умершие и выжившие.

Для определения факторов риска церебрального повреждения проводился сбор данных о соматическом здоровье матерей и особенностях течения беременности и родов. Кроме того, оценивали зависимость неблагоприятного исхода заболевания от наличия ГЗФАП, тяжелой асфиксии в родах и методов интенсивной терапии.



Результаты показали, что из 176 обследованных детей ишемическое и геморрагическое повреждение головного мозга было верифицировано у 42 пациентов. ВЖК II-III степени диагностировано у 34 новорожденных (80,9%), ГИЭ тяжелой степени у 8 детей (19,1%). Летальный исход наблюдался у 14 пациентов (33,3%), при этом основной его причиной явились интравентрикулярные кровоизлияния – 12 детей (85,7%). Акушерский анамнез был отягощен у всех женщин. Так, у матерей детей с летальным исходом чаще всего выявлялись нарушения маточно-плацентарного кровотока и хроническая плацентарная недостаточность, экстрагенитальная патология в основном была представлена ожирением, ОРВИ и АГ.

ГЗ ФАП и тяжелая асфиксия в родах оказались заболеваниями, которые существенно осложняли течение основного заболевания, увеличивая при этом, вероятность смертельного исхода. Негативное влияние на исход заболевания также оказывали «агрессивные» параметры вентиляции, которые были зарегистрированы в первые сутки жизни.

В период с февраля 2018 по октябрь 2019 года было проведено проспективное исследование эффективности применения нервно-регулируемой ИВЛ у 46 недоношенных новорожденных с РДС. Гестационный возраст детей составил 25 – 32 недели, вес при рождении 520 – 1100 граммов.

Исходя из цели исследования, отбор пациентов проводился по следующим критериям включения:

- ОНМТ и ЭНМТ при рождении;
- сохранение самостоятельного дыхания при проведении ИВЛ;
- $SpO_2 \geq 92\%$  при проведении ИВЛ;
- нормальные показатели церебральной гемодинамики, отсутствие поражений головного мозга по данным НСГ, выполненной в первые сутки жизни.

Пациенты исключались из исследования при наличии следующих критериев:

- декомпенсированные респираторные и метаболические нарушения;

- прогрессирование дыхательной недостаточности на фоне тяжелого течения РДС;

- ишемические и геморрагические поражения головного мозга, выявленные в первые сутки жизни;

- развитие септического шока на фоне внутриутробной инфекции;

- множественные врожденные пороки развития.

Тактика проведения респираторной поддержки в обеих группах была одинаковой и заключалась в поддержании адекватной оксигенации и дыхательного комфорта пациента, используя при этом минимально возможные значения пикового давления. Искусственная вентиляция у пациентов первой группы проводилась в режиме SIMV с контролем по давлению и триггированием по потоку. Для того чтобы каждая попытка пациента поддерживалась вентилятором, применяли высокую чувствительность триггера. Пиковое давление в данном режиме определялось инспираторным давлением, потому как давление на выдохе у детей обеих групп было постоянным. Инспираторное давление устанавливалось произвольно, исходя из видимой экскурсии грудной клетки, SpO<sub>2</sub> и дыхательного комфорта. У пациентов с NAVA вентиляцией триггирование вдоха осуществлялось путем обнаружения электрической активности диафрагмы и преобразования ее в давление. Таким образом, инспираторное давление полностью зависело от дыхательной активности пациента. Выбрав адекватный уровень NAVA, повышалась эффективность контроля пикового давления, что позволило избежать как избыточной, так и недостаточной вентиляции. Результативность предложенной вентиляции оценивали не только по SpO<sub>2</sub> и газам крови, но и по непрерывному мониторингу дыхательного объема.

Активность процессов ПОЛ была изучена по концентрации глутатиона и МДА в плазме и эритроцитах на первые и седьмые сутки жизни. Определение концентрации глутатиона в плазме и эритроцитах проводили по методу M. Anderson с реактивом Элмана. МДА исследовали по методике J. Stocks в модификации И. Волчегорского.

Крайне интересный вопрос – влияет ли режим ИВЛ на заболеваемость БЛД, ВЖК и ретинопатией у недоношенных детей. С целью диагностики данных состояний всем пациентам в первые сутки жизни выполнялась обзорная рентгенография органов грудной клетки, НСГ, эхокардиография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и мочевыделительной системы, по показаниям – компьютерная томография. Также была проанализирована продолжительность ИВЛ и длительность лечения пациентов в отделении реанимации. Учитывая, что в литературе имеется недостаточно данных по влиянию нервно-регулируемой вентиляции легких на церебральную гемодинамику, были исследованы скоростные показатели и индекс резистентности в основных мозговых артериях.

При проведении ИВЛ у пациентов первой группы удалось сохранить спонтанное дыхание, обеспечить дыхательный комфорт, а также поддерживать уровень  $SpO_2 \geq 92\%$ , однако для достижения этих целей необходимо было применять пиковое давление 16 [15;17] см вод.ст. Данное давление приводило к избыточному дыхательному объему, который составил 15,6 [14,6;16,7] мл. Пиковое давление в режиме SIMV+PC определялось давлением на вдохе, попытки уменьшить пиковое давление с целью восстановления дыхательного объема приводили к снижению  $SpO_2$ . У детей второй группы подобные проблемы не наблюдались. Учитывая, что в NAVA режиме инспираторное давление определяется вентилятором и напрямую зависит от дыхательного усилия пациента, основная задача заключалась в адекватном выборе уровня NAVA, который преобразовывал электрический сигнал с диафрагмы в давление. Уровень NAVA в пределах 0,5-2,0 см вод.ст/мкВ позволил поддерживать пиковое давления 9 [8;10] см вод.ст ( $p < 0,01$ ). Несмотря на явные различия в значениях пикового давления, у детей с NAVA вентиляцией не наблюдалось ни снижения  $SpO_2$ , ни изменений в газовом составе крови, ни нарушения дыхательного дискомфорта. Наоборот, это дало возможность стабилизировать дыхательный объем на уровне 1,5 [1,4;1,7] мл ( $p < 0,01$ ). Статистически значимые различия в значениях пикового

давления и дыхательного объема у пациентов обеих групп наблюдались на протяжении первых трех суток.

Анализ показателей газового состава крови выявил гипокапнию у пациентов первой группы. Значения  $p\text{CO}_2$  у данных пациентов в первые сутки составили 32,0 [24,9;37,8] мм рт.ст., на вторые и третьи сутки – 32,0 [26,7;38,1] мм рт.ст. и 33,0 [28,0;38,3] мм рт.ст. соответственно. Необходимо отметить, что при достаточно выраженной гипокапнии у пациентов первой группы респираторного алкалоза не наблюдалось, это связано с компенсаторными механизмами. Дефицит оснований, который был зарегистрирован у данных пациентов в первые трое суток, отражал компенсацию гипервентиляции. В первые сутки его значения составили -5,0 [-7,1;-2,8] ммоль/л., на вторые и третьи -5,7 [-6,8;-4,4] ммоль/л и -6,3 [-6,8;-5,2] ммоль/л соответственно. У детей с NAVA вентиляцией показатели  $p\text{CO}_2$  приближались к нормальным значениям и составили в первые сутки 36,0 [32,5;42,2] мм рт.ст., на вторые и третьи сутки соответственно – 35,9 [34,2;40,3] мм рт.ст. и 39,0 [33,7;43,4] мм рт.ст. ( $p<0,02$ ). Дефицит оснований у пациентов с NAVA вентиляцией был менее выраженным и составил в первые сутки -3,0 [-4,0;-2,0] ммоль/л., на вторые -4,0 [-5,2;-2,7] ммоль/л и на третьи -4,7 [-6,0;-3,1] ммоль/л ( $p<0,01$ ). Уровень лактата у детей обеих групп при рождении и на протяжении первых трех суток соответствовал норме. Статистически значимых различий в значениях  $p\text{H}$  и  $p\text{O}_2$  в обеих группах нами не выявлено.

При исследовании уровня глутатиона в эритроцитах и плазме были обнаружены его низкие концентрации у пациентов первой и второй групп. При этом достоверных различий на первые и седьмые сутки у детей не наблюдалось. В свою очередь, МДА как конечный продукт ПОЛ, был повышен и в эритроцитах и плазме у всех пациентов. Максимальные концентрации наблюдались в эритроцитах в первые сутки. Необходимо отметить, что к седьмым суткам жизни уровень МДА у детей обеих групп снижался, при этом у пациентов с NAVA вентиляцией динамика его уменьшения была более очевидной. На первые сутки жизни в плазме концентрация МДА у пациентов первой группы составила – 13,4

[12,6;13,6] нмоль/л., у пациентов второй группы – 13,2 [12,5;13,5] нмоль/л ( $p=0,8$ ). В эритроцитах у пациентов первой группы значения МДА были – 18,5 [17,9;19,6] нмоль/л., у пациентов второй группы – 18,2 [17,6;19,0] нмоль/л ( $p=0,42$ ). На седьмые сутки жизни у детей, которым проводилась респираторная поддержка в режиме SIMV+PC уровень МДА в плазме снизился до 12,2 [11,9;13,2] нмоль/л., у детей с NAVA вентиляцией до 6,2 [5,6;6,6] нмоль/л ( $p<0,01$ ). В эритроцитах у детей первой группы концентрация МДА уменьшилась до 16,6 [15,7;17,0] нмоль/л., у детей с NAVA вентиляцией до 11,4 [10,9;12,0] нмоль/л ( $p<0,01$ ). Мы предположили, что избежав гипервентиляции у пациентов с NAVA режимом, нам удалось уменьшить активность процессов ПОЛ, тем самым снизить образование их конечных продуктов, в частности МДА.

Также выявлено, что режим вентиляции влияет на частоту БЛД и продолжительность лечения в ОРИТ. У пациентов с нервно-регулируемой вентиляцией мы реже наблюдали развитие БЛД. Лишь один ребенок при переводе в отделение патологии новорожденных нуждался в фоновой дотации кислорода, в то время как в группе пациентов с режимом SIMV+PC таких пациентов было 7. Применение NAVA режима способствовало ранней экстубации, что позволило нам сократить длительность лечения пациентов в условиях реанимации в 2 раза в сравнении с детьми первой группы.

## ВЫВОДЫ

1. В структуре заболеваемости у недоношенных новорожденных церебральные повреждения ишемического и геморрагического характера были верифицированы у 42 пациентов (23,8%). ВЖК различной степени тяжести диагностированы у 34 детей (80,9%), ГИЭ – у 8 детей (19,1%). При этом сохраняется высокая летальность от тяжелых форм ВЖК. Анализ эффективности интенсивной терапии у данных пациентов позволил выявить недостатки респираторной поддержки, связанные с выбором оптимальных параметров ИВЛ.

2. Высокое пиковое давление и избыточный дыхательный объем у пациентов с респираторной поддержкой в режиме SIMV+PC являются следствием неэффективного триггирования. В этом случае вентилятором не распознаются дыхательные попытки ребенка, и вдохи подаются по умолчанию.

3. Гипокапния, наблюдавшаяся у пациентов с ИВЛ в режиме SIMV+PC на протяжении первых трех суток – результат несоответствия предложенной вентиляции потребностям пациентов.

4. Нервно-регулируемая ИВЛ предотвращает избыточную вентиляцию, снижает активность процессов ПОЛ, что подтверждается восстановлением концентрации МДА в плазме и эритроцитах на седьмые сутки до значений близких к норме.

5. NAVA вентиляция оказывает респираторную поддержку пропорционально дыхательному усилию пациента, что позволяет избежать как избыточной, так и недостаточной вентиляции, снизить частоту БЛД, сократить длительность ИВЛ и сроки пребывания пациентов в отделении реанимации.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У глубоко недоношенных новорожденных в первые часы жизни респираторную поддержку рекомендуется проводить в NAVA режиме.

2. При выборе данного режима необходимо удостовериться в том, что у пациента: сохранены попытки самостоятельного дыхания, уровень  $SpO_2$  при проведении традиционной ИВЛ  $\geq 92\%$ , показатели КЩС в пределах возрастной нормы.

3. Подбор стартовых параметров NAVA вентиляции осуществляется следующим образом:

3.1 уровень NAVA. Преобразует электрическую активность диафрагмы в давление и в данном режиме является аналогом PIP. Выбор уровня NAVA выполняется, исходя из значений  $Edi\ max$ , и составляет  $\leq 0,5$  и  $\geq 2,0$  см вод.ст/мкВ;

3.2 чувствительность триггера  $Edi$ . Подбирается для каждого пациента индивидуально. Необходимо, чтобы вентилятор четко регистрировал даже минимальные дыхательные попытки пациента и исключал «ложные» сигналы с диафрагмы (икота и т.д.). Минимальные значения триггера  $Edi$  – 0,5 мкВ;

3.3  $FiO_2$  устанавливается врачом произвольно, однако, если пациенту требуется  $FiO_2$  более 40%, рекомендуется повторно оценить его состояние и убедиться в целесообразности проведения данной вентиляции;

3.4 РЕЕР соответствует значениям, которые используются при проведении традиционной ИВЛ – 4-5 см вод.ст.;

3.5 время апноэ не должно превышать 2 секунд;

3.6 резервная частота дыхания – 30-40 в минуту.

4. Коррекция параметров при проведении NAVA вентиляции:

4.1 уровень NAVA напрямую зависит от дыхательной активности пациента, поэтому при изменении его значений во время ИВЛ, необходимо руководствоваться данными графического мониторинга  $Edi\ max$ . Показатели  $Edi$

тах в пределах от 5 до 15 мкВ отражают оптимальную нагрузку на дыхательные мышцы. Если  $Edi_{max} \leq 5 \text{ мкВ}$ , необходимо снизить уровень NAVA, т.к. вентилятор осуществляет избыточную респираторную поддержку, если  $Edi_{max} \geq 15 \text{ мкВ}$ , наоборот, пациент не справляется с предложенной вентиляцией, и в этом случае уровень NAVA следует увеличить. Изменять уровень NAVA рекомендуется не более чем на 0,1-0,2 см вод.ст/мкВ;

4.2  $Edi_{min}$  отражает тоническую активность диафрагмы и зависит от РЕЕР, если значения  $Edi_{min} \geq 2,0 \text{ мкВ}$ , РЕЕР необходимо увеличить на 0,5-1,0 см вод.ст., при этом следить, чтобы его уровень не превышал 7 см вод.ст.;

5. NAVA вентиляция эффективна если:

5.1 дыхание пациента синхронно с аппаратным, и ребенок не прилагает дополнительных усилий во время проведения ИВЛ;

5.2 пиковое давление минимальное, при этом дыхательный объем соответствует физиологической норме;

5.3 в анализах КЩС показатели в пределах референтных значений;

5.4 у пациента  $SpO_2 \geq 92\%$ ;

5.5 эпизоды апноэ не регистрируются или они редкие и кратковременные;

5.6 отмечается положительная динамика по основному заболеванию.

6. NAVA вентиляция противопоказана при наличии у ребенка:

6.1 декомпенсированных респираторных и метаболических нарушений;

6.2 прогрессирования дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностей;

6.3 тяжелого поражения головного мозга ишемического и/или геморрагического генеза;

6.4 шока различной этиологии;

6.5 множественных пороков развития.

Алгоритм проведения NAVA вентиляции представлен на рисунке 22.



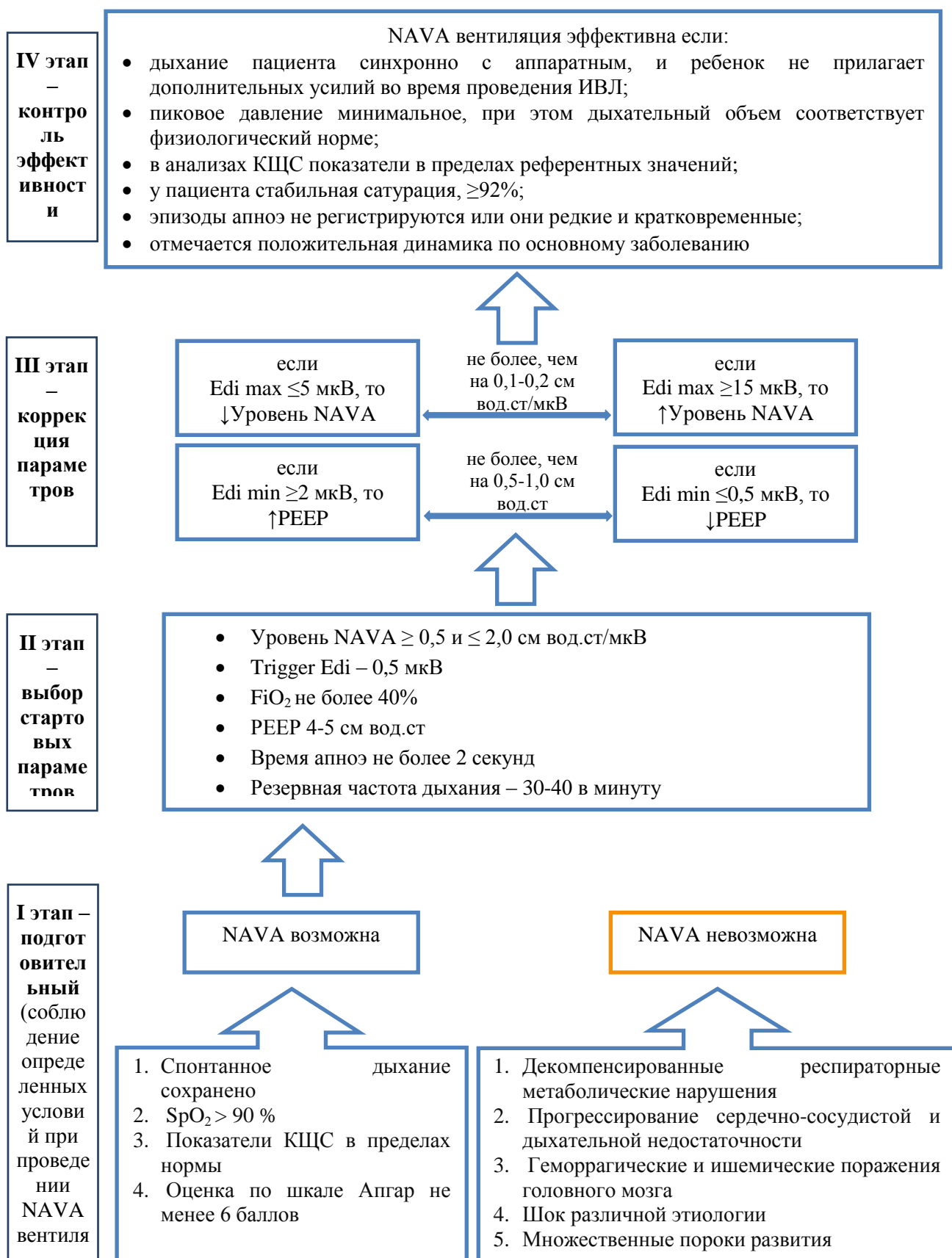


Рисунок 22 – Алгоритм проведения NAVA вентиляции

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшее развитие данной темы определяется более детальным изучением влияния нервно-регулируемой вентиляции на организм недоношенного ребенка. Особый интерес представляет собой возможность применения этого режима у пациентов с тяжелым церебральным повреждением ишемического и геморрагического генеза. Учитывая, что встречаемость различных форм ВЖК у крайне незрелых детей остается высокой, а интенсивная терапия у этих пациентов не дает должного эффекта, использование NAVA вентиляции позволит скоординировать работу головного мозга и диафрагмы, нормализовать дыхательную функцию и улучшить оксигенацию в поврежденных органах. Вследствие этого возникает возможность уменьшить очаг поражения и предотвратить выраженный неврологический дефицит.

Выполненное диссертационное исследование показало достаточную эффективность применения нервно-регулируемой вентиляции в качестве стартовой респираторной терапии у недоношенных новорожденных с РДС. Отмечено, что вентиляция в режиме NAVA не только позволяет поддерживать постоянство газового и кислотно-щелочного состава крови, но также оказывает респираторную поддержку, сохраняя самостоятельные попытки вдоха, что, безусловно, делает ее более физиологичной.

В литературе достаточно подробно описано влияние принудительной вентиляции легких на мозговой кровоток. При этом отмечено, что в случае ишемии крайне важно соблюдать баланс между вентиляцией и церебральной перфузией, т.е. не допускать гипоксии вследствие недостаточного минутного объема и гипервентиляции, т.к. она вызывает спазм мозговых сосудов и усугубляет гипоксию. Используя традиционные режимы ИВЛ, выполнить данные условия достаточно трудно, особенно когда речь идет о недоношенных детях, у которых ответная реакция на изменения параметров вентиляции снижена в результате незрелости центральной и периферической нервной системы.

Так как принцип работы NAVA вентиляции основан на обнаружении электрической активности диафрагмы и инициировании вдоха пропорционально дыхательной активности пациента, представляется обоснованным применение данного режима ИВЛ у недоношенных детей с церебральным повреждением различной степени тяжести.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

A/C	– assist control, ассистируемо-управляемый
BE	– base excess, дефицит оснований
BIPAP	– biphasic intermittent positive airway pressure, вентиляция с двухфазным положительным перемежающимся давлением
CPAP	– constant positive airway pressure, вентиляция с постоянным положительным давлением
Edi	– electrical activity of diaphragm, электрическая активность диафрагмы
FiO <sub>2</sub>	– fraction of inspired oxygen, процентное содержание кислорода во вдыхаемой смеси
NAVA	– neutrally adjusted ventilatory assist, нервно-регулируемая вентиляция
NIPPV	– non-invasive intermittent positive pressure ventilation, неинвазивная вентиляция с перемежающимся положительным давлением
NIV NAVA	– non-invasive neutrally adjusted ventilatory assist, неинвазивная нервно-регулируемая вентиляция
NMDA	– N-methyl-D-aspartate, N-метил-D-аспартат
PEEP	– positive end expiratory pressure, положительное давление на выдохе
PIP	– peak inspiratory pressure, максимальное давление на вдохе
pCO <sub>2</sub>	– partial pressure of carbon dioxide, парциальное давление углекислого газа
pO <sub>2</sub>	– partial pressure of oxygen, парциальное давление кислорода
PSV	– pressure support ventilation, вентиляция с поддержкой давлением

SIMV	– synchronized intermittent mandatory ventilation, синхронизированная перемежающаяся принудительная вентиляция
SpO <sub>2</sub>	– saturation, насыщение кислородом гемоглобина
VG	– volume guarantee, гарантированный объем
TNF	– tumor necrosis factor, фактор некроза опухоли
АГ	– артериальная гипертензия
АС	– антиоксидантная система
БЛД	– бронхолегочная дисплазия
ВЖК	– внутрижелудочковое кровоизлияние
ГЗФАП	– гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток
ГИЭ	– гипоксически-ишемическая энцефалопатия
ГСД	– гестационный сахарный диабет
ДТНБ	– 5,5-дитиобис-2-нитробензойная кислота
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ИГФ-1 $\alpha$	– индуцированный гипоксией фактор-1 $\alpha$
ИГФ-1 $\beta$	– индуцированный гипоксией фактор-1 $\beta$
ИКД	– измеряемый коэффициент диффузии
ИЛ-1 $\beta$	– интерлейкин-1 $\beta$
КЩС	– кислотно-щелочное состояние
МДА	– малоновый диальдегид
МКБ	– международная классификация болезней
МВС	– мочевыделительная система
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НСГ	– нейросонография
ОАП	– открытый артериальный проток
ОНМТ	– очень низкая масса тела

ОРВИ	– острая респираторная вирусная инфекция
ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии
ОС	– окислительный стресс
ПВЛ	– перивентрикулярная лейкомаляция
ПОЛ	– перекисное окисление липидов
РДС	– респираторный дистресс синдром
США	– Соединенные Штаты Америки
ТБК	– тиобарбитуровая кислота
ФОЕ	– функциональная ёмкость легких
ЦНС	– центральная нервная система
ЦВК	– центральный венозный катетер
ЭДТА	– этилендиаминтетрауксусная кислота
ЭКМО	– экстракорпоральная мембранная оксигенация
ЭНМТ	– экстремально низкая масса тела при рождении
ЭЭГ	– электроэнцефалография

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрович, Ю.С. Инвазивная искусственная вентиляция легких у недоношенных новорожденных в родильном зале: всегда ли она оправдана? / Ю.С. Александрович [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2018. – №5. – С. 44-52.
2. Александрович, Ю.С. Респираторная поддержка в неонатологии / Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснев, В. Хиенас // гл. в кн. Руководство по перинатологии под ред. Д.О. Иванова. – СПб.: Информ-Навигатор, 2019. – С. 532-558.
3. Александрович, Ю.С. Респираторная поддержка при критических состояниях в педиатрии и неонатологии: монография / Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 272 с.
4. Антонов, А.Г. Эффективность применения цитофлавина в интенсивной терапии недоношенных новорожденных с церебральной ишемией / А.Г. Антонов, А.С. Буркова, С.О. Рогаткин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – №. 1. – С. 26-33.
5. Барашнев, Ю.И. Перинатальная неврология / Ю.И. Барашнев. – М.: Триада-Х, 2001. – 683 с.
6. Васильева, Е.М. Биохимические изменения при неврологической патологии / Е.М. Васильева // Биомедицинская химия. – 2005. – Т. 51, № 6. – С. 581-602.
7. Ватолин, К.В. Ультразвуковая диагностика заболеваний головного мозга у детей / К.В. Ватолин. – М., 1995. – 118 с.
8. Вахитова, Л.Ф. Влияние перинатальной гипоксии на показатели мембранолиза у новорожденных / Л.Ф. Вахитова // Казанский медицинский журнал. – 2004. – Т. 85, № 1. – С. 33-35.

9. Власюк, В.В. Патология головного мозга у новорожденных и детей раннего возраста / В.В. Власюк. – М.: Логосфера, 2014. – 288 с.
10. Володин, Н.Н. Современная концепция организации перинатальной помощи в России / Н.Н. Володин, Е. Н. Байбарина, Д.Н. Дегтярева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. – Т. 51, № 6. – С. 19-22.
11. Волянюк, Е.В. ИВЛ-ассоциированная пневмония у недоношенных новорожденных / Е.В. Волянюк, А.И. Сафина, А.Г. Габдулхакова // Практическая медицина. – 2012. – Т. 7, № 62. – С. 80-82.
12. Горячев, А.С. Основы ИВЛ / А.С. Горячев, И.А. Савин. – М.: Медиздат, 2009. – 255 с.
13. Гребенников, В.А. Прогностические критерии «отлучения» от ИВЛ недоношенных детей при триггерной вентиляции легких / В.А. Гребенников, О.А. Кряквина, Е.С. Болтунова // Анестезиология и реаниматология. – 2013. – № 1. – С. 26-30.
14. Иванов, Д.О. Персистирующая легочная гипертензия у новорожденных / Д.О. Иванов, Д.Н. Сурков, М.А. Цейтлин // Бюллетень федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2011. – №5. – С. 94-112.
15. Иванов, Д.О. Руководство по перинатологии: монография / Д.О. Иванов. – СПб.: Информ-Навигатор, 2019. – Т.2. (Издание 2-е, переработанное и дополненное). – 1592 с.
16. Искусственная вентиляция легких с гарантированным объемом у новорожденных детей / О.А. Кряквина [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2011. – № 1. – С. 72-76.
17. Калинина, Е.В. Современные представления об антиоксидантной роли глутатиона и глутатионзависимых ферментов / Е.В. Калинина, Н.Н. Чернов, Р. Алеид // Вестник РАМН. – 2010. – № 3. – Р. 46-54.
18. Качесов, В.А. Основы интенсивной реабилитации ДЦП / В.А. Качесов. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. – 112 с.



19. Клинико-диагностические критерии перинатального артериального ишемического инсульта у детей / Л.В. Ушакова [и др] // Неонатология. – 2017. – №. 4. – С. 104-112.
20. Кореновский, Ю.В. Биохимические маркеры гипоксических перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных / Ю.В. Кореновский, С.А. Ельчанинова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 2. – С. 3-7.
21. Краснов, М.В. Современные технологии в выхаживании детей с низкой и экстремально низкой массой тела / М.В. Краснов, И.В. Виноградова. А.В. Самойлова // Практическая медицина. – 2008. – № 7 (31). – С. 22-26.
22. Кулинский, В.И. Система глутатиона I. Синтез, транспорт, глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы / В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко // Биомедицинская химия. – 2009. – № 3. – С. 255-277.
23. Кулинский, В.И. Система глутатиона. II. Другие ферменты, тиол-дисульфидный обмен, воспаление и иммунитет, функции / В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко // Биомедицинская химия. – 2009. – Т. 55, № 4. – С. 365-379.
24. Курзина, Е.А. Связь тяжести течения болезни в перинатальном периоде и состояния здоровья детей в школьном возрасте / Е.А. Курзина, Д.О. Иванов, О.Б. Жидкова // Бюллетень федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2013. – №2. – С. 38-44.
25. Маклакова, А.С. Сравнительный анализ отдаленных последствий пренатальной гипоксии, проведенной в периоды прогестации и раннего органогенеза / А.С. Маклакова // Российский физиологический журнал. – 2006. – Т. 92, № 9. – С. 1085-1091.
26. Миткинов, О.Э. Неинвазивная вентиляция легких у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс синдромом / О.Э. Миткинов, В.И. Горбачев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – Т. 59, №3. – С. 17-21.

27. Миткинов, О.Э. Некоторые вопросы протективной искусственной вентиляции легких у новорожденных детей / О.Э. Миткинов, В.И. Горбачев // Вестник интенсивной терапии. – 2014. – №3. – С. – 30-34.
28. Миткинов, О.Э. Применение VTV режима вентиляции у недоношенных новорожденных / О.Э. Миткинов, В.И. Горбачев // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. – №7. – С. 72 – 75.
29. Миткинов, О.Э. Уровень цитокинов у недоношенных новорожденных детей при различных методах респираторной поддержки и их влияние на неонатальные исходы / О.Э. Миткинов, В.И. Горбачев // Вопросы практической педиатрии. – 2014. – Т. 9, № 3. – С.15-19.
30. Оксидативный стресс и антиоксидантная способность у недоношенных новорожденных с перинатальной гипоксией при рождении и на седьмые сутки жизни / Ю.В. Кореновский [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2007. – №1. – С. 19-21.
31. Пальчик, А.Б. Введение в неврологию развития / А.Б. Пальчик. – СПб.: КОСТА, 2007. – 368с.
32. Пальчик, А.Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных / А.Б. Пальчик, Н.П. Шабалов. – М.: Мед-пресс-информ. 2013. – 288 с.
33. Перепелица, С.А. Выбор режима ИВЛ у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс синдромом / С.А. Перепелица, А.М. Голубев, В.В. Мороз // Общая реаниматология. – 2010. – № 3. – С. 67-70.
34. Показатели системы перекисного окисления липидов – антиоксидантная защита как предикторы неблагоприятного течения инфильтративного туберкулеза легких / И.А. Волчегорский [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2000. – № 4. – С. 28-32.
35. Программированная клеточная гибель / под ред. В.С. Новикова. – СПб.: Наука; 1996. – 276 с.

36. Состояние системы глутатиона у здоровых доношенных и недоношенных новорожденных детей / Л.С. Колесниченко [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2002. – С. 6-9.
37. Состояние системы липопероксидации у недоношенных новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию / Е.В. Лоскутова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 5. – С. 135-138.
38. Структурные изменения головного мозга при гипоксически-ишемическом поражении центральной нервной системы новорожденных разного гестационного возраста. Сопоставление эхографической картины с данными морфологических исследований / Ю.К. Быкова [и др.] // Неонатология. – 2016. – №. 3. – С. 28-38.
39. Сурков, Д.Н. Влияние искусственной вентиляции легких на церебральный статус у новорожденных в остром периоде гипоксически-ишемической энцефалопатии / Д.Н. Сурков, О.Г. Капустина, Д.О. Иванов // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т.7. – №6. – С. 46-55.
40. Шабалов, Н.П. Асфиксия новорожденных / Н.П. Шабалов [и др.]. – М.: МЕД-пресс-информ. 2003. – 368 с.
41. A randomized controlled trial of flow driver and bubble continuous positive airway pressure in premature infants in a resource-limited setting / P. Mazmanyan [et al.] // Archives Disease in Childhood. Fetal Neonatal Edition. – 2016. – Vol. 101. – Suppl. 1. – P. 16-20.
42. Anderson, M. Enzymatic and chemical methods for determination of glutathione / M. Anderson // N.Y. – 1989. – Pt. A. – P. 339-366.
43. Armstrong-Wells, J. Diagnosis and acute management of perinatal arterial ischemic stroke / J. Armstrong-Wells, D.M. Ferriero // Neurology Clinical Practice. – 2014. – Vol. 4. – P. 378-385.

44. Assist control volume guarantee ventilation during surfactant administration / K. Wheeler [et al.] // Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition. – 2009. – Vol. 94. – Suppl. 5. – P. 336-338.
45. Association of NOS3 tag polymorphisms with hypoxic-ischemic encephalopathy / R. Samija [et al.] // Croatian Medical Journal. – 2011. – Vol. 52. – Suppl. 3. – P. 396-402.
46. Attar, M. Mechanisms of ventilator –induced lung injury in premature infants / M. Attar, S. Donn S // Seminars of Neonatology. – 2002. – Vol. 7. – Suppl. 5. – P. 353-360.
47. Autoregulation of ventilation with neurally adjusted ventilatory assist on extracorporeal lung support / C. Karagiannidis [et al.] // Intensive Care Medicine. – 2010. – Vol. 36. – Suppl. 12. – P. 2038-2044.
48. Badve, C.A. Neonatal ischemic brain injury: what every radiologist needs to know / C.A. Badve, P.C. Khanna, G.E. Ishak // Pediatric Radiology. – 2012. – Vol. – 42. – Suppl. 5. – P. 606-619.
49. Beck, J. Patient-ventilator interaction during neurally adjusted ventilatory assist in low birth weight infants / J. Beck, M. Reilly, G. Grasselli // Pediatric Research. – 2009. – Vol. 65. – P. 663-668.
50. Biochemical markers of perinatal brain damage / P. Florio [et al.] // Frontiers in Bioscience-Scholar. – 2010. – Vol. 2. – Suppl. 1. – P. 47-72.
51. Biomarkers of primary and evolving damage in traumatic and ischemic brain injury: diagnosis, prognosis, probing mechanisms, therapeutic decision making / P.M. Kochanek [et al.] // Current Opinion in Critical Care. – 2008. – Vol. 14. – Suppl. 2. – P. 135-141.
52. Blomgren, K. Free radicals, mitochondria, and hypoxia-ischemia in the developing brain / K. Blomberg, H. Hagberg // Free radical biology and medicine. – 2006. – Vol. 40. – Suppl. 3. – P. 388-397.
53. Burton, G. Oxidative stress / G. Burton // Best Practice and Research. Clinical Obstetrics and Gynecology. – 2011. – Vol. 25. – Suppl. 3. – P. 287-299.

54. Burton, G. Oxygen, the Janus gas; its effects on human placental development and function / G. Burton // *Journal of Anatomy*. – 2008. – Vol. 215. – Suppl. 1. – P. 27-35.

55. Chakraborty, M. Acute lung injury in preterm newborn infants: mechanisms and management / M. Chakraborty, E. McGreal, S. Kotecha // *Pediatric Respiratory Reviews*. – 2010. – Vol. 11. – Suppl. 3. – P. 162-170.

56. Chen, Y. Hepatocyte-specific Gclc deletion leads to rapid onset of steatosis with mitochondrial injury and liver failure / Y. Chen, Y. Yang, M.L. Miller // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 45. – Suppl. 5. – P. 1118-1128.

57. Clinical review: Update on neurally adjusted ventilatory assist - report of a round-table conference / N. Terzi [et al.] // *Critical Care*. – 2012. – Vol. 16. – Suppl. 3. – P. 223-225.

58. Comparison of NIV-NAVA and NCPAP in facilitating extubation for very preterm infants / B. Lee [et al.] // *BMC Pediatrics*. – 2019. – Vol. 19. – Suppl. 1. – P. 290-298.

59. Concurrent erythropoietin and hypothermia treatment improve outcomes in a term nonhuman primate model of perinatal asphyxia / C.M. Traudt [et al.] // *Journal of Developmental neuroscience*. – 2013. – Vol. 35. – Suppl. 6. – P. 491-503.

60. Critical illness-associated diaphragm weakness / M. Dres [et al.] // *Intensive Care Medicine*. – 2017. – Vol. 43. – Suppl. 10. – P. 1441-1452.

61. Diagnostic Accuracy of S100B Urinary Testing at Birth in full-term asphyxiated newborns to predict neonatal death / D. Gazzolo [et al.] // *Plos One*. – 2009. – Vol. 4. – P. 1-7.

62. Dres, M. Diaphragm dysfunction during weaning from mechanical ventilation: an underestimated phenomenon with clinical implications / M. Dres, A. Demoule // *Critical Care*. – 2018. – Vol. 22. – Suppl. 1. – P. 70-73.

63. Dubowitz, L. Development sequences of periventricular leucomalacia: correlation of ultrasound, clinical, and nuclear magnetic resonance functions / L.

Dubowitz, G. Bydder, J. Mushin // Archives of Disease in Childhood. – 1985. – Vol. 60. – Suppl. 4. – P. 349-355.

64. Edwards, AD. Treatment of hypoxic-ischemic brain damage by moderate hypothermia. A.D. Edwards, J.S. Wyatt, M. Thoresen // Archives of Diseases in Childhood. – 1998. – Vol. 78. – Suppl 2. – P. 85-88.

65. Effects of non-synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation on spontaneous breathing in preterm infants / L. Owen [et al.] // Archives Disease in Childhood. Fetal Neonatal Edition. – 2011. – Vol. 96. – Suppl. 6. – P. 422-428.

66. Effects of Volume Guaranteed Ventilation Combined with Two Different Modes in Preterm Infants / S. Unal [et al.] // Respiratory Care. – 2017. – Vol. 62. – Suppl. 12. – P. 1525-1532.

67. Ellison, V. The relationship of CSF and plasma cytokine levels to cerebral white matter injury in the premature newborns / V. Ellison, T. Mocatta // Pediatric research. – 2005. – Vol. 57. – Suppl. 2. – P. 282-286.

68. Endogenous erythropoietin signaling is required for normal neural progenitor cell proliferation / Z.Y. Chen [et al.] // Journal of Biological Chemistry. – 2007. – Vol. 282. – Suppl. 35. – P. 25875-25883.

69. Erythropoietin and oxidative stress / K. Maiese [et al.] // Current Neurovascular Research. – 2008. – Vol. 5. – Suppl. 2. – P. 125-142.

70. Erythropoietin improved neurologic outcomes in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy / C. Zhu [et al.] // Pediatrics. – 2009. – Vol. 124. – Suppl. 2. – P. 218-226.

71. Erythropoietin improves histological and functional outcomes after traumatic brain injury in mice in the absence of the neural erythropoietin receptor / Y. Xiong [et al.] // Journal of Neurotrauma. – 2010 – Vol. 27. – Suppl. 1. – P. 205-215.

72. Erythropoietin increases neurogenesis and oligodendroglial cells of subventricular zone precursor cells after neonatal stroke / F.F. Gonzales [et al.] // Stroke. – 2013. – Vol. 44. – Suppl. 3. – P. 735-738.

73. Erythropoietin selectively attenuates cytokine production and inflammation in cerebral ischemia by targeting neuronal apoptosis / P. Villa [et al.] // *Journal of Experimental Medicine*. – 2003. – Vol. 198. – Suppl. 6. – P. 971-975.

74. Evaluation of the catheter positioning for neurally adjusted ventilatory assist / J. Barwing [et al.] // *Intensive Care Medicine*. – 2009. – Vol. 35. – P. 1809-1814.

75. Feasibility and physiological effects of noninvasive neurally adjusted ventilatory assist in premature infants / C. Gibu [et al.] // *Pediatric Research*. – 2017. – Vol. 82. – Suppl. 4. – P. 650-657.

76. Felley-Bosco, E. Role of nitric oxide in genotoxicity: implication for carcinogenesis / E. Felley-Bosco // *Cancer and metastasis reviews*. – 1998. – Vol. 17. – Suppl. 1. – P. 25-37.

77. Fernandez-Lopez, D. Mechanisms of perinatal arterial ischemic stroke / D. Fernandez-Lopez, N. Natarajan, S. Ashwal // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. – 2014. – Vol. 34. – Suppl. 6. – P. 921-932.

78. Feuerstein, G. Cytokines in brain ischemia – the role of TNF alfa / G. Feuerstein, X. Wang, F. Barone // *Cellular and molecular neurobiology*. – 1998. – Vol. 18. – Suppl. 6. – P. 695-701.

79. Finer, N.N. Hypoxic-ischemic encephalopathy in term neonates: perinatal factors and outcome. / N.N. Finer, C.M. Robertson, R. Richards // *Journal of Pediatrics*. – 1981. – Vol. 98. – Suppl. 1. – P. 112-117.

80. Fischer, H. Avoiding endotracheal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis / H. Fischer, C. Bühner // *Pediatrics*. – 2013. – Vol. 132. – Suppl. 5. – P. 1351-1360.

81. Free radicals and antioxidants status in neonates with congenital malformation / B. Mukhopadhyay [et al.] // *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons*. – 2015. – Vol. 20. – Suppl 4. – P. 179–183.

82. Gathwala, G. Selenium in the Neonate / G. Gathwala, O.P. Yadav // *Indian Journal of Pediatrics*. – 2002. – Vol. 69. – Suppl. 5. – P. 443–446.

83. Goda, N. Hypoxia-inducible factors and their role in energy metabolism / N. Goda, M. Kanai // *International Journal of Hematology*. – 2012. – Vol. 95. – Suppl. 5. – P. 457-463.
84. Goel, D. Diaphragm-triggered non-invasive respiratory support in preterm infants / D. Goel, J. Smyth, T. Schindler // *Cochrane Database of systemic reviews*. – 2020. – Vol. 3:CD012935.
85. Gunny, R.S. Imaging of perinatal stroke / R.S. Gunny, D. Lin // *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*. – 2012. – Vol. 20. – Suppl. 1. – P. 1-33.
86. Gupta, S. Continuous positive airway pressure: physiology and comparison of devices / S. Gupta, S. Donn // *Seminars Fetal Neonatal Medicine*. – 2016. – Vol. 2. – Suppl. 3. – P. 204-211.
87. Haddad, J.J. Cytokines and the regulation of hypoxia – inducible factor (HIF)-1 alpha / J.J. Haddad, H.L. Harb // *International Immunopharmacology*. – 2005. – Vol. 5. – Suppl. 3. – P. 461-483.
88. How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international utilization review / A. Esteban [et al.] // *American Journal Respiratory Critical Care Medicine*. – 2000. – Vol. 161. – Suppl. 5. – P. 1450-1458.
89. Hubbi, M. Regulation of cell proliferation by hypoxia – inducible factors / M. Hubbi // *American Journal of Physiology Cell*. – 2015. – Vol. 309. – Suppl 12. – P. 775-782.
90. Hughes, S. Modes of neonatal ventilation: breathe deeply! / S. Hughes // *Critical Care Nursing Clinics of North America*. – 2018. – Vol. 30. – Suppl. 4. – P. 523-531.
91. Imai, H. Biological significance of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase (PHGPx, GPx4) in mammalian cells / H. Imai, Y. Nakagawa // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2003. – Vol. 34. – Suppl. 2. – P. 145-169.
92. Interventions to improve rates of successful extubation in preterm infants: a systematic review and meta-analysis / K. Ferguson [et al.] // *JAMA Pediatric*. – 2017. – Vol. 171. – Suppl. 2. – P. 165-174.



93. Inspiratory muscle unloading by neurally adjusted ventilatory assist during maximal inspiratory efforts in healthy subjects / C. Sinderby [et al.] // *Chest*. – 2007. – Vol. 131. – Suppl. 3. – P. 711-717.
94. Intrauterine asphyxia and brain development / B. Johnston [et al.] // *Developmental Brain Research*. – 1995. – Vol. 8. – P. 138-151.
95. Jacob, C. Redox active secondary metabolites / C. Jacob, V. Jamier, L. Ba // *Current Opinion in Chemical Biology*. – 2011. – Vol. 15. – Suppl. 1. – P. 149-155.
96. Jung, S. Recent advances in bronchopulmonary dysplasia: pathophysiology, prevention, and treatment / S. Jung, R. Virender // *Lung*. – 2018. – Vol. 196. – Suppl. 2. – P. 129-138.
97. Karger, A. Free radicals and brain damage in the newborn / A. Karger // *Neonatology*. – 2001. – Vol. 79. – Suppl. 3. – P.180-186.
98. Kirton, A. Advances in perinatal ischemic stroke / A. Kirton // *Pediatric Neurology*. – 2009. – Vol. 40. – Suppl. 3. – P. 205-214.
99. Lee, J. Future Applications of Antioxidants in Premature Infants / J. Lee, J. Davis // *Current Opinion in Pediatrics*. – 2011. – Vol. 23. – Suppl. 2. – P. 161–166.
100. Lee, S. Pathways of neuroimaging of neonatal stroke / S. Lee, D.M. Mirsky, L.A. Beslow // *Pediatric Neurology*. – 2017. – Vol. 69. – P. 37-48.
101. Lequin, M.N. Magnetic resonance imaging in neonatal stroke / M.N. Lequin, J. Dudnik, K.A. Tong // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. – 2009. – Vol. 14. – P. 299-310.
102. Limon-Pacheco, J.H. The glutathione system and its regulation by neurohormone melatonin in the central nervous system / J.H. Limon-Pacheco, M.E. Gonsbatt // *Source: central nervous system agents in medical chemistry*. – 2010. – Vol. 10. – Suppl. 4. – P. 287-297.
103. Load dependence of secondary diaphragm inflammation and injury after acute inspiratory loading / T. Jiang [et al.] // *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*. – 1998. – Vol. 157. – Suppl. 1. – P. 230-236.

104. LoVerde, B. Comparing changing neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) levels in intubated and recently extubated neonates / B. LoVerde, K. Firestone, H. Stein // *Journal of Perinatology*. – 2016. – Vol. 36. – Suppl. 12. – P. 1097-1100.

105. Mahmoud, R. Current methods of non-invasive ventilatory support for neonates / R. Mahmoud, C. Roehr, G. Schmalisch // *Pediatric Respiratory Review*. – 2011. – Vol. 12. – Suppl. 3. – P. 196-205.

106. Marro, P. The etiology and pharmacologic approach to hypoxic – ischemic encephalopathy in the newborn / P. Marro // *Neo Reviews*. – 2002. – Vol. 3. – Suppl. 6. – P. 99-107.

107. Martin, C. Normal fetal physiology and behavior and adaptive responses with hypoxemia / C. Martin // *Seminars in Perinatology*. – 2008. – Vol. 32. – Suppl. 4. – P. 239-242.

108. Martin, H. Blocking the deadly effects of the NMDA receptor in stroke / H. Martin, Y. Wang // *Cell*. – 2010. – Vol. 140. – Suppl. 2. – P. 174-176.

109. Microarray analysis of high-dose recombinant erythropoietin treatment of unilateral brain injury in neonatal mouse hippocampus / S.E. Juul [et al.] // *Pediatric Research*. – 2009. – Vol. 65. – Suppl. 5. – P. 485-492.

110. Moore, T. Oxidative Stress and Preterm Birth: An Integrative Review / T. Moore, I. Ahmad, M. Zimmerman // *Biological Research for nursing*. – 2018. – Vol. 20. – Suppl. 5. – P. 497-512.

111. Muglia, L. The enigma of spontaneous preterm birth // L. Muglia, M. Katz // *New England Journal of Medicine*. – 2010. – Vol. – 362. – Suppl. 6. – P. 529-535.

112. Nakayama, H. Effect of ventilatory drive on carbon dioxide sensitivity below eupnea during sleep / H. Nakayama, C. Smith, J. Rodman J // *American Journal Respiratory Critical Care Medicine*. – 2002. – Vol. 165. – P. 1251-1260.

113. Narchi, H. Neurally adjusted ventilator assist in very low birth weight infants: Current Status / H. Narchi, F. Chedid // *World Journal of Methodology*. – 2015 – Vol. 5. – Suppl. 2. – P. 62-67.

114. Nasal high-flow therapy for primary respiratory support in preterm infants / C. Roberts [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2016. – Vol. 375. – Suppl. 12. – P. 1142-1151.
115. Neonatal morbidity and 1-year survival of extremely preterm infants / H. Stensvold [et al.] // *Pediatrics*. – 2017. – Vol. 139. – Suppl. 3. – P. 18-21.
116. Neurally adjusted ventilatory assist compared to other forms of triggered ventilation for neonatal respiratory support / T. Rossor T [et al.] // *Cochrane database systemic review*. – 2017. – Vol. 10:CD012251.
117. Neurally adjusted ventilatory assist for children on veno-venous ECMO / J. Assy [et al.] // *Journal Artificial Organs*. – 2019. – Vol. 22. – Suppl. 2. – P. 118-125.
118. Neurally adjusted ventilatory assist improves patient-ventilator interaction / L. Piquilloud [et al.] // *Intensive Care Medicine*. – 2011. – Vol. 37. – P. 263-271.
119. Neurally adjusted ventilatory assist in critically ill postoperative patients: a crossover randomized study / Y. Coisel [et al.] // *Anesthesiology*. – 2010. – Vol. 113. – P. 925-935.
120. Neurally adjusted ventilatory assist in patients recovering spontaneous breathing after acute respiratory distress syndrome: physiological evaluation / N. Terzi [et al.] // *Critical Care Medicine*. – 2010. – Vol. 38. – P. 1830-1837.
121. Neural control of mechanical ventilation in respiratory failure / C. Sinderby [et al.] // *Nature Medicine*. – 1999. – Vol. 5. – P. 1433-1436.
122. Neurally adjusted ventilatory assist increases respiratory variability and complexity in acute respiratory failure / M. Schmidt [et al.] // *Anesthesiology*. – 2010. – Vol. 112. – Suppl. 3. – P. 670-81.
123. Neurally adjusted ventilatory assist mitigates ventilator-induced diaphragm injury in rabbits / S. Tatsutoshi [et al.] // *Respiratory Research*. – 2019. – Vol. 20. – P. 290-293.
124. Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA) in neonates using Maquet Servo-n – Clinical Guidelines. Approved by Quality and Patient Care Committee. – 2017. – 28 p.

125. Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) in preterm newborn infants with respiratory distress syndrome-a randomized controlled trial / M. Kallio [et al.] // *European Journal of Pediatrics*. – 2016. – Vol. 175. – Suppl. 9. – P. 1175-1183.

126. Neurally adjusted ventilator assist (NAVA) reduces asynchrony during non-invasive ventilation for severe bronchiolitis / F. Baudin [et al.] // *Pediatric Pulmonology*. – 2015. – Vol. 50. – Suppl. 12. – P. 1320-1327.

127. Neuromarkers and unconventional biological fluids / D. Gazzolo [et al.] // *Journal of Maternal Fetal and Neonatal Medicine*. – 2010. – Vol. 23. – Suppl. 3. – P. 66-69.

128. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome / L. Papazian [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2010. – Vol. 363. – P. 1107-1116.

129. New markers of neonatal neurology / D. Gazzolo [et al.] // *Journal of Maternal Fetal Neonatal Medicine*. – 2009. – Vol. 22. – Suppl. 3. – P. 57-61.

130. Noisy pressure support ventilation: a pilot study on a new assisted ventilation mode in experimental lung injury / M. Gama de Abreu [et al.] // *Critical Care Medicine*. – 2008. – Vol. 36. – P. 818-827.

131. Oxidative stress after preterm birth: Origins, biomarkers and possible therapeutic approaches / C. Yzydorczyk [et al.] // *Archives de Pediatrie*. – 2015. – Vol. 22. – Suppl. 10. – P. 1047-1055.

132. Oxidative stress in asphyxiated term infants resuscitated with 100% oxygen / M. Vento [et al.] // *Journal of Pediatrics*. – 2003. – Vol. 142. – Suppl. 3. – P. 240-246.

133. Oxidative stress in perinatal asphyxia / A. Kumar [et al.] // *Pediatric Neurology*. – 2008. – Vol. 38. – Suppl. 3. – P. 181-185.

134. Oxygen and cell fate decisions / Q. Lin [et al.] // *Gene Regulation and Systems Biology*. – 2008. – Vol. 2. – P. 43-51.

135. Oxygen use in neonatal care: a two – edged sword / S. Perrone [et al.] // *Frontiers in Pediatrics*. – 2017. – Vol. 4. – Suppl. 143. – P. 1-7.

136. Oxygenation of the newborn: a molecular approach / O. Saugstad [et al.] // Neonatology. – 2012. – Vol. 101. – Suppl. 4. – P. 315-325.
137. Ozsurekci, Y. Oxidative Stress Related Diseases in Newborns / Y. Oxsurekci, K. Aykac // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2016. – Vol. 2016. – Suppl. 2. – P. 1-9.
138. Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation / A. Thille [et al.] // Intensive Care Medicine. – 2006. – Vol. 32. – P. 1515-1522.
139. Patient-ventilator asynchrony during noninvasive pressure support ventilation and Neurally Adjusted Ventilatory Assist in infants and children / L. Vignaux [et al.] // Pediatric Critical Care Medicine. – 2013. – Vol. 14. – Suppl. 8. – P. 357-364.
140. Patient-ventilator dyssynchrony: clinical significance and implications for practice / K. Mellott [et al.] // Critical Care Nurse. – 2009. – Vol. 29. – Suppl. 6. – P. 41-55.
141. Patient-ventilator interaction during pressure support ventilation and neurally adjusted ventilatory assist / J. Spahija [et al.] // Critical Care Medicine. – 2010. – Vol. 38. – P. 518-526.
142. Patient-ventilator synchrony in Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA) and Pressure Support Ventilation (PSV): a prospective observational study / H. Yonis [et al.] // BMC Anesthesiology. – 2015. – P. 115-117.
143. Perinatal asphyxia: kidney failure does not affect S100B urine concentration / F.M. Risso [et al.] // International Journal of Clinical Chemistry. – 2012. – Vol. 413. – Suppl. 1. – P. 150-153.
144. Physiologic response to varying levels of pressure support and neurally adjusted ventilatory assist in patients with acute respiratory failure / D. Colombo [et al.] // Intensive Care Medicine. – 2008. – Vol. 34. – P. 2010-2018.
145. Posterior cricoarytenoid and diaphragm activities during tidal breathing in neonates / P. Kosch [et al.] // Journal of Applied Physiology. – 1988. – Vol. 64. – P. 1968-1978.

146. Prolonged respiratory support of any type impacts outcomes of extremely low birth weight infants / H. Zhang [et al.] // *Pediatric Pulmonology*. – 2018. – Vol. 53. – Suppl. 10. – P. 1447-1455.

147. Prolonging in utero – like oxygenation after birth diminishes oxidative stress in the lung and brain of mice pups / J. Escobar [et al.] // *Redox Biology*. – 2013. – Vol. 1. – Suppl. 1. – P. 297-303.

148. Rahman, I. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD / I. Rahman, I.M. Adcock // *European Respiratory Journal*. – 2006. – Vol. 28. – Suppl. 1. – P.219-242.

149. Randomized crossover study of neurally adjusted ventilatory assist in preterm infants / J. Lee [et al.] // *Journal of Pediatrics*. – 2012. – Vol. 161. – Suppl. 5. – P. 808-813.

150. Rangarajan, V. Erythropoietin: emerging role of erythropoietin in neonatal neuroprotection / V. Rangarajan, S.E. Juulm // *Pediatr Neurology*. – 2014. – Vol. 51. – Suppl. 4. – P. 481-488.

151. Respiratory Care for the Ventilated Neonate / G. Rocha [et al.] // *Canadian Respiratory Journal*. – 2018. – Vol. 2018. Suppl. 7. – P. 29-41.

152. Respiratory pattern during neurally adjusted ventilatory assist in acute respiratory failure patients / N. Patroniti [et al.] // *Intensive Care Medicine*. – 2012 – Vol. 38. – P. 230-239.

153. Resuscitation with room air instead of 100% oxygen prevents oxidative stress in moderately asphyxiated term neonates / M. Vento [et al.] // *Pediatrics*. – 2001. – Vol. 107. – Suppl. 4. – P. 642-647.

154. Santschi, M. Acute lung injury in children: therapeutic practice and feasibility of international clinical trials / M. Santschi, P. Jouvett, F. Leclerc // *Pediatric Critical Care Medicine*. – 2010. – Vol. 11. – Suppl. 6. – P. 681-773.

155. Sarnat, H. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study / H. Sarnat, M. Sarnat // *Archives of Neurology*. – 1976. – Vol. 33. – Suppl. 10. – P. 696-705.

156. Schneider, H. Oxygenation of the placental – fetal unit in humans / Schneider H // *Respiratory Physiology and Neurobiology*. – 2011. – Vol. 178. – Suppl. 1. P. – 51-58.
157. Sehgal, A. Perinatal stroke: a case-based review / A. Sehgal // *European Journal of Pediatrics*. – 2012. – Vol. – 171. – Suppl. 2. – P. 225-234.
158. Semenza, G. Hypoxia – inducible factors in physiology and medicine // G. Semenza // *Cell*. – 2012. – Vol. 148. – Suppl. 3. – P. 399-408.
159. Sengupta, T. Developmental changes of TCA cycle enzymes in human fetal brain / T. Sengupta, C. Dutta, J. Dasgupta // *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics*. – 1998. – Vol. 25. – Suppl. 5. – P. 404-407.
160. Seyfi, S. New modalities for non-invasive positive pressure ventilation: A review article / S. Seyfi, P. Amri, S. Mouodi // *Caspian Journal International medicine*. – 2019. – Vol. 10. – Suppl. 1. – P. 1-6.
161. Shenoda, B. The role of  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  exchanger subtypes in neuronal ischemic injury / B. Shenoda // *Translational Stroke Research*. – 2015. – Vol. 6. – Suppl. 3. – P. 181-190.
162. Simon, M. The role of oxygen availability in embryonic development and stem cell function / M. Simon // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. – 2008. – Vol. 9. – Suppl. 4. – P. 285-296.
163. Sleep quality in mechanically ventilated patients: comparison between NAVA and PSV modes / S. Delisle [et al.] // *Ann Intensive Care*. – 2011. – Vol. 1 – P. 40-42.
164. Smythies, J. Hypothesis «Redox-regulation» ionotropic NMDA receptors / J. Smythies // *European Journal of Pharmacology*. – 1999. – Vol. 370. – P. 1-7.
165. Stamati, K. Evolution of oxygen utilization in multicellular organisms and implications for cell signaling in tissue engineering / K. Stamati, V. Mudera, V. Cheema // *Journal of Tissue Engineering*. – 2011. – Vol. 2. – Suppl. 1. – P. 1-12.

166. Stocks, J. Assay using brain homogenate for measuring the antioxidant activity of biological fluids / J. Stocks [et al.] // *Clinical Science and Molecular Medicine*. – 1974. – Vol. 47, № 3. – P. 215-222.
167. Sun, Y. Neonatal hypoxia/ischemia is associated with decreased inflammatory mediators after erythropoietin administration / Y. Sun, J.W. Calvert, J.H. Zhang // *Stroke*. – 2005. – Vol. 36. – Suppl. 8. – P. 1672-1678.
168. The developing oligodendrocyte: key cellular target in brain injury in the premature infant / J. Volpe [et al.] // *International Journal of Developmental Neuroscience*. – 2011. – Vol. 29. – Suppl. 4. – P. 423-440.
169. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates 1993-2012 / B. Stoll [et al.] // *JAMA*. – 2015. – Vol. 314. – Suppl. 10. – P. 1039-1051.
170. Trounce, J.Q. Intraventricular haemorrhage and periventricular leucomalacia: ultrasound and autopsy correlation / J.Q. Trounce, D. Fagan, M.I. Levene // *Archives Diseases of Childhood*. – 1983. – Vol. 61. – Suppl. 12. – P. 1203-1207.
171. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome / R. Brower [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2000. – Vol. 342. – Suppl. 2. – P. 1301-1308.
172. Volpe, J. *Neurology of the newborn* / J. Volpe. – Philadelphia: Saunders. – 2001. – 912 p.
173. World Health organization. *Classification of disease (ICD)*.