

**Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования**  
**Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский  
университет**  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

---

*На правах рукописи*

**Дальжинова Светлана Бадмаевна**

**ВЫБОР МЕТОДА НЕИНВАЗИВНОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ  
ПОДДЕРЖКИ ПРИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У  
НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ**

Специальность:

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
заслуженный деятель науки РФ,  
д.м.н., профессор  
Ю.С. Александрович

Санкт-Петербург

2021

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>ГЛАВА 1. НЕИНВАЗИВНАЯ РЕСПИРАТОРНАЯ ПОДДЕРЖКА В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У НОВОРОЖДЕННЫХ (обзор литературы)</b>	
1.1. Дефиниция респираторного дистресса у недоношенных Новорожденных.....	12
1.2. Профилактика бронхолегочной дисплазии.....	15
1.3. Респираторная поддержка в структуре комплексной интенсивной терапии дыхательной недостаточности.....	21
1.4. Неинвазивная респираторная поддержка и ее режимы.....	23
1.5. Неинвазивная вентиляция, как метод стабилизации состояния недоношенных новорожденных в родильном зале.....	33
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	
2.1. Характеристика исследуемых пациентов.....	36
2.2. Методы исследования.....	40
2.3. Принципы составления формализованной карты.....	42
2.4. Методы статистического анализа полученных данных.....	44
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ</b>	
3.1. Показатели клинико-лабораторного статуса у недоношенных новорожденных с дыхательной недостаточностью до и после применения неинвазивной респираторной поддержки в родильном зале.....	45
3.2. Исходы заболевания у недоношенных новорожденных при использовании назальной вентиляции с интермиттирующим положительным давлением, вентиляции с двухуровневым положительным давлением в дыхательных путях и неинвазивной высокочастотной осцилляторной вентиляции, как стартового метода респираторной поддержки.....	50
3.3. Влияние параметров различных режимов неинвазивной вентиляции на исходы заболевания у недоношенных новорожденных.....	54
3.4. Клиническая эффективность различных режимов неинвазивной	

респираторной поддержки в родильном зале у недоношенных новорожденных в зависимости от срока гестации.....	60
<b>ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....</b>	<b>73</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>78</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>81</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>83</b>
<b>ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....</b>	<b>84</b>
<b>СПИСОК ОБОЗНАЧЕНИЙ.....</b>	<b>85</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>87</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

У новорожденных с дыхательной недостаточностью, но с сохраненной спонтанной дыхательной активностью часто, в структуре комплексной интенсивной терапии, применяют неинвазивную респираторную поддержку (НРП). Она считается одним из самых простых методов интенсивной терапии дыхательной недостаточности, но при этом крайне эффективной. Этот метод респираторной поддержки создает и поддерживает постоянное положительное давление в дыхательных путях (CPAP), что в результате приводит к таким доказанным положительным эффектам, как предотвращение коллабирования альвеол, нормализация биомеханики дыхания и увеличение функциональной остаточной емкости легких [26, 43, 64, 93, 118]. Расширение дыхательных путей снижает сопротивление воздушному потоку снижая, таким образом, работу, затрачиваемую на дыхание. НРП помогает легким расправиться, тем самым улучшая соотношение вентилиция-перфузия и усиливая оксигенацию. Предотвращая повторное коллабирование альвеол и повторное их расправление, НРП предотвращает механическое повреждение, снижает утечку белка и помогает сохранить сурфактант.

Таким образом, неинвазивная вентиляция позволяет обеспечить адекватный газообмен, сводя к минимуму легочные и экстрапульмональные осложнения [30, 71, 97, 140], в то время как искусственная вентиляция легких (ИВЛ) может вызвать баротравму с формированием вентилятор-ассоциированного повреждения легких [5, 145, 161].

Исследование Zhang Н. показало, что поддержка положительным давлением более 60 дней независимо от режима инвазивной или неинвазивной вентиляции была фактором, существенно повышающим риск возникновения заболеваний нервной системы [149]. Снижение числа случаев интубации и использования режимов неинвазивной вентиляции у недоношенных детей

сводит к минимуму риск повреждения легких и оптимизирует исходы новорожденных. Было продемонстрировано, что создание постоянного положительного давления в дыхательных путях и его поддержание (NCPAP) при стабилизации состояния новорожденного в родильном зале, а также назальная вентиляция с перемежающимся положительным давлением (NIPPV) в отделении интенсивной терапии существенно уменьшают необходимость использования конвекциональной вентиляции у детей, рожденных с экстремально низкой массой тела без повышения риска осложнений [78]. Хотя этиология бронхолегочной дисплазии (БЛД) является многофакторной, повреждение легких, особенно во время инвазивной вентиляции, и возникающее в результате этого воспаление играют важную роль в патогенезе данного заболевания [40]. У таких детей БЛД ассоциируется с длительным нарушением легочной функции и неблагоприятными неврологическими исходами [42, 59, 173].

В результате БЛД является причиной множества отдаленных респираторных и неврологических последствий, которые не только являются причиной низкого качества жизни, но и существенно повышают риск летального исхода [71]. Церебральный паралич, двигательные расстройства, нарушение развития двигательных навыков, необходимых для обеспечения повседневной активной жизнедеятельности, а также зрительные и слуховые расстройства также являются негативными последствиями БЛД [145].

### **Степень разработанности темы исследования**

Хиенас В. и соавт. сравнив исходы у недоношенных новорожденных, получавших инвазивную искусственную вентиляцию легких или неинвазивную вентиляцию, а именно назальный CPAP в родильном зале, продемонстрировали высокую эффективность неинвазивной респираторной поддержки [30]. Анализ исследований, относящихся к использованию неинвазивной вентиляции при респираторном дистрессе у недоношенных новорождённых, не позволяет

однозначно определиться с выбором конкретного метода или режима неинвазивной вентиляции. С одной стороны, исследования, в которых анализировалась NIPPV и NCPAP демонстрировали положительные как ближайšie, так и отдаленные исходы интенсивной терапии дыхательной недостаточности по сравнению с механической вентиляцией [128]. С другой стороны, не было получено достоверной разницы в смертности или заболеваемости бронхолегочной дисплазией у новорожденных, находящихся на NCPAP или, получающих другие режимы неинвазивной вентиляции в более широкой исследуемой популяции [40, 145]. Неинвазивная высокочастотная осцилляторная вентиляция (NHFOV) у новорожденных детей снижает работу дыхания, уменьшает аэродинамическое сопротивление и, как следствие, нормализует биомеханику дыхания, стимулирует более полное раскрытие альвеол, повышает оксигенацию и элиминацию углекислого газа, что доказывает эффективность данной методики [7, 54, 97].

В настоящее время данные исследований крайне противоречивы и окончательно не установлено, какой из пяти, наиболее часто используемых в неонатальной практике режимов неинвазивной респираторной поддержки обладает максимальной клинической эффективностью при стабилизации состояния недоношенного новорожденного непосредственно в родильном зале. В связи с этим, интерес представляет поиск оптимальной методики и режима неинвазивной вентиляции и особенно ее безопасных параметров при лечении респираторного дистресса у различных групп недоношенных детей с первых минут жизни.

### **Цель исследования**

Повышение эффективности интенсивной терапии респираторного дистресса у недоношенных новорожденных путем создания алгоритма выбора стартового режима неинвазивной вентиляции в родильном зале.

## **Задачи исследования**

1. Оценить влияние различных режимов неинвазивной респираторной поддержки в родильном зале на клинико-лабораторный статус недоношенных новорожденных с респираторным дистрессом.
2. Провести сравнительный анализ исходов заболеваний у недоношенных новорожденных при использовании неинвазивной вентиляции с перемежающимся положительным давлением, с двухуровневым положительным давлением в дыхательных путях и высокочастотной осцилляторной вентиляции во время стабилизации состояния новорожденного в родильном зале.
3. Оценить влияние параметров неинвазивной респираторной поддержки во время стабилизации состояния в родильном зале у недоношенных новорожденных на исходы заболевания.
4. Изучить влияние гестационного возраста на клиническую эффективность различных режимов неинвазивной вентиляции у недоношенных новорожденных в родильном зале.
5. Создать алгоритм инициации неинвазивной вентиляции недоношенных новорожденных в родильном зале.

## **Научная новизна**

Впервые оценено влияние различных режимов неинвазивной вентиляции легких (NIPPV, BIPAP, NHFOV) как методов стартовой респираторной поддержки у недоношенных новорожденных на исходы заболевания. Продемонстрировано, что применение неинвазивной высокочастотной вентиляции оправдано у недоношенных новорожденных с низкой и ОНМТ с тяжелой дыхательной недостаточностью. Установлено, что основным параметром неинвазивной респираторной поддержки, независимо от используемого режима, является среднее давление в дыхательных путях.

Доказано, что применение неинвазивной ИВЛ, как стартового метода респираторной поддержки в родильном зале, способствует уменьшению частоты развития бронхолегочной дисплазии на 8%. Впервые продемонстрирована, что применение неинвазивной ИВЛ с перемежающимся положительным давлением, как стартового метода респираторной поддержки у детей со сроком гестации 26<sup>о</sup>-29<sup>б</sup> недель, способствует снижению риска развития бронхолегочной дисплазии, ретинопатии недоношенных, бронхолегочной дисплазии и уменьшает длительность лечения в стационаре.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Расширена доказательная база, позволяющая эффективно и безопасно использовать неинвазивную вентиляцию у недоношенных новорожденных, как стартовый метод респираторной поддержки в родильном зале.

Выявлены оптимальные режимы неинвазивной вентиляции, которые оказывают минимальное повреждающее влияние на легкие недоношенных новорожденных и позволяют существенно улучшить исходы заболевания. Продemonстрировано, что исходы заболевания зависят от величины среднего давления в дыхательных путях, которое является наиболее агрессивным параметром респираторной поддержки. Разработан алгоритм применения НРП в родильном зале и стартового подбора параметров в зависимости от гестационного возраста.

### **Внедрение работы в практику**

В практическую деятельность отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканский перинатальный центр» Минздрава республики Бурятия внедрены рекомендации, основанные на результатах исследования. Результаты исследования применяются в учебном процессе



кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

## **ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ**

1. Неинвазивная искусственная вентиляция легких, начатая в родильном зале обладает выраженной клинической эффективностью и показана всем недоношенным новорожденным с клиническими признаками дыхательной недостаточности и высоким риском формирования бронхолегочной дисплазии.

2. Среднее давление в дыхательных путях независимо от используемого метода неинвазивной респираторной поддержки является основным параметром, высокие значения которого напрямую коррелируют с длительностью вентиляции и количеством неблагоприятных исходов.

3. Применение режима неинвазивной высокочастотной осцилляторной вентиляции в родильном зале у детей со сроком гестации 30<sup>0</sup>-32<sup>6</sup> недели приводит к уменьшению развития бронхолегочной дисплазии и внутрижелудочкового кровоизлияния.

4. У новорожденных со сроком гестации 26<sup>0</sup>-29<sup>6</sup> недель применение назальной вентиляции с интермиттирующим положительным давлением способствует снижению частоты развития ретинопатии недоношенных, бронхолегочной дисплазии и уменьшению длительности лечения в стационаре.

5. Использование алгоритма выбора метода неинвазивной респираторной поддержки у недоношенных новорожденных, основанного на оценке гестационного возраста новорожденного и выраженности дыхательной недостаточности, определяемой по шкале Сильвермана, позволяет стабилизировать состояние ребенка в родильном зале и существенно улучшить исходы заболевания.

### **Личное участие автора в выполнении исследования**

Автор проводила диссертационное исследование в полном объеме самостоятельно, включая подготовку дизайна, формализованной карты, формирование Excel-таблиц.

Автор лично сформулировала цели, задачи и основные направления исследования. В дальнейшем собрала и проанализировала весь исходный клинический материал, провела статистическую обработку материала с последующим анализом и обобщением полученных результатов. Также автор принимала участие в комплексе интенсивной терапии, организации и проведении клинических, инструментальных и лабораторных исследований пациентов.

В результате материалы исследования были внедрены в клиническую практику и представлены в публикациях по теме диссертации.

### **Степень достоверности и апробация работы**

Степень достоверности результатов настоящего исследования определяется репрезентативностью выборки, достаточным количеством включенных в исследование наблюдений, подбором адекватных методов исследования, использованием современных методик статистического анализа данных.

Результаты диссертационного исследования доложены на всероссийской научно-практической конференции «Практические аспекты оказания медицинской помощи новорожденным детям в Забайкальском крае» (Чита 2019), межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы охраны материнства и детства» (Улан-Удэ 2019), Северо-Западном форуме детских анестезиологов-реаниматологов ежегодной научно-практической конференции «Турнеровские чтения. анестезиология и интенсивная терапия детского возраста» (Санкт-Петербург,

2021), опубликованы в 4 печатных работах, в том числе 2 в журналах рекомендованных ВАК РФ, а 1 из этих работ в журнале, состоящем в перечне Scopus.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 108 страницах компьютерного набора и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, и списка литературы, включающего 181 библиографический источник, из них 36 отечественных и 145 иностранных. Диссертация иллюстрирована 2 рисунками и 20 таблицами.

Автор выражает искреннюю благодарность заместителю главного врача по педиатрической помощи д.м.н. Миткинову Олегу Эдуардовичу, заведующему отделением Батомункуеву Баиру Доржиевичу и коллективу отделения реанимации и интенсивной терапии ГАУЗ «Республиканский перинатальный центр МЗ РБ» за помощь и поддержку во время проведения исследования.

## ГЛАВА 1

# НЕИНВАЗИВНАЯ РЕСПИРАТОРНАЯ ПОДДЕРЖКА В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ (Обзор литературы)

### 1.1. Дефиниция респираторного дистресса у недоношенных новорожденных

Основные симптомы респираторного дистресса – одышка, сопровождающаяся кивательными движениями головы в такт дыханию, втяжение уступчивых мест шеи и грудной клетки, раздувание крыльев носа, возрастание усилий дыхательных мышц при дыхании, удлинение выдоха, стонущее или кряхтящее дыхание [1, 15, 18].

Респираторный дистресс – это, по сути, компенсаторная реакция, которая поддерживает газообмен на достаточном уровне за счёт повышения глубины и/или частоты дыхания. Далее проявляются клинические признаки дыхательной недостаточности, как только ребёнок устал или эффективность функции дыхания снижается [2, 4, 11].

Дыхательная недостаточность является патологическим состоянием, при котором функция внешнего дыхания нарушена, и в результате не обеспечивается нормальный газовый состав крови, либо обеспечивается только повышенной работой дыхания [6, 37, 24].

Основными причинами респираторного дистресса у новорожденных являются [89, 104, 112]:

- Транзиторное тахипноэ новорожденных – 43%
- Инфекции – 17%
- Синдром аспирации мекония – 11%

- Респираторный дистресс-синдром новорожденных – 9%
- Перинатальная асфиксия – 3%

Дыхательная недостаточность является основным фактором в структуре причин смертности и критических состояний в раннем неонатальном периоде [13, 21, 156]. Проценко Е.А. с соавт. сообщает о том, что в структуре ранней неонатальной смертности доля респираторного дистресса достигает 51% [29].

За последние 40 лет использование более усовершенствованных аппаратов вентиляции, антенатальной терапии кортикостероидами и введение экзогенного сурфактанта привели к снижению смертности и заболеваемости, связанной с неонатальной патологией легких [28, 79, 144].

Meyers M. et al. установили, что показатели выживаемости у недоношенных новорожденных с весом от 500 до 1200 г увеличивается с 47% до 56% благодаря внедрению в неонатальную практику высокочастотной осцилляторной вентиляции легких [114].

Смертность новорожденных с очень низким и экстремально низким гестационным возрастом существенно снизилась благодаря использованию современных режимов неинвазивной вентиляции, использованию заместительной терапии сурфактантом и антенатальной профилактики РДСН путем назначения антенатальных глюкокортикостероидов [17, 25, 32, 82, 91, 107, 129, 130]. Но в последние годы, так называемый «New RDS» стал значимой проблемой, характерной для данной категории новорожденных [99, 169].

Шкала Сильвермана-Андерсена используется для оценки степени тяжести респираторного дистресса у недоношенных новорожденных в практике неонатальной реанимации [163]. Применительно этой шкале, легкое течение респираторного дистресса оценивается менее 5 баллов, средняя степень тяжести оценивается в 5 баллов, тяжелое течение – в 6-9 баллов, крайне-тяжелое – в 10 баллов. В тоже время, применение данной шкалы далеко не всегда дает возможность адекватно расценить тяжесть состояния недоношенного ребенка и принять рациональное решение о его потребности в респираторной поддержке.

Частота РДС у новорожденных возрастает с уменьшением гестационного возраста. Также на его частоту сильно влияет наличие пренатальной профилактики стероидными гормонами при угрозе преждевременных родов. Так, использование стероидной профилактики у беременных до 34 недели гестации, снижает частоту развития РДС у новорожденных почти в два раза [9, 90, 180].

Для РДС характерны такие состояния как незрелость легких и недостаточная выработка сурфактанта [65, 80, 20, 111]. Такие легкие не могут сразу после рождения нормально расправиться и поддерживать остаточный объем, и существует высокий риск развития в них ателектазов [56, 83, 146]. На потерю объема легких также влияют и иные факторы, в т.ч. мышечная гипотония, податливость стенки грудной клетки и медленное освобождение легких от жидкости, присутствующей в период внутриутробной жизни. Повторные циклы, когда вслед за расправлением легких следует ателектаз при выдохе, приводят к напряжению сдвига, повреждающему альвеолярный эпителий, и утечке из легочных капилляров богатой белком жидкости, что вызывает ингибирование присутствующего эндогенного сурфактанта [9]. Повреждение легких усугубляется ИВЛ и высокими концентрациями кислорода.

Ведущая причина РДС новорожденных – дефицит сурфактанта. Важность белков сурфактанта для нормального функционирования легких подтверждается тем, что при его врожденном дефиците в результате мутаций в генах SFTPB или SFTBC у новорожденных развиваются крайне тяжелые дыхательные нарушения [75, 109]. Главной функцией сурфактанта является поддержание альвеолярной стабильности при дыхании, что препятствует спадению альвеол на выдохе [14, 108].

Биохимическое созревание легких индуцируется антенатальным введением кортикостероидов и воспалительным процессом (например, при хориоамнионите), но не определяется структурным созреванием. И напротив, структурное созревание (альвеоляризация и васкуляризация ацинусов)

замедляется при применении глюкокортикостероидов, воспалении, недостатке питательных веществ, проведении ИВЛ.

В основе патогенеза лежит два главных процесса – возрастает проницаемость альвеолярно-капиллярного барьера и происходит замедление всасывания фетальной жидкости, которая находится в легких. Уменьшенное количество эпителиальных транспортных каналов у недоношенных новорожденных способствует замедлению всасывания фетальной легочной жидкости. Фетальная жидкость в отсутствии сурфактанта является фактором, способствующим блокированию терминальных отделов дыхательной системы.

В тяжелых случаях заболевания активируются коагуляционные процессы, что приводит к агрегации фибрина и некротических клеток, возникающих из пневмоцитов II типа ("гиалиновых мембран") вдоль поверхности альвеолярных протоков и дыхательных бронхиол, частично лишенных своей нормальной клеточной оболочки [14, 131].

Данная стадийность патогенеза РДС нашла свое отражение в терминах, используемых в нашей стране, для характеристики заболевания: стадии рассеянных ателектазов, отечно-геморрагического синдрома и болезни гиалиновых мембран.

## **1.2. Профилактика бронхолегочной дисплазии**

Современный этап развития неонатологии стал временем осуществления дородовой терапии стероидами, послеродовой терапии сурфактантом и внедрения новых методов респираторной поддержки и парентерального питания [22, 164]. В связи с этим стало возможным оказание реанимационной помощи и проведение интенсивной терапии еще менее зрелым детям с более меньшей массой тела и при этом существенно увеличилась их выживаемость [55, 168]. Вместе с тем, повышение выживаемости детей с высокой степенью недоношенности сопряжено с большим риском развития хронического повреждения легких, известного как БЛД [10]. БЛД по-прежнему остается

одним из наиболее распространенных долгосрочных осложнений у недоношенных детей, нуждающихся в длительной искусственной вентиляции легких [23, 57]. Заболеваемость БЛД колеблется от 15 до 50% детей, масса тела которых при рождении не превышает 1500 г [49]. Четыре десятилетия прошло с тех пор, как Northway в 1967 г. впервые описал БЛД. За это время клиническая картина, патогенез и эпидемиология заболевания изменились. Но новые исследования позволили более глубоко осмыслить эти процессы и обеспечили новые возможности для профилактики БЛД.

С введением в 1960 г. ИВЛ для интенсивной терапии новорожденных естественный ход течения тяжелого РДС у недоношенного ребенка изменился. В то время ИВЛ приводила к улучшению показателей выживаемости недоношенных детей, которые прежде умерли бы, однако у многих выживших детей возникали осложнения заболевания в виде хронического повреждения легких. Northway и соавт. описали этот хронический легочный процесс в группе выживших недоношенных детей, имевших при рождении массу тела более 1500 г. Этот хронический легочный процесс приписывали многочисленным повреждениям незрелых легких, он характеризовался прогрессированием клинических и рентгенологических признаков и имел четыре стадии. Кульминацией легочного процесса являлась тяжелая дыхательная недостаточность с гипоксемией и гиперкапнией, зачастую с формированием легочного сердца. На рентгенограммах органов грудной клетки обнаруживались участки повышенной плотности вследствие фиброза легочной ткани и большие зоны эмфиземы легких на фоне участков ателектазов. Northway и соавт. в 1967 г. назвали этот хронический процесс в легких «бронхолегочная дисплазия».

Сегодня тяжелые классические проявления БЛД, описанные Northway, наблюдаются редко. Вместо этого клиническая картина чаще представляет собой значительно более мягкую форму заболевания легких, возникающего у детей гораздо раньше с гораздо меньшей степенью зрелости, чем у детей, упомянутых в описании Northway. Всем современным недоношенным



новорожденным, страдающим хроническим заболеванием легких, ИВЛ понадобилась в раннем возрасте. Одним из самых заметных отличительных признаков является экстремально низкая масса тела этих детей (400-1000 г). Кроме того, в настоящее время первоначально наблюдается лишь легкая или умеренная дыхательная недостаточность у многих из этих детей, которым в большинстве своем проводили антенатальную стероидную терапию и постнатальное введение сурфактанта. Им, возможно, будет достаточно искусственной вентиляции легких с низкой концентрацией кислорода и низким давлением на вдохе для лечения легкой формы РДС, апноэ, пневмонии или недостаточных дыхательных движений. В отличие от детей с БЛД описанных Northway, которым требовалась длительная ИВЛ с высокой концентрацией кислорода, у современных детей зачастую снижение концентрации кислорода до его содержания в атмосферном воздухе происходит в течение одного или нескольких дней после рождения. Фактически они в это время переживают «светлый промежуток» остаются на ИВЛ, хотя их потребность в дополнительном кислороде минимальна [48]. И только через несколько дней или недель у этих новорожденных начинается повышение потребности в кислороде, параметров ИВЛ и признак продолжающейся дыхательной недостаточности. Ухудшение состояния часто бывает связано с функционированием гемодинамически значимого открытого артериального протока (ОАП) и/или бактериальной инфекцией. К этому времени у этих детей легочный процесс переходит в хроническую стадию. Рентгенологические признаки современной БЛД существенно отличаются от рентгенологической картины, описанной Northway. Вместо значительных повреждений легких в результате фиброза и эмфиземы рентгенологические находки могут варьировать от диффузного затемнения до зон гиперинфляции, неоднородности ткани легкого и уплотнений (нежных или грубых), простирающихся до периферических зон легких.

Вследствие повреждения легочной ткани такие дети на протяжении длительного времени нуждаются в конвекционной вентиляции легких и

дополнительной дотации кислорода [85]. Положительная динамика их состояния происходит в замедленном темпе со стабильным улучшением и функции легких, и рентгенологических признаков заболеваний на рентгенограммах органов грудной клетки, постепенным «отлучением» от ИВЛ, а затем от применения дополнительного кислорода. Тем не менее, после экстубации у этих детей могут сохраняться тахипноэ и ретракция грудной клетки, а также существует вероятность появления долевых или мигрирующих сегментарных ателектазов легких вследствие повреждения дыхательных путей и увеличения секреции, что приводит к обструкции. В эру антенатально назначаемых стероидов и постнатально – сурфактанта у большинства детей с БЛД, имеющих сравнительно мягкую форму, к моменту выписки разрешается большинство признаков и симптомов.

Однако у небольшого числа детей с БЛД процесс протекает тяжелее (по данным University of Miami/Jackson Memorial Medical Center, <25%). Клиническая картина заболевания легких у них может включать прогрессирующую дыхательную недостаточность и даже смерть в результате легочной гипертензии, тяжелого повреждения легких и формирования легочного сердца с признаками правожелудочковой сердечной недостаточности, включающими кардиомегалию, гепатомегалию и задержку жидкости. В дополнение к существенному повреждению легочной паренхимы у этих детей также может развиваться бронхомаляция с последующей обструкцией дыхательных путей, особенно во время приступов возбуждения или при увеличении внутригрудного давления. У детей могут возникать эпизоды тяжелого цианоза, сопровождающегося свистящим дыханием. Дети, страдающие тяжелой формой БЛД, подвержены риску острой легочной инфекции (бактериальной или вирусной), которая способна осложнить течение заболевания, увеличить степень повреждения легких и даже стать причиной смерти [9].

Патогенез БЛД зависит от множества факторов. Характерные патогенетические факторы БЛД были описаны Northway: (1) респираторный

дистресс или дыхательная недостаточность; (2) недоношенность; (3) оксигенотерапия; (4) ИВЛ с постоянным положительным давлением. Эти четыре патогенетических фактора и сегодня продолжают играть весьма важную роль в развитии БЛД.

Поскольку патогенез БЛД является сложным и многофакторным, не существует и, вероятно, никогда не будет существовать универсального и эффективного единого способа лечения, который полностью предупредит повреждение легких БЛД. Успешная профилактика БЛД должна быть направлена именно на те факторы риска ее развития, на которые можно эффективно воздействовать.

Поскольку недоношенность является главным фактором риска развития БЛД, первая стратегия профилактики БЛД фактически начинается еще до рождения. Для исключения преждевременных родов и переноса слишком раннего родоразрешения на несколько недель или хотя бы на несколько дней проводят терапию инфекций мочевыводящих путей, бактериального вагиноза, накладывают серкляж, что потенциально может уменьшить тяжесть РДС и развитие БЛД [148]. В недавнем мета-анализе была продемонстрирована эффективность еженедельных инъекций  $\alpha$ -гидроксипрогестерона в целях предотвращения преждевременных родов у женщин из группы риска [143]. Было четко показано, что антенатальное применение глюкокортикостероидных гормонов уменьшало риск и тяжесть РДС, хотя влияние гормонотерапии на частоту БЛД было менее ясным.

Еще одним вмешательством в перинатальном периоде, которое потенциально могло бы оказать воздействие на развитие БЛД, является предотвращение оксидантного стресса в период непосредственно перед родами и во время родов. При наличии внутриутробного воспаления, возникающего, как правило, вследствие хориоамнионита, ребенок подвергается воздействию оксидантного стресса, обусловленного активацией фагоцитов, провоспалительных цитокинов и накоплением в легких активированных нейтрофилов [76]. Возможными способами уменьшения оксидантного стресса в

период непосредственно перед родами могут быть назначение беременной антибиотиков, досрочное родоразрешение с целью избежать непрерывного воспалительного воздействия, а также использование при реанимации новорожденного в родильном зале воздуха вместо 100% кислорода.

На добавление к стандартной терапии недоношенных детей, родившихся с незрелыми легкими, экзогенного сурфактанта были большие надежды, однако его влияние на снижение частоты БЛД оказалось неубедительным. Сурфактант, который явно снижает уровень младенческой смертности, не снизил столь же убедительно частоту развития БЛД. В нескольких крупномасштабных контролируемых клинических исследованиях не было выявлено значительного снижения заболеваемости БЛД при использовании сурфактанта. В некоторой степени сурфактант улучшал выживаемость детей, пребывающих в крайне тяжелом состоянии, которые бы умерли без применения сурфактанта, но парадоксально увеличивал число выживших детей, у которых продолжалось развитие БЛД. Однако, когда в качестве конечного исхода в исследовании была принята суммарная частота летальных случаев и случаев БЛД, дети, получившие сурфактант, имели значительное преимущество. Важно отметить, что новорожденные с очень высокой степенью недоношенности, но с минимальными патологическими изменениями в легких, не получающие после рождения сурфактант, но находящиеся на длительной ИВЛ из-за плохих дыхательных движений или апноэ, все же относятся к группе риска развития БЛД.

Поскольку недоношенный ребенок рождается с незрелыми легкими, для поддержания жизненных функций ему, как правило, необходим тот или иной вариант ИВЛ с дополнительной подачей кислорода. Целью обеспечения респираторной поддержки недоношенному ребенку с риском развития БЛД является спасение его жизни, при этом стараются избежать высокого давления в дыхательных путях, большого дыхательного объема и высокой  $FiO_2$ , которые, как известно, оказывают на легкие повреждающее воздействие. Одним из последних подходов к этому вопросу было раннее, осуществляемое уже в

родильном зале, применение НСРАР. Фактически Wung С.Н. и соавт. использовали НСРАР как основную вентиляционную стратегию [174]. В их сообщении говорится о низкой по сравнению с сопоставимыми неонатальными центрами частоте развития БЛД, хотя этот факт как следствие более частого использования СРАР или его раннего начала должен еще быть подтвержден крупномасштабными РКИ.

Другим подходом к оказанию вентиляционной поддержки недоношенным детям, подверженным риску развития БЛД, является «щадящая вентиляция», в частности избегание высокого давления в дыхательных путях, длительной ИВЛ с положительным давлением и допущение более высоких значений парциального давления углекислого газа в артериальной крови ( $\text{PaCO}_2$ ) (пермиссивной гиперкапнии). Эффективность этих потенциально защитных вмешательств опять-таки не была подтверждена результатами клинических исследований. Несмотря на то, что высокочастотная вентиляция легких потенциально способна ограничить волюмотравму, неопровержимых доказательств ее защитного действия в плане профилактики или снижения частоты возникновения БЛД у недоношенных детей получено не было [144]. Кроме того, исследования могут выявить роль перемежающейся назальной вентиляции с положительным давлением либо в качестве первичного метода лечения, либо при использовании после экстубации для защиты легких от повреждения [106].

### **1.3. Респираторная поддержка в структуре комплексной интенсивной терапии дыхательной недостаточности**

Своевременно начатая респираторная поддержка с адекватно подобранными параметрами определяет исход заболевания [16, 162]. Именно респираторная поддержка является основным терапевтическим направлением в комплексе мер, направленных на купирование симптомов респираторного дистресса [73].

Традиционно оксигенотерапию и конвекционную вентиляцию легких широко использовали при лечении респираторного дистресса новорожденных, однако в последние годы существенно изменились подходы к респираторной поддержке. В настоящее время преимущественно используются неинвазивные методики респираторной поддержки, так как основной целью вентиляции стало повышение функциональной остаточной емкости посредством сохранения постоянного положительного давления в дыхательных путях, а не удержание достаточно высоких показателей сатурации крови кислородом [12, 100].

В своем исследовании Tang S. et al., продемонстрировали снижение количества случаев интубации трахеи, значительное увеличение частоты успешных экстубаций и благоприятное влияние на исход заболевания в целом, о чем свидетельствует снижение частоты случаев развития бронхолегочной дисплазии, благодаря применению неинвазивной вентиляции в режиме NIPPV [127]. Однако данные, полученные в 27 отделениях интенсивной терапии трех странах, в которых приняли участие более 2000 недоношенных детей, демонстрируют, что недоношенные новорожденные от 26 до 34 недель гестационного возраста часто требуют интубации трахеи, несмотря на высокий уровень пренатальной профилактики стероидами и частое применение раннего CPAP [151].

Интересные данные получили Ricotti A. et al., которые в своей работе сравнивали эффективность использования неинвазивной вентиляции легких с поддержкой давления на двух уровнях (BIPAP) и неинвазивной синхронизированной перемежающейся вентиляции под постоянным положительным давлением (NSIPPV) [142]. В результате авторы сделали вывод, что существенных отличий между используемыми методиками нет, но при этом эти режимы неинвазивной респираторной поддержки могут применяться в качестве альтернативы традиционной механической вентиляции являются достаточно эффективными.

Протективные стратегии искусственной вентиляции легких с минимальными значениями фракции кислорода во вдыхаемой газовой смеси

( $\text{FiO}_2$ ), пикового давления на вдохе (PIP) и положительного давления в конце выдоха (PEEP) необходимо применять с целью снижения травматизации легких [66].

Как волюмотравма, так и ателектотравма лежат в основе патогенеза развития бронхолегочной дисплазии, чтобы их предупредить, необходимо регулярно отслеживать объема вдоха и выдоха традиционной вентиляции (31, 33].

Использование высокочастотной осцилляторной вентиляции легких показано при нарастании признаков гипоксемической дыхательной недостаточности, так как она позволяет значительно повысить оксигенацию артериальной крови [58].

Неинвазивная высокочастотная осцилляторная вентиляция легких стала доступной и является одной из перспективных стратегий респираторной поддержки при прогрессировании признаков дыхательной недостаточности и гипоксемии [135].

#### **1.4. Неинвазивная респираторная поддержка и ее режимы**

При респираторном дистрессе, когда есть возможность обойтись без интубации трахеи и перевода ребенка на искусственную вентиляцию легких и предотвратить развития побочных эффектов, неинвазивная вентиляция легких может стать альтернативным вариантом респираторной поддержки [7, 154, 171].

В исследовании Mayordomo-Colunga J. и соавт. представлены данные, указывающие на устойчивый рост частоты использования неинвазивной вентиляции в отделениях детской реанимации стран Европы по результатам анкетирования врачей из 23 стран 101 соответствующего отделения [139]. У всех детей отделений реанимации и интенсивной терапии широко применяли неинвазивную вентиляцию, при этом в 99,1% случаев – как метод стартовой респираторной поддержки. Кроме того, практически в 100% случаев

неинвазивную вентиляцию использовали после экстубации трахеи, и в 77,5% случаев она была элементом паллиативной помощи.

Неинвазивная респираторная поддержка позволяет обеспечить адекватный газообмен, сводя к минимуму легочные и экстрапульмональные осложнения [44, 81, 102, 140]. В результате длительного использования традиционной искусственной вентиляции легких наиболее часто развиваются следующие осложнения: ателекто-, волюмо-, баро- и биотравма, которые по отдельности или в совокупности способствуют возникновению вентилятор-ассоциированного повреждения легких. Механизмы его развития включают повреждение, вызванное чрезмерным растяжением легочной ткани из-за больших объемов газа (волюмотравма), воздействием высокого давления в дыхательных путях (баротравма), при повторном коллапсе и повторном расширении альвеол (ателектотравма) и высвобождением медиаторов воспаления из поврежденного альвеолярного эпителия (биотравма) [71]. Травма незрелого легкого может нарушить нормальное постнатальное развитие легких, потенциально приводя к развитию БЛД, и может оказывать неблагоприятное воздействие на другие органы, в том числе и на головной мозг, приводя к неблагоприятным исходам неврологического развития [5].

Основными режимами, которые наиболее часто используются в интенсивной терапии новорожденных, являются: создание и поддержание постоянного положительного давления в дыхательных путях (nasal continuous positive airway pressure – NCPAP), вспомогательная неинвазивная вентиляция легких с поддержкой самостоятельного дыхания на двух уровнях (bilevel positive airway pressure – BIPAP), назальная вентиляция с интермиттирующим положительным давлением (nasal intermittent positive pressure ventilation – NIPPV) и неинвазивная высокочастотная осцилляторная вентиляция (nasal high frequency oscillatory ventilation – NHFOV).

*Поддержание постоянного положительного давления в дыхательных путях (NCPAP).*

NCPAP – это наиболее широко используемый режим неинвазивной



вентиляции в отделениях интенсивной терапии новорожденных [27, 47, 61]. При использовании этой методики создается положительное давление в дыхательных путях, которое поддерживается на вдохе и на выдохе [74, 84, 147].

Основными физиологическими и терапевтическими эффектами СРАР являются [36]:

- предотвращение раннего экспираторного закрытия ДП;
- уменьшение сопротивления ДП;
- перемещение воды из альвеол;
- повышение комплайенса легких;
- устранение ателектазов;
- нормализация вентиляционно-перфузионных отношений;
- увеличение ФОЕ легких;
- улучшение оксигенации;
- уменьшение частоты дыхания;
- снижение работы дыхания.

При использовании НСРАР в газообмен вовлекаются коллабированные альвеолы, увеличивается объем и ФОЕ легких, обеспечивается улучшение проходимости ДП, предотвращается их коллабирование, за счет чего уменьшается работа дыхательной мускулатуры, улучшается газообмен и снижается риск развития синдрома «воздушных ловушек», который известен и детально описан как феномен *pendelluft* [19, 63]. Данный метод неинвазивной респираторной поддержки наиболее эффективен при гипоксемической дыхательной недостаточности.

В 1971 г. Gregory G.A. сообщил об успешном применении НСРАР у 20 новорожденных с весом при рождении от 930 до 3800 г с тяжелым респираторным дистресс-синдромом, что в итоге привело к повышению оксигенации и 16 детей выжили [172].

В исследовании, которые проводились в 8 клиниках третьего уровня,

Avery M.E. et al. сообщили о существенном снижении заболеваемости бронхолегочной дисплазии в одном центре, где преимущественно использовали неинвазивную респираторную поддержку в режиме НСПАР, но значимой разницы в смертности не было [95]. Большинство других центров продолжали отдавать предпочтение традиционной вентиляции легких в качестве предпочтительного метода лечения РДСН, несмотря на успех использования СПАР в одном центре.

В начале 90-х гг. было достигнуто значительное уменьшение частоты случаев синдрома утечки воздуха и снижение неонатальной смертности. Широкое использование заместительной терапии сурфактантом в комбинации с совершенствованием аппаратов ИВЛ для новорожденных надолго определило ключевую роль традиционной искусственной вентиляции для респираторной поддержки недоношенных новорожденных с РДСН. Но показатели БЛД не изменились, несмотря на широкое применение сурфактанта, что и стало причиной возрождения методов НИВЛ.

Одно из достоинств первоначального назального СПАР заключается в снижении концентрации воспалительных цитокинов в плазме крови, что дает возможность расценивать его как наиболее щадящий метод терапии респираторного дистресс-синдрома у недоношенных детей [116].

Вместе с тем, метод НСПАР не лишен недостатков и противопоказаний, несмотря на кажущуюся простоту и неоспоримые положительные аспекты. Данная методика далеко не всегда является эффективной у детей с тяжелым респираторным дистресс-синдромом, потому что иногда требует использования конвекционной, а иногда даже высокочастотной осцилляторной вентиляции.

*Вспомогательная неинвазивная вентиляция легких с поддержкой самостоятельного дыхания на двух уровнях (BIPAP)*

Современные дыхательные аппараты дают возможность проводить неинвазивную вентиляцию с помощью технологии, известной как «BIPAP». BIPAP – это неинвазивный метод вентиляции с контролем по давлению на двух значениях положительного давления в конце выдоха с регулярным

переключением с одного уровня давления на другой через определенные временные промежутки [74]. Этот режим создает более высокое давление во время вдоха и низкое давления во время выдоха, в то время как в любой момент дыхательного цикла ребенок осуществляет спонтанное дыхание [5, 141]. Дельта давлений в этом режиме низкая и составляет около 3-6 см вод. ст. [71].

### *BIPAP versus NCPAP*

Сравнивая BIPAP и NCPAP, Suresh V. et al. провели многоцентровое исследование новорожденных с гестационного возрастом менее 30 недель [53]. Авторы не нашли статистически значимых различий в сроках экстубации между 2 группами исследуемых через 48 часов. Кроме того, не было разницы и во вторичных результатах, таких как повышенная потребность в кислороде в 28-дневном возрасте, экстубация через 7 дней и в 36 недель постконцептуального возраста. Существуют также значительные различия в продолжительности госпитализации, но других серьезных побочных эффектов, связанных с результатами, не было. Подобно Riccoti A. et al. в своем двухцентровом исследовании не нашли никакой разницы между двумя стратегиями N-SIPPV и BIPAP в первичных и вторичных исходах, как стартового метода лечения РДС [142]. Также в большом многоцентровом РКИ сравнивали исходы у новорожденных при применении двухуровневый CPAP и NIPPV и не выявили существенной разницы в развитии БЛД и смертности [71, 115].

Напротив, Lista G. Et al. в исследовании 40 недоношенных новорожденных, сравнивая BIPAP с NCPAP, показали значительное снижение продолжительности зависимости от кислорода, длительности респираторной поддержки в группе, получавшей BIPAP [119]. В своем исследовании Zhou B. et al. продемонстрировали, что у новорожденных на назальном DuoPAP по сравнению NCPAP улучшились показатели  $PaCO_2$ ,  $PaO_2$  и оксигенация [176].

Применение NCPAP и BIPAP после экстубации продемонстрировали в исследовании O'Brien K. et al. 136 недоношенных новорожденных с весом менее 1250 г [94]. Случаи развития ретинопатии недоношенных были статистически значимо выше в группе BIPAP.

### *Назальная вентиляция с интермиттирующим положительным давлением (NIPPV)*

NIPPV (англ. Nasal intermittent positive pressure ventilation) – это метод назальной неинвазивной респираторной поддержки, контролируемый по давлению с временным циклом, в котором пиковое давление на вдохе достигается с заданной скоростью, но при этом также поддерживается положительное давление в конце выдоха [63, 126]. Использование данного метода вентиляции способствует стабилизации функциональной остаточной емкости легких, которая происходит за счет вовлечения коллабированных альвеол в газообмен, что, в конечном счете, сопровождается снижением объема мертвого пространства [5]. Следовательно, этот режим имеет большую способность уменьшать эпизоды апноэ и устранять брадикардию у недоношенных детей по сравнению с NCPAP [98]. Предполагаемые механизмы NIPPV: доставка давления к нижним дыхательным путям, микровибрация альвеол и усиление рефлекса вдоха (парадоксальный рефлекс Хеда) [145]. Режим NIPPV обеспечивает более высокое (16-25 см H<sub>2</sub>O) пиковое давление на вдохе, но более короткое время вдоха (0,3-0,5 с). Несмотря на широкое распространение NIPPV во всем мире, типы используемых аппаратов и интерфейс в разных странах различаются [170].

С помощью датчика потока или датчика, реагирующего на активность диафрагмы пациента, пневматической и абдоминальной капсулы NIPPV может быть синхронизирован со спонтанным вдохом пациента (SNIPPV) [87, 157]. NAVA — это метод синхронизации известен как нейрорегулируемая вентиляционная поддержка и используется он как в неинвазивной, так и в инвазивной вентиляции [8, 117, 132]. В разных исследованиях использовались различные режимы, так как технология применения NIPPV не была стандартизирована [96]. Преимущество SNIPPV над NIPPV в настоящее время не доказано, а имеющиеся на эту тему публикации сообщают о противоположных результатах [88, 103, 165].

### *NIPPV versus NCPAP*

Режим NIPPV имеет несколько преимуществ по сравнению с NCPAP, основным из которых является уменьшение эпизодов апноэ. Другие преимущества включают отсутствие потребности в инвазивной вентиляции для недоношенных детей и снижение работы дыхания [132].

Последний мета-анализ 10 исследований с участием 1061 недоношенных детей, нуждающихся в респираторной поддержке в связи респираторным дистресс синдромом, проведенный экспертами Cochrane Collaboration, сравнивающими использование различных схем NIPPV и NCPAP, показал, что использование NIPPV снижает частоту неудачных экстубаций, но не влияет на смертность или развитие хронических заболеваний легких [72]. Из 10 исследований только Ramanathan et al. показали снижение заболеваемости БЛД, что было связано с ранним введением сурфактанта до использования респираторной поддержки [123]. Раннее использование NIPPV вместо NCPAP у недоношенных новорожденных с РДС показало меньшую потребность в традиционной вентиляции к 72-часовому и 7-дневному возрасту [113, 160]. Tang S. et al. (2013) также обнаружили, что NIPPV снижает потребность в эндотрахеальной интубации с небольшим снижением частоты БЛД и повышение успешности экстубации [125]. Аналогичным образом Bahman-Bijari B. et al. и Shi Y. et al. отметили более редкие случаи интубации у недоношенных детей с респираторной поддержкой NIPPV [124, 158].

В работе Silveira C.S.T. et al. наблюдали значительную связь между неудачной НИВ и отсутствием перемежающегося положительного давления, где критериями неудачной НИВ были потребность в инвазивной вентиляции или частые эпизоды апноэ [155]. При использовании NCPAP неудачи встречались в 38,5% случаев, в то время как у 30% детей с РДСН режим NIPPV был неэффективен. О значительном эффекте уменьшения эпизодов апноэ с помощью NIPPV по сравнению с NCPAP сообщалось в нескольких исследованиях [50, 105, 127].

Метод NIPPV обычно используется в качестве терапевтической стратегии в случае неэффективного NCPAP и для уменьшения рисков реинтубации. В

исследование Esmailnia T. et al. случаи повторной интубации в первые 72 часа были у 13 (17,6%) в группе NCPAP против 5 (6%) детей в группе NIPPV [62].

В проспективном исследовании 78 недоношенных детей с гестационным возрастом менее 32 недель применение NSIPPV позволило избежать интубации более чем у 70% детей, при этом побочных эффектов не обнаружено [96]. Однако остается неизвестным, что лучше: NSIPPV, NIPPV или NCPAP [41, 122]. Результаты показывают, что при лечении апноэ недоношенных NSIPPV, по-видимому, более эффективен, чем несинхронизированный NIPPV или NCPAP [96].

Авторы также сообщают о значительном сокращении продолжительности пребывания в стационаре при использовании NIPPV, что помогает снизить стоимость лечения таких детей [124].

Основными осложнениями при применении NIPPV и NCPAP являются эрозии или некрозы носовой перегородки, нарушение проходимости носа, аэрофагия («CPAP-belly») и утечка воздуха [159, 152]. Esmailnia T. et al. [62] не обнаружили значимой разницы между двумя группами в развитии пневмоторакса, что сравнимо с данными, полученными в исследовании Meneses S et al. [138].

#### *Назальная высокочастотная осцилляторная вентиляция (NHFOV)*

В неонатологии и педиатрической интенсивной терапии часто используется высокочастотная осцилляторная вентиляция (HFOV) [68, 101, 178]. Однако, следует отметить, что для интенсивной терапии РДСН чаще используют два метода НРП, а именно применяют режим NCPAP или же применяют методики назальной вентиляции, позволяющие создавать перемежающееся положительное давление. В настоящее время раннее применение назального CPAP широко используется как в США, так и в Европе [39, 60]. Опыт использования инвазивного HFOV и рекомендуемый неинвазивный подход побудили врачей объединить эти концепции. Теоретически, неинвазивная высокочастотная осцилляторная вентиляция (NHFOV) должна иметь преимущества HFOV (высокой степенью элиминации

CO<sub>2</sub>, нет необходимости в синхронизации, меньше волюмо/баротравма) и назального СРАР (увеличение функциональной остаточной емкости, позволяющая улучшить оксигенацию, неинвазивный интерфейс). Соответственно, NHFOV может быть эффективен в предотвращении использования инвазивной вентиляции и ее осложнений. Кроме того, NHFOV гипотетически может быть более эффективным, чем другие виды неинвазивной респираторной поддержки, учитывая физические характеристики HFOV.

Авторы исследований отмечают следующие физиологические эффекты неинвазивной высокочастотной осцилляторной вентиляции у новорожденных детей: более полное и стабильное раскрытие альвеол, нормализация биомеханики дыхания на фоне снижения аэродинамического сопротивления дыхательных путей, повышение оксигенации и элиминации углекислого газа [54].

#### *NHFOV versus NCPAP*

В некоторых клинических исследованиях сравнивали эффекты NHFOV и NCPAP у новорожденных во время отлучения от искусственной механической вентиляции или в качестве терапевтического режима. Эти исследования показали, что использование NHFOV с назофарингеальной трубкой у пациентов с гиперкапнией более эффективно, чем NCPAP. В двух ретроспективных исследованиях также сообщалось, что NHFOV в качестве оптимальной терапии после неудачного применения других режимов НИВ можно использовать у недоношенных детей [136, 174].

Fischer H.S. et al., в большом многоцентровом исследовании, которое было посвящено изучению применения NHFOV у недоношенных детей показали, что главным показанием к его использованию является отсутствие эффекта от иных методов НИВЛ [121]. Они применяли следующие параметры NHFOV: средняя частота - 10 Гц, средняя стартовая величина среднего давления в дыхательных путях - 8 см H<sub>2</sub>O, максимальное – 10 см H<sub>2</sub>O.

В рандомизированном контролируемом исследовании, в котором участвовали 39 новорожденных с весом при рождении менее 1500 г

установлено, что NHFOV не имела преимуществ по сравнению с VIPAP после неудачного применения NCPAP.

В ретроспективном исследовании Mukerji A. et al. в большинстве случаев NHFOV применяли в качестве терапевтического режима [175]. Примерно 58% всех случаев NHFOV (профилактика или лечение) привели к удовлетворительному переходу в иной режим НИВ, что предотвратило интубацию трахеи и применение инвазивной ИВЛ у большинства пациентов высокого риска. С улучшением оксигенации и вентиляции ассоциировалось использование NHFOV, при этом побочные эффекты отсутствовали.

Zhu X.W. et al. изучали применение NHFOV и NCPAP у 76 новорожденных с гестационным возрастом 28-34 недели [134]. При сравнении внутрижелудочкового кровоизлияния, синдрома утечки воздуха и бронхолегочной дисплазии они не получили статистически значимых различий. Однако группы различались в потребности инвазивной вентиляции – 24,3% в группе NHFOV против 56,4% в группе NCPAP ( $p < 0,01$ ).

Учитывая вышеизложенное, можно полагать, что режим NCPAP выступает оптимальной стратегией НРП у недоношенных новорожденных с РДСН. В то время как, NIPPV способствует снижению случаев неудачных экстубаций и уменьшению частоты реинтубаций, но не оказывает влияния на выживаемость. Использование NHFOV ассоциируется с улучшением оксигенации и вентиляции, при этом побочные эффекты отсутствуют.

В настоящее время является актуальным поиск наилучшей методики неинвазивной вентиляции и ее оптимальных параметров при лечении респираторного дистресса у различных групп недоношенных детей с первых минут жизни.



### **1.5. Неинвазивная вентиляция, как метод стабилизации состояния недоношенных новорожденных в родильном зале**

Создание ФОЕ во время изоволюмической трансформации заполненного жидкостью легкого в легкое, заполненное воздухом, имеет решающее значение для успешной адаптации ребенка [181]. Недоношенные дети подвергаются высокому риску респираторного дистресса и дезадаптации из-за незрелости легких, недостаточной выработки сурфактанта, высокой податливости грудной клетки и незрелости дыхательного центра [30, 86, 92]. В результате более 70% недоношенных детей нуждаются в респираторной поддержке [69]. Стратегии рекруитмента легких и стабилизации ФОЕ в этот критический период может сыграть важную роль в снижении респираторной патологии и смертности в этой уязвимой группе детей [3, 110]. До начала 2000-х годов плановая интубация с профилактическим введением сурфактанта был стандартом лечения недоношенных детей. После крупных клинических испытаний, демонстрирующих преимущества использования НСРАР в родильном зале для снижения потребности в интубации и традиционной вентиляции, использование неинвазивной вентиляции во время стабилизации стартового лечения респираторного дистресса значительно увеличилось [34, 173]. Ранняя инициация неинвазивной респираторной поддержки демонстрирует высокую клиническую эффективность и оказывает благоприятное влияние на исход заболевания [26, 70, 137].

#### *НСРАР в родильном зале*

Heldt G.P. et al. показали, что СРАР эффективен для стабилизации альвеол и поддержания функциональной остаточной емкости легких [92]. Сравнению НСРАР с интубацией в родильном зале посвящено два крупных рандомизированных контролируемых исследования [120, 166]. 610 детей с гестационным возрастом 25-28 недель со спонтанным дыханием при рождении с признаками респираторного дистресса на 5-й минуте жизни рандомизировано разделили на две группы: НСРАР и эндотрахеальной интубации.

Новорожденные, которых интубировали до 5-минутного возраста были исключены. В этом исследовании использовали НСРАР с давлением 8 см H<sub>2</sub>O. В результате не было разницы между двумя группами в первичном результате, а именно БЛД и летальном исходе, однако частота пневмоторакса была выше в группе СРАР [120]. В исследовании SUPPORT США участвовали 1316 детей с гестационным возрастом 24-28 недель и были разделены на 2 группы: НСРАР и эндотрахеальная интубация с введением сурфактанта [166]. Общая смертность (47,8 и 51% соответственно) и частота БЛД были схожими в группе НСРАР и интубации с сурфактантом. Данные этих исследований показали, что НСРАР столь же эффективен, как и интубация у детей с экстремально низким гестационным возрастом. На сегодняшний день опубликовано семь РКИ с использованием НСРАР в родильном зале. Частота неудач, требующих интубации и традиционной вентиляции, варьировало от 31 до 83% [46, 120, 150, 153, 166, 167, 179]. Ни одно из этих исследований индивидуально не показало положительного эффекта в отношении первичного исхода, а именно летальности и БЛД. Однако систематический обзор метаанализ этих исследований показали небольшое, но существенное преимущество в снижении смертности и БЛД. В долгосрочном исследовании Doyle L.W. et al. несмотря на значительное увеличение использования НСРАР, не отмечалось снижение случаев БЛД и, что более важно, не отмечалось улучшения функции легких в возрасте 8 лет [177]. Точные причины отсутствия преимуществ НСРАР не ясны. Это может быть связано с неспособностью открыть легкие недостаточным давлением СРАР из-за утечки через назальные интерфейсы или отсутствия увеличения количества вдохов, как это предусмотрено во время NIPPV.

#### *NIPPV в родильном зале*

Рандомизированных клинических испытаний использования NIPPV по сравнению с СРАР в родильном зале не проводилось. После первичной реанимации обычно детям проводят либо НСРАР, либо NIPPV. В ретроспективном исследовании новорожденных детей с очень низкой массой

тела, сравнивающим вентиляцию с положительным давлением с использованием лицевой маски и непосредственно NIPPV с помощью назальной канюли при рождении, использование NIPPV было связано с существенным уменьшением количества интубаций в родильном зале (31% против 85%), в том числе среди детей, рожденных с крайне низкой массой с гестационным возрастом 25-27 недель, снижение потребности в непрямом массаже сердца (11% против 31%) и снижение потребности в инвазивной вентиляции в 24-часовом возрасте (38% против 66%) [52].

Таким образом, результаты анализа литературы позволяют сделать следующие выводы:

1. В структуре причин критических состояний и смертности в раннем неонатальном периоде основной является дыхательная недостаточность, причиной которой, главным образом является РДСН.

2. Бронхолегочная дисплазия формируется в результате развития вентилятор-ассоциированного повреждения легких и является причиной множества отдаленных респираторных и неврологических последствий, приводящих к низкому качеству жизни с повышенным риском летального исхода. Поэтому ее профилактика является основной стратегией современной неонатальной практики.

3. Адекватность и своевременность респираторной поддержки определяют исход заболевания.

4. В настоящее время является актуальным поиск наиболее перспективной методики неинвазивной вентиляции и ее оптимальных параметров при лечении респираторного дистресса у различных групп недоношенных детей с первых минут жизни.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая часть исследования выполнена на базе ГАУЗ «Республиканский перинатальный центр» Минздрава Республики Бурятия.

Проведение настоящего диссертационного исследования было одобрено Этическим комитетом при ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский педиатрический медицинский университет Минздрава России (протокол от 29.01.2018 г. №1/7).

#### 2.1. Характеристика исследуемых пациентов

Для решения поставленных в диссертационном исследовании задач исследование проведено в два этапа, в которые включены 120 недоношенных новорожденных. Все дети при рождении имели выраженную клиническую картину дыхательной недостаточности и нуждались в респираторной поддержке. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

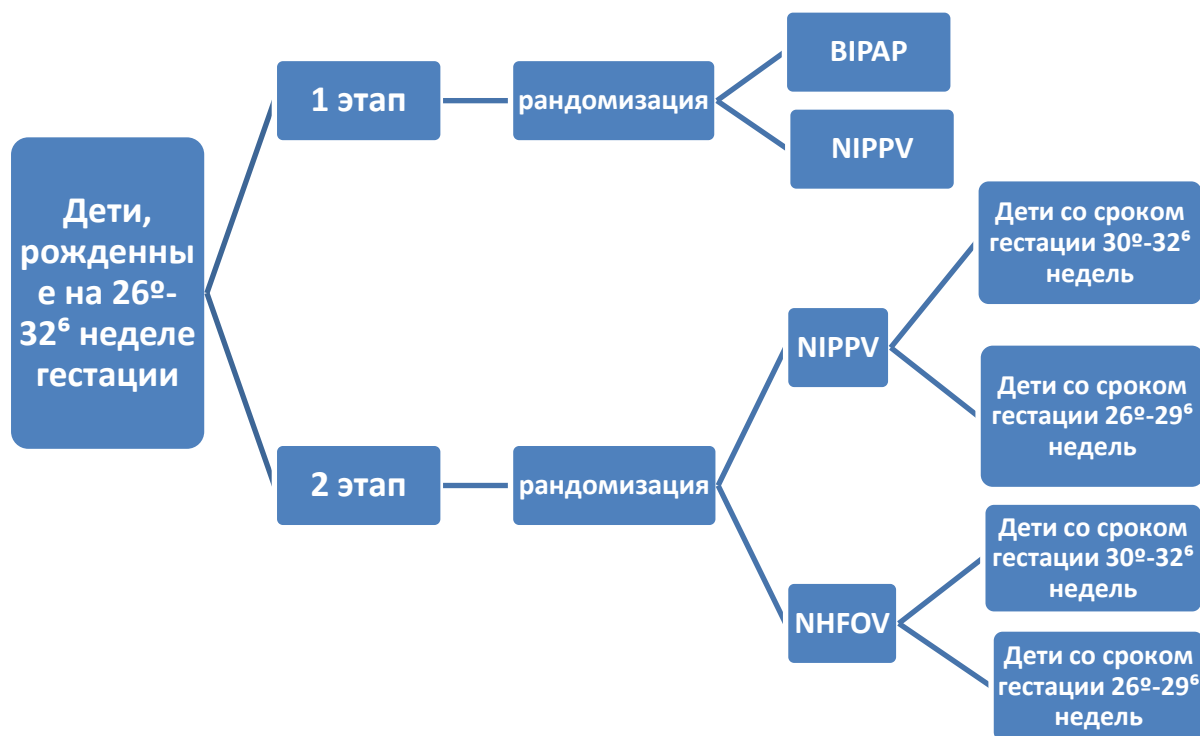


Рисунок 1 – Дизайн исследования

**Этап 1.** Анализ анамнестического и клинико-лабораторного статуса новорожденных, которые в качестве стартового метода респираторной поддержки получали неинвазивную вентиляцию в режимах ВІРАР или NIPPV.

*Дизайн.* Проспективное рандомизированное одноцентровое исследование.

*Пациенты.* 32 недоношенных новорожденных со средней массой тела 1650 (1425-1825) г и сроком гестации 32 (30-32) недели, 40,6% из которых были мальчики.

*Исследуемые группы.* Новорожденные были разделены на две группы в зависимости от метода респираторной поддержки, который использовался в родильном зале. У детей первой группы применяли метод ВІРАР, а у второй – NIPPV. Характеристики новорожденных, особенности течения беременности и родов не имели статистически значимых различий между группами (таблица 1 и 2).

**Таблица 1 - Характеристика недоношенных новорожденных на 1 этапе**

Показатель	1-я группа ВІРАР (n=16)	2-я группа NIPPV (n=16)	p-value
Срок гестации, недель	32 (31,5-32)	31 (30-32)	0,08
Масса тела при рождении, грамм	1725 (1495-1850)	1580 (1410-1720)	0,21
Рост, см	41,5 (39-43,5)	41 (40-42)	0,58
Оценка по шкале Апгар на 1 мин, баллы	5 (4-6)	5 (4-6)	0,98
Оценка по шкале Апгар на 5 мин, баллы	6 (5-7)	6 (5-7)	0,42

*Примечание:* Данные представлены в виде медианы (Me), 25 и 75 перцентилей (QL; QH)

**Таблица 2 - Особенности течения беременности и родов на 1 этапе**

Показатель	1-я группа ВІРАР (n=16)	2-я группа NIPPV (n=16)	p-value
Роды через естественные родовые пути	0	3 (18,7%)	0,08
Плановое кесарево сечение	5 (31,3%)	4 (25%)	0,71
Экстренное кесарево сечение	11 (68,7%)	9 (56,3%)	0,48
Антенатальное применение стероидов	6 (37,5%)	7 (43,7%)	1,0

**Продолжение таблицы 2 - Особенности течения беременности и родов на 1 этапе**

Гестационный сахарный диабет	4 (25%)	2 (12,5%)	0,39
Преэклампсия	8 (50%)	5 (31,3%)	0,32
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	10 (62,5%)	10 (62,5%)	0,73

**Этап 2.** Анализ анамнестического и клинико-лабораторного статуса новорожденных, которые в качестве стартового метода респираторной поддержки получали неинвазивную вентиляцию в режимах NIPPV или NHFOV.

*Дизайн.* Проспективное рандомизированное одноцентровое исследование.

*Пациенты.* Обследовано 88 недоношенных новорожденных с массой тела 1405 (1085-1760) г и сроком гестации 31 (29-32) недель.

*Исследуемые группы.* Новорожденные были разделены на две группы в зависимости от метода респираторной поддержки, который использовался в родильном зале. У детей первой группы применяли режим NIPPV, а у второй – NHFOV. Характеристики новорожденных, особенности течения беременности и родов не имели статистически значимых различий между группами (таблицы 3 и 4).

**Таблица 3 - Характеристика новорожденных на 2 этапе**

Показатель	1-я группа NIPPV (n=46)	2-я группа NHFOV (n=42)	p-value
Срок гестации, недель	31 (29,1-32)	30,7 (29,2-32)	0,56
Масса тела при рождении, грамм	1415 (1100-1750)	1400 (1080-1830)	0,81
Рост, см	39 (37-42)	40,5 (37-42)	0,75
Оценка по шкале Апгар на 1 мин, баллы	5 (4-5)	5 (4-5)	0,46
Оценка по шкале Апгар на 5 мин, баллы	6 (5-6)	6 (5-6)	0,60

*Примечание:* Данные представлены в виде медианы (Me), 25 и 75 перцентилей (QL; QH)

**Таблица 4 - Особенности течения беременности и родов на 2 этапе**

Показатель	1-я группа NIPPV (n=46)	2-я группа NHFOV (n=42)	p-value
Роды через естественные родовые пути	3 (6,5%)	7 (16,6%)	0,44
Плановое кесарево сечение	13 (28,3%)	9 (21,4%)	0,52
Экстренное кесарево сечение	30 (65,2%)	26 (61,9%)	0,90
Антенатальное применение стероидов	16 (34,8%)	24 (57,1%)	0,10
Гестационный сахарный диабет	6 (13,0%)	8 (19,0%)	0,67
Преэклампсия	24 (52,2%)	17 (40,5%)	0,46
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	30 (65,2%)	23 (54,8%)	0,49

Критерии включения в исследование и исключения из исследования приведены ниже.

*Критерии включения.*

1. Недоношенные новорожденные со сроком гестации 26<sup>0</sup>-32<sup>6</sup> недели
2. Признаки дыхательной недостаточности у новорожденных, требующие проведения респираторной поддержки непосредственно после рождения.

*Критерии исключения.*

1. Асфиксия в родах тяжелой степени, оценка по шкале Апгар на 5 минуте менее 3 баллов
2. Врожденные пороки развития дыхательной системы
3. Необходимость интубации и искусственной вентиляции в родильном зале, что определялось как потребность в FiO<sub>2</sub> более 0,4 для целевого SpO<sub>2</sub> 90-94% после введения сурфактанта, стойкий респираторный ацидоз (pH≤7,20; PCO<sub>2</sub>≥65 мм рт. ст.), прогрессирующий респираторный дистресс (оценка дыхательной недостаточности по шкале Сильвермана-Андерсена ≥6 баллов).

## 2.2. Методы исследования

Неинвазивную респираторную поддержку через короткие биназальные канюли в режиме ВІРАР аппаратом «Infant Flow SiPAP» (США CareFusion, California) проводили на первом этапе исследования детям первой группы сразу после рождения. Применяли следующие параметры настройки вентилятора: PIP – 8,4 (7,8-8,6) см H<sub>2</sub>O; РЕЕР – 4,8 (4,3-5,0) см H<sub>2</sub>O; MAP – 6,5 (5,7-6,8) см H<sub>2</sub>O; Thigh- 1,0 с и R – 30 в минуту.

У детей второй группы применяли режим NIPPV через короткие биназальные канюли с генератором переменного потока Medijet аппаратом «Leoni plus» (Loewenstein Medical GmbH, Германия) с параметрами: PIP 16 (15-16) см H<sub>2</sub>O; РЕЕР – 5 см H<sub>2</sub>O; MAP 7,0 (6,7-7,7) см H<sub>2</sub>O; Ti–0,6; Fr – 42,5 (40-50) в минуту. Подобный метод респираторной поддержки проводился детям первой группы на втором этапе с параметрами: PIP 15 (15-16) см H<sub>2</sub>O; РЕЕР – 5 (5-5,5) см H<sub>2</sub>O; MAP 7,2 (6,8-7,8) см H<sub>2</sub>O; Ti–0,6 (0,6-0,6); Fr – 50 (50-55) в минуту.

У новорожденных второй группы применяли режим NHFOV через короткие биназальные канюли с генератором переменного потока Medijet аппаратом «Leoni plus» (Loewenstein Medical GmbH, Германия) с параметрами: P<sub>aw</sub> 8 (8-9) см H<sub>2</sub>O; Fr – 9 (8-9) Hz; ΔP 20 (18-20).

Далее новорожденные каждой из групп, с целью оценки эффективности неинвазивной вентиляции, были разделены на подгруппы в зависимости от гестационного возраста. 1<sup>-ю</sup> подгруппу составили новорожденные со сроком гестации 30<sup>о</sup>-32<sup>6</sup> недели, а 2<sup>-ю</sup> подгруппу – с гестационным возрастом 26<sup>о</sup>-29<sup>6</sup> недель.

*Мероприятия интенсивной терапии, проводимые новорожденному в родильном зале.* В исследование включены все дети с неэффективным спонтанным дыханием. Если результаты оценки, выполненной по шкале Сильвермана-Андерсена, были равны 4 баллам и более, то это служило основанием для проведения неинвазивной респираторной поддержки.



У детей, родившихся на сроке гестации 28 недель и менее, мы начинали респираторную поддержку с  $\text{FiO}_2$  30%, у остальных новорожденных  $\text{FiO}_2$  составила 21%. Далее фракцию кислорода во вдыхаемой смеси увеличивали пошагово каждые 60 сек на 10% при низких значениях  $\text{SpO}_2$  с целью достижения целевых показателей, равных 90-94%. Максимальная  $\text{FiO}_2$  составила 60%. Эффективность неинвазивной респираторной поддержки оценивали, ориентируясь на показатели транскутанной сатурации, оценки по шкале дыхательной недостаточности Сильвермана-Андерсена, частоту дыхания (ЧД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС).

Венозный доступ обеспечивали путем катетеризации периферического сосуда, при технических трудностях устанавливали пупочный катетер. Всем новорожденным вводили кофеин в нагрузочной дозе 20 мг/кг и начинали инфузионную терапию с первых минут после рождения.

Если к 20-25 минуте после рождения сохранялась выраженная кислородозависимость ( $\text{FiO}_2 > 0,4$ ) и признаки респираторного дистресса, эндотрахеально вводили экзогенный сурфактант («Curosurf», Chiese, Италия) в дозировке 200 мг/кг по методике LISA. После терапии сурфактантом при сохранении потребности в  $\text{FiO}_2 > 0,4$  осуществляли перевод на традиционную вентиляцию и вводили повторно сурфактант в дозе 100 мг/кг.

Транспортировку детей из родильного зала в отделение реанимации и интенсивной терапии выполняли в специальном транспортном кувете (ИТН-01, УОМЗ, Россия) на фоне продолжающейся неинвазивной респираторной поддержки в режиме NCPAP аппаратом Stephan Reanimator F120 Mobile (Штефан Реаниматор, Германия).

В ОРИТН продолжали неинвазивную респираторную поддержку, используя те же режимы, которые применяли в родильном зале. Перевод на традиционную ИВЛ осуществляли при потребности в кислороде более сорока процентов для достижения целевых уровней транскутанной сатурации гемоглобина кислородом (90-94%), стойком респираторном ацидозе ( $\text{pH} \leq 7,20$ ;

$\text{PCO}_2 \geq 65$  мм рт. ст.) или прогрессирующем респираторном дистresse (оценка по шкале Сильвермана  $\geq 6$  баллов).

Всем детям внутримышечно вводили 1% раствор викасола в дозе 1 мг/кг и начинали нутритивную поддержку в виде парентерального питания. При признаках артериальной гипотензии проводили волемическую терапию в дозе 10 мл/кг 0,9% раствором хлорида натрия. Далее при отсутствии эффекта применяли 2,5% раствор добутамина в дозе 5 мкг/кг/мин в виде постоянного микроструйного введения, который был необходим 1 (3,1%) пациенту на 1 этапе и 5 (5,6%) детям на 2 этапе.

Антибактериальную терапию проводили детям по показаниям согласно внутреннему протоколу ГАУЗ «РПЦ» МЗ РБ.

Ранее энтеральное питание начинали с первых суток после рождения в трофическом объеме (до 25 мл/кг/сут) через зонд после стабилизации состояния.

Ограничивали световое, звуковое и тактильное воздействие, что является базовыми критериями выхаживания недоношенных новорожденных с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении.

### **2.3. Принципы составления формализованной карты**

Формализованная карта включала в себя 247 характеристик, объединенных в семь блоков, отражающих паспортные данные ребенка, особенности течения беременности и родов, анамнез, особенности течения заболевания и интенсивная терапия, которую проводили ребенку в родильном зале и ОРИТ.

*I блок – Паспортные данные и исход – 10 показателей* (дата и время рождения, пол ребенка, масса и длина тела при рождении, оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минуте, срок гестации, диагноз при переводе из отделения реанимации, диагноз при выписке).

*II блок – Особенности течения беременности и родов – 42 показателя* (антенатальная профилактика, количество беременностей и родов, исходы

предыдущих беременностей, осложнения беременности и родов, длительность безводного периода, метод акушерского пособия, данные ультразвукового исследования, диагноз женщины).

*III блок – Интенсивная терапия в родильном зале – 18 показателей* (режим, продолжительность, параметры респираторной поддержки, введение кофеина, отсроченное пережатие пуповины, время, количество и методика введения сурфактанта, другие реанимационные мероприятия).

*IV блок – Клинико-лабораторный статус – 140 показателей* (частота дыхания, оценка дыхательной недостаточности по шкале Сильвермана-Андерсена, сатурация гемоглобина кислородом, частота сердечных сокращений на 5, 10 и 30 минуте, через 1, 6, 12, 24, 48, 72 часа после рождения; среднее артериальное давление, систолическое артериальное давление и диастолическое артериальное давление в родильном зале, а также через 6, 12, 24, 48, 72 часа после рождения, парез кишечника, травма носа и почасовой темп диуреза через 24, 48, 72 часа после рождения, анализ газового состава и кислотно-основного состояния крови при рождении, через 1, 6, 12, 24, 48, 72 часа после рождения, клинический и биохимический анализ крови в первые сутки и в динамике, рентгенография органов грудной клетки, рентгенография органов брюшной полости, данные нейросонографии, осмотр невролога, ультразвуковое исследование ОБП, МВС и сердца).

*V блок – Интенсивная терапия – 8 показателей* (сосудистый доступ, объем волемической нагрузки, инфузионной терапии и инотропной поддержки, повторное введение сурфактанта в отделении реанимации, трансфузия компонентов крови).

*VI блок – Респираторная поддержка в отделении реанимации – 8 показателей* (время (часы) проведения режимов вентиляции, их последовательность).

*VI блок – Исходы – 15 показателей* (общая длительность респираторной поддержки, продолжительность инвазивной вентиляции, продолжительность неинвазивной респираторной поддержки, длительность пребывания в

отделении реанимации, потребность в переводе на инвазивную вентиляцию, длительность пребывания в стационаре, наличие бронхолегочной дисплазии, перивентрикулярной лейкомаляции, внутрижелудочкового кровоизлияния, некротического энтероколита, гемодинамически значимого ОАП, ретинопатии недоношенных, оценка по шкале SNAPPE II, NEOMOD).

## **2.4. Методы статистического анализа полученных данных**

Для оценки и анализа полученных в ходе выполнения диссертационного исследования данных использовали пакеты прикладных программ для оценки результатов медико-биологических исследований Statistica 10 (StatSoftInc, США). Проверку выборки на соответствие закону нормального распределения осуществляли с помощью тестов Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Так как большинство полученных данных не соответствовали закону нормального распределения, то все количественные показатели представлены нами в виде медианы (Me), и интерквартильного размаха (25 и 75 перцентилей,  $Q_L$ ;  $Q_H$ ). Сравнение количественных переменных независимых выборок проводили, используя U-критерия Манна–Уитни. Выявление связей между переменными осуществляли, применяя коэффициент корреляции Спирмена. Значение  $p < 0,05$  было принято за критический уровень значимости.

## ГЛАВА 3

### РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1. Показатели клинико-лабораторного статуса у недоношенных новорожденных с дыхательной недостаточностью до и после применения неинвазивной респираторной поддержки в родильном зале

Выполнен сравнительный анализ клинических характеристик и показателей газового состава и кислотно-основного состояния венозной крови до и после проведения неинвазивной вентиляции в родильном зале с целью оценки эффективности неинвазивной респираторной поддержки.

У новорожденных на первом этапе не выявлено значимой разницы в балльной межгрупповой оценке по шкале дыхательной недостаточности Сильвермана-Андерсена. Не отмечено статистически значимых различий в частоте дыхания через 1 час после рождения, сокращениях сердца через 5 минут, насыщении крови кислородом и систолическом, диастолическом, среднем артериальном давлении между группами. Частота дыхания на 5 минуте и частота сердечных сокращений через 1 час после рождения были статистически значимо выше во 2<sup>-й</sup> группе (таблица 5).

Корреляционный анализ между исходами респираторной поддержки и клинико-лабораторным статусом новорожденного в родильном зале не выявил статистически значимой зависимости.

**Таблица 5 - Клинико-лабораторные характеристики новорожденных сразу после рождения на 1 этапе**

Характеристика	1-я группа VIPAP (n=16)	2-я группа NIPPV (n=16)	p- value
Оценка по шкале Сильвермана-Андерсена на 5мин, баллы	6 (5-6)	6 (6-6)	0,10

**Продолжение таблицы 5 - Клинико-лабораторные характеристики новорожденных сразу после рождения на 1 этапе**

Оценка по шкале Сильвермана-Андерсена через час после рождения, баллы	5 (4,5-5)	5 (4,5-5)	0,97
Частота дыхания на 5 мин, в минуту	68 (65,5-69)	72 (68-73,5)	0,007
Частота дыхания через час, в минуту	63,5 (57-65)	64 (60-66)	0,48
Частота сердечных сокращений на 5 мин, в минуту	141 (132-152)	142 (132-150,5)	0,86
Частота сердечных сокращений через час, в минуту	146 (139-151)	153,5 (145,5-164,5)	0,04
Сатурация на 5 мин, %	77 (75-78)	75,5 (74,5-78)	0,64
Сатурация через час, %	92,5 (92-94)	92,5 (92-93,5)	0,74
Систолическое артериальное давление в родильном зале, ммрт.ст.	56 (51-59)	53,5 (48-63,5)	0,63
Систолическое артериальное давление через 6 часов, мм рт.ст.	57 (53,5-62)	52 (49-58,5)	0,10
Диастолическое артериальное давление в родильном зале, ммртст.	26 (20,5-29,5)	25,5 (23,5-30,5)	0,22
Диастолическое артериальное давление через 6 часов, ммрт.ст.	30,5 (25,5-34,5)	26,5 (22,5-31,5)	0,19
Среднее артериальное давление в родильном зале, мм рт.ст.	39 (36-43)	36,5 (33-41,5)	0,77
Среднее артериальное давление через 6 часов, мм рт. ст.	44 (38,5-49)	40,5 (37-43)	0,19
pH пуповинной венозной крови	7,2 (7,18-7,22)	7,15 (7,13-7,23)	0,16
pH венозной крови через час	7,27 (7,22-7,30)	7,29 (7,26-7,33)	0,16
Напряжение углекислого газа в венозной крови пуповины, мм рт.ст.	58,3 (54,1-60,1)	59,6 (58,2-62,1)	0,09
Напряжение углекислого газа в венозной крови через час, мм рт.ст.	49,10 (43,3-52,0)	46,8 (41,7-55)	0,98
Напряжение кислорода в венозной крови пуповины, мм рт.ст.	38,80 (43,3-51,5)	38,9 (33,3-43,9)	0,88
Напряжение кислорода в венозной крови через час, мм рт.ст.	43,45 (35,7-51,8)	42,3 (38,8-46,4)	0,63

**Продолжение таблицы 5 - Клинико-лабораторные характеристики новорожденных сразу после рождения на 1 этапе**

Концентрация бикарбоната в венозной крови, пуповины, ммоль/л	17,35 (16,7-18,4)	17 (16,1-19,1)	0,70
Концентрация бикарбоната в венозной крови через час, мм рт.ст.	18,85 (17,8-21,0)	19,6 (18,5-22,6)	0,29
Дефицит оснований в венозной крови пуповины, ммоль/л	-5,8 [(-7,2) -(-4,8)]	-6,8 [(-8,1)– (-4,4)]	0,63
Дефицит оснований в венозной крови через час, ммоль/л	-5,0 [(-6,6) -(-2,3)]	-4 [(-6,0)- (-2,3)]	0,49
Концентрация лактата в венозной крови пуповины, ммоль/л	3,9 (3,0-4,3)	4,3 (3,2-4,9)	0,39
Концентрация лактата в венозной крови через час, ммоль/л	3,0 (3,3-4,1)	2,8 (2,0-3,4)	0,43

На втором этапе также не было выявлено значительных различий между группами в баллах по шкале Сильвермана-Андерсена.

Частота дыхания и сатурация крови кислородом на 5 минуте и через час после рождения статистически значимо не различались. Частота сердечных сокращений на 5 минуте была практически одинакова, а через час – выше во 2<sup>-й</sup> группе, но статистически значимых различий не прослеживалось.

Между группами не было выявлено статистически значимых различий по уровням систолического и среднего артериального давления. Диастолическое давление в родильном зале было статистически значимо ниже в 1<sup>-й</sup> группе, но через 6 часов выравнивалось и стало статистически не различимо от 2<sup>-й</sup> группы (таблица 6).

При исследовании показателей кислотно-основного состояния и газового состава венозной крови пуповины обнаружили наличие декомпенсированного смешанного ацидоза у новорожденных обеих групп, при этом во 2<sup>-й</sup> группе уровень гиперкапнии был статистически достоверно выше (таблица 6). В динамике после проведения неинвазивной респираторной поддержки в течение

часа все показатели газового состава и кислотно-основного состояния венозной крови статистически значимо увеличились.

**Таблица 6 - Клинико-лабораторные характеристики новорожденных сразу после рождения на 2 этапе**

Показатели	1 <sup>-я</sup> группа NIPPV (n=46)	2 <sup>-я</sup> группа NHFOV (n=42)	p- value
Оценка по шкале Сильвермана-Андерсена на 5 мин, баллы	6 (6-6)	6 (5-6)	0,30
Оценка по шкале Сильвермана-Андерсена через час после рождения, баллы	5 (5-5)	5 (4-5)	0,13
Частота сердечных сокращений на 5 мин, в минуту	136 (128-151)	137 (128-152)	0,92
Частота сердечных сокращений через час, в минуту	142 (128-150)	148,5 (138-155)	0,06
Частота дыхания на 5 мин, в минуту	66 (64-68)	68 (64-72)	0,12
Частота дыхания через час, в минуту	61 (58-65)	62 (58-64)	0,84
Сатурация на 5 мин, %	78 (75-79)	76 (72-80)	0,45
Сатурация через час, %	93 (92-95)	93 (92-95)	0,82
Систолическое артериальное давление в родильном зале, мм рт.ст.	52 (48-61)	53 (47-58)	0,55
Систолическое артериальное давление через 6 часов, мм рт.ст.	54 (51-61)	55 (51-63)	0,87
Диастолическое артериальное давление в родильном зале, мм рт.ст.	25 (22-30)	28 (24-33)	0,04
Диастолическое артериальное давление через 6 часов, мм рт.ст.	30 (26-34)	30,5 (27-35)	0,49
Среднее артериальное давление в родильном зале, мм рт.ст.	37,5 (35-43)	37 (32-41)	0,23
Среднее артериальное давление через 6 часов, мм рт. ст.	41,5 (37-48)	42 (38-49)	0,69
pH пуповинной венозной крови	7,18 (7,13-7,23)	7,16 (7,13-7,21)	0,19
pH венозной крови через час	7,26 (7,22-7,32)	7,25 (7,21-7,28)	0,27



**Продолжение таблицы 6 - Клинико-лабораторные характеристики новорожденных сразу после рождения на 2 этапе**

Напряжение углекислого газа в венозной крови пуповины, мм рт.ст.	58,5 (54,3-61,5)	59,8 (56,7-63,4)	0,03
Напряжение углекислого газа в венозной крови через час, мм рт.ст.	50,4 (42,7-56,0)	50,1 (47,1-54)	0,97
Напряжение кислорода в венозной крови пуповины, мм рт.ст.	38,4 (30,1-43,4)	38,5 (31,2-42,1)	0,74
Напряжение кислорода в венозной крови через час, мм рт.ст.	42,1 (38,7-46,5)	43,3 (38,6-49,1)	0,73
Концентрация бикарбоната в венозной крови, пуповины, ммоль/л	16,8 (14,7-18,2)	17,3 (15,9-18,4)	0,75
Концентрация бикарбоната в венозной крови через час, мм рт.ст.	19,1 (17,0-20,7)	19,1 (16,4-20,6)	0,51
Дефицит оснований в венозной крови пуповины, ммоль/л	-7,4 [(-9,2) -(-5,4)]	-6,4 [(-8,0)– (-5,5)]	0,30
Дефицит оснований в венозной крови через час, ммоль/л	-4,6 [(-8,0) -(-2,3)]	-5,0 [(-8,3)- (-3,3)]	0,81
Концентрация лактата в венозной крови пуповины, ммоль/л	4,1 (3,2-5,5)	4,0 (2,9-4,7)	0,41
Концентрация лактата в венозной крови через час, ммоль/л	3,0 (1,9-3,9)	2,6 (2,2-3,4)	0,84

Таким образом, во время первого этапа исследования при применении режима NIPPV частота дыхания значительно уменьшилась, а частота сердечных сокращений повысилась через час в отличие от группы новорожденных, у которых применяли режим ВІРАР, в то время как на втором этапе при применении режима NHFOV напряжение углекислого газа значительно снизилось через час в отличие от группы новорожденных, получавших NIPPV.

### **3.2. Исходы заболевания у недоношенных новорожденных при использовании назальной вентиляции с интермиттирующим положительным давлением, вентиляции с двухуровневым положительным давлением в дыхательных путях и неинвазивной высокочастотной осцилляторной вентиляции, как стартового метода респираторной поддержки**

На 1 этапе сравнения режимов ВІРАР и NIPPV заместительная терапия сурфактантом в родильном зале чаще применялась во 2-й группе (68,7% vs 43,7%), но различия были статистически недостоверны. Однако в ОРИТН экзогенный сурфактант чаще вводился детям первой группы (43,7% против 12,5%;  $p=0,05$ ).

После перевода в ОРИТН только трое детей первой группы нуждались в интубации трахеи и конвекционной вентиляции (18,7%), при этом бронхолегочная дисплазия развилась лишь у одного ребенка.

В качестве одного из критериев результата лечения была оценена частота возникновения бронхолегочной дисплазии. Выявлено, что у пациентов 2-й группы развитие БЛД встречалась значительно реже, чем у детей 1-й группы (18,7% и 31,2% соответственно), однако отмеченные различия были статистически незначимы. Частота развития внутрижелудочковых кровоизлияний также была невелика (5 vs 3) и статистически значимые различия между новорожденными исследуемых групп отсутствовали. У детей 1-й группы ретинопатия недоношенных развилась в 18,7% случаев, а во 2-й группе – у 12,5% и эти различия были статистически не значимы. Летальных исходов не было (таблица 7).

Травмы носа также отсутствовали в обеих группах, отмечались лишь случаи эритемы, различия между группами отсутствовали. Случаи пневмоторакса не отмечались.

В группе применения NIPPV средняя продолжительность пребывания в стационаре составляла 40,5 (30,5-44,5) суток и статистически значимо не

отличалась от группы применения ВІРАР, где средняя продолжительность госпитализации составила 41,0 (31,5-50,5) суток. Пребывание в отделении реанимации не различалось значительно. Средняя продолжительность респираторной поддержки в зависимости от используемого режима также значительно не отличалась, но при этом в группе NIPPV она составила 69 (37,5-102,0) часов, в то время как в группе ВІРАР она была ниже и равнялась 60 (47,0-146,5) часам.

**Таблица 7 - Исходы заболевания на 1 этапе**

<b>Исходы</b>	<b>1-я группа ВІРАР (n=16)</b>	<b>2-я группа NIPPV (n=16)</b>	<b>p- value</b>
Заместительная терапия сурфактантом в родильном зале	7 (43,7%)	11 (68,7%)	0,16
Заместительная терапия сурфактантом в отделении реанимации и интенсивной терапии	7 (43,7%)	2 (12,5%)	0,05
Перевод на инвазивную вентиляцию легких	3 (18,7%)	0	0,05
Бронхолегочная дисплазия	5 (31,2%)	3 (18,7%)	0,43
Ретинопатия недоношенных	3 (18,7%)	2 (12,5%)	0,65
Внутрижелудочковое кровоизлияние	5 (31,2%)	3 (18,7%)	0,43
Средняя длительность пребывания в стационаре, сутки	41,0 (31,5-50,5)	40,5 (30,5-44,5)	0,89
Средняя длительность пребывания в отделении реанимации, сутки	7 (7-11,5)	8 (7-12,5)	0,76
Средняя продолжительность респираторной поддержки, часы	60 (47,0-146,5)	69 (37,5-102,0)	0,61

На 2 этапе сравнения режимов NIPPV и NHFOV заместительная терапия сурфактантом в родильном зале и в отделении реанимации между группами значительно не различалась.

После того, как был осуществлен перевод новорожденного в ОРИТН потребность в интубации трахеи и дальнейшей инвазивной ИВЛ в 1-й группе была выше (21,7% vs 16,7%), но, при этом, различия были статистически недостоверны.

Частота развития ретинопатии недоношенных оценивалась как один из критериев исходов лечения. Мы обнаружили статистически значимые различия ( $p=0,03$ ) в развитии ретинопатии у детей 2-й группы (31%) по сравнению с пациентами 1-й группы (15,2%). Однако статистически значимые различия развития внутрижелудочкового кровоизлияния обращены в сторону 1-й группы – 13 случаев первой группы против 4 случаев второй группы ( $p=0,02$ ). Бронхолегочная дисплазия развивалась у 19 детей первой группы и у 14 детей второй группы, но различия статистически не значимы. Летальных исходов не было (таблица 8).

Травмы носа также отсутствовали в обеих группах, отмечались лишь случаи эритемы, но при этом не прослеживалось статистически значимых различий между новорожденными исследуемых групп. Случаи пневмоторакса не отмечались.

В группе применения NHFOV средняя продолжительность пребывания в стационаре составляла 44 (39-64) суток и статистически значимо не отличалась от группы применения NIPPV, где средняя продолжительность госпитализации составила 52,5 (41-61) суток. Длительность пребывания в отделении реанимации составила 11,5 (8-16) суток в первой группе и 8 (7-10) суток во второй группе. Средняя продолжительность респираторной поддержки в зависимости от используемого режима также статистически не различалась, но была выше в группе NIPPV и составила 146,5 (68-284) часов, чем в группе NHFOV, где она составила 73 (48-265) часов.

**Таблица 8 - Исходы заболевания на 2 этапе**

<b>Исходы</b>	<b>1-я группа NIPPV(n=46)</b>	<b>2-я группа NHFOV(n=42)</b>	<b>p- value</b>
Заместительная терапия сурфактантом в родильном зале	32 (69,6%)	28 (66,7%)	0,91
Перевод на инвазивную вентиляцию легких	19 (41,3%)	11 (26,2%)	0,14
Заместительная терапия сурфактантом в отделении реанимации и интенсивной терапии	10 (21,7%)	7 (16,7%)	0,63

**Продолжение таблицы 8 - Исходы заболевания на 2 этапе**

Ретинопатия недоношенных	7 (15,2%)	13 (31,0%)	0,03
Бронхолегочная дисплазия	19 (41,3%)	14 (33,3%)	0,62
Перивентрикулярная лейкомаляция	1 (2,2%)	0	0,33
Внутрижелудочковое кровоизлияние	13 (28,3%)	4 (9,5%)	0,02
Гемодинамически значимый открытый артериальный проток	4 (8,7%)	3 (7,1%)	0,75
Средняя длительность лечения в стационаре, сутки	52,5 (41-61)	44 (39-64)	0,78
Средняя длительность пребывания в отделении реанимации, сутки	11,5 (8-16)	8 (7-10)	0,45
Средняя продолжительность респираторной поддержки, часы	146,5 (68-284)	75 (48-265)	0,24

Результаты данного этапа исследований свидетельствуют о том, что у детей при сравнении режимов ВІРАР и NIPPV статистически значимых различий в исходах не было. Но при этом респираторная поддержка в родильном зале с помощью режима NIPPV способствует уменьшению случаев применения инвазивной искусственной вентиляции легких и частоты развития бронхолегочной дисплазии. На этапе сравнения режимов NIPPV и NHFOV были статистически значимые различия в развитии ретинопатии недоношенных в пользу режима NIPPV и внутрижелудочкового кровоизлияния в пользу режима NHFOV. Тогда как формирование бронхолегочной дисплазии различалось статистически не значимо, но значительно чаще было в группе NIPPV- 19 случаев, чем в группе NHFOV - 14 случаев. Применение НРП в родильном зале не сопровождается развитием синдрома утечки воздуха и других тяжелых осложнений искусственной вентиляции легких, приводящих к летальному исходу.

### 3.3. Влияние параметров различных режимов неинвазивной вентиляции на исходы заболевания у недоношенных новорожденных

По данным корреляционного анализа на первом этапе выявлен однонаправленный характер корреляции параметров неинвазивной респираторной поддержки с исходами заболевания.

В группе ВІРАР отмечалась статистически значимая положительная корреляционная зависимость между МАР и случаями перевода на традиционную ИВЛ, продолжительностью традиционной ИВЛ, общей продолжительностью респираторной поддержки ( $r=0,51$   $p=0,04$ ;  $r=0,50$   $p=0,05$ ;  $r=0,51$   $p=0,04$  соответственно).

Также значимая положительная корреляционная зависимость была выявлена между РІР и длительностью общей и неинвазивной респираторной поддержки ( $r=0,50$   $p=0,05$ ;  $r=0,49$   $p=0,05$  соответственно) и подобная между РЕЕР и длительностью общей и неинвазивной респираторной поддержки ( $r=0,49$   $p=0,05$ ;  $r=0,50$   $p=0,05$  соответственно) (таблица 9).

**Таблица 9 - Корреляционные зависимости между параметрами неинвазивной респираторной поддержки и исходами на 1 этапе**

Параметры	Valid– N	Spearman– R	t(N-2)	p-value
Пиковое давление на вдохе в режиме ВІРАР/ Длительность респираторной поддержки	16	0,50	2,17	0,05
Пиковое давление на вдохе в режиме ВІРАР/ Длительность неинвазивной респираторной поддержки	16	0,49	2,12	0,05
Положительное давление в конце выдоха в режиме ВІРАР/ Длительность респираторной поддержки	16	0,49	2,12	0,05

**Продолжение таблицы 9 - Корреляционные зависимости между параметрами неинвазивной респираторной поддержки и исходами на 1 этапе**

Положительное давление в конце выдоха в режиме ВІРАР/ Длительность неинвазивной респираторной поддержки	16	0,50	2,17	0,05
Среднее давление в дыхательных путях в режиме ВІРАР / Перевод на инвазивную вентиляцию	16	0,51	2,19	0,04
Среднее давление в дыхательных путях в режиме ВІРАР / Длительность инвазивной ИВЛ	16	0,50	2,16	0,05
Среднее давление в дыхательных путях в режиме ВІРАР /Длительность респираторной поддержки	16	0,51	2,19	0,04

В отличие от первого этапа на втором обнаружен разнонаправленный характер корреляции параметров неинвазивной респираторной поддержки с исходами заболевания.

На втором этапе группа NIPPV показала статистически значимую положительную корреляцию между РЕЕР и продолжительностью традиционной искусственной вентиляции легких, общей продолжительностью респираторной поддержки ( $r = 0,29$   $p = 0,05$ ;  $r = 0,33$   $p = 0,02$  соответственно).

Также значимая положительная корреляционная зависимость была выявлена между ЧД и длительностью общей и неинвазивной респираторной поддержки, и длительностью пребывания в ОРИТН и стационаре ( $r=0,31$   $p=0,03$ ;  $r=0,36$   $p=0,01$ ;  $r=0,29$   $p=0,05$ ;  $r=0,35$   $p=0,01$  соответственно).

При применении режима NIPPV имела место отрицательная корреляционная связь между средним давлением в дыхательных путях и числом переводов на традиционную ИВЛ ( $r=-0,29$   $p=0,05$ ) и между временем вдоха и общей продолжительностью респираторной поддержки, длительностью

неинвазивной респираторной поддержки, длительностью госпитализации, длительностью пребывания в отделении реанимации, частотой случаев формирования бронхолегочной дисплазии и гемодинамически значимого ОАП ( $r=-0,46$   $p=0,00$ ;  $r=-0,52$   $p=0,00$ ;  $r=-0,38$   $p=0,01$ ;  $r=-0,39$   $p=0,01$ ;  $r=-0,29$   $p=0,05$  соответственно).

В группе NHFOV коррелировали показатели  $P_{aw}$  и общая длительность респираторной поддержки, длительность неинвазивной вентиляции, длительность пребывания в ОРИТ и частота развития внутрижелудочкового кровоизлияния ( $r=0,30$   $p=0,05$ ;  $r=0,30$   $p=0,05$ ;  $r=0,32$   $p=0,04$ ;  $r=-0,34$   $p=0,02$  соответственно). Положительная корреляционная зависимость была выявлена между частотой дыхания и частотой повторного введения сурфактанта в отделении реанимации ( $r=0,46$   $p=0,01$ ). Отрицательная корреляционная зависимость отмечалась между амплитудой и общей продолжительностью респираторной поддержки, длительностью инвазивной и неинвазивной вентиляции, числом переводов на инвазивную вентиляцию, длительность госпитализации, длительность пребывания в отделении реанимации, частотой развития бронхолегочной дисплазии, ретинопатии недоношенных и гемодинамически значимого ОАП ( $r=-0,38$   $p=0,01$ ;  $r=-0,38$   $p=0,01$ ;  $r=-0,34$   $p=0,02$ ;  $r=-0,32$   $p=0,04$ ;  $r=-0,56$   $p=0,00$ ;  $r=-0,37$   $p=0,02$ ;  $r=-0,31$   $p=0,04$ ;  $r=-0,41$   $p=0,01$ ;  $r=-0,38$   $p=0,01$  соответственно) (таблица 10).

**Таблица 10 - Корреляционные зависимости между параметрами неинвазивной респираторной поддержки и исходами на 2 этапе**

Параметры	Valid– N	Spearman– R	t (N-2)	p-value
Положительное давление в конце выдоха в режиме NIPPV/ Общая длительность респираторной поддержки	46	0,33	2,32	0,02
Положительное давление в конце выдоха в режиме NIPPV/ Длительность инвазивной вентиляции	46	0,29	2,01	0,05



**Продолжение таблицы 10 - Корреляционные зависимости между параметрами неинвазивной респираторной поддержки и исходами на 2 этапе**

Среднее давление в дыхательных путях в режиме NIPPV/ Перевод на инвазивную вентиляцию	46	0,29	2,01	0,05
Время вдоха в режиме NIPPV/ Общая длительность респираторной поддержки	46	-0,46	-3,42	0,00
Время вдоха в режиме NIPPV/ Длительность неинвазивной респираторной поддержки	46	-0,52	-4,06	0,00
Время вдоха в режиме NIPPV/ Длительность пребывания в стационаре	46	-0,38	-2,74	0,01
Время вдоха в режиме NIPPV/ Длительность пребывания в отделении реанимации	46	-0,39	-2,81	0,01
Время вдоха в режиме NIPPV/ Частота формирования бронхолегочной дисплазии	46	-0,29	-2,01	0,05
Время вдоха в режиме NIPPV/ Частота случаев гемодинамически значимого открытого артериального протока	46	-0,29	-2,02	0,05
Частота дыхания в режиме NIPPV/ Общая длительность респираторной поддержки	46	0,31	2,18	0,03
Частота дыхания в режиме NIPPV/ Длительность неинвазивной респираторной поддержки	46	0,36	2,56	0,01
Частота дыхания в режиме NIPPV/ Длительность пребывания в стационаре	46	0,29	2,01	0,05
Частота дыхания в режиме NIPPV/ Длительность пребывания в отделении реанимации	46	0,35	2,5	0,01

**Продолжение таблицы 10 - Корреляционные зависимости между параметрами неинвазивной респираторной поддержки и исходами на 2 этапе**

Среднее давление в дыхательных путях в режиме NHFOV/ Общая длительность респираторной поддержки	42	0,30	2,01	0,05
Среднее давление в дыхательных путях в режиме NHFOV/ Длительность неинвазивной респираторной поддержки	42	0,30	2,00	0,05
Среднее давление в дыхательных путях в режиме NHFOV/ Длительность пребывания в отделении реанимации	42	0,32	2,16	0,04
Среднее давление в дыхательных путях в режиме NHFOV/ Частота возникновения внутрижелудочкового кровоизлияния	42	-0,34	-2,32	0,02
Частота дыхания в режиме NHFOV/ Частота введения сурфактанта в отделении реанимации	42	0,46	3,33	0,00
Амплитуда в режиме NHFOV/ Общая длительность респираторной поддержки	42	-0,38	-2,58	0,01
Амплитуда в режиме NHFOV/ Длительность неинвазивной респираторной поддержки	42	-0,38	-2,63	0,01
Амплитуда в режиме NHFOV/ Перевод на инвазивную вентиляцию	42	-0,32	-2,11	0,04
Амплитуда в режиме NHFOV/ Длительность инвазивной вентиляции	42	-0,34	-2,32	0,02

**Продолжение таблицы 10 - Корреляционные зависимости между параметрами неинвазивной респираторной поддержки и исходами на 2 этапе**

Амплитуда в режиме NHFOV/ Длительность пребывания в стационаре	42	-0,56	-4,28	0,00
Амплитуда в режиме NHFOV/ Длительность пребывания в отделении реанимации	42	-0,37	-2,50	0,02
Амплитуда в режиме NHFOV/ Частота формирования бронхолегочной дисплазии	42	-0,31	-2,08	0,04
Амплитуда в режиме NHFOV/ Частота развития ретинопатии недоношенных	42	-0,41	-2,87	0,01
Амплитуда в режиме NHFOV/ Частота случаев гемодинамически значимого открытого артериального протока	42	-0,38	-2,61	0,01

Изложенное выше позволяет сделать следующее предварительное заключение:

1. Основным параметром вентиляции в режиме ВІРАР, отражающим тяжесть состояния пациента и определяющим длительность респираторной поддержки, является среднее давление в дыхательных путях, высокие показатели которого ассоциируются с увеличением продолжительности вентиляции легких.

2. В режиме NIPPV низкие показатели частоты дыхания и высокие значения времени вдоха указывают на уменьшение продолжительности респираторной поддержки и длительности госпитализации.

3. Низкие показатели среднего давления в дыхательных путях в режиме NHFOV указывают также на снижение продолжительности респираторной поддержки и длительности госпитализации.

4. Высокие показатели амплитуды в режиме NHFOV способствуют снижению продолжительности респираторной поддержки, длительности госпитализации, случаев развития БЛД, ретинопатии недоношенных, гемодинамически значимого ОАП.

### **3.4. Клиническая эффективность различных режимов неинвазивной респираторной поддержки в родильном зале у недоношенных новорожденных в зависимости от срока гестации**

Проведен анализ клинико-лабораторного статуса, исходов заболевания и влияния параметров на исходы заболевания в зависимости от срока гестации на втором этапе сравнения режимов NIPPV и NHFOV. Для этого всех детей, включенных исследование, разделили на 2 подгруппы: 1<sup>-я</sup> – новорожденные 30<sup>о</sup>-32<sup>о</sup> недель гестационного возраста, 2<sup>-я</sup> - 26<sup>о</sup>-29<sup>о</sup> недель гестационного возраста.

В первую подгруппу было включено 57 недоношенных новорожденных, средний срок гестации которых составил 31,6 (31-32,3) недель, и масса тела равнялась 1690 (1400-1860) г. Во вторую подгруппу вошел 31 недоношенный новорожденный с гестационным возрастом 28,1 (27-29,2) недель и средней массой тела 990 (930-1100) г. Характеристики новорожденных, особенности течения беременности и родов статистически значимых различий между группами не имели (таблицы 11, 12, 13 и 14).

**Таблица 11 - Характеристика исследуемых новорожденных 1<sup>й</sup> подгруппы**

Показатель	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=27)	p-value
Срок гестации, недель	31,6 (31-32,4)	31,5 (31-32)	0,46
Масса тела при рождении, грамм	1675 (1410-1850)	1690 (1400-1880)	0,87
Рост, см	41 (37-43)	42 (40-44)	0,60
Оценка по шкале Апгар на 1 мин, баллы	5 (4-5)	5 (5-5)	0,67
Оценка по шкале Апгар на 5 мин, баллы	6 (5-6)	6 (6-6)	0,44

*Примечание:* Данные представлены в виде медианы (Me), 25 и 75 перцентилей (QL; QH)

**Таблица 12 - Особенности течения беременности и родов 1<sup>й</sup> подгруппы**

Показатель	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=27)	p-value
Плановое кесарево сечение	10 (33,3%)	6 (22,2%)	0,21
Роды через естественные родовые пути	1 (3,3%)	5 (18,5%)	0,07
Экстренное кесарево сечение	19 (63,3%)	16 (59,2%)	0,76
Антенатальное применение стероидов	11 (36,6%)	14 (51,8%)	0,26
Преэклампсия	12 (40,0%)	10 (37,0%)	0,61
Гестационный сахарный диабет	4 (13,3%)	6 (22,2%)	0,39
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	20 (66,6%)	17 (63,0%)	0,74

**Таблица 13 - Характеристика исследуемых новорожденных 2<sup>й</sup> подгруппы**

Показатель	1-я группа (n=16)	2-я группа (n=15)	p-value
Срок гестации, недель	28 (27,1-29,1)	28,5 (27-29,2)	0,58
Масса тела при рождении, грамм	990 (945-1100)	1060 (920-1100)	0,97
Рост, см	35 (31,5-38)	36 (33-39)	0,81
Оценка по шкале Апгар на 1 мин, баллы	5 (4-5)	4 (4-5)	0,06
Оценка по шкале Апгар на 5 мин, баллы	6 (5-6)	5 (5-6)	0,06

*Примечание:* Данные представлены в виде медианы (Me), 25 и 75 перцентилей (QL; QH)

**Таблица 14 - Особенности течения беременности и родов новорожденных 2-й подгруппы**

Показатель	1-я группа (n=16)	2-я группа (n=15)	p-value
Плановое кесарево сечение	3 (18,7%)	3 (20,0%)	0,95
Роды через естественные родовые пути	2 (12,5%)	2 (13,3%)	0,97
Экстренное кесарево сечение	11 (68,7%)	10 (66,6%)	0,92
Антенатальное применение стероидов	5 (31,2%)	10 (66,6%)	0,11
Преэклампсия	12 (75,0%)	7 (46,6%)	0,20
Гестационный сахарный диабет	2 (12,5%)	2 (13,3%)	0,97
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	10 (62,5%)	9 (60,0%)	0,91

При анализе клинических показателей в первой и второй подгруппе оценка дыхательной недостаточности по шкале Сильвермана-Андерсена, ЧД, ЧСС и систолическое артериальное давление статистически значимо не различались между группами. Однако прослеживалась значимая разница между группами в показателях диастолического и среднего артериального давления через шесть часов после рождения, и при этом в первой подгруппе значения были выше при проведении режима NHFOV, а во второй подгруппе – режима NIPPV (таблицы 15 и 16).

Напряжение углекислого газа в венозной крови при рождении было статистически значимо выше у детей 26<sup>о</sup>-29<sup>о</sup> недель гестационного возраста в группе NHFOV. При этом через час после проведения неинвазивной респираторной поддержки напряжение углекислого газа снизилось, и разница стала не значимой. По остальным показателям, как видно из таблиц 6 и 7, статистически достоверных различий между группами не выявлено.

**Таблица 15 - Клинико-лабораторные характеристики новорожденных сразу после рождения в 1<sup>-й</sup> подгруппе (срок гестации 30<sup>о</sup>-32<sup>6</sup> )**

Характеристика	1 <sup>-я</sup> группа (n=30)	2 <sup>-я</sup> группа (n=27)	p- value
Оценка по шкале Сильвермана-Андерсена на 5 мин, баллы	6 (5-6)	6 (5-6)	0,15
Оценка по шкале Сильвермана-Андерсена через час после рождения, баллы	5 (5-5)	5 (4-5)	0,21
Частота сердечных сокращений на 5 мин, в минуту	144,5 (134-153)	142 (130-153)	0,65
Частота сердечных сокращений через час, в минуту	147 (128-152)	149 (141-163)	0,20
Частота дыхания на 5 мин, в минуту	65,5 (64-68)	60 (56-64)	0,41
Частота дыхания через час, в минуту	60 (56-64)	68 (64-70)	0,86
Сатурация на 5 мин, %	78 (76-82)	78 (75-82)	0,59
Сатурация через час, %	93 (92-95)	93 (92-95)	0,99
Систолическое артериальное давление в родильном зале, мм рт.ст.	54 (51-61)	56 (52-62)	0,47
Систолическое артериальное давление через 6 часов, мм рт.ст.	56 (51-60)	58 (52-67)	0,25
Диастолическое артериальное давление в родильном зале, мм рт.ст.	24,5 (21-30)	28 (24-34)	0,02
Диастолическое артериальное давление через 6 часов, мм рт.ст.	28 (25-33)	32 (28-41)	0,02
Среднее артериальное давление в родильном зале, мм рт.ст.	39 (36-46)	38 (32-45)	0,45
Среднее артериальное давление через 6 часов, мм рт.ст.	41 (36-47)	45 (40-52)	0,03
pH венозной крови пуповины	7,18 (7,15-7,24)	7,19 (7,14-7,22)	0,45
pH венозной крови через час	7,27 (7,22-7,32)	7,26 (7,22-7,28)	0,34
Напряжение углекислого газа в венозной крови пуповины, мм рт.ст.	58,8 (54,2-62,1)	59,6 (56,3-63,4)	0,33
Напряжение углекислого газа в венозной крови через час, мм рт.ст.	50,9 (43,9-56,0)	49,5 (45,5-54,2)	0,83
Напряжение кислорода в венозной крови пуповины, мм рт.ст.	39,6 (30,6-48,6)	39,3 (33,7-44,2)	0,64
Напряжение кислорода в венозной крови через час, мм рт.ст.	44,4 (39,3-46,7)	43,4 (38,6-49,1)	0,99

**Продолжение таблицы 15 - Клинико-лабораторные характеристики новорожденных сразу после рождения в 1<sup>-й</sup> подгруппе (срок гестации 30<sup>о</sup>-32<sup>6</sup> )**

Концентрация бикарбоната в венозной крови, пуповины, ммоль/л	17,4 (16,0-18,3)	17,4 (16,1-19,0)	0,85
Концентрация бикарбоната в венозной крови через час, мм рт.ст.	19,6 (18,4-20,7)	19,2 (18,2-21,0)	0,65
Дефицит оснований в венозной крови пуповины, ммоль/л	-6,6 [(-8,4) -(-4,8)]	-6,0 [(-7,8)– (-4,3)]	0,53
Дефицит оснований в венозной крови через час, ммоль/л	-4,5 [(-6,9) -(-2,2)]	-4,9 [(-6,1)- (-3,4)]	0,58
Концентрация лактата в венозной крови пуповины, ммоль/л	3,7 (3,0-4,2)	3,7 (2,6-4,3)	0,70
Концентрация лактата в венозной крови через час, ммоль/л	2,4 (1,7-3,3)	2,4 (1,9-3,4)	0,90

**Таблица 16 - Клинические характеристики новорожденных сразу после рождения во 2<sup>-й</sup> подгруппе (срок гестации 26<sup>о</sup>-29<sup>6</sup> )**

Характеристика	1 <sup>-я</sup> группа (n=16)	2 <sup>-я</sup> группа (n=15)	p-value
Оценка по шкале Сильвермана-Андерсена на 5 мин, баллы	6 (6-6)	6 (6-6)	0,37
Оценка по шкале Сильвермана-Андерсена через час после рождения, баллы	5 (4,5-5,5)	5 (5-6)	0,36
Частота сердечных сокращений на 5 мин, в минуту	133 (126,5-139)	133 (128-151)	0,27
Частота сердечных сокращений через час, в минуту	138 (131-143)	143 (136-154)	0,17
Частота дыхания на 5 мин, в минуту	68 (66-71)	70 (68-72)	0,13
Частота дыхания через час, в минуту	64 (60-67,5)	64 (62-64)	0,95
Сатурация на 5 мин, %	75 (71,5-78)	72 (70-78)	0,78
Сатурация через час, %	94 (92,5-95)	94 (92-95)	0,76
Систолическое артериальное давление в родильном зале, мм рт.ст.	47,5 (42,5-56,5)	47 (42-52)	0,39
Систолическое артериальное давление через 6 часов, мм рт.ст.	51,5 (50-69,5)	51 (49-58)	0,30
Диастолическое артериальное давление в родильном зале, мм ртст.	26,5 (24-31,5)	27 (24-32)	0,80



**Продолжение таблицы 16 - Клинические характеристики новорожденных сразу после рождения во 2<sup>-й</sup> подгруппе (срок гестации 26<sup>о</sup>-29<sup>б</sup> )**

Диастолическое артериальное давление через 6 часов, мм рт.ст.	32 (29-38,5)	30 (25-32)	0,05
Среднее артериальное давление в родильном зале, мм рт.ст.	35 (33-39)	35 (32-38)	0,72
Среднее артериальное давление через 6 часов, мм рт. ст.	42,5 (38-52,5)	39 (37-45)	0,03
pH пуповинной венозной крови	7,16 (7,11-7,18)	7,14 (7,10-7,18)	0,21
pH венозной крови через час	7,25 (7,21-7,32)	7,23 (7,18-7,29)	0,42
Напряжение углекислого газа в венозной крови пуповины, мм.рт.ст.	58,3 (56,2-58,7)	62,4 (58,0-65,5)	0,04
Напряжение углекислого газа в венозной крови через час, мм рт.ст.	49,2 (39,0-54,6)	50,3 (48,6-52,6)	0,77
Напряжение кислорода в венозной крови пуповины, мм рт.ст.	38,4 (30,1-43,4)	32,4 (30,0-40,3)	0,84
Напряжение кислорода в венозной крови через час, мм рт.ст.	32,1 (30,0-41,0)	41,3 (36,7-52,4)	0,54
Концентрация бикарбоната в венозной крови, пуповины, ммоль/л	15,6 (14,6-17,3)	17,2 (14,6-18,3)	0,98
Концентрация бикарбоната в венозной крови через час, мм рт.ст.	17,9 (15,7-20,6)	18,7 (15,8-20,1)	0,77
Дефицит оснований в венозной крови пуповины, ммоль/л	-8,4 [(-12,6) -(-7,7)]	-6,7 [(-8,1)– (-5,7)]	0,18
Дефицит оснований в венозной крови через час, ммоль/л	-6,9 [(-9,5) -(-3,9)]	-5,6 [(-9,2)- (-2,9)]	0,65
Концентрация лактата в венозной крови пуповины, ммоль/л	5,4 (4,7-6,2)	4,6 (3,4-5,0)	0,09
Концентрация лактата в венозной крови через час, ммоль/л	3,4 (3,0-5,0)	3,1 (2,6-4,0)	0,30

Выявлена статистически значимая разница между исследуемыми группами недоношенных новорожденных при анализе длительности пребывания в ОРИТН в первой подгруппе со сроком гестации 30<sup>о</sup>-32<sup>б</sup> недели – в группе NIPPV среднее значение составило 10 суток, а в группе NHFOV 8 суток (p=0,02). То же касается и длительности общей, инвазивной и неинвазивной респираторной поддержки (таблица 17). Переводов на

традиционную ИВЛ было значительно больше в группе NIPPV – 15 детей, по сравнению с группой NHFOV – 2 ребенка ( $p=0,00$ ).

В этой же подгруппе выявлены статистически значимые различия по частоте развития бронхолегочной дисплазии и внутрижелудочкового кровоизлияния ( $p<0,05$ ). В частности, в группе NIPPV бронхолегочная дисплазия зарегистрирована в 33,3% случаев, тогда как в группе NHFOV – 3,7% ( $p=0,00$ ) (таблица 17).

**Таблица 17 - Исходы заболевания в 1-й подгруппе (срок гестации 30<sup>0</sup>-32<sup>6</sup>)**

<b>Исходы</b>	<b>1-я группа (n=30)</b>	<b>2-я группа (n=27)</b>	<b>p-value</b>
Заместительная терапия сурфактантом в родильном зале	16 (53,3%)	14 (51,8%)	0,92
Перевод на инвазивную вентиляцию легких	15 (50,0%)	2 (7,4%)	0,00
Заместительная терапия сурфактантом в отделении реанимации и интенсивной терапии	8 (26,6%)	4 (14,8%)	0,28
Ретинопатия недоношенных	5 (16,6%)	1 (3,7%)	0,12
Бронхолегочная дисплазия	10 (33,3%)	1 (3,7%)	0,00
Перивентрикулярная лейкомаляция	0	0	
Внутрижелудочковое кровоизлияние	11 (36,6%)	3 (11,1%)	0,03
Гемодинамически значимый открытый артериальный проток	2 (6,6%)	0	0,18
Средняя длительность пребывания в отделении реанимации, сутки	10 (7-16)	8 (7-10)	0,02
Средняя длительность пребывания в стационаре, сутки	43,5 (35-57)	41 (35-44)	0,08
Средняя продолжительность респираторной поддержки, часы	113 (59-239)	55 (36-73)	0,01
Средняя продолжительность инвазивной вентиляции легких, часы	0 (0-41)	0 (0-0)	0,00
Средняя продолжительность неинвазивной респираторной поддержки, часы	94,5 (49-153)	55 (36-73)	0,00

У детей второй подгруппы со сроком гестации 26<sup>0</sup>-29<sup>6</sup> недель отмечаются противоположные результаты.

Ретинопатия недоношенных выявлена у 80% (12) детей, находящихся на NHFOV и в 12,5% (2), получавших NIPPV, что является статистически достоверным ( $p=0,00$ ). Выявлены также статистически значимые различия по частоте формирования БЛД – в первой группе 9 случаев, во второй - 13 случаев ( $p=0,04$ ).

Длительность пребывания в стационаре, в отделении реанимации, общей респираторной поддержки, инвазивной и неинвазивной вентиляции была значительно больше в группе NHFOV, но статистически значимая разница была только в длительности пребывания в стационаре – 56 (41-61) суток в первой группе и 68 (56-77) суток во второй ( $p=0,05$ ) (таблица 18).

**Таблица 18 - Исходы заболевания во 2-й подгруппе (срок гестации 26°-29°)**

<b>Исходы</b>	<b>1-я группа (n=16)</b>	<b>2-я группа (n=15)</b>	<b>p-value</b>
Заместительная терапия сурфактантом в родильном зале	16 (100%)	14 (93,3%)	0,37
Перевод на инвазивную вентиляцию легких	4 (25%)	9 (60,0%)	0,10
Заместительная терапия сурфактантом в отделении реанимации и интенсивной терапии	2 (12,5%)	3 (20,0%)	0,71
Ретинопатия недоношенных	2 (12,5%)	12 (80,0%)	0,00
Бронхолегочная дисплазия	9 (56,2%)	13 (86,6%)	0,04
Перивентрикулярная лейкомаляция	1 (6,2%)	0	0,33
Внутрижелудочковое кровоизлияние	2 (12,5%)	1 (6,6%)	0,54
Гемодинамически значимый открытый артериальный проток	2 (12,5%)	3 (20%)	0,71
Средняя длительность пребывания в стационаре, сутки	56 (41-61)	68 (56-77)	0,05
Средняя длительность пребывания в отделении реанимации	12 (11-17,5)	21 (13-28)	0,08
Средняя продолжительность респираторной поддержки, часы	180,5 (127,5-385,5)	342 (196-459)	0,25
Средняя продолжительность инвазивной вентиляции легких, часы	0 (0-31)	43 (0-87)	0,26

**Продолжение таблицы 18 - Исходы заболевания во 2<sup>й</sup> подгруппе (срок гестации 26<sup>о</sup>-29<sup>о</sup> )**

Средняя неинвазивной поддержки, часы	продолжительность респираторной	174 (127,5- 336,5)	296 (169- 372)	0,32
--	------------------------------------	-----------------------	-------------------	------

При проведении корреляционного анализа влияния параметров режимов на исходы заболевания в первой подгруппе выявили статистически значимую положительную корреляционную зависимость между РЕЕР в режиме NIPPV и длительностью инвазивной вентиляции ( $r=0,43$   $p=0,02$ ), частотой дыхания в режиме NHFOV и частотой повторного введения сурфактанта в ОРИТ, продолжительностью общей и неинвазивной респираторной поддержки ( $r=0,52$   $p=0,00$ ;  $r=0,39$   $p=0,04$ ;  $r=0,42$   $p=0,03$  соответственно) и отрицательную корреляционную зависимость между амплитудой в режиме NHFOV и длительностью пребывания в стационаре ( $r=-0,41$   $p=0,03$ ) (таблица 19).

У детей со сроком гестации 26<sup>о</sup>-29<sup>о</sup> недель, получавших в родильном зале респираторную поддержку в режиме NIPPV на исходы в основном, повлияло время вдоха, которое отрицательно коррелировало с продолжительностью общей и неинвазивной респираторной поддержки, длительностью пребывания в отделении реанимации ( $r=-0,70$   $p=0,00$ ;  $r=-0,67$   $p=0,00$ ;  $r=-0,51$   $p=0,04$  соответственно). Также имела место отрицательная корреляционная связь между средним давлением в дыхательных путях в режиме NIPPV и частотой формирования БЛД ( $r=-0,50$   $p=0,05$ ) и положительная корреляционная связь между частотой дыхания в режиме NIPPV и длительностью инвазивной вентиляции ( $r=0,50$   $p=0,05$ ). При проведении режима NHFOV частоты дыхания и амплитуда отрицательно коррелировали с длительностью общей и неинвазивной респираторной поддержки, пребывания в стационаре и отделении реанимации ( $r=-0,69$   $p=0,00$ ;  $r=-0,69$   $p=0,00$ ;  $r=-0,59$   $p=0,02$ ;  $r=-0,64$   $p=0,01$ ;  $r=-0,61$   $p=0,01$ ;  $r=-0,62$   $p=0,01$ ;  $r=-0,75$   $p=0,00$ ;  $r=-0,58$   $p=0,02$  соответственно). Также амплитуда в режиме NHFOV влияла на частоту развития ретинопатии недоношенных и гемодинамически значимого ОАП, где

между ними отмечается статистически значимая отрицательная корреляционная зависимость ( $r=-0,51$   $p=0,05$ ;  $r=-0,53$   $p=0,04$  соответственно) (таблица 20).

**Таблица 19 - Корреляционные зависимости между параметрами неинвазивной респираторной поддержки и исходами в 1<sup>-й</sup> подгруппе (срок гестации 30°-32°)**

Параметры	Valid– N	Spearman– R	t (N-2)	p-value
Положительное давление в конце выдоха в режиме NIPPV/ Длительность инвазивной вентиляции	30	0,42	2,47	0,02
Частота дыхания в режиме NHFOV/ Частота введения сурфактанта в отделении реанимации	27	0,52	3,07	0,00
Частота дыхания в режиме NHFOV/ Общая длительность респираторной поддержки	27	0,39	2,12	0,04
Частота дыхания в режиме NHFOV/ Длительность неинвазивной респираторной поддержки	27	0,42	2,35	0,03
Амплитуда в режиме NHFOV/ Длительность пребывания в стационаре	27	-0,41	-2,24	0,03

**Таблица 20 - Корреляционные зависимости между параметрами неинвазивной респираторной поддержки и исходами во 2<sup>-й</sup> подгруппе (срок гестации 26°-29°)**

Параметры	Valid– N	Spearman– R	t (N-2)	p-value
Среднее давление в дыхательных путях в режиме NIPPV/ Частота формирования бронхолегочной дисплазии	16	0,50	2,15	0,05
Время вдоха в режиме NIPPV/ Общая длительность респираторной поддержки	16	-0,70	-3,64	0,00

**Продолжение таблицы 20 - Корреляционные зависимости между параметрами неинвазивной респираторной поддержки и исходами во 2-й подгруппе (срок гестации 26°-29° )**

Время вдоха в режиме NIPPV/ Длительность неинвазивной респираторной поддержки	16	-0,67	-3,37	0,00
Время вдоха в режиме NIPPV/ Длительность пребывания в отделении реанимации	16	-0,51	-2,22	0,04
Частота дыхания в режиме NIPPV/ Длительность инвазивной вентиляции	16	0,50	2,14	0,05
Частота дыхания в режиме NHFOV/ Общая длительность респираторной поддержки	15	-0,69	-3,41	0,00
Частота дыхания в режиме NHFOV/ Длительность неинвазивной респираторной поддержки	15	-0,69	-3,41	0,00
Частота дыхания в режиме NHFOV/ Длительность пребывания в стационаре	15	-0,59	-2,64	0,02
Частота дыхания в режиме NHFOV/ Длительность пребывания в отделении реанимации	15	-0,64	-3,02	0,01
Амплитуда в режиме NHFOV/ Частота введения сурфактанта в отделении реанимации	15	-0,51	-2,15	0,05
Амплитуда в режиме NHFOV/ Общая длительность респираторной поддержки	15	-0,61	-2,78	0,01
Амплитуда в режиме NHFOV/ Длительность неинвазивной респираторной поддержки	15	-0,62	-2,87	0,01
Амплитуда в режиме NHFOV/ Длительность пребывания в стационаре	15	-0,75	-4,06	0,00

**Продолжение таблицы 20 - Корреляционные зависимости между параметрами неинвазивной респираторной поддержки и исходами во 2-й подгруппе (срок гестации 26°-29°)**

Амплитуда в режиме NHFOV/ Длительность пребывания в отделении реанимации	15	-0,58	-2,54	0,02
Амплитуда в режиме NHFOV/ Частота развития ретинопатии недоношенных	15	-0,51	-2,15	0,05
Амплитуда в режиме NHFOV/ Частота случаев гемодинамически значимого открытого артериального протока	15	-0,53	-2,25	0,04

Таким образом, в зависимости от срока гестации отмечаются положительные моменты при проведении разных режимов, так у новорожденных со сроком гестации 30°-32° недель при проведении режима NHFOV значения диастолического и среднего артериального давления значительно выше через шесть часов после рождения. Также, в этой группе новорожденных отмечаются статистически значимо низкая продолжительность общей, инвазивной и неинвазивной респираторной поддержки, меньшая длительность пребывания в ОРИТН, низкая частота переводов на конвекциональную ИВЛ, меньшее число случаев развития бронхолегочной дисплазии и внутрижелудочкового кровоизлияния. Вместе с тем, у новорожденных со сроком гестации 26°-29° недель проведение режима NIPPV способствовало повышению значений диастолического и среднего артериального давления через шесть часов после рождения, снижению развития ретинопатии недоношенных, бронхолегочной дисплазии, длительности пребывания в стационаре.

У детей со сроком гестации 30°-32° недель основным параметром, определяющим длительность респираторной поддержки, является частота дыхания в режиме NHFOV. Во второй подгруппе у новорожденных со сроком гестации 26°-29° недель параметры вентиляции одинаково повлияли на исходы

как в режиме NIPPV, так и в режиме NHFOV, но более значимое влияние оказали высокие показатели времени вдоха в режиме NIPPV и частоты дыхания в режиме NHFOV на снижение длительности респираторной поддержки, амплитуды в режиме NHFOV на снижение длительности пребывания в стационаре.



## ГЛАВА 4

### ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Крайняя степень лабильности функционального состояния органов и систем характерна даже для здорового новорожденного ребенка. Любое патологическое влияние может послужить источником значительного нарушения механизмов ауторегуляции, дисбаланса и развития критического состояния [35].

При этом сами по себе мероприятия интенсивной терапии могут стать причиной развития патологического процесса, так как являются агрессивными. Исходя из этого, необходимо стремиться к уменьшению длительности любого терапевтического воздействия на ребенка и инвазивности проводимой терапии в неонатальной практике.

Только поэтому отмечается четкая целенаправленность действий к снижению инвазивности проводимой интенсивной терапии новорожденных и продолжительности любой терапевтической процедуры, которая в противном случае становится агрессивной.

Использование неинвазивной респираторной поддержки непосредственно после рождения ребенка является стратегией, позволяющей добиться терапевтического эффекта избежав многих осложнений.

Неинвазивная вентиляция легких позволяет обеспечить адекватный газообмен, сводя к минимуму легочные и экстрапульмональные осложнения [71, 97, 140].

В ходе первого этапа нашего исследования установлено, что как при применении режима ВІРАР, так и NIPPV длительность госпитализации и частота неблагоприятных эффектов не имела существенных различий между группами. Аналогичные результаты были получены другими авторами, которые в большом многоцентровом РКИ сравнивали исходы у новорожденных при применении двухуровневый CPAP и NIPPV и не выявили существенной

разницы в развитии БЛД и смертности [38, 71]. Suresh V. et al. в многоцентровом исследовании оценивали эффекты VIPAP и NCPAP у детей со сроком гестации менее 30-и недель, где получили аналогичные данные [53]. Они не выявили статистически значимых отличий между группами в частоте неудачной экстубации через 48 часов и 7 дней, а также потребности в кислороде в 28 дней и в 36 недель постконцептуального возраста. Напротив, Lista G. et al., сравнивая VIPAP с NCPAP, демонстрировали значительное снижение длительности оксигенотерапии и респираторной поддержки в группе, где применялся VIPAP [119]. Следует заметить и то, что в нашем исследовании между группами существенно не различались показатели  $p\text{CO}_2$  и  $p\text{O}_2$ , однако Zhou B. et al. показали, что у детей на назальном DuoPAP газообмен был значительно лучше, по сравнению NCPAP [176].

Режим NIPPV имеет несколько преимуществ по сравнению с NCPAP, основным из которых является уменьшение эпизодов апноэ. Другие преимущества включают сокращение работы дыхания и отсутствие необходимости инвазивной вентиляции для недоношенных детей, что подтверждает отсутствие потребности на первом этапе и потребность в 26% случаев на втором этапе в переводе на инвазивную вентиляцию легких в нашем исследовании. В исследовании Silveira C.S. et al., наблюдали значительную связь между неудачной НИВ и отсутствием перемежающегося положительного давления, где критериями неудачной неинвазивной ИВЛ были частые эпизоды апноэ или потребность в традиционной вентиляции [155]. Режим NIPPV был неэффективен только у 30% детей с РДСН, в то время как при использовании NCPAP неудачи отмечались в 38,5% случаев. Более низкая частота интубации трахеи в группе NIPPV была в результате исследования Tang S. et al. [127]. Схожие результаты были получены и в исследованиях Bahman-Bijari B. et al [124] и Davis P.G. et al. [67].

Чтобы снизить риск повторной интубации и в качестве терапевтической стратегии в случае неэффективности NCPAP, обычно используется метод NIPPV. Установлено, что при применении NIPPV продолжительность

пребывания в стационаре уменьшилась, однако статистически значимые различия отсутствовали по сравнению с пациентами, где использовался режим ВІРАР. Однако то, что использование NIPPV уменьшало частоту неудачных экстубаций, но не влияло на развитие хронических заболеваний легких или смертности, было показано в опубликованном метаанализе экспертами Cochrane Collaboration, в котором сравнивали использование различных режимов NIPPV и NCPAP [106]. Другой, обзор Cochrane Collaboration, базирующийся на метаанализе 10 РКИ, в котором в общей сложности исследовано 1061 недоношенных новорожденных детей, получавших в качестве основного метода респираторной поддержки NIPPV или NCPAP, показал преимущество использования NIPPV, с меньшей потребностью в интубации [71, 72]. Исход в виде БЛД существенно не отличался между двумя группами. Случаи повторной интубации в первые 72 часа наблюдались у 5 (6%) детей в группе NIPPV против 13 (17,6%) в группе NCPAP в исследовании Esmaeilnia T. et al. [62]. Авторы также сообщают о значительном сокращении продолжительности пребывания в стационаре при использовании NIPPV, что помогает снизить стоимость лечения таких детей.

Эрозии и некрозы носовой перегородки, нарушение проходимости носа, аэрофагия («CPAP-belly») и утечка воздуха являются основными осложнениями при использовании NIPPV и NCPAP. В нашем исследовании были отмечены только случаи эритемы, без статистически значимой разницы между группами. Случаи пневмоторакса не отмечались. Значительной разницы между двумя группами в возникновении пневмоторакса не нашли и другие авторы [138].

При сравнении режимов NIPPV и NHFOV на втором этапе исследования мы не обнаружили статистически значимой разницы в развитии бронхолегочной дисплазии. Подобные данные были получены Zhu X.W. et al., которые сравнивая NHFOV и NCPAP, не выявили значимой разницы в развитии БЛД, ВЖК, смертности и синдрома утечки воздуха между группами [134]. В противоположность Zhu X.W., в нашем исследовании обнаружена статистически значимая разница в формировании ВЖК - 13 случаев при NIPPV

против 4 случаев при NHFOV.

Продолжительность госпитализации и респираторной поддержки была заметно больше в группе NIPPV, но статистически не значимо. При этом в исследовании Malakian A. et al в 2018 г., где сравнивали NCPAP и NHFOV у 64 пациентов, выявили статистически значимую разницу в длительности респираторной поддержки – 49,77 часов в группе NCPAP против 37,35 часов в группе NHFOV ( $p=0,00$ ), но подобно нашему исследованию длительность госпитализации не имела статистически значимых отличий между исследуемыми группами новорожденных [133].

На основании вышеизложенного можно утверждать, что использование режимов неинвазивной вентиляции у недоношенных новорожденных с дыхательной недостаточностью сразу после рождения позволяет существенно улучшить показатели оксигенации и исходов заболевания.

Одним из результатов этого исследования, заслуживающий обсуждения, является тот факт, что была выявлена зависимость исходов заболевания новорожденного от значения параметров вентиляции.

Это свидетельствует о целесообразности использования определенных параметров в минимально возможной величине для улучшения исходов заболевания. К сожалению, в доступной литературе мы не нашли исследований, оценивающих эффективность тех или иных параметров респираторной поддержки, что говорит о необходимости дальнейших исследований.

В нашем исследовании было продемонстрировано, что, учитывая клинико-лабораторные данные и исходы заболевания, применение режима NHFOV сразу после рождения целесообразно у детей 30<sup>о</sup>-32<sup>о</sup> недель гестационного возраста, в то время как использование режима NIPPV максимально эффективно у новорожденных 26<sup>о</sup>-29<sup>о</sup> недель гестационного возраста.

На основании данных результатов нами был разработан алгоритм применения НРП в родильном зале у детей со сроком гестации 26<sup>о</sup>-32<sup>о</sup> недель (рисунок 2).

Завершая обсуждение полученных результатов, следует подчеркнуть, что использование определенного режима неинвазивной респираторной поддержки непосредственно после рождения у детей с определенным сроком гестации является достаточно безопасной и высокоэффективной терапевтической стратегией, способная значительно улучшить исходы заболевания в целом.

Несомненным является и то, что необходимы дальнейшие рандомизированные многоцентровые исследования, направленные на оптимизацию в повышение безопасности неинвазивной респираторной поддержке у новорожденных с респираторным дистрессом.

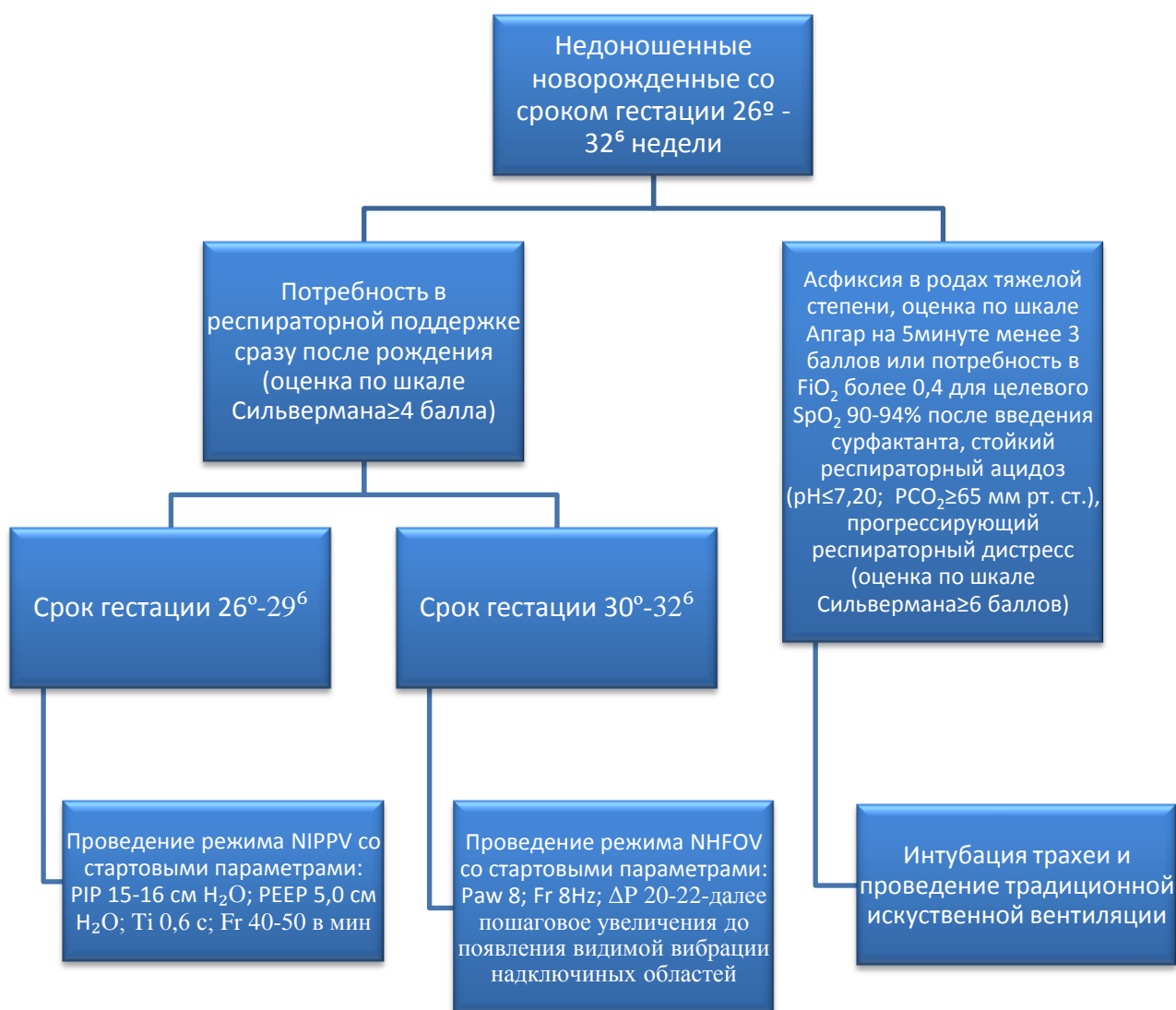


Рисунок 2 - Алгоритм применения НРП в родильном зале у детей со сроком гестации 26<sup>0</sup>-32<sup>6</sup> недель

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мероприятия интенсивной терапии респираторного дистресса новорожденных и оптимизация респираторной поддержки является наиболее важной задачей современной неонатологии и неонатальной реанимации. Респираторная терапия является наиболее доступным и эффективным вариантом интенсивной терапии дыхательной недостаточности, поэтому следует отдавать предпочтение неинвазивным методикам [45, 51, 71, 77, 97].

Чтобы предотвратить прогрессирование дыхательной недостаточности, перевод на традиционную вентиляцию и формирование бронхолегочной дисплазии является актуальной разработкой алгоритма проведения неинвазивной респираторной поддержки.

Повышение эффективности интенсивной терапии респираторного дистресса у недоношенных новорожденных путем создания алгоритма выбора стартового режима неинвазивной вентиляции в родильном зале было целью нашего исследования.

В рамках исследования были изучены 120 недоношенных новорожденных с респираторным дистрессом, которые нуждались в проведении респираторной поддержки. На первом этапе исследования сравнивалась эффективность режимов VIPAP и NIPPV, у новорожденных 32 (30-32) недель гестационного возраста со средней массой тела при рождении 1650 (1425-1825) г., на втором этапе проводилось сравнение режимов NIPPV и NHFOV новорожденных 31 (29-32) недели гестационного возраста со средней массой тела 1405 (1085-1760).

Выбор метода неинвазивной респираторной поддержки проводился случайно с помощью таблицы случайных чисел, сгенерированной в программе STATISTICA.

Оценку эффективности метода осуществляли на основании клинических характеристик, анализа кислотно-основного и газового состава крови, изучения

исходов заболевания и корреляционного анализа между параметрами вентиляции и исходами.

На основе проведенного исследования были получены результаты, свидетельствующие о том, что во время первого этапа при применении режима NIPPV частота дыхания значительно уменьшилась, а частота сердечных сокращений повысилась через час в отличие от группы применения ВІРАР, в то время как на втором этапе при применении режима NHFOV диастолическое давление значительно повысилось через шесть часов, а напряжение углекислого газа значительно снизилось через час в отличие от группы применения NIPPV.

Кроме того, было выявлено, что у детей на этапе сравнения режимов ВІРАР и NIPPV статистически значимых различий в исходах не было, что скорее всего связано с малой выборкой. Но при этом респираторная поддержка в родильном зале с помощью режима NIPPV способствует уменьшению случаев применения инвазивной искусственной вентиляции легких и частоты развития бронхолегочной дисплазии. На этапе сравнения режимов NIPPV и NHFOV были статистически значимые различия в развитии ретинопатии недоношенных в пользу режима NIPPV и внутрижелудочкового кровоизлияния в пользу режима NHFOV. Тогда как формирование бронхолегочной дисплазии различалось статистически не значимо, но значительно чаще было в группе NIPPV - 19 случаев, чем в группе NHFOV - 14 случаев. Применение НРП в родильном зале не сопровождается развитием синдрома утечки воздуха и других тяжелых осложнений искусственной вентиляции легких, приводящих к летальному исходу.

При анализе корреляции между параметрами неинвазивной респираторной поддержки и исходами было выявлено, что основным параметром вентиляции в режиме ВІРАР, отражающим тяжесть состояния пациента и определяющим длительность респираторной поддержки, является среднее давление в дыхательных путях, высокие показатели которого ассоциируются с увеличением продолжительности вентиляции легких, а в

режиме NIPPV - время вдоха и частота дыхания, низкие показатели которых указывают на уменьшение продолжительности респираторной поддержки и длительности госпитализации. Высокие показатели среднего давления в дыхательных путях в режиме NHFOV указывает также на увеличение продолжительности респираторной поддержки и длительности госпитализации, тогда как его низкие показатели ассоциируются с уменьшением случаев развития внутрижелудочкового кровоизлияния. Также низкие показатели амплитуды в режиме NHFOV способствуют уменьшению продолжительности респираторной поддержки, длительности госпитализации, случаев развития бронхолегочной дисплазии, ретинопатии недоношенных, гемодинамически значимого ОАП.

Особого внимания заслуживают результаты, свидетельствующие о зависимости стартового метода респираторной поддержки и исходов заболевания в зависимости от срока гестации. Так у новорожденных со сроком гестации 30<sup>о</sup>-32<sup>6</sup> недель при проведении режима NHFOV значения диастолического и среднего артериального давления были значительно выше через шесть часов после рождения, статистически значимо меньше продолжительность общей, как инвазивной, так и неинвазивной респираторной поддержки, частота переводов на традиционную ИВЛ, длительность пребывания в ОРИТН, количество новорожденных с бронхолегочной дисплазией и внутрижелудочковыми кровоизлияниями. В то же время у детей со сроком гестации 26<sup>о</sup>-29<sup>6</sup> недель проведение режима NIPPV способствовало повышению значений диастолического и среднего артериального давления через шесть часов после рождения, снижению развития ретинопатии недоношенных, бронхолегочной дисплазии, длительности пребывания в стационаре.

Таким образом, результаты нашего исследования демонстрируют, что у недоношенных детей ранняя НРП в родильном зале дает возможность избежать длительной инвазивной вентиляции легких и ее осложнений при оптимальном подборе режима вентиляции и его параметров.



## ВЫВОДЫ

1. Неинвазивная вентиляция легких с перемежающимся положительным давлением является оптимальным начальным вариантом респираторной поддержки сразу после рождения, поскольку способствует максимально быстрой стабилизации состояния и регрессированию респираторного дистресса, что подтверждается уменьшением частоты дыхания и нормализацией частоты сердечных сокращений.

2. Использование назальной вентиляции с интермиттирующим положительным давлением и неинвазивной высокочастотной осцилляторной вентиляции в родильном зале способствует уменьшению случаев применения инвазивной искусственной вентиляции легких и частоты развития бронхолегочной дисплазии.

3. Основным параметром неинвазивной вентиляции, отражающим тяжесть состояния пациента и определяющим длительность респираторной поддержки, независимо от используемого режима, является среднее давление в дыхательных путях, высокие показатели которого ассоциируются с увеличением продолжительности вентиляции легких и неблагоприятным исходом заболевания.

4. Использование стартового метода респираторной поддержки в виде назальной вентиляции с интермиттирующим положительным давлением у недоношенных со сроком гестации 26<sup>0</sup>-29<sup>6</sup> недель способствует снижению развития ретинопатии недоношенных на 67%, бронхолегочной дисплазии на 30%, и уменьшает длительность пребывания в стационаре на 12 суток.

5. Раннее применение неинвазивной высокочастотной осцилляторной вентиляции у новорожденных со сроком гестации 30<sup>0</sup>-32<sup>6</sup> недель способствуют уменьшению случаев развития бронхолегочной дисплазии на 30%, внутрижелудочковых кровоизлияний на 25% и частоты переводов на традиционную конвекционную ИВЛ на 43%.

6. У недоношенных новорожденных, нуждающихся в респираторной поддержке сразу после рождения, родившихся с гестационным возрастом 30<sup>о</sup>-32<sup>о</sup> недели максимально эффективна неинвазивная высокочастотная осцилляторная вентиляция, а у детей со сроком гестации 26<sup>о</sup>-29<sup>о</sup> недель - назальная вентиляция с интермиттирующим положительным давлением. В случае тяжелой асфиксии при рождении все дети вне зависимости от срока гестации требуют интубации трахеи и проведения конвекциональной искусственной вентиляции легких.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Максимально ранняя инициация неинвазивной респираторной поддержки сразу после рождения показана всем новорожденным менее 33 недель гестационного возраста с признаками респираторного дистресса.

2. При применении у недоношенных новорожденных назальной вентиляции с интермиттирующим положительным давлением рекомендуется использовать более низкие показатели частоты дыхания ( $\approx 40-50$  в минуту) и более высокие значения времени вдоха ( $\approx 0,6$  с).

3. Для повышения эффективности неинвазивной высокочастотной осцилляторной вентиляции в родильном зале рекомендуется устанавливать более низкие показатели среднего давления в дыхательных путях ( $\approx 8$  см  $H_2O$ ) и более высокие показатели амплитуды ( $\approx 20-22$ ).

4. Новорожденным 26<sup>0</sup>-29<sup>6</sup> недель гестационного возраста в родильном зале показано применение неинвазивной назальной вентиляции с интермиттирующим положительным давлением со стартовыми параметрами: PIP = 15-16 см  $H_2O$ ; PEEP = 5,0 см  $H_2O$ ; T<sub>insp</sub> = 0,6 с; f = 40-50 в минуту.

5. У детей со сроком гестации 30<sup>0</sup>-32<sup>6</sup> недель оправдано применение неинвазивной высокочастотной осцилляторной вентиляции со стартовыми параметрами: P<sub>aw</sub> = 8 см  $H_2O$ ; Fr = 8 Hz;  $\Delta P$  = 20-22 см  $H_2O$  с дальнейшим поэтапным увеличением на фоне мониторинга клинического состояния, газового состава и кислотно-основного состояния крови.

6. При использовании режима VIPAP следует стремиться использовать минимальные значения среднего давления в дыхательных путях с целью предотвращения вентилятор-ассоциированного повреждения легких и развития бронхолегочной дисплазии.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

В поисках оптимального подхода к неинвазивной респираторной поддержке при лечении респираторного дистресса и профилактике бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных по-прежнему необходимы дальнейшие исследования. Интересным представляется изучение клинической эффективности и исходов применения режимов NIPPV и NHFOV у недоношенных новорожденных со сроком гестации менее 26 недель сразу после рождения в рамках многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования.

Необходимы разработка и клиническая апробация современных терапевтических стратегий, профилактирующих возникновение у новорожденных вентилятор-ассоциированных повреждений лёгких, бронхолегочной дисплазии, внутрижелудочковых кровоизлияний. NAVA, NHFOV и NSIPPV являются многообещающими режимами респираторной поддержки, но для подтверждения их безопасности и эффективности в различных группах новорожденных по сравнению с более традиционными режимами неинвазивной вентиляции требуется проведение крупных РКИ.

## СПИСОК ОБОЗНАЧЕНИЙ

БЛД – бронхолегочная дисплазия

ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние

ДП – дыхательные пути

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

НИВ – неинвазивная вентиляция

НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких

НМТ – низкая масса тела

НРП – неинвазивная респираторная поддержка

ОАП – открытый артериальный проток

ОНМТ – очень низкая масса тела

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОРИТН – отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных

ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

РДС – респираторный дистресс-синдром

РДСН – респираторный дистресс-синдром новорожденных

РН – ретинопатия недоношенных

ФЖЛ – фетальная жидкость легких

ФОЕ – функциональная остаточная емкость

ХЗЛ – хронические заболевания легких

ЧД – частота дыхания

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела

CPAP – continuous positive airway pressure – постоянное положительное давление в дыхательных путях

FiO<sub>2</sub> – фракция кислорода во вдыхаемой смеси

INSURE – intubation – surfactant – extubation – интубация – введение сурфактанта - экстубация

Fr – частота дыхания

HFOV –high frequency oscillation ventilation – высокочастотная осцилляторная вентиляция

LISA – less-invasive surfactant administration – малоинвазивное введение сурфактанта

MAP – среднее давление в дыхательных путях

NAVA – neutrally adjusted ventilator assist – нейро-контролируемая респираторная поддержка

NCPAP – nasal continuous positive airway pressure – назальное постоянное положительное давление в дыхательных путях

NHFOV – nasal high frequency oscillation ventilation – назальная высокочастотная осцилляторная вентиляция

NIPPV –nasal intermittent positive pressure ventilation – назальная вентиляция с перемежающимся положительным давлением

NSIPPV –nasal synchronized intermittent positive pressure ventilation - назальная синхронизированная вентиляция с перемежающимся положительным давлением

PaCO<sub>2</sub> – парциальное давление углекислого газа

PaO<sub>2</sub> – парциальное давление кислорода

Paw – среднее давление в дыхательных путях

PIP – positive inspiration pressure – пиковое давление на вдохе

PEEP – positive end-expiration pressure - положительное давление в конце выдоха

SpO<sub>2</sub> – насыщение гемоглобина пульсирующей крови кислородом

Ti–время вдоха

ΔP - амплитуда

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Актуальные проблемы неонатальной пульмонологии / Д. Ю. Овсянников, И. К. Ашерова, Е. В. Бойцова [и др.] // Педиатрия. — 2016. — Т. 95, № 4. — С. 63–73.
2. Александрович, Ю.С. Базисная и расширенная реанимация у детей / Ю.С. Александрович, В.И. Гордеев. — СПб: Сотис, 2007. — 160 с.
3. Александрович, Ю.С. Влияние пошагового маневра рекруитмента альвеол на оксигенацию у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом / Ю.С. Александрович, О.А. Печуева, К.В. Пшениснов // Анестезиология и реаниматология. — 2013. — № 1. — С. 21–25.
4. Александрович, Ю.С. Интенсивная терапия новорожденных / Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснов. — СПб: Н.-Л., 2013. — 672 с.
5. Александрович, Ю.С. Неинвазивная респираторная поддержка в неонатологии: пособие для врачей / Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснов, В. Хиенас. — СПб.: Адмирал, 2017. — 75 с.
6. Александрович, Ю.С. Применение экзогенного сурфактанта и маневра рекруитмента альвеол у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом / Ю.С. Александрович, О.А. Печуева, К.В. Пшениснов // Анестезиология и реаниматология. — 2014. — № 2. — С. 47–52.
7. Александрович, Ю.С. Респираторная поддержка при критических состояниях в педиатрии и неонатологии: руководство для врачей / Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснов. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. — 272 с.
8. Анурьев, А.М. Эффективность применения нервно-регулируемой вентиляции у недоношенных новорожденных: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.20 / Анурьев Алексей Михайлович. — СПб, 2020. — 23 с.

9. Банкалари, Э. Легкие новорожденных / Э. Банкалари; под ред. Р. Полина; пер. с англ.; под ред. Д.Ю. Овсянникова. — М.: Логосфера, 2015. — 672 с.
10. Ведение детей с бронхолегочной дисплазией / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, Н.Н. Володин [и др.] // Педиатрическая фармакология. — 2016. — Т. 13, № 4. — С. 319–333.
11. Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом: клинические рекомендации [Электронный ресурс] / под общ. ред. Н.Н. Володина. — М., 2016. — Режим доступа: <https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/0236-rds-br2.pdf>.
12. Влияние сроков введения сурфактанта на исходы у новорожденных с низкой экстремально низкой массой тела / А.В. Мостовой, Ю.С. Александрович, О.И. Сапун [и др.] // Анестезиология и реаниматология. — 2009. — № 1. — С. 43–46.
13. Возможности уменьшения летальности в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных / Д.В. Ашерова-Юшкова, М.А. Ковалёва, Т.В. Чапарова [и др.] // Педиатр. — 2016. — Т 7, № 2. — С. 40–46.
14. Доказательная пульмонология новорожденных и грудных детей: учебное пособие / Д.Ю. Овсянников, А.М. Болибок, И.В. Кршеминская, Е.А. Дегтярева; под ред. Д.Ю. Овсянникова. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: РУДН, 2017. — 168 с.
15. Зильбер, А.П. Этюды критической медицины / А.П. Зильбер. — М.: МЕДпресс-информ. — 2006. — 568 с.
16. Инвазивная искусственная вентиляция легких у недоношенных новорожденных в родильном зале: всегда ли она оправдана? / Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснов, В. Хиенас [и др.] // Анестезиология и реаниматология. — 2018. — № 5. — С. 44–52.
17. Интенсивная терапия и принципы выхаживания детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении: письмо



- Минздравсоцразвития РФ от 16.11.2011 N 15–0/10/2–11336 [Электронный ресурс]. — М., 2011. — Режим доступа: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/018/630/original/intensive\\_therapy\\_ELBW.pdf?1390393606](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/018/630/original/intensive_therapy_ELBW.pdf?1390393606).
18. Клиническая физиология в интенсивной педиатрии: учеб. пособие / Под ред. А.Н. Шмакова. — СПб: Элби-СПб, 2014. — 384 с.
  19. Крючко, Д. С. СРАР и сурфактант у недоношенных: вместо или вместе? / Д. С. Крючко // Неонатология: новости, мнения, обучение. — 2016. — № 1. — С. 74–80.
  20. Миткинов, О. Э. Респираторная терапия при РДС у недоношенных детей / О.Э. Миткинов, И.Е. Голуб // Вестник Бурятского государственного университета. — 2012. — № 12. — С. 60–61.
  21. Младенческая смертность в Российской Федерации и факторы, влияющие на ее динамику / Д.О. Иванов, Ю.С. Александрович, В.И. Орёл, Д.В. Прометной // Педиатр. — 2017. — Т. 8, № 3. — С. 5–14.
  22. Неонатология: национальное руководство / под ред. Н.Н. Володина. — М.: ГЭОТАР-Мед, 2007. — 848 с.
  23. Овсянников, Д. Ю. Профилактика и лечение бронхолегочной дисплазии с позиций доказательной медицины / Д.Ю. Овсянников, А.М. Болибок, М.А. Латышева // Педиатрия. — 2016. — Т. 95, № 1. — С. 122–129.
  24. Особенности респираторной поддержки и биомеханических свойств легких у новорожденных в критическом состоянии // Ю.С. Александрович, К.В. Пшенисцов, С.А. Блинов [и др.] // Вестник интенсивной терапии. — 2013. — № 2. — С. 3–11.
  25. Отсроченное пережатие пуповины у глубоко недоношенных новорожденных / А. Хируволу, В. Н. Толия, Н. Куин [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. — 2016. — № 2. — С. 31–39.
  26. Оценка эффективности ранней неинвазивной респираторной поддержки у доношенных новорожденных / В. Хиенас, Ю.С. Александрович,

- К.В. Пшениснгов [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2017. — Т. 14, № 2. — С. 20–26.
27. Первичная и реанимационная помощь новорожденным детям: Методическое письмо Минздравсоцразвития РФ от 21.04.2010 № 15–4/10/2–3204 [Электронный ресурс]. — М., 2010. — Режим доступа: [https://rulaws.ru/acts/Pismo-Minzdravsotsrazvitiya-RF-ot-21.04.2010-N-15-4\\_10\\_2-3204](https://rulaws.ru/acts/Pismo-Minzdravsotsrazvitiya-RF-ot-21.04.2010-N-15-4_10_2-3204).
  28. Печуева, О.А. Маневр мобилизации альвеол в интенсивной терапии респираторного дистресс-синдрома у новорожденных: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.20 / Печуева Ольга Андреевна. — СПб, 2013. — 20 с.
  29. Региональные особенности ранней неонатальной смертности (по данным Белгородской области за период 2012–2015 гг.) / Е.А. Проценко, М.М. Гурова, Е.В. Подсвинова [и др.] // Педиатр. — 2018. — Т. 9, № 1. — С. 61–67.
  30. Респираторная поддержка у недоношенных новорожденных в родильном зале / В. Хиенас, Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснгов [и др.] // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. — 2017. — № 2. — С. 50–58.
  31. Сатишур, О.Е. Механическая вентиляция легких / О.Е. Сатишур. — М.: Медицинская литература. — 2006. — 291 с.
  32. Телеш, О.В. Возможные пути снижения младенческой смертности в отдельных регионах РФ / О.В. Телеш, Ю.В. Петренко, Д.О. Иванов // Педиатр. — 2017. — Т. 8, № 1. — С. 89–94.
  33. Фомичев, М.В. Респираторный дистресс-синдром у новорожденных. Екатеринбург / М.В. Фомичев. — 2007. — 481 с.
  34. Хиенас, В. Ранняя неинвазивная респираторна поддержка в интенсивной терапии респираторного дистресса у новорожденных: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.20 / Хиенас Владимирас. — СПб, 2018. — 19 с.

35. Шабалов, Н.П. Неонатология: Учебное пособие, 2т / Н.П. Шабалов. — М.: МЕДпресс-информ. — 2006. — 656 с.
36. Шмаков А.Н. Клиническая физиология в интенсивной педиатрии / А.Н. Шмаков. — СПб: ЭЛБИ-СПб, 2014. — 384 с.
37. 2015 American heart association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Part 13: neonatal resuscitation / M.H. Wyckoff, K. Aziz, M.B. Escobedo [et al.] // Circulation. — 2015. — Suppl. 2, № 132. — P. 543–560.
38. A comparison of bilevel and ventilator-delivered non-invasive respiratory support / D. Millar, B. Lemyre, H. Kirpalani [et al.] // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. — 2016. — № 101. — P. 21–25.
39. A first-in-human clinical study of a new SP-B and SP-C enriched synthetic surfactant (CHF5633) in preterm babies with respiratory distress syndrome / D.G. Sweet, M.A. Turner, Z. Straňák [et al.] // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal Ed. — 2017. — Vol. 102, № 6. — P. 497–503.
40. A Review on Non-invasive Respiratory Support for Management of Respiratory Distress in Extremely Preterm Infants / Y. Shi, H. Muniraman, M. Biniwale, R. Ramanathan // Front Pediatr. — 2020. — Vol. 8. — P. 270.
41. A trial comparing noninvasive ventilation strategies in preterm infants / H. Kirpalani, D. Millar, B. Lemyre [et al.] // N Engl J Med. — 2013. — Vol. 369. — P. 611–620.
42. Adverse neurodevelopmental outcomes among extremely low birth weight infants with a normal head ultrasound: prevalence and antecedents / A.R. Laptook, T.M. O'Shea, S. Shankaran [et al.] // Pediatrics. — 2005. — № 115. — P. 673–680.
43. Aleksandrovich, Yu. S. Modern concepts of noninvasive respiratory support in neonatology / Yu.S. Aleksandrovich, K.V. Pshenisnov, V. Chijenias. — Baden-Baden, 2015. — 67 p.
44. Application of three kinds of noninvasive positive pressure ventilation as a primary mode of ventilation in premature infants with respiratory distress

- syndrome: a randomized controlled trial / X. Gao, B. Yang, M. Hei [et al.] // Chinese journal of pediatrics. — 2014. — Vol. 52, № 1. — P. 34–40.
45. Association of noninvasive ventilation strategies with mortality and bronchopulmonary dysplasia among preterm infants: A systematic review and metaanalysis / T. Isayama, H. Iwami, S. McDonald, J. Beyene // JAMA. — 2016. — Vol. 316, № 6. — P. 611–624.
  46. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial / W. Göpel, A. Kribs, A. Ziegler [et al.] // Lancet. — 2011. — № 378. — P. 1627–1634.
  47. Bamat, N. Duration of continuous positive airway pressure in premature infants / N. Bamat // Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. — 2016. — Vol. 21, № 3. — P. 189–195.
  48. Bancalari, E. Bronchopulmonary Dysplasia: 50 Years after the Original Description / E. Bancalari, D. Jain // Neonatology. — 2019. — Vol. 115, № 4. — P. 384–391.
  49. Bancalari, E. Bronchopulmonary Dysplasia: Can We Agree on a Definition? / E. Bancalari, D. Jain // Am J Perinatol. — 2018. — Vol. 35, № 6. — P. 537–540.
  50. Barrington, K.J. Randomised controlled trial of nasal synchronized intermittent mandatory ventilation compared with continuous positive airway pressure after extubation of very low birth weight infants / K.J. Barrington, N.N. Finer, D. Bull // Pediatrics. — 2001. — № 107. — P. 638–641.
  51. Beltempo, M. Respiratory management of extremely preterm infants: an international survey / M. Beltempo, T. Isayama, M. Vento [et al.] // Neonatology. — 2018. — № 114. — P. 28–36.
  52. Biniwale, M. Decrease in delivery room intubation rates after use of nasal intermittent positive pressure ventilation in the delivery room for resuscitation of very low birth weight infants / M. Biniwale, F. Wertheimer // Resuscitation. — 2017. — № 116. — P. 33–38.

53. Biphasic positive airway pressure or continuous positive airway pressure: a randomized trial / V. Suresh, S.A. Roberts, S. Mitchell [et al.] // *Pediatrics*. — 2016. — Vol. 138, № 2. — P. 13–18.
54. Bubble continuous positive airway pressure enhances lung volume and gas exchange in preterm lambs / J.J. Pillow, N. Hillman, T.J.M. Moss [et al.] // *American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine*. — 2007. — Vol. 176, № 1. — P. 63–69.
55. Cardiovascular transition at birth: a physiological sequence // S.B. Hooper, A.B. te Pas, J. Lang [et al.] // *Pediatric Research*. — 2015. — Vol. 77; № 5. — P. 608–614.
56. Case-control study demonstrates that surfactant without intubation delayed mechanical ventilation in preterm infants / S.D. Vik, T. Vik, S. Lydersen, R. Støen // *Acta Paediatr.* — 2017. — Vol. 106, № 4. — P. 554–560.
57. Changes in lung volume and ventilation following transition from invasive to noninvasive respiratory support and prone positioning in preterm infants / P.S. van Der Burg, M. Miedema, F.H. de Jongh [et al.] // *Pediatric Research*. — 2015. — Vol. 77, № 3. — P. 484–488.
58. Chen, L.J. Effect of high-frequency oscillatory ventilation combined with volume guarantee on preterm infants with hypoxic respiratory failure / L.J. Chen, J.Y. Chen // *J Chin Med Assoc.* — 2019. — Vol. 82, № 11. — P. 861–864.
59. Cheong, J.L.Y. An update on pulmonary and neurodevelopmental outcomes of bronchopulmonary dysplasia / J.L.Y. Cheong, L.W. Doyle // *Semin Perinatol.* — 2018. — № 42. — P. 478–484.
60. Committee on fetus and newborn; American academy of pediatrics. Respiratory support in preterm infants at birth / *Pediatrics*. — 2014. — Vol. 133. — P. 171–174.
61. Comparison of clinical efficacy of heated humidified high flow nasal cannula versus nasal continuous positive airway pressure in treatment of respiratory distress syndrome in very low birth weight infants // J.W. Chen, W.W. Gao,

- F. Xu [et al.] // Chinese Journal of Contemporary Pediatrics. — 2015. — Vol. 17; № 8. — P. 847–851.
62. Comparison of complications and efficacy of NIPPV and Nasal CPAP in preterm infants with RDS / T. Esmailnia, F. Nayeri, R. Taheritafti [et al.] // Iran J Pediatr. — 2016. — Vol. 26, № 2. — P. 52–57.
  63. Comparison of nonsynchronized nasal intermittent positive pressure ventilation versus nasal continuous positive airway pressure as postextubation respiratory support in preterm infants with respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial / B. Jasani, R. Nanavati, N. Kabra [et al.] // Journal of Maternal Fetal and Neonatal Medicine. — 2016. — Vol. 29, № 10. — P. 1546–1551.
  64. Continuous positive airway pressure and the burden of care for transient tachypnea of the neonate: retrospective cohort study / C. Gizzi, R. Klifa, M. G. Pattumelli [et al.] // Am. J. Perinatol. — 2015. — Vol. 32, № 10. — P. 939–943.
  65. Course, C. Management of Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants In Wales: A Full Audit Cycle of a Quality Improvement Project [Электронный ресурс] / C. Course, M. Chakraborty // Sci Rep. — 2020. — Режим доступа: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-60091-6>.
  66. Dargaville, P.A. Lung protective ventilation in extremely preterm infants / P.A. Dargaville, D.G. Tingay // J Paediatr Child Health. — 2012. — Vol. 9, № 48. — P. 740–746.
  67. Davis, P.G. Nasal intermittent positive pressure ventilation versus nasal continuous positive airway pressure for preterm infants after extubation/ P.G. Davis, B. Lemyre, A.G. De Paoli // Cochrane Database Syst Rev. — 2001. — P. 3–9.
  68. De Luca, D. Non-invasive high-frequency oscillatory ventilation in neonates: review of physiology, biology and clinical data / D. De Luca, V. Dell’Orto // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. — 2016. — № 101. — P. 565–F570.

69. Delivery room continuous positive airway pressure/positive end- expiratory pressure in extremely low birth weight infants: a feasibility trial / N.N. Finer, W.A. Carlo, S. Duara [et al.] // *Pediatrics*. — 2004. — № 114. — P. 651–657.
70. Dobson, N. R. The role of caffeine in noninvasive respiratory support / N. R. Dobson, R. M. Patel // *Clinics in Perinatology*. — 2016. — Vol. 43, № 4. — P. 773–782.
71. Dumpa, V. Non-Invasive Ventilatory Strategies to Decrease Bronchopulmonary Dysplasia-Where Are We in 2021? / V. Dumpa, V. Bhandari // *Children (Basel)*. — 2021. — Vol. 2, № 8. — P. 132.
72. Early nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus early nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm infants [Электронный ресурс] / B. Lemyre, M. Laughon, C. Bose, P.G. Davis // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2016. — Vol. 12. — Режим доступа: [https://www.cochrane.org/CD005384/NEONATAL\\_early-nasal-intermittent-positive-pressure-ventilation-nippv-versus-early-nasal-continuous-positive](https://www.cochrane.org/CD005384/NEONATAL_early-nasal-intermittent-positive-pressure-ventilation-nippv-versus-early-nasal-continuous-positive).
73. Edwards, M.O. Respiratory distress of the term newborn infant / M.O. Edwards, S.J. Kotecha, S. Kotecha // *Paediatr. Respir. Rev.* — 2013. — Vol. 14, № 1. — P. 29–36.
74. Effect of nasal continuous and biphasic positive airway pressure on lung volume in preterm infants / M. Miedema, P.S. van der Burg, S. Beuger [et al.] // *J Pediatr*. — 2013. — Vol. 4, № 162. — P. 691–697.
75. Effect of surfactant substitution on lung effluent phospholipids in respiratory distress syndrome: evaluation of surfactant phospholipid turnover, pool size, and the relationship to severity of respiratory failure / M. Hallman, T.A. Merritt, M. Pohjavuori [et al.] // *Pediatr. Res.* — 1986. — № 20. — P. 1228–1235.
76. Effects and molecular mechanisms of intrauterine infection/inflammation on lung development / J. Pan, C. Zhan, T. Yuan [et al.] // *Respir Res.* — 2018. — Vol. 19, № 1. — P. 93.

77. Ekhuagere, O.A. Risk and benefits of Bubble Continuous Positive Airway Pressure for neonatal and childhood respiratory diseases in Low- and Middle-Income countries [Электронный ресурс] / O.A. Ekhuagere, A.B. Mairami, H. Kirpalani // *Paediatr. Respir. Rev.* — 2018. — Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2018.04.004>.
78. Eliminating risk of intubation in very preterm infants with noninvasive cardiorespiratory support in the delivery room and neonatal intensive care unit [Электронный ресурс] / B. Govindaswami, M. Nudelman, S.R. Narasimhan [et al.] // *Biomed Res Int.* — Режим доступа: <https://doi.org/10.1155/2019/5984305>.
79. Epidemiology of neonatal respiratory failure in the United States / D.C. Angus, W.T. Linde-Zwirble, G. Clermont [et al.] // *Am. J. Respir. Crit Care Med.* — 2001. — Vol. 164, № 7. — P. 1154–1160.
80. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome — 2016 update / D.G. Sweet, V. Carnielli, G. Greisen [et al.] // *Neonatology.* — 2017. — Vol. 111, № 2. — P. 107–125.
81. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants — 2019 update / D. G. Sweet, V. Carnielli, G. Greisen [et al.] // *Neonatology.* — 2019. — Vol. 115, № 4. — P. 432–450.
82. Evaluation of initial respiratory support strategies in VLBW neonates with RDS / S.A. Afjeh, M.K. Sabzehei, M.K. Shariati [et al.] // *Arch. Iran. Med.* — 2017. — № 3. — P. 158–164.
83. Evolution of surfactant therapy for respiratory distress syndrome: past, present, and future / S. Sardesai, M. Biniwale, F. Wertheimer [et al.] // *Pediatric Research.* — 2017. — № 81. — P. 240–248.
84. Falk, M. Infant CPAP for low-income countries: An experimental comparison of standard bubble CPAP and the Pumani system [Электронный ресурс] / M. Falk, S. Donaldsson, T. Drevhammar // *PLoS ONE.* — 2018. — Vol. 13, № 5. — Режим доступа: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196683>



85. Fischer, H.S. Avoiding endotracheal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis / H.S. Fischer, C. Bühner // *Pediatrics*. — 2013. — Vol. 132, № 5. — P. 1351–1360.
86. Flemmer, A.W. Care for preterm infants: Current concepts / A.W. Flemmer // *Gynakologe*. — 2014. — Vol. 47, № 11. — P. 865–870.
87. Flow-synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation for infants 32 weeks' gestation with respiratory distress syndrome / C. Gizzi, P. Papoff, L. Giordano [et al.] // *Crit Care Res Pract*. — 2012. — № 30. — P. 181–188.
88. Flow-synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation in the preterm infant: development of a project [Электронный ресурс] / C. Moretti, P. Papoff, C. Gizzi [et al.] // *J. Pediatr. Neonat. Individual Med*. — 2013. — Vol. 2, № 2. — Режим доступа: <file:///C:/Users/Admin/AppData/Local/Temp/81-Article%20Text-310-1-10-20130813.pdf>.
89. Frequency, causes and outcome of neonates with respiratory distress admitted to Neonatal Intensive Care Unit, National Institute of Child Health, Karachi / A. Parkash, N. Haider, Z.A. Khoso [et al.] // *J. Pak. Med. Assoc.* — 2015. — № 65. — P. 771–775.
90. Goldberg, R.L. Prevention of premature birth / R.L. Goldberg, D.J. Rouse // *N Engl J Med*. — 1998. — № 339. — P. 313–320.
91. Graham, P. J. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short-and long-term morbidity in very low birthweight infants [Электронный ресурс] // P.J. Graham, B.A. Darlow // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2011. — Режим доступа: <http://www.cdbph.org/documents/CD000501.pdf>.
92. Heldt, G.P. Distortion of chest wall and work of diaphragm in preterm infants / G.P. Heldt, M.B. McIlroy // *J Appl Physiol*. — 1987. — № 62. — P. 164–116.
93. Impact of prophylactic continuous positive airway pressure on transient tachypnea of the newborn and neonatal intensive care admission in newborns delivered by elective cesarean section / M.Y. Celebi, S. Alan, D. Kahvecioglu [et al.] // 2016. — Vol. 33, № 1. — P. 99–106.

94. Infant flow biphasic nasal continuous positive airway pressure (BP- NCPAP) vs. infant flow NCPAP for the facilitation of extubation in infants'  $\leq 1,250$  grams: a randomized controlled trial [Электронный ресурс] / К. O'Brien, C. Campbell, L. Brown [et al.] // BMC Pediatr. — 2012. — Vol. 12, № 43. — P. 9. — Режим доступа: <https://doi.org/10.1186/1471-2431-12-43>.
95. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers / M.E. Avery, W.H. Tooke, J.B. Keller [et al.] // Pediatrics. — 1987. — Vol. 73. — P. 20–23.
96. Is synchronized NIPPV more effective than NIPPV and NCPAP in treating apnoe of prematurity (AOP)? A randomized cross-over trial / C. Gizzi, F. Montecchia, V. Panetta [et al.] // Arch dis child fetal neonatal. — 2015. — Vol. 100. — P. 17–23.
97. Jain, D. New Developments in Respiratory Support for Preterm Infants / D. Jain, E. Bancalari // Am J Perinatol. — 2019. — № 36, S 02. — P. 13–17.
98. Jeon, G.W. Respiratory support with heated humidified high flow nasal cannula in preterm infants / G.W. Jeon // Korean J. Pediatr. — 2016. — Vol. 10, № 59. — P. 389–394.
99. Jobe, A.H. Can we define bronchopulmonary dysplasia / A.H. Jobe, R. Steinhorn // The Journal of Pediatrics. — 2017. — Vol. 188. — P. 19–23.
100. Kandragu, H. Early routine versus late selective surfactant in preterm neonates with respiratory distress syndrome on nasal continuous positive airway pressure: a randomized controlled trial / S. Murki, S. Subramanian, P. Gaddam [et al.] // Neonatology. — 2013. — Vol. 2, № 103. — P. 148–154.
101. Kneyber, M.C. Reflections on pediatric high-frequency oscillatory ventilation from a physiologic perspective / M.C. Kneyber, M. van Heerde, D.G. Markhorst // Respiratory Care. — 2012. — Vol. 57. — P. 1496–1504.
102. Kribs, A. Ancillary therapies to enhance success of noninvasive modes of respiratory support — Approaches to delivery room use of surfactant and caffeine? / A. Kribs, H. Hummler // Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. — 2016. — Vol. 21, № 3. — P. 212–218.

103. Kulkarni, A. Effect of introduction of synchronized nasal intermittent positive-pressure ventilation in a neonatal intensive care unit on bronchopulmonary dysplasia and growth in preterm infants / A. Kulkarni, R.A. Ehrenkranz, V. Bhandari // *Am. J. Perinatol.* — 2006. — № 23. — P. 233–240.
104. Kumar, A. Epidemiology of respiratory distress of newborns / A. Kumar, B.V. Bhat // *Indian J. Pediatr.* — 1996. — № 63. — P. 93–98.
105. Lemyre, B. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for apnea of prematurity [Электронный ресурс] / B. Lemyre, P.G. Davis, A.G. De Paoli // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* — 2002. — Режим доступа: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002272/full>.
106. Lemyre, B. Nasal intermittent positive pressure ventilation versus nasal continuous airway pressure for preterm infants after extubation [Электронный ресурс] / B. Lemyre, P.G. Davis, A.G. De Paoli, H. Kirpalani // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2017. — Режим доступа: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003212.pub3>.
107. Less invasive surfactant administration is associated with improved pulmonary outcomes in spontaneously breathing preterm infants / W. Göpel, A. Kribs, C. Härtel [et al.] // *Acta Paediatr.* — 2015. — № 104. — P. 241–246.
108. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systemic review and meta-analysis / J.C. Aldana-Aguirre, M. Pinto, R.M. Featherstone, M. Kumar // *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition.* — 2017. — Vol. 102, № 1. — P. 17–23.
109. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systemic review and meta-analysis / J.C. Aldana-Aguirre, M. Pinto, R.M. Featherstone, M. Kumar // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* — 2016. — Vol. 102. — P. 17–24.
110. Lung recruitment and breathing pattern during variable versus continuous flow nasal continuous positive airway pressure in premature infants: an evaluation

- of three devices / S.E. Courtney, K.H. Pyon, G.S. Aslow [et al.] // J Pediatrics. — 2001. — № 107. — P. 304–308.
111. Mathai, S.C.S.S. Management of respiratory distress in the newborn / S.C.S.S. Mathai, C.U. Raju, C.M. Kanitkar // MJAFI. — 2007. — № 63. — P. 269–272.
  112. McPherson, C. Prevention and Treatment of Respiratory Distress Syndrome in Preterm Neonates / C. McPherson, J.A. Wambach // Neonatal Netw. — 2018. — Vol. 37, № 3. — P. 169–177.
  113. Meneses, J. Nasal intermittent positive-pressure ventilation vs nasal continuous positive airway pressure for preterm infants with respiratory distress syndrome / J. Meneses, V. Bhandari, J.G. Alves // A Systematic Review and Meta-analysis. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. — 2012. — Vol. 166, № 4. — P. 372–376.
  114. Meyers, M. High-frequency oscillatory ventilation: A narrative review / M. Meyers, N. Rodrigues, A. Ari // Can J Respir Ther. — 2019. — № 55. — P. 40–46.
  115. Millar, D. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) does not confer benefit over nasal CPAP (NCPAP) in extremely low birth weight (ELBW) infants an international randomised trial / D. Millar, H. Kirpalani, B. Lemyre // Arch Dis Child. — 2012. — Vol. 97. — P. 133–134.
  116. Mitkinov, O.E. Cytokine levels in premature newborn infants in various methods of respiratory support and their impact on neonatal outcomes / O.E. Mitkinov, V.I. Gorbachev // Voprosy Prakticheskoi Pediatrii. — 2014. — Vol. 9, № 3. — P. 15–19.
  117. Narchi, H. Neurally adjusted ventilatory assist in very low birthweight infants: current status / H. Narchi, F. Chedid // World J methodol. — 2015. — Vol. 5. — P. 62–67.
  118. Nasal bilevel versus continuous positive airway pressure in preterm infants: a randomized controlled trial [Электронный ресурс] / T. Aguiar, I. Macedo,

- O. Voutsen [et al.] // *Journal of Clinical Trials*. — 2015. — Vol. 5. — Режим доступа: <http://doi.org/10.4172/2167-0870.1000221>.
119. Nasal continuous airway pressure versus bi-level nasal CPAP in preterm babies with respiratory distress syndrome: a randomized control trial / G. Lista, F. Casoldi, P. Fontana [et al.] // *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*. — 2010. — Vol. 95, № 2. — P. 85–89.
  120. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants / C.J. Morley, P.G. Davis, L.W. Doyle [et al.] // *N Engl J Med*. — 2008. — № 358. — P. 700–708.
  121. Nasal high-frequency oscillation ventilation in neonates: a survey in five European countries / H.S. Fischer, K. Bohlin, C. Bühner [et al.] // *European Journal of Pediatrics*. — 2015. — Vol. 174, № 4. — P. 465–471.
  122. Nasal intermittent positive pressure ventilation: synchronized or not? / M. Waitz, L. Mense, H. Kirpalani, B. Lemyre // *Clin Perinatol*. — 2016. — Vol. 43. — P. 799–816.
  123. Nasal intermittent positive pressure ventilation after surfactant treatment for respiratory distress syndrome in preterm infants <30 weeks' gestation: a randomized, controlled trial / R. Ramanathan, K.C. Sekar, M. Rasmussen [et al.] // *J. Perinatol*. — 2012. — № 32. — P. 336–343.
  124. Nasal intermittent positive pressure ventilation versus nasal continuous airway pressure in preterm infants with respiratory distress / B. Bahman-Bijari, R. Mahdian, P. Niknafs, M.R. Baneshi // *Zahedan J Res Med Sci*. — 2014. — Vol. 16, № 11. — P. 9–14.
  125. Nasal intermittent positive pressure ventilation versus nasal continuous positive airway pressure in neonates: A systematic review and meta-analysis / S. Tang, J. Zhao, J. Shen [et al.] // *Indian Pediatrics*. — 2013. — Vol. 50, Is. 4. — P. 371–376.
  126. Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation versus Nasal Continuous Positive Airway Pressure in Neonates: A Systematic Review and Meta-

- analysis / S. Tang, J. Zhao, J. Shen [et al.] // *Indian Pediatr.* — 2012. — № 5. — P. 74–79.
127. Nasal intermittent positive pressure ventilation versus nasal continuous positive airway pressure in neonates: a systemic review and meta-analysis / S. Tang, J. Zhao, J. Shen, Z. Hu // *ShiIndian Ped J.* — 2013. — Vol. 50, № 4. — P. 371–376.
  128. Nasef, N. Practical aspects on the use of non-invasive respiratory support in preterm infants / N. Nasef, H.M. Rashed, H. Aly // *Int J Pediatr Adolesc Med.* — 2020. — Vol. 7, № 1. — P. 19–25.
  129. Neonatal mortality from respiratory distress syndrome: lessons for low-resource countries / B.D. Kamath, E.R. MacGuire, E.M. McClure [et al.] // *Pediatrics.* — 2011. — Vol. 127. — P. 1139–1146.
  130. Neonatal respiratory support strategies for the management of extremely low gestational age infants: an Italian survey / F. Petrillo, C. Gizzi, G. Maffei [et al.] // *Ital J Pediatr.* — 2019. — Vol. 45, № 1. — P. 44.
  131. Neumann, R.P. The neonatal lung—physiology and ventilation / R.P. Neumann, B.S. von Ungern-Sternberg // *Paediatric Anaesthesia.* — 2014. — Vol. 24, № 1. — P. 10–21.
  132. Neurally adjusted ventilatory assist in preterm infants with respiratory distress syndrome — a randomized controlled trial / M. Kallio, U. Koskela, O. Peltoniemi [et al.] // *Eur J Pediatr.* — 2016. — Vol. 175. — P. 1175–1183.
  133. Noninvasive high-frequency oscillatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure in preterm infants with respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial [Электронный ресурс] / A. Malakian, S. Bashirnezhadkhabaz, M.R. Aramesh [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* — 2019. — Режим доступа: <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1555810>.
  134. Noninvasive high-frequency oscillatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure in preterm infants with moderate-severe respiratory

- distress syndrome: a preliminary report / X.-W. Zhu, J.-N. Zhao, S.-F. Tang [et al.] // *Pediatr Pulmonol.* — 2017. — № 52. — P. 1038–1042.
135. Non-invasive high-frequency ventilation in newborn infants with respiratory distress [Электронный ресурс] / J. Chan, L.J. Jones, D.A. Osborn, M.E. Abdel-Latif // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* — 2017. — Issue 7. — Режим доступа: 10.1002/14651858.CD012712.
  136. Non-invasive high-frequency ventilation versus bi-phasic continuous positive airway pressure (BP-CPAP) following CPAP failure in infants < 1250 g: a pilot randomized controlled trial / A. Mukeriji, K. Sarmiento, B. Lee [et al.] // *J Perinatol.* — 2017. — Vol. 37. — P. 49–53.
  137. Noninvasive inhaled nitric oxide in the treatment of hypoxemic respiratory failure in term and preterm infants / R. Sahni, X. Ameer, K. Ohira Kist, J.T. Wung // *Journal of Perinatology.* — 2017. — Vol. 37, № 1. — P. 54–60.
  138. Noninvasive ventilation for respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial / J. Menses, V. Bhandri, J.G. Alves, D. Herrmann // *Pediatrics.* — 2011. — Vol. 2, № 127. — P. 300–307.
  139. Non-invasive ventilation practices in children across Europe // J. Mayordomo-Colunga, M. Pons-Odena, A. Medina [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* — 2018. — Vol. 53, № 8. — P. 1107–1114.
  140. Noninvasive ventilation strategies for early treatment of RDS in preterm infants: an RCT / V. Salvo, G. Lista, E. Lupo [et al.] // *Pediatrics.* — 2015. — № 135. — P. 444–451.
  141. Noninvasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: Systematic review and metaanalysis [Электронный ресурс] / G.M. Schmölzer, M. Kumar, G. Pichler [et al.] // *BMJ (Online).* — 2014. — № 348. — Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3805496/?report=reader>.
  142. N-SIPPV versus bi-level N-CPAP for early treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants / A. Ricotti, V. Salvo, L.J. Zimmermann [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* — 2013. — № 17. — P. 1–6.

143. Oler, E. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone caproate and vaginal progesterone for the prevention of recurrent spontaneous preterm delivery / E. Oler, A.C. Eke, A. Hesson // *Int J Gynaecol Obstet.* — 2017. — Vol. 138, № 1. — P. 12–16.
144. Ozer, E.A. Lung-protective ventilation in neonatal intensive care unit / E.A. Ozer // *J Clin Neonatol.* — 2020. — Vol. 9, № 1. — P. 1–7.
145. Permall, D.L. Current insights in non-invasive ventilation for the treatment of neonatal respiratory disease / D.L. Permall, A.B. Pasha, X.Q. Chen // *Ital J Pediatr.* — 2019. — Vol. 45, № 1. — P. 105.
146. Poractant alfa versus bovine lipid extract surfactant for infants 24+0 to 31+6 weeks gestational age: A randomized controlled trial // B. Lemyre, C. Fusch, G.M. Schmölzer [et al.] // *PLoS One.* — 2017. — Vol. 12, № 5. — P. 1–13.
147. Predictors of early nasal CPAP failure and effects of various intubation criteria on the rate of mechanical ventilation in preterm infants of <29 weeks gestational age / H. Fuchs, W. Lindner, A. Leiprecht [et al.] // *Archives of Disease in Childhood — Fetal and Neonatal Edition.* — 2011. — Vol. 96, № 5. — P. 343–347.
148. Principi, N. Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies / N. Principi, G.M. Di Pietro, S. Esposito // *J Transl Med.* — 2018. — Vol. 16, № 1. — P. 36.
149. Prolonged respiratory support of any type impacts outcomes of extremely low birth weight infants / H. Zhang, K. Dysart, D.E. Kendrick [et al.] // *Pediatr Pulmonol.* — 2018. — № 53. — P. 1447–1455
150. Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants / F. Sandri, R. Plavka, G. Ancora [et al.] // *Pediatrics.* — 2010. — № 125. — P. 1402–1409.
151. Prospective observational study of early respiratory management in preterm neonates less than 35 weeks of gestation / F.R. Moya, J. Mazela, P.M. Shore [et al.] // *BMC Pediatr.* — 2019. — Vol. 1, № 19. — P. 147.



152. Pulmonary air leaks and CPAP failure in late preterm infants with respiratory distress / F. Reiterer, H. Zotter, H. Schmolzer, B. Resch // *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*. — 2010. — Vol. 3. — P. 193–199.
153. Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates / M.S. Dunn, J. Kaempf, A. de Klerk [et al.] // *Pediatrics*. — 2011. — № 128. — P. 1069–1076.
154. Resource utilization patterns using noninvasive ventilation in neonates with respiratory distress syndrome [Электронный ресурс] // T.A. Chavez, A. Lakshmanan, L. Figueroa [et al.] // *Journal of Perinatology*. — 2018. — Режим доступа: <https://doi.org/10.1038/s41372-018-0122-y>.
155. Response of preterm infants to 2 noninvasive ventilatory support systems: nasal CPAP and nasal intermittent positive-pressure ventilation / C.S.T. Silveira, K.M. Leonardi, A.P.C.F. Melo [et al.] // *Respiratory care*. — 2016. — Vol. 60, № 12. — P. 1772–1776.
156. Reuter, S. Respiratory Distress in the Newborn // S. Reuter, C. Moser, M. Baack // *Pediatrics in Review*. — 2014. — Vol. 35, № 10. — P. 417–429.
157. Roberts, C.T. Neonatal non-invasive respiratory support: synchronized NIPPV, non-synchronized NIPPV or Bi-level CPAP: what is the evidence in 2013? / C.T. Roberts, P.G. Davis, L.S. Owen // *Neonatology*. — 2013. — Vol. 104. — P. 203–209.
158. Rotta, A.T. Management of the acute respiratory distress syndrome / A.T. Rotta, L. Kunrath, B. Wiryawan // *Jornal de Pediatria*. — 2003. — Vol. 79. — P. 149–160.
159. Sahni, R. Strategies for the prevention of continuous positive airway pressure failure / R. Sahni, M. Schiaratura, R.A. Polin // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* // 2016. — Vol. 21, № 3. — P. 196–203.
160. Sai Sunil Kishore M. Early nasal intermittent positive pressure ventilation versus continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome / M. Sai Sunil Kishore, S.S. Dutta, P. Kumar // *Acta Paediatr*. — 2009. — Vol. 98, № 9. — P. 1412–1415.

161. Shehadeh, A.M.H. Non-invasive respiratory support for preterm infants following extubation from mechanical ventilation. A narrative review and guideline suggestion / A.M.H. Shehadeh // *Pediatr Neonatol.* — 2020. — Vol. 61, № 2. — P. 142–147.
162. Short-term respiratory outcomes in late preterm infants / M. Natile, M.L. Ventura, M. Colombo [et al.] // *Ital. J. Pediatr.* — 2014. — № 40. — P. 52.
163. Silverman, W.A. A controlled clinical trial of effects of water mist on obstructive respiratory signs, death rate and necropsy findings among premature infants / W.A. Silverman, D.H. Andersen // *Pediatrics.* — 1956. — Vol. 17, № 1. — P. 1–10.
164. Smith, D. P. Noninvasive inhaled nitric oxide for persistent pulmonary hypertension of the newborn: A single center experience / D.P. Smith, J.A. Perez // *Journal of Neonatal Perinatal Medicine.* — 2016. — Vol. 9, № 2. — P 211–215.
165. SNIPPV vs. NIPPV: does synchronization matter? / V. Dumpa, K. Katz, V. Northrup, V. Bhandari // *Journal of Perinatology.* — 2012. — № 32. — P. 438–442.
166. SUPPORT. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants / SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network / N.N. Finer, W.A. Carlo, M.C. Walsh [et al.] // *N Engl J Med.* — 2010. — № 362. — P. 1970–1979.
167. Surfactant administration via thin catheter during spontaneous breathing: randomized controlled trial // H.G. Kanmaz, O. Erdevi, F.E. Canpolat [et al.] // *Pediatrics.* — 2013. — № 131. — P. 502–509.
168. Sustained versus standard inflations during neonatal resuscitation to prevent mortality and improve respiratory outcomes [Электронный ресурс] / M. Bruschetti, C.P.F. O'Donnell, P.G. Davis [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* — 2017. — Режим доступа: 10.1002/14651858.CD004953.pub3.

169. The burden of respiratory disease in very low birth weight infants: changes in perinatal care and outcomes in a decade in Spain / F. García-Munõz Rodrigo, A. Losada Martínez, M.D. Elorza Fernández [et al.] // Neonatology. — 2017. — Vol. 112, № 1. — P. 30–39.
170. The evolution of modern respiratory care for preterm infants / L.S. Owen, B.J. Manley, P.G. Davis, L.W. Doyle // The Lancet. — 2017. — Vol. 389, № 10079. — P. 1649–1659.
171. The rate of neonatal respiratory distress syndrome/transient tachypnea in the newborn and the amniotic lamellar body count in twin pregnancies compared with singleton pregnancies / H. Tsuda, T. Kotani, T. Nakano [et al.] // Clin. Chim. Acta. — 2018. — № 484. — P. 293–297.
172. Treatment of the idiopathic respiratory-distress syndrome with continuous positive airway pressure / G.A. Gregory, J.A. Kitterman, R.H. Phibbs [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1971. — № 284. — P. 1333–1340.
173. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993–2012 / B.J. Stoll, N.I. Hansen, E.F. Bell [et al.] // JAMA. — 2015. — № 314. — P. 1039–1051.
174. Use of noninvasive high-frequency oscillatory ventilation in very low birth weight infants / C.H. Wang, L.P. Shi, X.L. Ma [et al.] // Zhonghua Er Ke Za Zhi. — 2017. — Vol. 55. — P. 177–181.
175. Use of noninvasive high-frequency ventilation in the neonatal intensive care unit: a retrospective review / A. Mukerji, B. Singh, S.E. Helou [et al.] // Am. J. Perinatol. — 2015. — № 30. — P. 171–176.
176. Usefulness of DuoPAP in the treatment of very low birth weight preterm infants with neonatal respiratory distress syndrome / B. Zhou, J.F. Zhai, H.X. Jiang [et al.] // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. — 2015. — Vol. 19, № 4. — P. 573–577.
177. Ventilation in extremely preterm infants and respiratory function at 8 Years / L.W. Doyle, E. Carse, A.M. Adams [et al.] // N Engl J Med. — 2017. — № 377. — P. 329–337.

178. Ventilation practices in the neonatal intensive care unit: a cross-sectional study / A.H. van Kaam, P.C. Rimensberger, D. Borensztajn [et al.] // J Pediatr. — 2010. — Vol. 157. — P. 767–771.
179. Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: a randomized, controlled trial / M.A. Rojas, J.M. Lozano, M.X. Rojas [et al.] // Pediatrics. — 2009. — № 123. P. 137–142.
180. Wapner, R.J. Antenatal corticosteroids for periviable birth / R.J. Wapner // Semin. Perinatol. — 2013. — № 37. — P. 410–413.
181. Weydig, H. Noninvasive ventilation in the delivery room for the preterm infant / H. Weydig, N. Ali, V. Kakkilaya // Neoreviews. — 2019. — № 20. — P. 489–499.