

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені
ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені
ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

МЕНЬШИКОВА АННА ОЛЕКСІЇВНА

УДК 616.23/.24 – 007.2 – 053.32 – 085.816.2

ДИСЕРТАЦІЯ
НЕІНВАЗІЙНА ДИХАЛЬНА ПІДТРИМКА
ГЛИБОКОНЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ З
ДИХАЛЬНИМИ РОЗЛАДАМИ: МЕХАНІЗМИ ДІЇ І КЛІНІЧНЕ
ЗАСТОСУВАННЯ

14.01.10 – педіатрія

Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

А. О. Меньшикова

Науковий керівник: **Добрянський Дмитро Олександрович**, доктор медичних
наук, професор

Львів – 2017

АНОТАЦІЯ

Меньшикова А. О. Неінвазійна дихальна підтримка глибоконедоношених новонароджених з дихальними розладами: механізми дії і клінічне застосування – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 «Педіатрія» (022 - Охорона здоров'я). - Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2017.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню наукового завдання, яке полягало у підвищенні ефективності дихальної підтримки глибоконедоношених (значно недоношених) новонароджених з дихальними розладами шляхом оптимізації клінічного застосування її неінвазивних методів на підставі вивчення окремих механізмів їх захисної дії на незрілі легені.

Важливим завданням оптимізації медичної допомоги передчасно народженим новонародженим дітям, які потребують дихальної підтримки (ДП), є уникнення або скорочення тривалості застосування штучної вентиляції легень (ШВЛ). Це пов'язано з тим, що використання цього методу лікування, хоча і підвищує виживання найбільш незрілих недоношених дітей, проте, часто поєднується з важкими ускладненнями і віддаленою хронічною захворюваністю. Вирішенню цього завдання сприяє ефективне застосування неінвазивних методів ДП.

Респіраторний дистрес- синдром (РДС) є найпоширенішим захворюванням легень у передчасно народжених дітей. В Україні частота РДС у 2016 р. становила 194 випадки на 1000 передчасно народжених дітей. Від ускладнень цього захворювання помирає основна частка пацієнтів сучасних вітчизняних відділень інтенсивної терапії новонароджених. Для лікування РДС у глибоконедоношених немовлят (термін гестації менше 32 тиж) найчастіше використовують ДП. Водночас, застосування ШВЛ є одним з чинників вторинного ураження легень шляхом розвитку «біотравми», в якій провідну

роль відіграє дисбаланс цитокінів. Трансформація гострого ураження легень у хронічне, яке відбувається за участі реакцій запалення, клінічно виявляється як бронхолегенева дисплазія (БЛД).

Раннє створення постійного позитивного тиску у дихальних шляхах (CPAP) є важливою сучасною стратегією профілактики і лікування РДС. Доведено, що своєчасне використання цього методу неінвазійної дихальної підтримки (НДП) зменшує потребу застосовувати екзогенний сурфактант й інвазивну ШВЛ, а також супроводжується достовірним зниженням вмісту інтерлейкіну-(ІЛ)-6 у крові недоношених новонароджених, з чим пов'язували нижчий ризик ураження легень. Проте, CPAP майже не впливає на ефективність вентиляції і є недостатньо дієвим у дітей зі слабкими дихальними зусиллями. Тому останніми роками все більше використовується неінвазивна вентиляція (НВ) – метод ДП, який поєднує CPAP з періодичними апаратними вдихами, дозволяючи одночасно підтримати вентиляцію й уникнути інвазивних утручань, пов'язаних з інтубацією трахеї. Водночас, дані щодо переваг застосування НВ порівняно з CPAP у глибоконедоношених новонароджених з дихальними розладами є суперечливими, що визначає потребу додаткових досліджень, спрямованих на визначення найбезпечнішого і найефективнішого методу НДП, з яким буде пов'язане мінімальна активація прозапальних цитокінів у недоношених новонароджених. Актуальним також є вивчення ефективності методів НДП, досвід використання яких поки що є обмеженим. До таких нових видів НДП відносять високочастотну неінвазивну вентиляцію (ВНВ), яка має теоретичні переваги порівняно із НВ, оскільки не потребує синхронізації, щоби забезпечити ефективну вентиляцію.

Все вищезгадане і обумовило мету дослідження – підвищити ефективність дихальної підтримки значно недоношених новонароджених з дихальними розладами шляхом оптимізації клінічного застосування її неінвазивних методів на підставі вивчення окремих механізмів їх захисної дії на незрілі легені.

Для реалізації мети були вивчені особливості клінічного перебігу РДС у глибоконедоношених новонароджених дітей; оцінено клінічну ефективність

асинхронної НВ після екстубації глибоконедоношених новонароджених порівняно зі СРАР та клінічну ефективність асинхронної НВ після екстубації глибоконедоношених новонароджених порівняно з ВНВ; досліджено окремі механізми захисної дії неінвазивних методів ДП на незрілі легені; визначено основні чинники ризику, пов'язані з потребою застосовувати інвазивну ДП у глибоконедоношених немовлят. Розроблено протокол клінічного застосування НВ у значно недоношених новонароджених з дихальними розладами.

Загалом у дослідження було залучено 102 передчасно народжених немовлят масою тіла ≤ 1500 г і терміном гестації ≤ 32 тиж. Робота виконувалась у 3 напрямках. Перший з них передбачав порівняння клінічної ефективності асинхронної НВ і СРАР після первинної екстубації трахеї у глибоконедоношених новонароджених з РДС. У відкрите рандомізоване дослідження було залучено 80 глибоконедоношених новонароджених дітей. Для вивчення механізмів захисної дії неінвазивних методів ДП на незрілі легені у частини дітей у сформованих групах порівнювали рівні ІЛ-6 й -8 у сироватці крові на 1-3 і на 14 доби життя твердофазним імуноферментним методом. Було обстежено 19 дітей із групи НВ та 18 дітей у групі СРАР. Додатково до групи ШВЛ увійшли 10 послідовно залучених дітей, яких вентилювали довше трьох діб. Завданням другого напрямку роботи було вивчення клінічної ефективності ВНВ після екстубації глибоконедоношених новонароджених порівняно з асинхронною НВ. У цю частину дослідження були залучені 24 глибоконедоношених дитини з РДС. Третій напрямок роботи передбачав вивчення сучасних особливостей клінічного перебігу РДС у глибоконедоношених новонароджених дітей. У проспективне когортне дослідження було залучено 92 немовлят. Частину з цих дітей ($n=41$) не інтубували після народження (перебували на СРАР або отримували вільний потік кисню), але вони вимагали ендотрахеальної ШВЛ в динаміці. Решта новонароджених ($n=51$) потребували інтубації трахеї у комплексі заходів первинної реанімаційної допомоги і відразу були переведені на апаратну ШВЛ. Відповідно до завдань дослідження нами додатково були оцінені основні

чинники ризику, пов'язані з потребою повторно застосовувати інвазивну ДП у глибоконедоношених дітей.

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали за допомогою стандартних методів описової статистики, категоріального, порівняльного, кореляційного і логістичного регресійного аналізів. Показники, які характеризують нормальний розподіл даних, представлено як середнє \pm середнє квадратичне відхилення (SD). Непараметричні дані представлено як медіану [мінімальний і максимальний показники]. Усі результати вважали вірогідними, якщо $p < 0,05$.

У роботі не було виявлено клінічних переваг застосування НВ порівняно зі СРАР, а також ВНВ порівняно зі стандартною НВ як методів вторинної НДП глибоконедоношених новонароджених. Водночас, отримано нові дані про механізми захисної дії неінвазивної штучної вентиляції на легені глибоконедоношених новонароджених. Зокрема, встановлено достовірне зменшення рівня ІЛ-6 під час застосування цього методу НДП. Доведено, що вищі рівні ІЛ-6 в сироватці крові на 1-3 і 14 доби життя вірогідно пов'язані з розвитком БЛД або ризиком смерті. Визначено участь запальних процесів в ранній постнатальний період у формуванні хронічного ураження легень в популяції передчасно народжених дітей, які були екстубовані протягом перших трьох діб життя. Встановлено, що немовлят з БЛД, яку діагностували за фізіологічним визначенням, відрізняли вірогідно вищі рівні ІЛ-6 в перші 3 дні життя, а на 14 добу життя системні концентрації цього ІЛ були достовірно вищими у дітей, в яких пізніше формувалась хронічна хвороба легень незалежно від її важкості. Новонароджені з вищими сироватковими концентраціями ІЛ-6 в перші 3 дні життя та на 14 добу життя частіше помирали або виживали з БЛД за клінічним ($r_s=0,34$ та $r_s=0,33$ відповідно; $p<0,05$) або фізіологічним ($r_s=0,43$ та $r_s=0,41$ відповідно; $p<0,05$) визначенням. У немовлят з вищим рівнем ІЛ-6 на 14 добу життя вірогідно частіше формувалась середньоважка форма БЛД ($r_s=0,35$; $p<0,05$).

Встановлено системні концентрації ІЛ-6 на 1-3 та 14 доби життя, які можна використовувати для прогнозування виникнення БЛД. Визначено, що негативна

прогностична цінність показника ІЛ-6 < 100 пг/мл на 1-3 добу життя і < 35 пг/мл на 14 добу життя щодо розвитку БЛД за фізіологічним визначенням становила 100 %, а за клінічним визначенням – 76,92 % (95 % довірчий інтервал (ДІ): 62,54- 86,94 %) для ІЛ-6 < 100 пг/мл на 1-3 добу життя і 72 % (95 % ДІ: 58,2-82,6 %) для ІЛ-6 < 35 пг/мл на 14 добу життя. Позитивна прогностична цінність показника ІЛ-6 \geq 35 пг/мл на 14 добу життя щодо розвитку БЛД за клінічним визначенням становила 62,5 % (95 % ДІ: 42,85- 78,75 %).

Проаналізовано особливості клінічного перебігу РДС у глибоконедоношених новонароджених дітей. Відомо, що оптимальне застосування ДП значно недоношених немовлят після народження передбачає уникнення інтубації трахеї і відповідно – ШВЛ. Згідно з отриманими даними, реалізація такого підходу навіть за умови погіршення стану новонароджених і виникнення потреби у переведенні їх на ендотрахеальну ШВЛ протягом першої доби життя не призводить до розвитку важчих стадій РДС та не погіршує результати лікування. Водночас, доведено, що за наявності РДС застосування методів НДП після народження зменшує тривалість наступної ШВЛ і пов'язані з цим ризики.

Визначено чинники ризику, які підвищують ймовірність повторної інтубації у сучасній вітчизняній популяції новонароджених дітей з дуже малою масою тіла. За нашими даними наявність РДС 3-4 стадії (коефіцієнт співвідношення шансів [КСШ] – 3,82; 95 % довірчий інтервал [ДІ]: 1,21-12,02), так само як і розвиток артеріальної гіпотензії (КСШ – 24,05; 95 % ДІ: 1,99-290,48) або метаболічного ацидозу (рН < 7,25; КСШ – 4,62; 95 % ДІ: 1,41-15,16) протягом перших трьох діб життя вірогідно підвищували ризик невдалої екстубації. Натомість, антенатальна стероїдопрофілактика значно знижує цей ризик (КСШ – 0,2; 95 % ДІ: 0,063-0,68). Відносний ризик повторної інтубації у дітей за наявності важкого РДС становив 2,7 (95 % ДІ: 1,64 - 4,47), за умови розвитку артеріальної гіпотензії – 16,85 (95 % ДІ: 2,18 - 130,47) або метаболічного ацидозу протягом перших трьох діб життя – 2,15 (95 % ДІ: 1,34 - 3,47), а у разі відсутності антенатальної стероїдопрофілактики – 1,86 (95 % ДІ: 1,19 - 2,9). Ці дані

визначають важливість антенатальної стероїдопрофілактики й адекватної первинної стабілізації стану для покращення результатів виходжування недоношених дітей з дуже малою масою тіла при народженні. Профілактику повторного застосування ШВЛ слід здійснювати з урахуванням встановлених вірогідних чинників ризику невдалої екстубації. Відповідні заходи потрібно спрямовувати на профілактику розвитку важких стадій й ефективне лікування РДС, а також запобігання таким ускладненням, як артеріальна гіпотензія і метаболічний ацидоз, шляхом ефективного лікування їх причин.

Опрацьовано й апробовано методику асинхронної НВ після екстубації глибоконедоношених новонароджених. Відповідні рекомендації представлено в інформаційному листі № 160-2016 «Застосування неінвазивної вентиляції як методу вторинної дихальної підтримки недоношених новонароджених з дуже малою масою тіла». Доведено важливість застосування цього методу НДП для скорочення тривалості ШВЛ у передчасно народжених дітей з РДС.

Ключові слова: неінвазивна дихальна підтримка, респіраторний дистрес-синдром, невдала екстубація, ураження легень, інтерлейкіни, глибоконедоношені новонароджені.

SUMMARY

Menshykova A.O. Non-invasive respiratory support of very preterm infants with respiratory distress: mechanisms of action and clinical application – on the rights of a manuscript.

A thesis for obtaining the scientific degree of Candidate of Medical Science. Specialty 14.01.10 – Pediatrics (022 - Healthcare). Danylo Halytsky Lviv National Medical University, the Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2017.

The dissertation is devoted to solving a scientific problem, which was to improve the effectiveness of respiratory support of very preterm newborns with respiratory distress by means of optimization of clinical application of non-invasive

respiratory support (NRS) based on investigation of some protective mechanisms of its action on immature lungs.

An important task of medical care optimization for preterm newborns who require respiratory support (RS) is to avoid or minimize the amount of time spent on mechanical ventilation (MV). The reason is that the use of MV despite increasing survival of the most immature preterm newborns is often associated with severe complications and remote chronic diseases. The effective application of non-invasive methods of RS contributes to the solution of this problem.

Respiratory distress syndrome (RDS) is the most common disease in very preterm infants. The incidence of RDS in Ukraine in 2016 was 194 cases per 1000 preterm newborns. The majority of patients of contemporary neonatal intensive care units in Ukraine die due to complications of this disease. RS is often used for treatment of RDS in very preterm infants (gestational age less than 32 weeks). At the same time, the use of MV is one of the factors of secondary lung injury because of development of "biotrauma" in which the imbalance of cytokines plays a key role. Transformation of acute lung injury into chronic which occurs with the involvement of inflammatory reactions, clinically manifests as bronchopulmonary dysplasia (BPD). Early CPAP application is an important modern strategy for the prevention and treatment of RDS. It is proved that the timely use of this method of non-invasive respiratory support (NRS) reduces the need for exogenous surfactant and invasive MV and is accompanied by a significant decrease of blood interleukin (IL)-6 levels in preterm infants, which was associated with a lower risk of lung injury. However, CPAP has small effect on the effectiveness of ventilation and is ineffective in babies with weak respiratory efforts. Therefore, non-invasive ventilation (NV) is used more widely in recent years. NV is a method of RS that combines CPAP with periodic mechanical inspirations, allowing supporting ventilation and avoiding invasive procedures associated with endotracheal intubation. At the same time, data on the benefits of using NV compared with CPAP in very preterm newborns with respiratory disorders are controversial. This determines the need for additional research to establish the safest and the most effective method of NRS, which will be associated with minimal activation of proinflammatory cytokines

in preterm infants. It is also relevant to study the effectiveness of NRS methods, the experience of application of which is still limited. These new types of NRS include high-frequency non-invasive ventilation (HFNV), which has theoretical advantages over conventional NV because it does not require synchronization to provide effective ventilation.

All of the above stipulated the goal of the study, which was to increase the effectiveness of respiratory support of very preterm newborns with respiratory distress by means of optimization of clinical application of non-invasive respiratory support based on investigation of some protective mechanisms of its action on immature lungs.

In order to reach the goal, the features of RDS clinical course in very preterm infants have been studied, as well as clinical effectiveness of asynchronous NV versus CPAP and asynchronous NV versus HFNV after extubation of very preterm infants has been estimated. Some protective mechanisms of action of NRS on immature lungs have been established, and the main risk factors associated with probability of repeated use of invasive RS in very preterm infants have been defined. The protocol of clinical application of asynchronous non-invasive ventilation of very preterm infants with respiratory disorders has been developed.

One hundred two preterm babies with birth weight ≤ 1500 grams and gestation age ≤ 32 weeks were enrolled into the study. The work was conducted in three directions. The first one compared clinical effectiveness of asynchronous NV and CPAP after initial tracheal extubation of very preterm infants with RDS. Eighty very preterm infants were enrolled in an open randomized trial. For studying protective mechanisms of action of NRS on immature lungs, serum levels of interleukins (IL)-6 and -8 were measured on the 1st - 3rd and on the 14th days of life by immunoenzymatic assay in 19 infants from the NV group and in 18 infants from the CPAP group. Additionally, serum interleukin concentrations were measured in 10 babies being ventilated for longer than 3 days who were successively included into the MV group. The task of the second research direction was to study the clinical effectiveness of HFNV after extubation of very preterm infants compared to asynchronous NV.

Twenty-four very preterm infants with RDS were enrolled into this part of the study. The third research direction comprised studying contemporary features of RDS clinical course in very preterm infants. Ninety two newborns were enrolled in a prospective cohort study. Some of these babies ($n = 41$) were not intubated after birth (they were on CPAP or received a free flow oxygen), but they subsequently required endotracheal MV. The other newborns ($n = 51$) needed intubation of the trachea in the complex of measures of primary resuscitation and were immediately treated with MV. According to the objectives of the study, we assessed the main risk factors associated with probability of repeated use of invasive RS in very preterm infants.

The obtained data were analyzed using descriptive statistics methods, comparative, categorical, correlation and logistic regression analysis. The measurements with normal distribution are presented as mean (standard deviation), and nonparametric data are presented as median [minimal-maximal value]. The all results were considered significant if $p < 0.05$.

In the study, neither NV over CPAP, nor HFNV over conventional NV showed significant clinical benefits as methods of secondary NRS of very preterm newborns. At the same time, new data were obtained about protective action of non-invasive ventilation on the lungs of very preterm infants. Particularly, a significant decrease in the serum interleukin (IL)-6 levels was detected during the use of this method of NRS. It was proved that higher serum levels of IL-6 on the 1st - 3rd and on the 14th days of life are reliably associated with development of BPD or death. The role of early postnatal inflammatory processes in the formation of chronic lung damage in the population of very preterm infants that had been extubated during the first three days of life was established. It was found that infants with BPD according to physiological definition had significantly higher levels of IL-6 in the first 3 days of life, and systemic concentrations of this IL were significantly higher on the 14th day of life in infants who later developed chronic lung disease regardless of its severity. Newborns with higher serum IL-6 levels during the first 3 days of life and on the 14th day of life were more likely to die or survive with BPD according to the clinical definition ($r_s = 0.34$ and $r_s = 0.33$, respectively; $p < 0.05$) or with BPD according to

the physiological definition ($r_s = 0.43$ and $r_s = 0.41$, respectively; $p < 0.05$). Moderate BPD was associated with higher IL-6 levels on the 14th day of life ($r_s=0.35$; $p<0.05$).

The IL-6 systemic concentrations on the 1st - 3rd and on the 14th days of life that can be used for the prediction of BPD development were determined. It was found that the negative predictive value of IL-6 < 100 pg/ml on the 1st - 3rd days of life and < 35 pg/ml on the 14th days of life for the development of BPD according to the physiological definition was 100 %, and according to the clinical definition – 76.92 % (95 % confidence interval (CI): 62.54-86.94 %) for IL-6 < 100 pg/ml on the 1st - 3rd days of life and 72 % (95% CI: 58.2-82.6%) for IL-6 < 35 pg/ml on the 14th days of life. Positive predictive value of IL-6 ≥ 35 pg/ml on the 14th days of life for the development of BPD according to the clinical definition was 62.5 % (95 % CI: 42.85- 78.75%).

The clinical features of RDS course in very preterm infants were analyzed. It is known that the optimal use of RS in very preterm infants after birth helps to avoid intubation of the trachea and MV. According to the data obtained, the implementation of this approach, even if the condition of the newborns deteriorates and the need to use endotracheal MV during the first day of life arises, does not lead to the development of severe stages of RDS and does not impair the results of treatment. It was proved that in very preterm newborns with RDS application of NRS methods after birth decreases the duration of subsequent MV and associated risks.

The risk factors associated with probability of repeated intubation in the contemporary population of very low birth weight infants were defined. According to our data, grade 3-4 RDS (odds ratio (OR) – 3.82; 95 % CI: 1.21-12.02), as well as arterial hypotension (OR – 24.05; 95 % CI: 1.99-290.48) or metabolic acidosis (pH < 7.25 ; OR – 4.62; 95 % CI: 1.41-15.16) development during the first three days of life reliably increased the risk of extubation failure. Meanwhile, antenatal steroids prophylaxis reduces this risk considerably (OR – 0.2; 95 % CI: 0.063-0.68). The relative risk of repeated intubation in infants with severe RDS was 2.7 (95% CI: 1.64-4.47), with arterial hypotension – 16.85 (95% CI: 2.18 - 130.47) or metabolic acidosis during the first three days of life – 2.15 (95% CI: 1.34 - 3.47), and in the absence of

antenatal steroid prophylaxis – 1.86 (95% CI: 1.19-2.9). These data determine the importance of antenatal steroid prophylaxis and adequate initial stabilization to improve the outcomes of premature very low birth weight infants. Prevention of repeated use of endotracheal MV should be done taking into account the established risk factors of extubation failure. Appropriate measures should be directed at the prevention of the development of severe stages and the effective treatment of RDS, as well as the prevention of complications such as arterial hypotension and metabolic acidosis by effective treatment of their causes.

The method of asynchronous non-invasive ventilation of very preterm infants after extubation has been developed and tested. The relevant recommendations are presented in the informative letter No. 160-2016 “The use of non-invasive ventilation as a method of secondary respiratory support of preterm very low birth weight newborns.” The importance of this particular method of NRS for shortening the duration of MV in preterm infants with RDS was established.

Keywords: non-invasive respiratory support, respiratory distress syndrome, extubation failure, lung damage, interleukins, very preterm infants.

Список публікацій здобувача

1. Меньшикова А. О. Системні маркери запалення у недоношених дітей з дуже малою масою тіла при народженні залежно від методу вторинної неінвазивної дихальної підтримки // Лікарська справа. 2017. № 1-2. С. 66–74.

2. Menshykova A., Dobryanskyu D. Risk factors associated with extubation failure in preterm infants with very low birth weight // *Pediatrica Polska*. 2017. V. 92. P. 22–27.

3. Меньшикова А. О., Добрянський Д. О. Особливості перебігу респіраторного дистрес-синдрому у недоношених новонароджених залежно від виду дихальної підтримки // *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2016. Т. VI, № 3. С. 13–18.

4. Вибір типу дихальної підтримки недоношених новонароджених після екстубації: неінвазивна вентиляція чи створення постійного позитивного тиску

у дихальних шляхах / А. О. Меньшикова, Д. О. Добрянський, З. В. Салабай, О. В. Новікова, Ю. Ю. Дубровна // Современная педиатрия. 2016. № 4. С. 91–96.

5. Меньшикова А. О., Добрянський Д. О. Дихальна підтримка недоношених новонароджених після екстубації: порівняння клінічної ефективності стандартної і високочастотної неінвазивної вентиляції // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2015. Т. V, № 1. С. 37–43.

6. Menshykova A., Dobryanskyu D. Secondary respiratory support of preterm infants: non-invasive ventilation versus continuous positive airway pressure // J. Pediatr. Neonat. Individual Med. 2016. V.6. P. 7–8. 6th International Congress of UENPS (Valencia, Spain, November 23rd-25th 2016).

7. Чинники ризику невдалої екстубації значно недоношених новонароджених на неінвазивну вентиляцію / А. О. Меньшикова, Д. О. Добрянський, З. В. Салабай, Ю. Ю. Дубровна // Перинатальна медицина : тези доп. міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених України (м. Київ, 24 квітня 2015). Київ, 2015. С. 24–27.

8. Nasal high frequency ventilation is not more effective than noninvasive ventilation to prevent extubation failure in very preterm infants / А. О. Menshykova, D. O. Dobryanskyu, Z. V. Salabay, Y. B. Kuzminov // Arch. Dis. Child. 2014. V. 99. P. A250. 5th Congress of the European Academy of Paediatric Societies (Barcelona, Spain, November 17th -21th 2014).

9. Меньшикова А. О., Дубровна Ю. Ю., Шиш С. В. Неінвазивна вентиляція чи СРАР: що ефективніше після первинної екстубації недоношених новонароджених? // Матеріали 75-го міжнародного медичного конгресу молодих учених “Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації” (м. Донецьк, 24-26 квітня 2013). Донецьк, 2013. С. 148.

10. Меньшикова А. О., Добрянський Д. О. Застосування неінвазивної вентиляції як методу вторинної дихальної підтримки недоношених новонароджених з дуже малою масою тіла : інформаційний лист №160 / ЛНМУ ім. Данила Галицького. К., 2016.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, ТЕРМІНІВ....	18
ВСТУП.....	20
РОЗДІЛ 1. НЕІНВАЗИВНА ДИХАЛЬНА ПІДТРИМКА У ЛІКУВАННІ ДИХАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ З ДУЖЕ МАЛОЮ МАСОЮ ТІЛА (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)....	27
1.1 Сучасний стан проблеми респіраторного дистрес-синдрому у значно недоношених новонароджених дітей	27
1.1.1 Етіологія та патофізіологія респіраторного дистрес-синдрому.....	27
1.1.2 Сучасні особливості клінічного перебігу респіраторного дистрес- синдрому.....	30
1.1.3 Дихальна підтримка у профілактиці і лікуванні РДС.....	33
1.2 Ураження легень у недоношених новонароджених	36
1.2.1 Основні механізми ураження легень у новонароджених.....	36
1.2.2 Біохімічні маркери ураження легень..	41
1.2.3 Вплив методів дихальної підтримки на ризик ураження легень у недоношених новонароджених.....	46
1.3 Неінвазивна дихальна підтримка недоношених новонароджених	47
1.3.1 Механізм дії різних методів неінвазивної ДП..	48
1.3.2 Порівняння клінічної ефективності різних методів неінвазивної дихальної підтримки недоношених новонароджених.....	54
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	62
2.1 Загальна організація дослідження	62
2.1.1 Рандомізоване дослідження порівняльної ефективності НВ і CPAP.....	62

	15
2.1.2 Вивчення клінічної ефективності ВНВ.....	64
2.1.3 Критерії ефективності неінвазивної дихальної підтримки (НДП).....	65
2.1.4 Вивчення сучасних особливостей клінічного перебігу РДС.....	67
2.2 Стандартні клінічні, інструментальні та лабораторні методи дослідження	71
2.3 Спеціальні дослідження	73
2.3.1 Клінічні дослідження.....	73
2.3.2 Визначення концентрацій інтерлейкінів-(ІЛ)-6 та ІЛ-8 у сироватці крові.....	74
2.4 Статистичні методи.....	76
2.5 Дотримання вимог біоетики.....	76
РОЗДІЛ 3. ПОРІВНЯННЯ КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ РІЗНИХ МЕТОДІВ НЕІНВАЗИВНОЇ ДИХАЛЬНОЇ ПІДТРИМКИ ПІСЛЯ ЕКСТУБАЦІЇ ЗНАЧНО НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ	77
3.1 Порівняння клінічної ефективності асинхронної НВ і СРАР після екстубації значно недоношених новонароджених	77
3.1.1 Клінічна характеристика пацієнтів.	77
3.1.2 Основні результати лікування	79
3.1.3 Логістично-регресійний аналіз потенційного впливу чинників ризику на ефективність застосування порівнюваних методів НДП	83
3.2 Порівняння клінічної ефективності асинхронної НВ і високочастотної неінвазивної вентиляції після екстубації значно недоношених новонароджених	85
3.2.1 Клінічна характеристика пацієнтів..	85
3.2.2 Основні результати лікування..	87
РОЗДІЛ 4. СИСТЕМНІ МАРКЕРИ ЗАПАЛЕННЯ У НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ З	

ДУЖЕ МАЛОЮ МАСОЮ ТІЛА ПРИ НАРОДЖЕННІ ЗАЛЕЖНО ВІД МЕТОДУ ВТОРИННОЇ НЕІНВАЗИВНОЇ ДИХАЛЬНОЇ ПІДТРИМКИ.....	92
4.1 Організація дослідження і клінічна характеристика пацієнтів	92
4.2 Основні результати лікування	96
4.3 Функція легень в ранній неонатальний період, маркери запалення і захворюваність на БЛД.....	97
4.4 Рівні інтерлейкінів та їх динаміка залежно від виду ДП	98
4.5 Зв'язок між рівнями інтерлейкінів, тривалістю ДП і результатами лікування.	99
РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ РЕСПІРАТОРНОГО ДИСТРЕС- СИНДРОМУ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ЗАЛЕЖНО ВІД ВИДУ ДИХАЛЬНОЇ ПІДТРИМКИ.....	104
5.1 Характеристика сформованих груп пацієнтів.....	106
5.2 Основні результати лікування	108
5.3 Логістично-регресійний аналіз чинників ризику розвитку БЛД, а також БЛД або смерті	111
РОЗДІЛ 6. ЧИННИКИ РИЗИКУ НЕВДАЛОЇ ЕКСТУБАЦІЇ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ	114
6.1 Характеристика сформованих груп пацієнтів.....	114
6.2 Порівняння захворюваності і смертності у групах.....	116
6.3 Логістично-регресійний аналіз чинників ризику невдалої екстубації.....	118
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	121
7.1 Основні результати роботи та їх обговорення	121
7.2 Стратегія оптимізації неінвазивної дихальної підтримки (НДП)	143
ВИСНОВКИ.....	147
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	150

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	151
Додаток А. СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ І ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ.....	176
Додаток Б. ПРОТОКОЛ ЗАСТОСУВАННЯ НЕІНВАЗИВНОЇ ВЕНТИЛЯЦІЇ ЯК ВТОРИННОГО МЕТОДУ ДИХАЛЬНОЇ ПІДТРИМКИ ЗНАЧНО НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ	179
Додаток В. ВПРОВАДЖЕННЯ В ПРАКТИКУ	182

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, ТЕРМІНІВ

- БЛД – бронхолегенева дисплазія
- ВАП – відкрита артеріальна протока
- ВІТН – відділення інтенсивної терапії новонароджених
- ВНВ – високочастотна неінвазивна вентиляція
- ВШК – внутрішньошлунчковий крововилив
- ГВ – гестаційний вік
- ДІ – довірчий інтервал
- ДММТ – дуже мала маса тіла
- ДП – дихальна підтримка
- ІЛ-1, ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-17 – інтерлейкіни-(1;1 β ;6;8;10;17)
- ІО – індекс оксигенації
- КЛР – кислотно-лужна рівновага
- КСШ – коефіцієнт співвідношення шансів
- ЛОКЛ – Львівська обласна клінічна лікарня
- ЛРА – логістично-регресійний аналіз
- НВ – неінвазивна вентиляція
- НДП – неінвазивна дихальна підтримка
- НЕК – некротизуючий ентероколіт
- ПВ – постнатальний вік
- ПВЛ – перивентрикулярна лейкомаляція
- РДС – респіраторний дистрес-синдром
- РКД – рандомізоване контрольоване дослідження
- СВ – скоригований вік
- ЦНС – центральна нервова система
- ЧВ – частота вентиляції
- ШВЛ – штучна вентиляція легень
- ВіРАР – двофазне СРАР

CPAP – створення постійного позитивного тиску у дихальних шляхах
G-CSF – колонієстимулюючий фактор гранулоцитів
INSURE – інтубація, уведення сурфактанту, екстубація
LISA – менш інвазивне введення сурфактанту
MAP – середній тиск у дихальних шляхах
MIST – мінімально інвазивне введення сурфактанту
MMP – матриксні металопротеїнази
FiO₂ – фракція кисню, що вдихається
NF-κB – ядерний фактор Каппа В
PaCO₂ – парціальний тиск двооксиду вуглецю
PaO₂ – парціальний тиск кисню
PEEP – позитивний тиск на видиху
PIP – піковий тиск на вдиху
SiPAP – двофазне CPAP
SNAPPE-II – шкала гострої фізіології новонародженого
SpO₂ – насичення гемоглобіну киснем
TGF-β – трансформуючий фактор росту-β
PDGF-BB – фактор росту BB тромбоцитарного походження
VEGF – судинний ендотеліальний фактор росту

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Важливим завданням оптимізації медичної допомоги передчасно народженим новонародженим дітям, які потребують дихальної підтримки (ДП), є уникнення або скорочення тривалості застосування штучної вентиляції легень (ШВЛ). Це пов'язано з тим, що використання цього методу лікування, хоча і підвищує виживання найбільш незрілих недоношених дітей, проте, часто поєднується з важкими ускладненнями і віддаленою хронічною захворюваністю [1,2,3,4]. Тому важливо правильно визначати потребу цього втручання і, наскільки можливо, скорочувати тривалість його використання [5,6,7]. Вирішенню останнього завдання сприяє ефективно застосування неінвазивних методів ДП. Відомо, що неінвазивну ДП (НДП) можна успішно використовувати для забезпечення постнатальної дихальної адаптації передчасно народжених дітей, початкового лікування неважких форм респіраторного дистрес-синдрому (РДС), на перехідному етапі до самовільного дихання після екстубації трахеї, а також для лікування апное недоношених [7,8].

РДС є найпоширенішим захворюванням легень у передчасно народжених дітей, і його частота зростає зі зменшенням гестаційного віку [7,9,10]. В Україні частота РДС у 2016 р. становила 194 випадки на 1000 передчасно народжених дітей. Від ускладнень цього захворювання помирає основна частка пацієнтів сучасних вітчизняних відділень інтенсивної терапії новонароджених [11]. Для лікування РДС у значно недоношених (глибоконедоношених) немовлят (термін гестації менше 32 тиж) найчастіше використовують ДП [12]. Водночас, застосування ШВЛ є одним з чинників вторинного ураження легень. Незрілі легені більш чутливі до ушкодження різними факторами, включаючи механічну вентиляцію [5,7,13]. Дія високого тиску, механічне розтягнення і травмування альвеол через активацію макрофагів можуть індукувати реакції запалення, спричинюючи «біотравму», в якій провідну роль відіграє дисбаланс цитокінів

[5,14,15]. Із практичної точки зору найважливішою є трансформація гострого ураження у хронічне, яка відбувається за участі реакцій запалення з поступовим формуванням патологічних змін у легенях, які клінічно виявляються як бронхолегенева дисплазія (БЛД) [14].

Раннє створення постійного позитивного тиску у дихальних шляхах (СРАР) є важливою сучасною стратегією профілактики і лікування РДС, що зменшує потребу застосовувати екзогенний сурфактант й інвазивну ШВЛ [16]. У майже половини дітей з дуже малою масою тіла (ДММТ) можна забезпечити ефективну ранню постнатальну дихальну адаптацію або «контролювати» розвиток РДС лише за допомогою СРАР [17]. Раннє застосування цього методу НДП супроводжувалось достовірним зниженням вмісту ІЛ-6 у крові недоношених новонароджених після 2 год використання [18], що є важливим механізмом зменшення ураження легень. Проте, СРАР майже не впливає на ефективність вентиляції і є недостатньо дієвим у дітей зі слабкими дихальними зусиллями [2]. 34-83 % немовлят з дуже малою масою тіла, які знаходились на СРАР після народження, можуть потребувати інтубації трахеї й інвазивної вентиляції, а 40 % недоношених новонароджених, які перебували на ШВЛ, після екстубації на СРАР можуть вимагати повторної інтубації [19]. Тому останніми роками все більше використовується неінвазивна вентиляція (НВ) – метод ДП, який поєднує СРАР з періодичними апаратними вдихами, дозволяючи одночасно підтримати вентиляцію й уникнути інвазивних утручань, пов'язаних з інтубацією трахеї. НВ може мати переваги як метод первинної ДП [20], а також після завершення початкового етапу ШВЛ, особливо, за умови синхронізації апаратної вентиляції із самостійними дихальними рухами дитини [21]. Водночас, результати останнього мультицентрового рандомізованого міжнародного дослідження засвідчили відсутність відмінностей у частоті повторних інтубації, результатах лікування та частоті виживання у групах дітей, які знаходились на НВ або на СРАР [19].

Суперечливі дані щодо переваг застосування НВ порівняно з СРАР у значно недоношених новонароджених з дихальними розладами, визначають

потребу додаткових досліджень, спрямованих на визначення найбезпечнішого і найефективнішого методу НДП, з яким буде пов'язана мінімальна активація прозапальних цитокінів у недоношених новонароджених. Актуальним також є вивчення ефективності методів НДП, досвід використання яких поки що є обмеженим. До таких нових видів НДП відносять високочастотну неінвазивну вентиляцію (ВНВ), яка має теоретичні переваги порівняно із НВ, оскільки не потребує синхронізації, щоби забезпечити ефективну вентиляцію [22].

Мета дослідження

Підвищити ефективність дихальної підтримки значно недоношених новонароджених з дихальними розладами шляхом оптимізації клінічного застосування її неінвазивних методів на підставі вивчення окремих механізмів їх захисної дії на незрілі легені.

Завдання дослідження

1. Вивчити сучасні особливості клінічного перебігу респіраторного дистрес-синдрому у значно недоношених новонароджених дітей.

2. Оцінити клінічну ефективність асинхронної неінвазивної вентиляції після екстубації значно недоношених новонароджених порівняно зі створенням постійного позитивного тиску у дихальних шляхах.

3. Оцінити клінічну ефективність асинхронної неінвазивної вентиляції після екстубації значно недоношених новонароджених порівняно з високочастотною неінвазивною вентиляцією.

4. Дослідити зв'язок між різними методами неінвазивної дихальної підтримки і системними концентраціями ІЛ-6 й ІЛ-8 у глибоконедоношених новонароджених з дихальними розладами.

5. Визначити основні чинники ризику, пов'язані з потребою застосовувати інвазивну дихальну підтримку у значно недоношених немовлят.

6. Розробити протокол клінічного застосування неінвазивної назальної вентиляції у значно недоношених новонароджених з дихальними розладами.

Об'єкт дослідження: неінвазивна (назальна) дихальна підтримка у глибоконедоношених новонароджених.

Предмет дослідження: сучасні особливості клінічного перебігу, ускладнення й ефективність лікування РДС, показники функції легень, біохімічні маркери ураження легень, методи неінвазивної дихальної підтримки.

Методи дослідження

Загальноклінічні (дані анамнезу, повне об'єктивне обстеження, оцінка важкості ДР в динаміці), стандартні лабораторні (загальний аналіз крові, вміст глюкози, електролітів і білірубину в крові, дослідження газового складу і кислотно-лужного стану крові), інструментальні (рентгенографія органів грудної клітки, нейросонографія, ехокардіографія), мікробіологічні (посіви крові, ліквору, трахеального аспірату тощо), спеціальні лабораторні (визначення концентрації інтерлейкінів-6 та -8 в сироватці крові) і статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів

У роботі отримано нові дані про механізми захисної дії неінвазивної штучної вентиляції на легені значно недоношених новонароджених. Зокрема, встановлено достовірне зменшення рівня ІЛ-6 під час застосування цього методу НДП. Доведено, що вищі рівні ІЛ-6 в сироватці крові на 1-3 і 14 доби життя вірогідно пов'язані з розвитком БЛД або ризиком смерті. Встановлено участь запальних процесів в ранній постнатальний період у формуванні хронічного ураження легень в популяції передчасно народжених дітей, які були екстубовані протягом перших трьох діб життя.

Вперше визначено сироваткові рівні ІЛ-6 (на 1-3 і 14 доби життя), які дозволяють прогнозувати ризик виникнення БЛД. Встановлено, що рівень ІЛ-6 ≥ 100 пг/мл на 1-3 добу життя у значно недоношених немовлят, інтубованих після народження, незалежно і достовірно збільшує ймовірність виникнення БЛД за клінічним визначенням. Негативна прогностична цінність показника ІЛ-6 < 100 пг/мл на 1-3 добу життя і < 35 пг/мл – на 14 добу життя щодо розвитку БЛД за фізіологічним визначенням становить 100 %, а за клінічним визначенням – 76,92 % (95 % довірчий інтервал (ДІ): 62,54-86,94 %) для ІЛ-6 < 100 пг/мл на 1-3 добу життя і 72 % (95 % ДІ: 58,2-82,6 %) для ІЛ-6 < 35 пг/мл на 14 добу життя. Позитивна прогностична цінність показника ІЛ-6 ≥ 35 пг/мл на

14 добу життя щодо розвитку БЛД за клінічним визначенням становить 62,5 % (95 % ДІ: 42,85-78,75 %).

Водночас, не виявлено клінічних переваг застосування неінвазивної назальної вентиляції порівняно зі створенням постійного позитивного тиску у дихальних шляхах, а також неінвазивної високочастотної вентиляції порівняно зі стандартною неінвазивною вентиляцією як методів вторинної дихальної підтримки значно недоношених новонароджених з дуже малою масою тіла.

Доведено, що за наявності РДС застосування методів НДП після народження зменшує тривалість наступної ШВЛ. Вперше визначено чинники ризику, які підвищують ймовірність повторної інтубації у сучасній вітчизняній популяції новонароджених дітей з дуже малою масою тіла після первинної екстубації. Зокрема, встановлено, що наявність важкого РДС і виникнення артеріальної гіпотензії або метаболічного ацидозу протягом перших трьох діб життя достовірно і незалежно підвищують ризик повторної інтубації трахеї. Натомість, антенатальна стероїдопрофілактика значно знижує цей ризик.

Особистий внесок здобувача

Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням та особистою працею автора. Автором самостійно проведено пошук та опрацьовано дані літератури, узагальнено основні результати наукових досліджень з цієї тематики, обґрунтовано актуальність та доцільність обраної теми, визначено мету і завдання дослідження, розроблено його загальну методологію, забезпечено організацію і виконання, зібрано клінічний матеріал. Брала участь у виконанні спеціальних досліджень та лікуванні пацієнтів, залучених у дослідження. Дисертантом особисто здійснено аналіз, систематизацію, статистичну обробку й інтерпретацію одержаних результатів, написано всі розділи дисертації, сформульовано основні її положення і висновки, обґрунтовано практичні рекомендації, підготовлено отримані дані до публікацій та виступів на конференціях. У публікаціях, написаних у співавторстві, дисертантові належить ідея видання, отримання й обробка результатів, підготовка до друку. Співавтори робіт (науковий керівник,

завідувач і лікарі відділення інтенсивної терапії новонароджених ЛОКЛ) надавали консультативну, методологічну й організаційну допомогу, брали участь у виконанні дослідження.

Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи та результати дослідження доповідались і обговорювались на 75-му міжнародному медичному конгресі молодих учених “Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації” (Донецьк, 2013), VI Конгресі неонатологів України з міжнародною участю “Актуальні питання неонатології” (Київ, 2014), 5 Конгресі Європейської Академії педіатричних наукових товариств (Барселона, 2014), конференції молодих вчених України “Перинатальна медицина” (Київ, 2015), 6 міжнародному Конгресі об’єднаних європейських неонатальних та перинатальних наукових товариств (Валенсія, 2016), 2 Конгресі об’єднаних європейських неонатальних наукових товариств (Венеція, 2017).

Публікації

За темою дисертації опубліковано 10 праць, із них 5 статей у фахових виданнях, рекомендованих для публікації результатів дисертаційних робіт, 4 – у матеріалах конференцій та конгресів; 1 інформаційний лист.

Обсяг та структура дисертації

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 186 сторінках комп’ютерного тексту, з яких 128 сторінок займає основний текст. Робота складається із анотації, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи дослідження», чотирьох розділів власних досліджень, аналізу й обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури і 3 додатків. Список використаних джерел літератури містить 242 найменувань (18 – кирилицею, 224 – латиницею). Роботу ілюстровано 24 таблицями, 9 рисунками.

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії Львівського національного медичного університету: “Оптимізація методів прогнозування, профілактики і лікування найбільш поширених

захворювань і функціональних порушень у дітей” (№ держреєстрації 0113U000209), яка виконувалась кафедрою педіатрії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького протягом 2012-2016 рр. Здобувач є співвиконавцем даної теми. Тему дисертації затверджено Проблемною комісією "Педіатрія" АМН і МОЗ України (протокол засідання № 01-4/355 від 29.06.11 р.).

Практичне значення отриманих результатів

Встановлено переваги застосування, визначено показання, опрацьовано й апробовано методику асинхронної неінвазивної вентиляції після екстубації недоношених новонароджених з дуже малою масою тіла. Відповідні рекомендації представлено в інформаційному листі № 160-2016 «Застосування неінвазивної вентиляції як методу вторинної дихальної підтримки недоношених новонароджених з дуже малою масою тіла».

Доведено важливість застосування цього методу неінвазивної дихальної підтримки для скорочення тривалості ШВЛ у передчасно народжених дітей з РДС.

Визначено чинники ризику невдалої екстубації недоношених новонароджених з дуже малою масою тіла.

Встановлено рівні ІЛ-6 на 1-3 та 14 доби життя, які можна використовувати для прогнозування виникнення БЛД.

Впровадження в практику

Результати дослідження впроваджено у роботу відділення інтенсивної терапії новонароджених Миколаївської обласної дитячої клінічної лікарні, Волинського обласного дитячого територіального медичного об'єднання, Житомирської обласної клінічної лікарні, Харківської обласної клінічної лікарні – центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф (Харківський регіональний перинатальний центр), Херсонської дитячої обласної клінічної лікарні. Матеріали роботи використовуються в навчальному процесі на кафедрі педіатрії №2 Львівського національного медичного університету (ЛНМУ) імені Данила Галицького.

РОЗДІЛ 1

НЕІНВАЗИВНА ДИХАЛЬНА ПІДТРИМКА У ЛІКУВАННІ ДИХАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ З ДУЖЕ МАЛОЮ МАСОЮ ТІЛА (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Сучасний стан проблеми респіраторного дистрес-синдрому у значно недоношених новонароджених дітей

1.1.1 Етіологія та патофізіологія респіраторного дистрес-синдрому. Респіраторний дистрес-синдром (РДС) є провідною причиною дихальних розладів у недоношених новонароджених. Це захворювання спричинюється незрілістю легенів і його частота зростає зі зменшенням гестаційного віку [23,24,25,26]. Незважаючи на багаторічну історію вивчення, РДС залишається провідною причиною захворюваності та смертності недоношених новонароджених [27,28]. Частота цього захворювання становить 60 % у дітей з терміном гестації менше 28 тиж, 30 % – у дітей, які народились у терміні 28–34 тиж гестації, і менше ніж 5 % – у дітей, які мають термін гестації більше 34 тиж [29].

Розвиток РДС головним чином обумовлений дефіцитом сурфактанту у незрілих легенях та недостатністю його функції [29]. У дітей з РДС пул сурфактанту у десять разів менший порівняно з доношеними дітьми, в яких він складає приблизно 100 мг/кг [27]. Також сурфактант у недоношених дітей містить нижчу кількість фосфоліпідів і протеїнів [30].

Із 23 по 36 тиж гестації відбуваються значні зміни у структурі та функції незрілих легень. Вони включають структурне дозрівання, зростання синтезу сурфактанту, покращення бар'єрної функції епітелію і формування резорбтивної здатності легень [31]. Насамперед, недостатність сурфактанту зумовлена незрілістю альвеолоцитів (пневмоцитів) 2 типу. Їх початкова диференціація відбувається у 22-24 тиж гестації. Сурфактант починає

виділятися з ламінарних тілець шляхом екзоцитозу у 23-24 тиж гестації. Дозрівання пневмоцитів 2 типу прискорюється між 32 та 36 тиж гестації, що сприяє встановленню функціональній зрілості легень у цей період [27].

У разі нестачі сурфактанту і вищого поверхневого натягу в альвеолах новонароджений може бути нездатним генерувати внутрішньоплевральний тиск, необхідний для розправлення альвеол, що призводить до швидкого збільшення об'єму ателектатичних ділянок легень. Це є провідним чинником зниження податливості легень у дітей з РДС. Вторинними чинниками зниження податливості легень є формування гіалінових мембран та розвиток інтерстиційного набряку. Розповсюджені ателектази сприяють підвищенню резистентності у дрібних дихальних шляхах та зниженню функціональної залишкової ємності легень (ФЗЄЛ) [12,23]. Утворення ателектатичних ділянок призводить до порушення вентиляційно-перфузійних співвідношень та внутрішньолегеневого шунтування крові справа наліво. Наслідком цього є порушення елімінації CO_2 та зниження насичення киснем венозної крові в легенях, що спричинює дихальний ацидоз і гіпоксемію. Стійка гіпоксемія призводить до розвитку метаболічного ацидозу і легеневої гіпертензії, що погіршує легеневий кровоплин і серцевий викид та спричинює артеріальну гіпотензію [27]. Гіпоксія й ацидоз надалі порушують синтез та функцію сурфактанту. Під час дихання з неадекватною ФЗЄЛ легені ушкоджуються, відбувається руйнування епітеліальних й ендотеліальних клітин. Це призводить до ексудації протеїнів і виникнення набряку у ранній стадії гострого ураження легень, що спричинює інактивацію сурфактанту [12,27,29,30]. Результуюче порушення функції легень новонароджених призводить до дихальних розладів, які виявляють клінічно [12,29].

Дітей з РДС характеризують зменшений дихальний об'єм і великий об'єм мертвого простору. Хвилинна вентиляція може збільшуватись внаслідок зростання частоти дихання, що є компенсаторним механізмом покращення альвеолярної вентиляції, яка все рівно залишається недостатньою [27].

Спочатку патологічні зміни, характерні для РДС, виникають через

фізіологічну й анатомічну незрілість легень новонародженого – знижені синтез і секрецію сурфактанту, незавершені процеси альвеоляризації і васкуляризації легень. Проте, для ефективного функціонування легень необхідні не тільки сурфактант, а і дієва система газообміну, сформовані діафрагма і достатня ригідність грудної клітки, а також зрілий дихальний рефлекс [12].

Аntenатальне ураження плода може модулювати розвиток РДС, важкість його перебігу та визначати ризик виникнення бронхолегеневої дисплазії (БЛД). У дітей, які перенесли асфіксію, мали природжену інфекцію або народились від матерів з хоріоамніонітом виявляють знижену відповідь на замісну терапію сурфактантом або швидкий рецидив дихальних розладів після сурфактантної терапії [32,33]. Більше половини значно недоношених новонароджених піддаються внутрішньоутробному впливу хоріоамніоніту, мікроорганізмів або мікробних продуктів, внаслідок чого у частини з них розвивається запалення легень та фетальна запальна відповідь [34,35]. Ці чинники можуть модулювати процес постнатального ураження легень. Легені плода є незрілими не лише структурно, але й імунологічно. У мертвонароджених дітей хоріоамніоніт призводив до розвитку запалення у легенях, загибелі клітин і підвищення рівня прозапальних цитокінів у рідині, яка заповнювала дихальні шляхи [34,36]. У найбільш незрілих дітей, які піддавались дії хоріоамніоніту з важким перебігом, з високою ймовірністю розвиваються системна та легенева запальна відповідь, а також апоптоз клітин дихальних шляхів. Ці процеси призводять до значного ураження легень і важчого клінічного перебігу РДС з істотно зниженою відповіддю на сурфактантну терапію [37]. Натомість, у недоношених новонароджених, які внутрішньоутробно перебували під помірним впливом прозапальних цитокінів, виявляють нижчу частоту і легший перебіг цього захворювання [38]. Внутрішньоутробний вплив цитокінів сприяє дозріванню сурфактанту і структур легень, що підтверджено у дослідженнях на тваринах [12,39]. Вплив прееклампсії може порушувати розвиток васкуляризації у легенях плода [40]. Затримка росту плода, яка виникла внаслідок змін, пов'язаних з прееклампсією, є стресовим чинником, що може спричинити

порушений розвиток або ж прискорити дозрівання легень плода [39]. Ще одним чинником, який суттєво сприяє дозріванню легень є проведення антенатальної стероїдопрофілактики [41]. Потужним інгібітором синтезу сурфактанту є гіпоксія, яка виникає під час відшарування плаценти або інших ускладнень вагітності і пологів [27].

Численні механізми вторинного ушкодження легень, зокрема, запальні реакції, які активуються відразу після перших вдихів, при використанні вентиляції після народження, спричинюють зміни у легенях, які можуть бути або короткочасними, або незворотними, визначаючи розвиток хронічного ураження легень і формування БЛД [12]. Постнатальними чинниками, які додатково впливають на перебіг РДС, є наявність відкритої артеріальної протоки (ВАП), токсична дія кисню і баротравма. Більшість з цих чинників ініціюють розвиток запального процесу, який може ушкоджувати незрілі дихальні шляхи або порушувати альвеолярно-капілярну проникність. Це спричинює просякнення протеїнів плазми у просвіт дихальних шляхів, що може призвести до інактивації та дисфункції сурфактанту [32].

Отже, основною причиною виникнення РДС є біохімічна і структурна незрілість дихальної системи, пов'язана з передчасним народженням, тоді як важкість перебігу цього захворювання залежить від ступеня ураження легень внаслідок дії шкідливих анте- і постнатальних чинників ризику, серед яких особлива роль належить методам ДП й ініційованим ними реакціям запалення.

1.1.2 Сучасні особливості клінічного перебігу респіраторного дистрес-синдрому. Покращення рівня надання допомоги недоношеним новонародженим, зокрема застосування антенатальної стероїдопрофілактики, сурфактантної терапії і нових методів дихальної підтримки (ДП) змінили клінічний перебіг, віддалені результати лікування і виживання недоношених новонароджених з ДММТ [42,43].

До рутинного впровадження ШВЛ у клінічну практику чимало недоношених новонароджених помирали невдовзі після народження, маючи прогресуючі дихальні розлади, а на автопсії у них діагностували «хворобу

гіалінових мембран» [39]. Більш зрілі діти виживали переважно з нормальною функцією легень у пізнішому віці. Із початком застосування ШВЛ зросло загальне виживання недоношених новонароджених, але у багатьох з них виникало важке ураження легень, описане як БЛД [44]. Ці діти характеризувались важчим перебігом РДС зі стійкими дихальними розладами і швидкою трансформацією у БЛД [42]. Після впровадження сурфактантної терапії на початку 90-х років 20 століття і з ширшим застосуванням антенатальної кортикостероїдної профілактики після 1994 р. частота важкого РДС зменшилась. Проте, перші успіхи у лікуванні цього захворювання були пов'язані з початком використання СРАР (створення постійного позитивного тиску в дихальних шляхах) в 70-х роках 20 століття [39].

Сурфактантна терапія, нові апарати ШВЛ та нові режими вентиляції значно змінили результати лікування у більш зрілих новонароджених з РДС після 90 рр. Але у значної частини дітей з терміном гестації < 30 тиж, особливо у найбільш незрілих з них, залишалась високою частота БЛД. Протягом останніх 10-15 років антенатальне застосування кортикостероїдів, покращення практики ШВЛ і зменшення її тривалості завдяки частішому використанню методів неінвазивної дихальної підтримки (НДП), а також удосконалення техніки введення сурфактанту сприяли збільшенню частоти легшого перебігу РДС у дітей з ДММТ [39]. На противагу класичному перебігу, коли більшість дітей мали важкий РДС та потребували агресивної ДП, сучасний перебіг є сприятливішим, і в деяких дітей не визначаються типові клінічні та рентгенологічні зміни [45,46]. Частина з них можуть мати РДС, контрольований лише за допомогою СРАР, і не потребують застосування ШВЛ та введення екзогенного сурфактанту. Використання СРАР стабілізує самовільні дихальні зусилля недоношених новонароджених і зменшує потребу в сурфактантній терапії [47,48,49,50,51,52]. Необхідність ШВЛ в сучасних умовах частіше зумовлена слабкими дихальними зусиллями внаслідок незрілості, ніж важким ураженням легень. Це підтверджує той факт, що більшість «сучасних» передчасно народжених дітей потребують початково невисокого відсотку

вдихуваного кисню [45,46]. За умови сучасного раннього лікування (неінвазивна ДП ± сурфактант) після антенатальної стероїдопрофілактики класичні ознаки РДС можуть не виявлятися [16,53].

Важливим чинником, який істотно впливає на перебіг РДС та навіть може запобігти його розвитку, є призначення стероїдів матерям з ризиком передчасних пологів. На тваринних моделях було встановлено, що стероїдотерапія сприяє дозріванню паренхіми легень, збільшує продукцію сурфактанту та покращує відповідь на сурфактантну терапію, збільшує податливість та максимальний об'єм легень, зменшує капілярну проникність, прискорює звільнення легень від рідини перед народженням, поліпшує функцію дихальної системи та виживання після народження. На культурі тканин легень плода було підтверджено, що це втручання сприяє утворенню сурфактанту, який має нормальний склад та функцію [41].

Дані кокрейнівського огляду засвідчили, що призначення стероїдів статистично достовірно зменшує загальну частоту РДС та розвиток важких стадій РДС, появу внутрішньошлуночкових крововиливів (ВШК) і некротизуючого ентероколіту (НЕК), виникнення інфекційного процесу в перші 48 год життя, а також збільшує виживання недоношених новонароджених. Крім того, антенатальна стероїдопрофілактика поєднується з меншою тривалістю ДП й оксигенотерапії, зменшує потребу застосування ШВЛ та СРАР, а також зменшує потребу вводити сурфактант. За умови застосування одного курсу стероїдів не виявлено негативних наслідків для матері, плода і новонародженого, а також у довгостроковій перспективі [54].

Отже, сучасні особливості клінічного перебігу РДС значною мірою залежать від антенатальних і ранніх постнатальних профілактичних і лікувальних утручань, зокрема, стероїдопрофілактики, ДП і сурфактантної терапії, а також від дії чинників, які сприяли передчасному народженню. Діти з абсолютно різним анамнезом вагітності можуть мати різну ступінь структурної «зрілості» легень, сурфактантної системи, а також інших систем, які впливають на функції дихальної системи, - наприклад, запальних або серцево-судинних

реакцій [32].

1.1.3 Дихальна підтримка у профілактиці і лікуванні РДС. Основою профілактики РДС є запобігання передчасним пологам та застосування антенатальної стероїдопрофілактики. Водночас, сучасний підхід до профілактики і лікування РДС передбачає профілактичне застосування у дітей із групи ризику (термін гестації менше 32 тиж) СРАР і раннє лікувальне призначення препаратів екзогенного сурфактанту за наявності показань [16,55,56]. Важливим є вибір початкового методу ДП [16]. Удосконалення апаратів ШВЛ для новонароджених у 50-ті роки започаткувало сучасну еру неонатальної медицини. ШВЛ зробила революцію в неонатології, оскільки стала першим ефективним методом лікування новонароджених з важкою дихальною недостатністю та збільшила шанси виживання передчасно народжених немовлят. Проте, застосування цього методу ДП є одним з чинників ураження легень і відповідно ризику розвитку БЛД, основного ускладнення, яке досі вражає понад 20 % недоношених новонароджених. Оскільки захворювання органів дихання безпосередньо впливає на смертність і ризик виникнення інших ускладнень, зокрема неврологічних, запобігання ураженню легень забезпечує кращі результати виходжування недоношених новонароджених [57,58]. Одним з провідних сучасних методів профілактики ураження легень у недоношених новонароджених є раннє застосування НДП [16].

На сьогодні відомі декілька методів НДП новонароджених [6,59,60]:

- 1) створення постійного позитивного тиску в дихальних шляхах (СРАР);
- 2) неінвазивна штучна вентиляція легень:
 - синхронізована / асинхронна;
 - двофазне СРАР (BiPAP, SiPAP);
 - високочастотна;
- 3) застосування назальних канюль з високим потоком.

Раннє застосування СРАР після народження, сприяючи утворенню ФЗЄЛ, запобігає розвитку важких стадій РДС [27,47]. У декількох дослідженнях було

продемонстровано, що майже половина значно недоношених дітей, які після народження перебували на СРАР, пізніше не потребували введення екзогенного сурфактанту або ШВЛ, а їх стан можна було стабілізувати виключно за допомогою цього методу НДП [47,49,50,51]. Отже, сучасні дані визначають пріоритетність СРАР як ефективного методу початкової ДП значно недоношених новонароджених в пологовому залі й у лікуванні РДС [61].

Згідно з даними мета-аналізу застосування СРАР відразу після народження зменшує сумарну частоту БЛД/смерті та потребу застосування ШВЛ у недоношених новонароджених з терміном гестації < 32 тиж порівняно з інтубацією і наступною ШВЛ [62]. Мета-аналіз досліджень із залученням дітей < 30 тиж гестації також встановив зниження сумарної частоти БЛД/смерті у разі уникнення інтубації трахеї [63].

Були застереження щодо використання СРАР для початкової стабілізації дихання та лікування РДС у дітей з масою тіла при народженні < 1000 г і надання переваги інтубації та ШВЛ з профілактичним введенням сурфактанту, оскільки такі діти часто мають недостатні дихальні зусилля і нестабільність гемодинаміки. Але є дані, які демонструють, що чимало дітей з масою тіла < 1000 г і гестаційним віком < 25 тиж після народження можуть дихати самостійно і потребувати для стабілізації стану лише СРАР [64].

У двох мультицентрових дослідженнях, в яких порівнювали ефективність СРАР з інтубацією після народження або інтубацією в поєднанні з уведенням сурфактанту, встановлено, що раннє застосування СРАР у значно недоношених новонароджених зменшує потребу використання механічної вентиляції, однак, вірогідно не запобігає БЛД у скоригованому віці (СВ) 36 тиж, а також не забезпечує істотно кращих показників виживання [17,51]. Проте, згідно з даними мета-аналізу усіх виконаних досліджень, в яких раннє застосування СРАР порівнювали із ШВЛ, початкова НДП таки знижувала частоту БЛД у СВ 36 тиж, сумарну частоту БЛД або смерті, потребу у механічній вентиляції та сурфактантній терапії [65]. Також продемонстровано переваги раннього застосування СРАР у поєднанні з лікувальним уведенням сурфактанту щодо

зниження частоти БЛД, ВШК, сепсису, синдромів витоку повітря та зменшення потреби ШВЛ [66,67]. Згідно з останніми американськими та європейськими рекомендаціями застосування СРАР одразу після народження з наступним вибірковим лікувальним уведенням сурфактанту у недоношених немовлят можна розглядати як альтернативу рутинній інтубації з профілактичним або раннім введенням сурфактанту. Якщо виникає потреба ШВЛ, то раннє введення сурфактанту з наступною швидкою екстубацією має переваги порівняно з тривалішою вентиляцією [16,68]. Водночас, у частини дітей застосування СРАР після народження таки є неефективним, особливо у групі надзвичайно недоношених новонароджених (термін гестації менше 28 тиж). Близько 50 % немовлят з терміном гестації 25-27 тиж, які перебували на СРАР після народження, можуть вимагати інтубації протягом перших 72 год життя [69]. Тому останніми роками все більше використовується неінвазивна вентиляція (НВ), яка забезпечує періодичне збільшення постійного позитивного тиску у дихальних шляхах без інтубації трахеї, що дозволяє не лише покращити оксигенацію, але і підтримати вентиляцію [70].

Застосування НВ як методу початкової ДП зменшує потребу інвазивної ШВЛ в перші дні життя [20,71,72], не впливаючи, однак, на ризик виникнення БЛД [20]. Встановлено, що НВ в поєднанні з ранньою сурфактантною терапією має достовірні переваги у зменшенні потреби інвазивної ШВЛ порівняно із застосуванням тільки НВ у лікуванні РДС у недоношених новонароджених з терміном гестації 24-31 тиж, не впливаючи, однак, на імовірність виникнення інших ускладнень [73]. У попередніх дослідженнях загалом кращі результати було отримано під час застосування синхронізованої НВ [8,74]. Кілька досліджень виявили переваги синхронізованої НВ порівняно із СРАР у зменшенні кількості випадків невдалої екстубації [8] та зниженні ризику БЛД [10,75]. Але достовірних переваг застосування синхронізованої НВ порівняно з асинхронною НВ не було встановлено [74]. Результати останнього мультицентрового рандомізованого міжнародного дослідження засвідчили відсутність відмінностей за частотою виживання без БЛД у групах дітей, які

знаходились на НВ або на СРАР [19]. У цьому дослідженні застосовували дворівневу (BiPAP), асинхронну і синхронізовану НВ, оскільки у різних дослідницьких центрах використовували різні апарати та режими НВ. Дані останнього кокрейнівського огляду виявили вищу ефективність у профілактиці важкої дихальної недостатності і зменшенні потреби інтубації та ШВЛ у недоношених дітей з РДС початкової асинхронної НВ, ніж синхронізованої, порівняно з СРАР. Водночас, автори огляду зазначають, що потрібні подальші дослідження для підтвердження цих результатів. Не було встановлено вірогідних переваг НВ над СРАР щодо інших результатів лікування [76].

Згідно з даними систематичного огляду, у який було включено 30 досліджень, порівняння різних стратегій ДП після народження LISA («менш інвазивне» введення сурфактанту). Але ці дані є обмеженими низькою якістю доказів та браком досліджень з високою доказовістю. У цьому систематичному огляді НВ порівнювали тільки із СРАР, оскільки таких досліджень є найбільше, і достовірних переваг встановлено не було [77].

Отже, оптимальний метод початкової ДП передчасно народжених дітей з ризиком виникнення або наявним РДС не є остаточно встановленим. Можливості застосування синхронізованої НВ є обмеженими, оскільки такі режими підтримуються лише декількома апаратами ШВЛ. У дослідженнях, де синхронізована НВ було найефективнішою, для забезпечення синхронізації використовували абдомінальну капсулу. Стандартні датчики потоку, як правило, неможливо використати під час НВ через значний витік повітря. Ефективність застосування асинхронної НВ залишається недостатньо вивченою [74,78].

1.2 Ураження легень у недоношених новонароджених

1.2.1 Основні механізми ураження легень у новонароджених. Процес ураження легень недоношених новонароджених може розпочинатись ще антенатально під впливом запалення, генетичних змін на молекулярному рівні

та чинників, які порушують нормальний розвиток легень [12].

Встановлено, що за наявності затримки фізичного розвитку плода порушується нормальний антенатальний та постнатальний ріст і диференціація легеневої тканини. Дисбаланс між ангіогенними й антиангіогенними факторами, який виникає за наявності прееклампсії та хронічний вплив гіпоксії на плід спричиняють утворення аномальних термінальних відділів дихальних шляхів та альвеол, а також порушення ангіогенезу у легенях [40].

Як вже зазначалось, ураження легень може відбуватись ще внутрішньоутробно внаслідок шкідливої дії медіаторів запалення, які потрапляють у системну циркуляцію і легені плода з материнського організму [79]. Якщо хоріоамніоніт перебігає важко, це може спричинити фетальну запальну відповідь. Після народження у таких дітей виявляють важчий перебіг РДС з резистентністю до сурфактантної терапії [32]. Внутрішньоутробна дія цитокінів та медіаторів запалення на легені може бути початковою ланкою патогенезу ураження легень, подальший перебіг якого буде залежати від постнатальної активації чи пригнічення запальної відповіді у новонародженого [32,33].

Передчасне народження, порушення адаптації, ранні медичні проблеми та їх лікування порушують постнатальний розвиток легенів [80]. Його важливим етапом є стадія альвеоляризації (утворення альвеол), яка поєднує процеси еластогенезу й ангіогенезу із взаємодією між епітеліальними клітинами (пневмоцитами 1 і 2 типу), фібробластами, інтерстиціальними й ендотеліальними клітинами. Ця стадія триває від 32 постменструального тижня до 2 років після народження [27,80]. Легені значно недоношених дітей особливо вразливі до ураження внаслідок своєї структурної незрілості, нестачі сурфактанту, незрілості антиоксидантної системи і відсутності підтримки з боку надто еластичної грудної клітки [13]. Агресивні реанімаційні заходи після народження, токсична дія кисню, застосування механічної вентиляції, розвиток пневмонії і (або) сепсису будуть підсилювати розвиток запалення й ушкоджувати легені, навіть за умови відсутності антенатального запального

процесу [33].

Вентилятор-асоційоване ураження легень є одним з основних чинників порушення постнатального розвитку легень новонароджених з дуже малою масою тіла [7,13,81]. Його механізми є різними і включають дію високого тиску («баротравма»), розтягнення внаслідок вентиляції надмірним об'ємом газу («волюмотравма»), колапс альвеол з наступним «розлипанням» («ателектотравма»), а також ініціацію реакцій запалення («біотравма»). Таке ушкодження є неоднорідним і пов'язане з дисфункцією сурфактанту; супроводжується порушеннями структури альвеол, набряком легень, запаленням і фіброзом [5, 82].

Баротравма спричинює ушкодження епітелію і руйнування альвеол [83]. Dreyfuss та співавт. [84] та Hernandez та співавт. [85] в експериментальних дослідженнях на тваринах показали, що основним чинником ураження легень був надмірний дихальний об'єм, а не високий вентиляційний тиск.

Важливим у запобіганні ураженню легень є застосування позитивного тиску наприкінці видиху (РЕЕР) під час ШВЛ. Встановлено, що вентиляція з дуже високим тиском на вдиху за відсутності РЕЕР призводить у тварин до периваскулярного й альвеолярного набряку на відміну від вентиляції з таким самим тиском на вдиху, але з РЕЕР 10 см H₂O [86]. Це демонструє важливість поєднання надмірного розтягнення легень на вдиху і малого об'єму легень наприкінці видиху у розвитку ушкодження легень [15]. В іншому дослідженні було встановлено, що під час вентиляції незрілих легень без позитивного тиску наприкінці вдиху підвищується рівень прозапальних цитокінів у легенях [87].

Волюмотравма є наслідком надмірного фізичного розтягнення легень внаслідок використання під час ШВЛ надто великого дихального об'єму (ДО). Відомо, що завеликий ДО у здорових дорослих і новонароджених тварин ушкоджує ендотеліоцити, альвеолярний епітелій, епітелій дихальних шляхів і базальних мембран. Унаслідок цього рідина, протеїни і кров просякають у дихальні шляхи, альвеоли і легеневої інтерстицій, що порушує легеневу механіку, функцію сурфактанту і сприяє розвитку запалення. Також

ушкодження альвеолярно-капілярного бар'єру призводить до потрапляння медіаторів запалення й інфекційних агентів у кров'яне русло, спричинюючи системну запальну відповідь й ураження інших систем організму [5,13,15]. У дослідженнях на передчасно народжених тваринах було продемонстровано, що застосування вентиляції з надмірним об'ємом шкідливо діє на незрілі легені [88,89].

У клінічних дослідження було встановлено, що в новонароджених з ДММТ контрольована за об'ємом вентиляція є безпечною й ефективною. У разі її застосування дітей масою тіла при народженні < 1000 г достовірно скоріше відлучали від ШВЛ порівняно з вентиляцією, обмеженою за тиском і з циклом за часом, навіть незважаючи на використання однакового ДО в обох групах. Це могло бути пов'язаним з особливостями потоку у фазі вдиху в цих режимах вентиляції, а також авто-відлученням під час вентиляції, контрольованої за об'ємом. Підтримання сталого ДО забезпечує автоматичне зниження тиску вентиляції у разі покращення податливості легень [90].

Згідно з даними мета-аналізу виконаних досліджень застосування контрольованої за об'ємом вентиляції у недоношених новонароджених зменшує сумарну частоту БЛД/смерті, тривалість ШВЛ, кількість випадків пневмотораксу, гіпокапнії, перивентрикулярної лейкомаляції (ПВЛ) та важких ВШК порівняно з вентиляцією, обмеженою за тиском [91]. Дані кокрейнівського огляду також підтвердили зазначені позитивні ефекти і безпеку вентиляції цього типу порівняно зі ШВЛ, обмеженою за тиском. Водночас, регіональний розподіл дихального об'єму може змінюватись залежно від типу захворювання легень. У випадку неоднорідного ураження легень застосування вентиляції, обмеженої за об'ємом, не усуває ризику виникнення локальної волюмотравми [92].

Ателектотравма спричинює ушкодження внаслідок спадання альвеол і дрібних дихальних шляхів на видиху з наступним їх відкриттям на вдиху, що повторюється упродовж дихального циклу [83]. Легені ушкоджуються під час їх повторного швидкого наповнення у стані ателектазу. Вивільнюються

цитокіни, акумулюються й активуються у легенях лейкоцити, спричиняючи ушкодження, яке характеризується руйнуванням епітелію, утворенням гіалінових мембран, цитолізом, підвищенням альвеолярно-капілярної проникності, розвитком дисфункції сурфактанту, зниженням податливості легень та погіршенням газообміну [93].

Дія високого тиску, механічне розтягнення і травмування альвеол можуть через активацію макрофагів індукувати реакції запалення, спричинюючи «біотравму» [5]. Надмірне розтягнення, повторне відкриття і закриття альвеолярних ходів є основним пусковим механізмом біотравми, що призводить до активації макрофагів, які виробляють основні прозапальні цитокіни. Численні сигнальні шляхи, включаючи участь ядерного фактору κВ (NF-κB), перетворюють розтягнення у прозапальний сигнал, а ступінь розтягнення визначає унікальний профіль продукції і секреції цитокінів [14]. Деякі медіатори безпосередньо уражають клітини, інші беруть участь в ініціації процесів фіброзу у легенях [15]. Реакції запалення, які виникають внаслідок вентилятор-асоційованого ураження легень, відіграють важливу роль в патогенезі БЛД [94].

Іншим важливим механізмом, що впливає на виникнення вентилятор-індукованого ушкодження легень, є взаємодія між цитокінами і сурфактантом. Дисфункція або недостатність сурфактанту є провідною ланкою ушкодження легень. Дія медіаторів запалення, особливо таких цитокінів, як TNF-α й IL-1, прямо або опосередковано знижує активність сурфактанту внаслідок альвеолярного просякання протеїнів, що в подальшому пригнічує функцію сурфактанту [14].

Надмірна продукція супероксиду, гідрогенпероксиду і пергідроксил радикалів спричинює вільнорадикальне ураження легень. Передчасно народжені діти дуже вразливі до такого ураження, оскільки антиоксидантна система розвивається впродовж останнього триместру вагітності [13]. Анатомо-функціональні особливості незрілих легень роблять їх більш сприйнятливими до оксиген-індукованого ураження. У дослідженні *in vitro* було

продемонстровано, що фібробласти плода, на відміну від цих клітин у дорослих, під впливом гіпероксії здатні активувати NF-κB [95]. Активацію NF-κB, спричинену гіпероксією *in vivo*, також виявляли в альвеолярному епітелії й ендотелії новонароджених мишей, однак, такий ефект був відсутній у дорослих тварин [96]. Активація NF-κB внаслідок запального процесу або оксидантного стресу призводить до порушення морфогенезу незрілих легень. Це дає підстави вважати, що NF-κB не лише контролює експресію прозапальних генів, але й експресію факторів росту, а також проапоптичних й антиапоптичних протеїнів [14].

1.2.2 Біохімічні маркери ураження легень. Біохімічними маркерами ураження легень традиційно вважають лабораторні показники, визначені у різних біологічних рідинах організму (крові, трахеальному аспіраті, видихуваному повітрі, сечі тощо), які впливають на розвиток ураження безпосередньо (специфічні цитокіни) або опосередковано (через генетичний, білковий, метаболічний, мікробіологічний профіль) [97].

Запальне ушкодження легень є комплексним процесом, в якому беруть участь активовані клітини запалення (нейтрофіли і макрофаги), прозапальні цитокіни, фактори транскрипції і росту. Окрім морфологічних ушкоджень і функціональних розладів, наслідком цього є порушений розвиток легень [94, 98].

Запальний процес у легенях може розпочатись до народження (внаслідок дії мікроорганізмів материнського організму і/або прозапальних цитокінів) або бути наслідком інфекції, застосування дихальної підтримки і (або) додаткового кисню тощо у постнатальний період. Розвиток запального процесу запускає стимульований хемокінами каскад реакцій за участі клітин запалення, які мігрують до легень. Лейкоцити активуються і потрапляють у легені переважно саме під впливом хемокінів. Це є дуже важливим механізмом виникнення біотравми. Певну роль у цьому процесі відіграють молекули адгезії, які локалізуються на поверхні клітин. Їх вважають одним з основних факторів ураження паренхіми легень у дітей з БЛД [99,100].

Хемокіни є протеїнами, які поділяють на 4 типи (CC, CSC, CX3C, XC). Три з них (CC, CSC, CX3C) пов'язані з розвитком запальних захворювань легень. Запальний процес, результатом якого є подальше стійке ураження легень, починається саме з їх продукції лейкоцитами і/або ендотеліоцитами [99].

Експериментальні дослідження, які залучали тварин з виснаженим пулом нейтрофілів, засвідчили значне зниження ступеня вентилятор-асоційованого ушкодження легень [101]. Формування хронічного ураження легень новонароджених супроводжується сповільненим апоптозом лейкоцитів і прискореним апоптозом клітин легеневого епітелію [102,103,104]. Водночас, розрішенню запального процесу у дітей з РДС, які в подальшому виживають без БЛД, сприяє прискорений апоптоз нейтрофілів і вища проапоптична активність секрету, отриманого за допомогою бронхоальвеолярного лаважу [103]. Нейтрофіли «прилипають» до ендотеліальних клітин і транслокуються до інтерстиціальної тканини й альвеол. Надходження нейтрофілів й активованих макрофагів до альвеол призводить до ушкодження клітин легень і глікопротеїнового матрикса (колагену, еластину). Ураження виникає внаслідок продукції фагоцитами оксидаз і вивільнення протеаз [5]. Результати досліджень із трансгенними тваринами продемонстрували, що запалення також може порушувати нормальний розвиток легень [79].

Медіаторами ушкодження тканин, пов'язаними із запальним ураженням, є прозапальні цитокіни [99]. Вони передають сигнал між клітинами, які беруть участь у розвиткові реакцій запалення. Продукуються цитокіни бронхіальними, бронхіолярними й альвеолярними епітеліальними клітинами, а також альвеолярними макрофагами і нейтрофілами. Баланс між прозапальними (TNF- α , ІЛ-1, -6, -8) і протизапальними (зокрема, ІЛ-10) цитокінами є критичним для специфічного спрямування імунної відповіді. Цитокіни приєднуються до відповідних рецепторів на поверхні клітин і як медіатори спричинюють імунну відповідь, впливаючи на гени і фактори їх транскрипції. Зокрема, TNF- α й ІЛ-1 активують ядерний фактор κ B (NF- κ B), що має принципове значення для транскрипції генів, необхідної для ініціації природженої імунної відповіді і є

критичним у розвитку ураження легень недоношених новонароджених. Наслідком цього в кінцевому результаті є активація і транслокація лейкоцитів й інших активованих імунних клітин у тканини. Цей процес розпочинається з перших хвилин ШВЛ [98,99,105]. NF-κB відіграє центральну роль як універсальний месенджер цитокінової регуляції і реакцій запалення [14]. Його блокування в експериментальних моделях зменшувало вентилятор-асоційоване ушкодження легень [106].

Інтерлейкін-8 (ІЛ-8) також є хемокіном (CXCL8) [99]. Зростання його концентрації ІЛ-8, так само як і ІЛ-6, у трахеальному аспіраті недоношених новонароджених, в яких в подальшому сформувалась БЛД, передуює нейтрофільній інфільтрації [107]. Це свідчить на користь того, що ці цитокіни також ініціюють каскад гострих запальних реакцій у легенях, та можуть бути ранніми маркерами запального процесу, наявність якого значно підвищує ризик розвитку БЛД. Підвищення рівня ІЛ-8 у трахеальному аспіраті спостерігалось у недоношених новонароджених протягом перших 10 днів життя, в яких в подальшому розвинулась БЛД [100]. Водночас, результати одного дослідження засвідчили, що концентрація ІЛ-8 у трахеальному аспіраті мала прогностичну цінність щодо сумарного показника БЛД/смерті, але не була пов'язана з виникненням БЛД [108]. Тому існує думка, що підвищення рівня ІЛ-8 може бути маркером важкості загального стану і не є специфічним для БЛД [99].

У тваринних моделях було встановлено, що розвиток альвеол відбувається паралельно з розвитком судин. Для нормального розвитку легень, альвеоли та судини під час свого росту потребують взаємодії з позаклітинним матриксом, який мусить мати відповідний склад [99].

Судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF) утворюється у ендотелії й епітелії легень, контролює ріст судин та відіграє важливу роль у розвитку альвеол і є медіатором синтезу NO в ендотелії [109]. Затримка розвитку альвеол з недостатньо сформованим мікроциркуляторним руслом легень, яка виявлялась у тварин з легкою формою БЛД, може бути наслідком зниженої секреції VEGF [110]. Було встановлено зниження концентрації VEGF у

трахеальному аспіраті дітей з БЛД [111]. Також спостерігалось зниження VEGF у препаратах легень дітей, які померли від БЛД порівняно з дітьми, які не мали БЛД [112]. Проте, в іншому дослідженні відмічалось підвищення рівня VEGF і тромбоцитарного фактору росту ВВ на 5 день життя у дітей, в яких в подальшому розвинулась сучасна форма БЛД [113,114]. Різні зміни рівня VEGF можуть бути зумовлені змінами у циклі його продукції та вивільнення у легенях новонароджених [115].

Низьку концентрацію проангіогенного ANG-1 і високу концентрацію антиангіогенного ендостатину у крові з пуповини також вважають предикторами БЛД [116,117].

Ушкодження легень та запальний процес, яким воно супроводжується, можуть порушувати продукцію факторів росту та гормонів, що призводить до прискорення або сповільнення росту та розвитку легень. Після ушкодження легень відбувається підвищене утворення трансформуючого фактору росту b (TGF-b), який має захисний вплив зменшуючи утворення прозапальних цитокінів. Водночас, зростання синтезу TGF-b може призвести до стимуляції фібробластів і розвитку фіброзу легень, що є маркером важкої БЛД [99]. Підвищене утворення TGF-a у трансгенних тварин призводило до зменшення кількості альвеол та збільшення їх розміру, що на додаток до фіброзних змін є характерними гістологічними ознаками легших форм БЛД [118]. Також важливими для нормального розвитку легень і захисту альвеол від ушкодження є ньюрегулін, епітеліальний фактор зросту, інсуліноподібний фактор росту, фактор росту фібробластів тощо [99].

Матриксні металопротеїнази є родиною протеїназ, що відіграють важливу роль у розвитку запального ушкодження легень внаслідок запалення. Вони здатні руйнувати альвеолярно-капілярні з'єднання та позаклітинні матриксні протеїни. Також матриксні металопротеїнази потрібні для нормального розвитку легень. Оскільки вони можуть мати неоднозначний вплив на цей процес, їх активність залежить від факторів, що впливають на їх продукцію й активацію, а також від специфічних інгібіторів протеїназ [99]. Встановлено, що

співвідношення матриксної металопротеїнази 9 (MMP9) до тканинного інгібітора металопротеїнази 1 є предиктором формування середньоважкої та важкої форми БЛД [119].

Вентилятор-асоційоване ураження легень одразу після народження (протягом перших 15 хв) змінює експресію генів, які потенціюють запалення і регулюють розвиток легень. Відбувається швидка активація генів CTGF, CYR61, EGR1, які стимулюють проліферацію клітин у незрілих легенях [94]. Інтенсивніша проліферація клітин є одним з гістологічних маркерів БЛД [120].

Вплив біотравми на розвиток хронічної захворюваності та рівень виживання недоношених новонароджених підтверджено у клінічних дослідженнях. У мультицентровому рандомізованому дослідженні за участю понад 1000 дітей з надзвичайно малою масою тіла при народженні було встановлено, що ймовірність виникнення БЛД або смерті асоціювалась з вищими концентраціями ІЛ-1 β , -6, -8, -10 й інтерферону- γ і нижчими концентраціями ІЛ-17 і TNF- β у сироватці крові в різні вікові періоди. Так, в перші 3 дні життя такий ефект був вірогідно пов'язаним з підвищенням рівнів ІЛ-8 та ІЛ-10, а після 14 доби – лише зі зростанням сироваткових концентрацій ІЛ-6 [121]. ІЛ-6 відіграє провідну роль у трансформації гострого запалення у хронічне [122].

У дослідженні Vento та співавт. [114] формування важкої або помірно важкої форм нової БЛД асоціювалось з підвищенням сироваткових концентрацій прозапальних цитокінів, тоді як у дітей з легкою БЛД виявлялось зростання продукції фіброгенних (ангіогенних) цитокінів (VEGF, TGF- β 1 та PDGF-BB). Ймовірно, це пов'язано з різним балансом двох патогенетичних механізмів під час різних фаз однієї хвороби. Підвищення концентрацій TNF- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6, спостерігалось також у трахеальному аспіраті у дітей, в яких в подальшому сформувалась БЛД [123].

У дослідженні Raananen та співавт. [124] було встановлено, що підвищення концентрації ІЛ-8, ІЛ-10 та гранулоцит-колонієстимулюючого фактору (G-CSF) у крові з пуповини в першу добу життя у недоношених новонароджених,

незалежно від того мали їх матері хоріоамніоніт або ні, підвищувало ризик розвитку БЛД. Зростання системної концентрації ІЛ-10 в першу добу життя у дітей, які в подальшому мали БЛД, автори пояснювали компенсаторною реакцією на недостатню протизапальну відповідь у легенях.

Отже, численні біологічно активні речовини впливають на розвиток і ураження легень. Провідну роль у цьому процесі відіграє дисбаланс цитокінів, оскільки його наявність запускає специфічно спрямовану імунну відповідь. Роль інтерлейкінів у розвитку легеневого ураження доведено в клінічних дослідженнях. Наведені вище дані свідчать, що ІЛ-6 й ІЛ-8 ініціюють каскад гострих запальних реакцій у легенях, а підвищення концентрацій цих цитокінів може бути раннім маркером запального процесу й асоціюється з наступним формуванням БЛД у недоношених новонароджених. Це дозволяє застосовувати відповідні показники в якості біохімічних маркерів ураження легень.

1.2.3 Вплив методів дихальної підтримки на ризик ураження легень у недоношених новонароджених. Існують декілька механізмів вивільнення медіаторів під час механічної вентиляції легень: ушкодження цитоструктури без ультраструктурних змін («механотрансдукція»), порушення альвеолярного бар'єру («декомпартменталізація»), некроз клітинних мембран, а також незалежний від розтягнення або розриву легеневої тканини вплив ШВЛ на судинну сітку [102, 125].

Вже на 5 хв життя у недоношених тварин з РДС, які перебували на ШВЛ, було встановлено наявність системної активації запальної відповіді. Це виявлялося зниженою кількістю поліморфоядерних лейкоцитів та підвищеним сироватковим рівнем β -глюкуронідази, яка виділяється активованими нейтрофілами. У доношених тварин, які дихали самостійно, ці зміни були тимчасовими та менш значними. Тому зниження рівня нейтрофілів розглядалось як результат їх агрегації й екстравазації у ділянці ушкодження легень [126].

В альвеолярному лаважі передчасно народжених тварин, які протягом 2 год знаходились на ШВЛ або СРАР, було виявлено однакову кількість

лімфоцитів та моноцитів. Таку ж саму кількість цих клітин було знайдено у невентильованих тварин з контрольної групи. Водночас, кількість нейтрофілів була у 6,6 разу вищою у тварин, які знаходились на ШВЛ, порівняно з тими, в кого застосовували СРАР. У тварин, які не отримували ДП, нейтрофілів не виявляли. Клітини з альвеолярного лаважу тварин, які знаходились на СРАР, містили менше пероксиду водню, ніж клітини тварин на ШВЛ [127]. В іншому дослідженні на тваринах, які мали дефіцит сурфактанту, під час гістологічного дослідження було виявлено менше запальних змін в інтерстиції легень після застосування НВ протягом 6 год, ніж у тварин, які знаходились на інвазивній вентиляції, хоча рівні біохімічних маркерів запалення були однакові в обох групах [128]. Більш значна відмінність спостерігалась під час застосування у недоношених тварин протягом 3 діб високочастотної неінвазивної вентиляції (ВНВ) порівняно з традиційною ШВЛ. Так, ВНВ покращувала оксигенацію, альвеоляризацію і зменшувала проліферацію мезенхімальних клітин дистальних відділів дихальних шляхів [129].

Дослідження, в якому недоношених новонароджених з помірними дихальними розладами лікували з використанням СРАР, виявило, що раннє застосування цього методу ДП не супроводжувалось підвищенням рівня прозапальних цитокінів у крові, натомість, спостерігалось достовірне зниження вмісту ІЛ-6 у крові після 2 год СРАР [18]. В іншому дослідженні системні рівні цитокінів у недоношених новонароджених, які перебували на СРАР, не відрізнялись від показників у дітей, яких лікували за допомогою двофазного СРАР на першу і сьому доби життя. Водночас, застосування двофазного СРАР забезпечувало досягнення кращих «респіраторних» результатів і скорочення тривалості перебування у стаціонарі [130]. Це свідчить про те, що НДП може супроводжуватись меншою прозапальною дією на незрілі легені.

1.3 Неінвазивна дихальна підтримка недоношених новонароджених

Основними методами неінвазивної дихальної підтримки (НДП), як

зазначалось у підпункті 1.1.3., є самостійне дихання під постійним позитивним тиском (CPAP), неінвазивна штучна вентиляція (НВ) і застосування назальних канюль з високим потоком.

1.3.1 Механізм дії різних методів неінвазивної ДП. Підтримати постійний позитивний тиск у дихальних шляхах протягом дихального циклу без інтубації трахеї можна за допомогою кількох методів від простої «бульбашкової» системи, в якій позитивний тиск створюється завдяки видиху під воду (звичайне CPAP) до складних механічних систем (апаратне CPAP). Тиск CPAP генерується шляхом двох механізмів: змінним або постійним потоком газової суміші. Розрізняють 2 системи CPAP – напіввідкриті (постійний потік газу) і відкриті (змінний потік газу).

Механізми створення тиску на CPAP [131]:

1. Класичні напіввідкриті системи з постійним потоком газової суміші і клапаном видиху:

- «опір потоку» (у цій системі постійний потік газової суміші у носових канюлях створює опір потоку, який видихає пацієнт (класичний CPAP);
- механічний або електронний (Servo-i, Air-Life) клапан апарата ШВЛ;
- ємкість з водою («бульбашкове» CPAP, у цій системі тиск створюється за рахунок занурення однієї з трубок дихального контуру пацієнта, в якій підтримується постійний потік повітряно-кисневої суміші, під стовп води певної висоти; ця висота у сантиметрах і визначає тиск у см H₂O).

2. Відкриті системи забезпечують постійний тиск у дихальних шляхах за допомогою пристрою, в якому змінний потік повітряно-кисневої суміші створює опір видиху дитини:

- «рідинний» механізм опору потоку дозволяє змінювати напрямок потоку газу. Після потрапляння швидкісного ламінарного потоку газу з обмеженого простору у значно більший простір утворюються турбулентні потоки, в зоні яких зменшується тиск. Якщо така зона турбулентності утвориться біля стінки, то основний ламінарний потік відхилиться і "притиснеться" до цієї стінки під дією вищого тиску з протилежного боку. Під

час видиху відхилення (розсіювання) основного струменя дозволяє сформувати зворотний потік у патрубок видиху (апарати Infant Flow і Arabella).

Величина тиску у напіввідкритих системах регулюється за допомогою клапану/потоків, а у відкритих системах – за допомогою газового потоку.

У бульбашковому CPAP перемінний позитивний тиск створюються швидким газовим потоком, що виходить з-під води [132,133]. Різниця ефективності між пристроями зі змінним та постійним потоком є незначною. Вибір більше залежить від можливостей, зручності, уподобань, досвіду і звичок відділень і персоналу, ніж від особливостей конкретної системи [133].

З назальних пристроїв для забезпечення CPAP можна використовувати довгі або короткі біназальні канюлі, назальну трубку, або назальну маску. Короткі біназальні канюлі продемонстрували більшу ефективність порівняно з назальною трубкою, вони створюють менший опір у дихальних шляхах та мають незначну інвазивність [134,135]. Під час застосування усіх назальних пристроїв є витік повітря з рота і носа [136]. Виявлено, що частота травми не відрізняється під час застосування маски або канюль, але локалізація ураження може бути різною [137].

Дуже податлива грудна клітка та її парадоксальні рухи у значно недоношених дітей призводять до зменшення ФЗЄЛ, що може спричинити спадання дихальних шляхів, утворення ателектазів та порушення вентиляційно-перфузійних співвідношень [27,138]. Під час спонтанного дихання CPAP підсилює тиск, необхідний для подолання еластичних, резистентних й інерційних властивостей дихальної системи. Це досягається завдяки змінам внутрішньоплеврального тиску, який зазвичай генерується дихальною мускулатурою, що допомагає забезпечувати ФЗЄЛ. Уважається, що CPAP шляхом збільшення залишкового об'єму стабілізує грудну клітку і таким чином покращує механіку легень і торакоабдомінальну синхронність [139]. Також CPAP сприяє збільшенню поперечної площі верхніх дихальних шляхів та запобігає спаданню бічних стінок глотки, в наслідок чого зменшується опір

поток газу [133].

Застосування CPAP забезпечує реалізацію декількох важливих фізіологічних ефектів: покращує газообмін, збільшує функціональну залишкову ємність легень і дихальний об'єм, стабілізує грудну клітку та дихальні шляхи, стимулює синтез сурфактанту, зменшує резистентність дихальних шляхів і дихальні зусилля [132,133,140]. Водночас, під час застосування цього методу ДП можуть виникати ускладнення, зокрема, збільшення об'єму легень буде знижувати їх податливість і може призвести до виникнення синдрому витoku повітря. Унаслідок підвищення внутрішньоплеврального тиску може також зменшуватись серцевий викид, а надлишковий позитивний тиск підвищуватиме рівень $PaCO_2$ шляхом зменшення дихального об'єму та збільшення мертвого простору. Ще одним ускладненням застосування CPAP є пошкодження шкіри та носової перегородки [132].

НВ – є методом ДП, який забезпечує ШВЛ без ендотрахеальної трубки за допомогою такого ж назального пристрою, який застосовують для CPAP.

Так само, як і стандартна ШВЛ, НВ може бути синхронізованою з диханням пацієнта або асинхронною. Можливості застосування синхронізованої вентиляції є обмеженими, оскільки лише окремі апарати ШВЛ підтримують такий режим. Тригерні пристрої для забезпечення синхронізації включають абдомінальний датчик, який виявляє дихальні зусилля за рухами передньої черевної стінки, а також спеціальний датчик потоку або тиску [6,70]. Тригер тиску був описаний в одному дослідженні, але його ефективність не було оцінено [75]. У двох інших дослідженнях синхронізацію забезпечували за допомогою дихальної індуктивної плетизмографії [141,142]. Більшість рандомізованих досліджень, які оцінювали ефективність синхронізованої НВ, використовували пневматичну капсулу для виявлення рухів передньої черевної стінки. Але ці вентилятори зараз зняті з виробництва [136]. Апарати, які забезпечують невральню-контрольовану синхронізацію (NAVA), ще недостатньо апробовані в популяції значно недоношених дітей. Стандартні датчики потоку, як правило, неможливо використати під час НВ через значний

витік повітря [6]. Достовірних переваг у застосуванні синхронізованої НВ порівняно з асинхронною не було встановлено за підсумками ретроспективного порівняння клінічних результатів [74].

Під час НВ у носоглотці дитини створюється позитивний тиск, який передається у нижні дихальні шляхи, збільшуючи дихальний об'єм і хвилину вентиляцію. Це дозволяє підтримати вентиляцію у пацієнтів, які цього потребують, й уникнути інтубації трахеї у частині випадків [140]. Створення періодичного дворівневого позитивного тиску у дихальних шляхах і газовий потік у носових ходах стимулюють дихальні рефлексі і запобігають виникненню апное [143]. Вплив НВ на частоту апное після екстубації відіграє важливу роль у зменшенні кількості випадків невдалої екстубації [2]. Вищий порівняно з СРАР середній тиск у дихальних шляхах під час НВ краще залучає альвеоли до газообміну і збільшує легеневий об'єм [2,8]. Під час застосування синхронізованої НВ зменшуються асинхронні торакоабдомінальні рухи й опір газовому потоку, який надходить через назальні канюлі, у дихальних шляхах. Це сприяє стабільності грудної клітки та покращує легеневу механіку. [144]. Водночас, НВ не завжди забезпечує покращення вентиляції та газообміну. У короткотривалому дослідженні спостерігалось збільшення дихального об'єму та хвилинової вентиляції, покращення газообміну та зменшення дихальних зусиль при застосуванні синхронізованої НВ порівняно із СРАР, але обидві дихальні підтримки застосовувались із дуже низьким РЕЕР (3 см Н₂О) [145]. Наступні дослідження, в які були залучені діти з ДММТ, не підтвердили ці результати. Було виявлено зменшення роботи дихання, але відсутність покращення дихального об'єму під час синхронізованої НВ порівняно з СРАР [141,142,146]. В одному з цих досліджень із залученням 16 недоношених дітей спостерігались краще синхронізовані торакоабдомінальні рухи та зменшення роботи дихання за умови застосування синхронізованої НВ не тільки порівняно з СРАР, але і з асинхронною НВ. Але не було виявлено відмінностей у дихальному і хвилинному об'ємах залежно від застосування синхронізованої або асинхронної НВ [146]. Водночас, встановлено, що дихальний об'єм під час асинхронної НВ

зростає лише за умови, якщо позитивний тиск на вдиху (PIP) створюється під час спонтанного вдиху, що свідчить на користь синхронізації [147]. У дослідженні, в яке були залучені немовлята віком до 6 міс, не було встановлено переваги застосування канюль з високим потоком, CPAP або НВ після екстубації у зменшенні дихальних зусиль. У разі досягнення синхронізації з диханням дитини принаймні на 60 % НВ сприяла зменшенню роботи дихання порівняно з канюлями з високим потоком [148].

Дані досліджень, які вивчали вплив НВ на газообмін, також є суперечливими. Так, у двох дослідженнях не було виявлено різниці показників оксигенації і вентиляції на тлі застосування CPAP і синхронізованої НВ [141,146]. В одному дослідженні відмічалась краща оксигенація на CPAP [149], і ще в одному дослідженні було виявлено кращу оксигенацію й елімінацію CO₂ під час застосування синхронізованої НВ [145]. Встановлено, що порівняно з CPAP використання НВ після народження з частотою вентиляції (ЧВ) 40/хв знижує PaCO₂, але не впливає на PaO₂ [150]. Початковий стан дітей, включених у ці дослідження, був стабільним на CPAP, що потенційно обмежувало виявлення будь-яких відмінностей, які могли бути результатом додаткової дихальної підтримки завдяки НВ [136].

За підсумками порівняння асинхронної НВ (з тиском 20/7 см H₂O, ЧВ – 20/хв), CPAP з високим тиском (8,5 см H₂O) і стандартного CPAP (7 см H₂O) не було відмінностей за потребою в кисні, рівнями оксигенації і двооксиду вуглецю, дихальним об'ємом, ЧСС, частотою епізодів брадикардії і ЧД. Більше епізодів апное з десатураціями виявляли на стандартному CPAP. Тривалість епізодів десатурації із SpO₂ < 80 % була меншою на CPAP з високим тиском, тоді як під час застосування НВ – меншою частота і тривалість апное. Незначні відмінності між CPAP з високим тиском та НВ можуть свідчати за те, що переваги НВ зумовлені загальним вищим тиском під час цієї ДП, а не зміною тисків [151].

Застосовування НВ описано у лікуванні неважкого РДС, інших захворювань легень, а також апное недоношених, щоби зменшити ймовірність

інтубації і відповідно – інвазивної ШВЛ. Були повідомлення, що асинхронна назальна вентиляція асоціюється з вищою частотою шлунково-кишкових перфорацій. Проте, такі ускладнення не виникали у ході виконання сучасних досліджень [2,152]. Невдачі під час застосування НВ найчастіше були пов'язані з меншими масою тіла при народженні та гестаційним віком дитини [7].

ВіРАР (двофазне СРАР) є видом ДП, під час якої циклічно змінюються два рівня постійного позитивного тиску у дихальних шляхах, на фоні чого дитина дихає самостійно з більшою частотою. Порівняно з параметрами стандартних апаратів ШВЛ у режимі ВіРАР створюється нижчий максимальний тиск на вдиху (максимум 15 см Н₂О), а також використовуються триваліший час вдиху і менша ЧВ (10-30/хв), що дозволяє дитині самостійно дихати незалежно від фази дихального циклу [2,59]. Але, враховуючи меншу частоту вдихів, відносно повільну зміну тисків та їх меншу різницю, невідомо, чи цей режим справді здатен покращувати вентиляцію. Потенційно переваги ВіРАР-вентиляції можуть бути пов'язані з кращим «залученням» легень. ВіРАР може використовуватись у синхронізованому зі спонтанними дихальними рухами дитини режимі (SiРАР) [2].

Порівнюючи СРАР і ВіРАР, Migliori та співавт., виявили кращу оксигенацію, меншу частоту дихання і нижчий рівень СО₂ за умови застосування ВіРАР [153].

Дані перерахованих досліджень вказують на те, що НВ і ВіРАР здатні забезпечувати немовлятам адекватний газообмін, незважаючи на менші дихальні зусилля [136].

Високочастотна НВ (ВНВ) є новим видом НДП, потенційні переваги якої пов'язані із застосуванням нижчого тиску та меншого об'єму порівняно з іншими методами НВ на тлі осциляцій з малою амплітудою і високою частотою. Під час ВНВ використовується зміщений газовий потік, який створює постійний позитивний тиск у ДШ з осциляціями, які накладаються на спонтанне дихання з постійною частотою й активною фазою видиху. Цей вид НДП може бути безпечнішим для легенів, ніж інші методи НДП з вищим

тиском [22,60 ,140,154].

У дослідженнях на тваринах було встановлено, що застосування ВНВ може сприяти кращому розвитку незрілих легень і зменшувати ризик їх ушкодження. ВНВ здатна підтримувати задовільний газообмін з одночасним зменшенням потреби використовувати вищі концентрації кисню і тиску у дихальних шляхах порівняно з ендотрахеальною механічною вентиляцією. ВНВ забезпечує більш рівномірне наповнення термінальних відділів дихальних шляхів, формування довших вторинних альвеолярних перегородок, а також тонших дистальних стінок альвеол порівняно з традиційною вентиляцією [129,155].

ВНВ може покращувати газообмін, забезпечуючи створення вищого середнього тиску у дихальних шляхах і «повітряне стентування» структур гортані. Коливання тиску під час осциляцій повністю або частково усувають обструкцію верхніх дихальних шляхів і збільшують дихальний об'єм, що може запобігати виникненню обструктивних апное [140].

Ще одним методом НДП, який набув популярності, є застосування назальних канюль з високим потоком. Цей метод передбачає використання потоку газової суміші 2-6 л/хв, який може генерувати постійний позитивний тиск у дихальних шляхах [156]. Через назальні канюлі подається нагріта та зволожена повітряно-киснева суміш. Застосування назальних канюль з високим потоком сприяє зменшенню дихальних зусиль і потреби в кисні. Запропоновано декілька механізмів дії газового потоку високої швидкості, що подається через назальні канюлі, але жоден з них не був переконливо продемонстрований *in vivo*. Ці механізми включають зменшення опору під час вдиху, зменшення об'єму мертвого простору носоглотки завдяки швидкому потоку газу і створення позитивного тиску у дихальних шляхах [157,158,159].

1.3.2 Порівняння клінічної ефективності різних методів неінвазивної дихальної підтримки недоношених новонароджених. Створення постійного позитивного тиску в дихальних шляхах було вперше описано в 1971 р. як ефективний метод лікування РДС в новонароджених [160]. Цей метод НДП

набув широкого застосування наприкінці 70-х - початку 80-х рр. Однак, розробка й удосконалення технологій апаратної вентиляції легень новонароджених на кілька наступних десятиріч зробили саме інвазивну ШВЛ стандартом лікування дітей перших днів життя з дихальними розладами. Інтубації, новим і досконалішим методам ШВЛ, а також сурфактантній терапії надавали все більшу перевагу, а частота використання СРАР відповідно зменшувалась [3]. Проте, деякі центри продовжували застосовувати НДП, і в 1987 р. Avery та співавт. описали достовірне зниження захворюваності на БЛД на тлі таких самих показників виживання значно недоношених новонароджених у лікарнях, де продовжували широко застосовувати СРАР [161]. У декількох дослідженнях було також виявлено добрий лікувальний ефект раннього введення сурфактанту з короткотривалою інтубацією та наступною екстубацією на СРАР, що зменшувало частоту БЛД та потребу в інвазивній вентиляції, а також частоту синдромів витоку повітря [67,162].

Апноє недоношених та наростання респіраторного ацидозу є одними з найбільш поширених причини неефективності СРАР [163]. У деяких випадках виникає потреба в інтенсивнішій ДП у зв'язку з важким захворюванням легень, але в багатьох випадках СРАР не покращує вентиляцію та має обмежені переваги у дітей із слабкими дихальними зусиллями [69,163,164].

Пошуки шляхів удосконалення НДП недоношених у лікуванні недоношених новонароджених з дихальними розладами визначили дві основних стратегії: ДП з періодичними апаратними вдихами, що включає назальну періодичну вентиляцію з позитивним тиском або дворівневе СРАР, і застосування назальних канюль з високим потоком [6].

Дворівневе СРАР (BiPAP) створює невелику різницю між тиском на вдиху та на видиху. І цього може бути недостатньо щоб змінити дихальний об'єм або перевищити об'єм, який є при застосуванні СРАР [59]. В останньому оглядовому дослідженні застосування BiPAP не супроводжувалось покращенням дихального об'єму, незалежно від використання триггеру. Це може бути зумовлено невеликою різницею верхнього та нижнього тиску – 3 см H₂O у

цьому дослідженні [165].

Водночас, інші автори не виявили переваг щодо тривалості або ефективності НДП синхронізованої НВ як початкового методу ДП у поєднанні з сурфактантною терапією або без неї в недоношених новонароджених з дуже малою масою тіла порівняно з ВіРАР [166, 167]. В одному дослідженні після введення сурфактанту й екстубації відмічалась менша тривалість дихальної підтримки у групі синхронізованого ВіРАР порівняно з групою СРАР у дітей із середнім терміном гестації 30 тиж [168]. В іншому дослідженні, не було виявлено різниці у частоті застосування ШВЛ протягом 7 діб після екстубації залежно від використання асинхронного ВіРАР або СРАР, але це дослідження виявилось недостатньо потужним. Також у ньому спостерігалась статистично достовірно вища частота ретинопатій у групі ВіРАР, що не змогли пояснити автори [169].

Згідно з даними систематичного огляду НВ може посилювати позитивні ефекти СРАР у лікуванні частих і глибоких апное недоношених, але в дослідженнях, включених у цей огляд, тривалість періоду НДП становила лише 4-6 год [8]. Дані інших досліджень є суперечливими стосовно переваг НВ порівняно з СРАР у лікуванні апное недоношених [149,150,170,171,172]. Неefективність НВ може бути пов'язаною з тим, що через значний витік повітря, знижену податливість легень і/або фізіологічну оклюзію входу до трахеї надгортанником тиск, який створюється під час НВ у легенях, може відрізнятись від тиску у верхніх ДШ [140,173].

Натомість, кілька досліджень, а також кокрейнівський систематичний огляд засвідчили переваги синхронізованої НВ порівняно з СРАР у зменшенні кількості випадків невдалої екстубації без впливу на частоту БЛД [21,174,175,176]. Дані останнього кокрейнівського огляду встановили переваги НВ порівняно з СРАР, зокрема і в асинхронному режимі, у запобіганні повторної інтубації після екстубації [177]. Але тільки в одному дослідженні з п'ятьох, включених у цей систематичний огляд, в яких застосовували асинхронну НВ, було встановлено зменшення частоти повторних інтубацій за

умови застосування НВ. Не було виявлено сумарної переваги НВ у профілактиці БЛД, хоча у 3 дослідженнях із застосуванням синхронізованої НВ спостерігалось зменшення частоти БЛД. Більшість досліджень у цьому огляді включали невелику кількість пацієнтів і виконувались в одному центрі. У дослідженні Gao та співавт. також спостерігалось зменшення потреби у ШВЛ після екстубації за умови застосування синхронізованої НВ порівняно з СРАР, але у цьому дослідженні не вивчався вплив певного методу ДП на частоту БЛД [178]. Ramanathan та співавт. виявили переваги НВ порівняно з СРАР разом із сурфактантною терапією за методом INSURE. Але у цьому дослідженні була більшою тривалістю початкової ШВЛ у групі СРАР, що могло вплинути на результати [179]. У дослідженні Khorana та співавт. не виявили різниці у частоті повторної інтубації протягом 7 днів у групах дітей, які знаходились на СРАР або асинхронній НВ [170]. У дослідженні Jasanі та співавт. [180] також не було переваги асинхронної НВ порівняно із СРАР у профілактиці повторної інтубації протягом 72 год після екстубації, але у групі НВ спостерігалась достовірно менша тривалість НДП, оксигенотерапії та частота БЛД. Kahramaner та співавт. [181] встановили перевагу асинхронної НВ порівняно з СРАР у зменшенні кількості випадків повторної інтубації, водночас, у це дослідження були залучені діти з терміном гестації до 35 тиж. Отже, застосування синхронізованої НВ має переваги у зниженні випадків невдалої екстубації. У дослідженнях із застосуванням асинхронної НВ або ВіРАР не виявлено однозначних переваг цих режимів як методів ДП після екстубації [136].

Bhandari та співавт. виявили зниження ризику БЛД за умови застосування синхронізованої НВ [10]. Однак, згідно з даними мета-аналізу Meneses та співавт. [20] порівняно з СРАР НВ у недоношених новонароджених статистично достовірно зменшує потребу застосовувати інвазивну ШВЛ упродовж перших 72 год життя, не зменшуючи ризику БЛД. У дослідженні Kugelman та співавт. застосування НВ як початкової ДП недоношених новонароджених, зменшувало захворюваність на БЛД і потребу ШВЛ, але у це дослідження були залучені діти з гестаційним віком > 30 тиж і відповідно

меншим ризиком розвитку БЛД [75]. У дослідженні, в якому порівнювали ефективність НВ та СРАР у поєднанні з «мінімально інвазивною» сурфактантною терапією (MIST), діти, які знаходились на НВ, рідше потребували введення сурфактанту і ШВЛ протягом перших 72 год життя. Також за підсумками одноваріантного аналізу застосування НВ зменшувало частоту важкої БЛД, але логістичний регресійний аналіз не підтвердив цього ефекту [182]. Зменшення потреби інвазивної ШВЛ в перші дні життя завдяки застосуванню НВ як початкової ДП, було підтверджено в інших дослідженнях [71,72] та даними останнього кокрейнівського огляду, але зазначена необхідність подальших досліджень для їх підтвердження [76]. Водночас, результати останнього мультицентрового рандомізованого міжнародного дослідження із залученням понад 1000 новонароджених дітей з гестаційним віком < 30 тиж і масою тіла при народженні < 1000 г засвідчили відсутність відмінностей за частотою виживання без БЛД у групах дітей, які знаходились на НВ або на СРАР [19].

Новим методом НДП є ВНВ, застосування якої у новонароджених, які мали помірну дихальну недостатність, вперше описав М. van der Hoeven [183]. Успішне відлучення дітей з ДММТ від механічної вентиляції шляхом використання цього методу НДП описали також Hoehn і Krause [184]. Czernik та співав. досліджували ефективність назофарингеальної високочастотної вентиляції (забезпечувалась через назофарингеальну трубку, кінець якої був розташований у задній носоглотці) у недоношених новонароджених з високим ризиком повторної інтубації. Згідно з їх даними повторних інтубацій частіше потребували діти, які вже мали попередні невдалі екстубації [60]. Ці дослідження також засвідчили ефективне зниження рівня $PaCO_2$ на тлі ВНВ, що підтвердило можливість її застосування як методу неінвазивної дихальної підтримки новонароджених з ДММТ після екстубації. У дослідженні Colaïzy та співав. застосування ВНВ протягом 2 год достовірно знижувало рівень $PaCO_2$ та підвищувало рН крові порівняно з СРАР [185]. Ретроспективне вивчення ефективності ВНВ показало, що в 55 % випадків вдалось запобігти ШВЛ

завдяки використанню ВНВ після встановленої неефективності іншого методу НДП. У дітей, в яких ВНВ застосувалась як метод ДП відразу після екстубації потреба повторної інтубації становила 33 %. На тлі застосування ВНВ було виявлено достовірне зменшення кількості випадків апное, брадикардії, десатурації та рівня PaCO_2 . Не було виявлено ускладнень, пов'язаних з використанням ВНВ, що дозволило визначити ВНВ як перспективний метод НДП, який потребує подальших досліджень [186].

Ще одним методом НДП є застосування назальних канюль з високим потоком. Концепція цієї методики була розроблена на початку 21 століття і вона швидко набула популярності у зв'язку з відносною простотою, зменшенням кількості випадків назальної травми і більшим комфортом для новонароджених під час її застосування [187].

Декілька досліджень порівнювали ефективність назальних канюль з високим потоком з іншими методами ДП недоношених новонароджених. Згідно з даними мета-аналізу, який включив дані 1112 недоношених дітей терміном гестації 28-32 тиж або > 32 тиж, застосування назальних канюль з високим потоком є таким ж ефективним методом первинної або вторинної ДП, як і інші методи НДП. Але у цей мета-аналіз увійшли дані тільки одного дослідження порівняння застосування назальних канюль з високим потоком та НВ, решта досліджень порівнювали ефективність із застосуванням СРАР. Не було виявлено різниці за кількістю випадків смерті та випадків синдрому витoku повітря залежно від використання зазначених методів ДП. У недоношених новонароджених, яких лікували за допомогою назальних канюль з високим потоком, була статистично достовірно нижчою частота травмування назальної перегородки. Водночас, дані щодо ефективності застосування назальних канюль з високим потоком у дітей з терміном гестації < 32 тиж, і особливо у дітей з терміном гестації < 28 тиж, є обмеженими, що потребує подальших досліджень [188].

Невдачі під час застосування НДП як первинного методу ДП найчастіше пов'язані з меншими масою тіла при народженні та гестаційним віком дитини,

також НДП є менше ефективною у дітей зі слабкими дихальними зусиллями, за наявності важкого РДС, сепсису, а також важкої патології ЦНС [7,164,189]. Ймовірність невдалої екстубації зростає зі зменшенням гестаційного віку та збільшенням постнатального віку [190]. Це може бути пов'язаним з тривалішим періодом ШВЛ у дітей, які мають більший постнатальний вік. [191]. Мають значення також параметри вентиляції, яких потребує дитина під час ШВЛ. Новонароджені, яких вентилювали з вищим піковим тиском на вдиху і більшими концентраціями кисню, частіше потребували повторної інтубації [192]. Описано зв'язок між невдалою екстубацією та наявністю ВШК важкого ступеня або ВАП [193]. Відновлення ШВЛ також частіше потребують діти з нижчими показниками гематокриту і рН, а також вищим парціальним тиском CO_2 в артеріальній крові [192].

Водночас, встановлено, що зростання ризику розвитку БЛД у дітей з масою тіла < 1000 г відбувається тільки за умови 4 і більше курсів вентиляції за рахунок збільшення загальної тривалості ШВЛ. Менша кількість повторних інтубацій у цьому дослідженні, у врахуванням загальної тривалості ШВЛ, не збільшувала ризик розвитку БЛД. Тому значно недоношених дітей, які перебувають на ШВЛ з низькими параметрами, доцільно екстубувати, навіть за умови відсутності гарантованого успіху [194].

Отже, останніми десятиліттями зросло використання неінвазивної ДП у недоношених новонароджених дітей як засобу зменшення вентилятор-асоційованого ураження легень. Існують різноманітні методи НДП, але, незважаючи на численні дослідження, оптимальний метод, назальний пристрій та параметри ДП залишаються невідомими [22]. Також недостатньо вивченими є механізми дії НВ. Використання цього типу НДП зменшує дихальні зусилля порівняно із СРАР, але більшість досліджень виявили незначний вплив цього методу ДП на вентиляцію, або взагалі його відсутність [136]. Під час застосування синхронізованої НВ як первинного або вторинного методу ДП спостерігались короткотривалі переваги порівняно з СРАР стосовно зменшення потреби ШВЛ протягом першого тижня життя [70]. Дані стосовно асинхронної

НВ та ВіРАР є менш переконливими [136]. Водночас, в останньому рандомізованому дослідженні порівняння клінічної ефективності ВіРАР і синхронізованої НВ не було виявлено переваг жодного з режимів ДП [167], як і не встановлено достовірних переваг застосування синхронізованої НВ порівняно з асинхронною [74]. Деякі дослідження продемонстрували, що НВ (синхронізована та асинхронна) може бути успішним первинним методом ДП, але відмінність методологічних підходів у цих дослідженнях ускладнює розробку і втілення конкретних рекомендацій у клінічну практику [136]. У невеликих дослідженнях було виявлено зменшення частоти апное недоношених під час застосування синхронізованої НВ. Жоден із методів НДП не має чітко визначених переваг у профілактиці БЛД і зменшенні смертності [70], що підтвердили дані мультицентрового рандомізованого міжнародного дослідження [19].

Враховуючи суперечливі дані щодо переваг застосування НВ порівняно з СРАР у значно недоношених новонароджених з дихальними розладами, актуальним є порівняння клінічної ефективності цих видів НДП. Важливим з теоретичної і практичної точок зору є також визначення ефективності нових методів НДП, зокрема ВНВ зі стандартною НВ. Суттєвим для успішного лікування недоношених новонароджених після екстубації є визначення методу НДП, який би найефективніше зменшував частоту невдалих екстубацій та відповідно скорочував тривалість застосування ШВЛ і був дієвим у профілактиці БЛД. У дослідженнях на тваринах було встановлено, що НДП має меншу прозапальну дію на незрілі легені порівняно із ШВЛ [127,128]. Оскільки дисбаланс між прозапальними і протизапальними інтерлейкінами відіграє важливу роль у розвитку біотравми, актуальним є визначення найбезпечнішого методу НДП, при застосуванні якого буде мінімальна активація прозапальних цитокінів у недоношених новонароджених.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна організація дослідження

Дисертаційна робота виконувалась протягом 2010-2015 рр. на базі відділень інтенсивної терапії недоношених новонароджених дітей з виїзною неонатальною транспортною бригадою і патології недоношених новонароджених дітей Львівської обласної клінічної лікарні (ЛОКЛ) із залученням 102 передчасно народжених немовлят масою тіла ≤ 1500 г і терміном гестації ≤ 32 тиж. Усі немовлята, залучені у дослідження, перебували під нашим спостереженням до досягнення СВ 36 тиж, смерті або виписки додому.

Для досягнення мети і виконання завдань дослідження робота виконувалась у трьох напрямках.

Перший з них передбачав вивчення клінічної ефективності кількох методів НДП після екстубації значно недоношених новонароджених.

2.1.1 Рандомізоване дослідження порівняльної ефективності НВ і СРАР. Для вивчення клінічної ефективності асинхронної неінвазивної назальної вентиляції (НВ) після екстубації значно недоношених новонароджених порівняно зі створенням постійного позитивного тиску у дихальних шляхах (СРАР) у відкрите рандомізоване дослідження було залучено 80 передчасно народжених дітей з РДС (рисунок 2.1).

Критеріями включення у дослідження були термін гестації ≤ 32 тиж, маса тіла при народженні ≤ 1500 г, встановлений діагноз РДС, попереднє лікування за допомогою ШВЛ й екстубація трахеї не пізніше третього дня життя.

Перед екстубацією дітей рандомізовано (випадково) розподіляли у дві групи: асинхронної НВ – 40 дітей і СРАР – 40 дітей. Використовуючи дані дослідження Barrington та співавт. [174] як прототип, щоби продемонструвати з

рівнем альфа похибки менше 0,05 зниження частоти невдалої екстубації із 45% до 15% потрібно було залучити принаймні 38 немовлят до кожної із 2 груп (за умови 80% потужності дослідження). Рандомізацію здійснювали з використанням непрозорих конвертів.

НВ або СРАР забезпечували за допомогою апаратів Servo-i (Maquet Medical Systems, Wayne, NJ, США) і Leoni-2 (Heinen-Lowenstein, Німеччина).

Відповідно до протоколу дослідження передумовою первинної екстубації були такі параметри вентиляції: концентрація кисню у дихальній газовій суміші (FiO_2) < 35%; максимальний тиск на вдиху/позитивний тиск наприкінці видиху у режимі SIMV + PSV (синхронізована періодична вентиляція плюс вентиляція з підтримкою тиском) (PIP/PEEP) \leq 19/5 см H_2O ; частота вентиляції (ЧВ) < 30/хв, парціальний тиск CO_2 в артеріальній крові ($PaCO_2$) < 60 мм рт. ст. [144,195]. Щоб полегшити екстубацію, відразу після початку ШВЛ всім дітям рутинно призначали амінофілін.

Враховуючи досвід інших авторів [132,144,196] і рекомендації Клінічного протоколу надання допомоги новонародженій дитині з дихальними розладами № 484 від 21.08.2008 р. [197], стандартно застосовували такі початкові параметри НДП після екстубації:

- НВ: позитивний тиск наприкінці видиху – 5-6 см H_2O ; максимальний тиск на вдиху – на 2-4 см H_2O > тиску на стандартній ШВЛ; частота вентиляції (ЧВ) – 15-25/хв.; додатковий кисень за потребою (SpO_2 – 90-95%).

- СРАР: позитивний тиск – 5-7 см H_2O ; додатковий кисень за потребою (SpO_2 – 90-95%).

Під час застосування обох методів НДП використовували довгі біназальні канюлі або назофарингеальну трубку.

Визначений режим ДП застосовували за протоколом мінімум 48 год. Діти могли залишатись на НВ довше двох діб, якщо це було необхідним на думку медичного персоналу.

Після рандомізації із дослідження були виключені 3 дітей, оскільки 2 з них були переведені в інший стаціонар з підозрою на хірургічну патологію, а в 1

дитини передчасно був змінений режим НДП.

До додаткової групи ШВЛ увійшли 10 послідовно залучених дітей, які потребували вентиляції легень довше трьох діб (рисунок 2.1).

Для вивчення механізмів захисної дії неінвазивних методів дихальної підтримки на незрілі легені у 19 дітей із групи неінвазивної вентиляції (підгрупа НВ), 18 новонароджених у групі СРАР (підгрупа СРАР) й у 10 немовлят у групі ШВЛ порівнювали концентрації інтерлейкінів-6 та -8 у сироватці крові на 1-3 і в динаміці, на 14 добу життя.

2.1.2 Вивчення клінічної ефективності ВНВ. Завданням другого напрямку роботи було вивчення клінічної ефективності високочастотної неінвазивної вентиляції (ВНВ) після екстубації значно недоношених новонароджених порівняно з асинхронною неінвазивною вентиляцією (НВ) (рисунок 2.2). Таке дослідження в Україні виконувалось вперше. Під спостереженням перебували 24 передчасно народжених дитини з РДС, які лікувались на базі ЛОКЛ з червня по грудень 2013 р. Критеріями включення у дослідження були: термін гестації ≤ 32 тиж, маса при народженні ≤ 1500 г; наявність РДС, попереднє лікування за допомогою ШВЛ й екстубація не пізніше сьомого дня життя.

Перед екстубацією дітей рандомізовано розподіляли у дві групи: ВНВ – 12 дітей і групу НВ – 12 дітей. Рандомізацію здійснювали з використанням непрозорих конвертів.

Для високочастотної назальної вентиляції використовували апарат Medin – CNO (Німеччина), неінвазивну вентиляцію забезпечували за допомогою апаратів: Servo-i (Maquet Medical Systems, Wayne, NJ, США) і Leoni-2 (Heinen-Lowenstein, Німеччина).

Передумовою первинної екстубації були вище наведені параметри вентиляції. Враховуючи досвід інших авторів [60,185] та реальні можливості апарата високочастотної неінвазивної вентиляції, застосовували такі початкові параметри НДП після екстубації:

- ВНВ: середній тиск у ДШ – 6-8 см H_2O , величина амплітуди мала

забезпечувати видимі осциляції грудної клітки, ЧВ – 10 Гц, тривалість вдиху – 33 %, додатковий кисень за потребою (SpO_2 – 90-95 %).

- СНВ: позитивний тиск наприкінці видиху – 5-6 см H_2O ; максимальний тиск на вдиху – на 2-4 см H_2O > тиску на стандартній ШВЛ; ЧВ – 15-25/хв.; додатковий кисень за потребою (SpO_2 – 90-95 %).

Під час застосування обох методів НДП використовували довгі і короткі біназальні канюлі та назальні маски.

Визначений режим дихальної підтримки застосовували за протоколом мінімум 72 год. Діти могли залишатись на ВНВ довше, ніж перші 3 доби, якщо це було необхідним на думку медичного персоналу. Переведення з ВНВ на СРАР упродовж перших 3 діб дослідження було дозволено у випадку виникнення значної гіпокапнії ($PaCO_2 < 30$ мм рт. ст.).

Критеріями неефективності НДП (необхідність перейти на ШВЛ) були: 1) потреба $FiO_2 \geq 60$ %; $PaCO_2 \geq 55$ мм рт. ст.; $pH < 7,25$; 2) значне і прогресуюче зростання важкості дихальних розладів; 3) патологічні апное (більше трьох епізодів протягом години, які поєднувались з брадикардією, або 12 задокументованих апное протягом 24 год, або один епізод апное, який вимагав вентиляції мішком і маскою). Параметри, за наявності яких повторно інтубували трахею, були обрані на підставі нашого власного клінічного досвіду, даних інших авторів [144,198,199] і рекомендацій Клінічного протоколу надання допомоги новонародженій дитині з дихальними розладами № 484 від 21.08. 2008 р.

2.1.3 Критерії ефективності неінвазивної дихальної підтримки (НДП). Первинним критерієм ефективності певного методу НДП була потреба повторної інтубації і ШВЛ упродовж 72 год після первинної екстубації. У сформованих групах також порівнювали частоту БЛД у СВ 36 тиж і частоту найважливіших захворювань (ускладнень), пов'язаних з передчасним народженням. Діагноз БЛД встановлювали згідно з консенсусними рекомендаціями Національного інституту здоров'я у модифікації Walsh та співавт. (2003), розрізняючи клінічне (таблиця 2.1) і фізіологічне визначення

цього захворювання [200,201]. Враховували також тривалість ШВЛ, НДП й оксигенотерапії.

Фізіологічне визначення БЛД передбачає підтвердження необхідності додаткового призначення кисню дітям у СВ 36 ± 1 тиж, які отримують $< 30\%$ O_2 або $> 30\%$ O_2 і мають $SpO_2 > 96\%$. Діагноз БЛД заперечується за умови, якщо SpO_2 залишається $> 90\%$ протягом 30 хв під час дихання кімнатним повітрям. Немовлята у СВ 35-37 тиж. на ШВЛ, СРАР або тим, які потребують $> 30\%$ O_2 для забезпечення кисневої сатурації (SpO_2) $< 96\%$ встановлюється діагноз БЛД [201].

Таблиця 2.1 – Діагностичні критерії та класифікація БЛД за клінічним визначенням [200,202]

Ступені важкості БЛД	< 32 тиж.	≥ 32 тиж.
		Лікування з використанням додаткового кисню ($> 21\%$) протягом щонайменше 28 днів ПЛЮС
Легка БЛД (I ступінь БЛД)	Відсутність будь-якої кисневої залежності ¹ у 36 тиж СВ або на момент виписки ²	Відсутність будь-якої кисневої залежності ¹ у 56 днів ПВ або на момент виписки ²
БЛД середньої важкості (II ступінь БЛД)	Потреба $< 30\%$ кисню у 36 тиж. СВ або на момент виписки ²	Потреба $< 30\%$ кисню у 56 днів ПВ або на момент виписки додому ²
Важка БЛД (III ступінь БЛД)	Потреба $\geq 30\%$ кисню і (або) застосування позитивного тиску (ШВЛ або СРАР) у 36 тиж. СВ або на момент виписки ²	Потреба $\geq 30\%$ кисню і (або) застосування позитивного тиску (ШВЛ або СРАР) у 56 днів ПВ або на момент виписки ²

Примітка 1. $SpO_2 \geq 90\%$ під час дихання кімнатним повітрям

Примітка 2. Незалежно від того, що буде першим

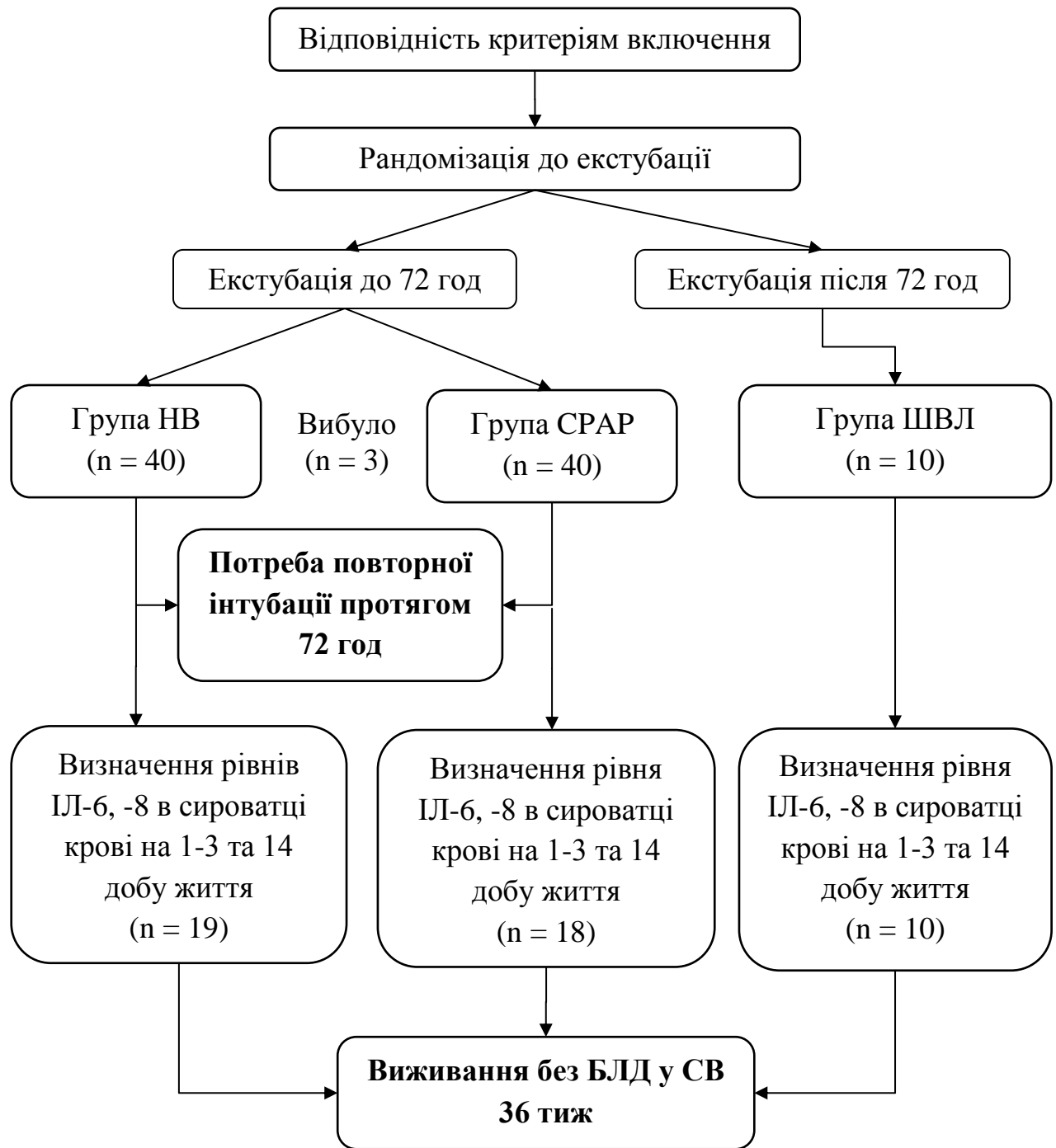


Рисунок 2.1 – Організація відкритого рандомізованого дослідження порівняння клінічної ефективності НВ та СРАР після екстубації недоношених новонароджених з масою тіла < 1500 г

2.1.4 Вивчення сучасних особливостей клінічного перебігу РДС. Третій напрямок роботи передбачав вивчення сучасних особливостей клінічного перебігу РДС у значно недоношених новонароджених дітей. У проспективне

когортне дослідження було залучено 92 немовлят з масою тіла при народженні ≤ 1500 г і гестаційним віком ≤ 32 тиж, без природжених вад розвитку і віком на момент госпіталізації до 48 год.

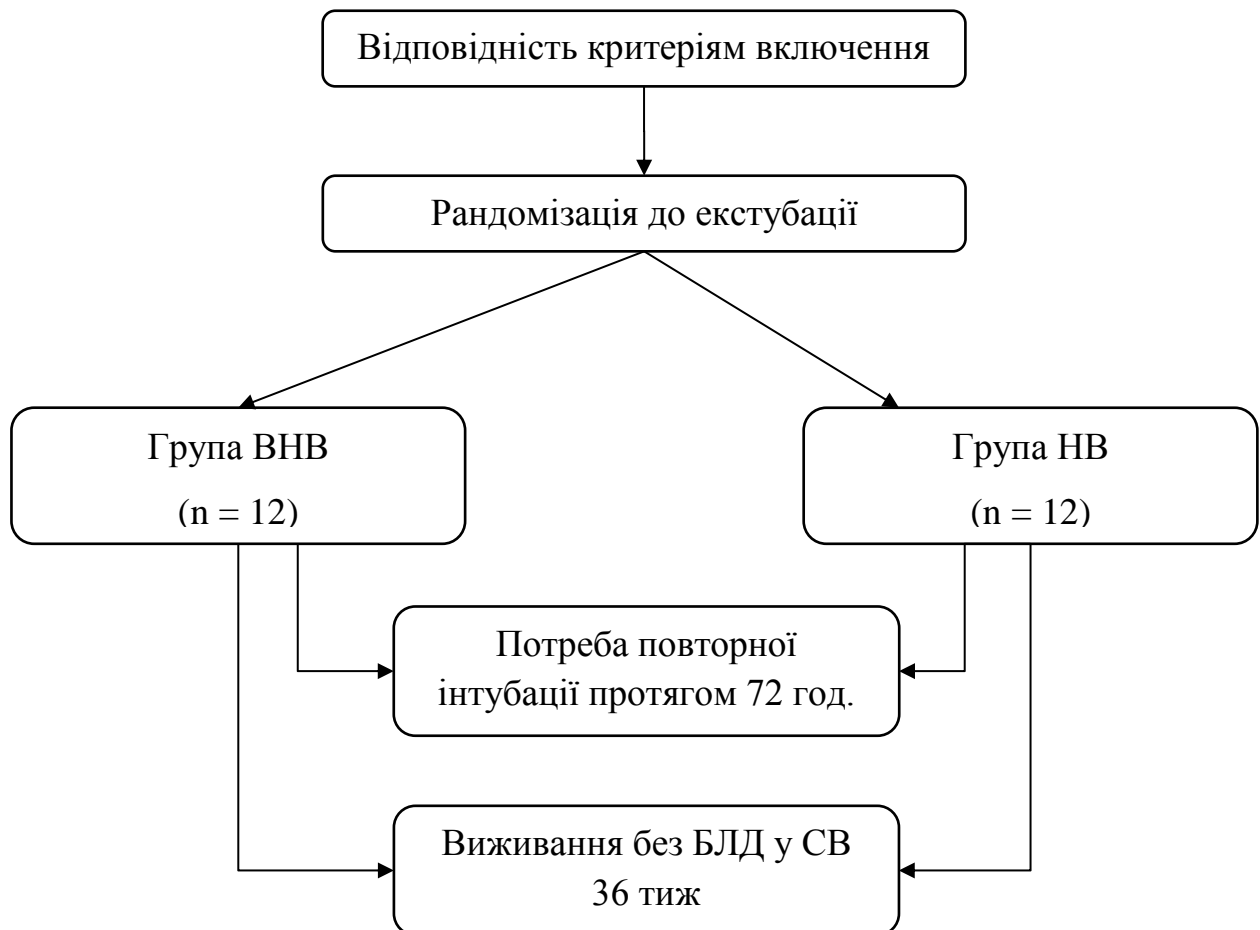


Рисунок 2.2 – Організація відкритого рандомізованого дослідження порівняння клінічної ефективності ВНВ та НВ після екстубації недоношених новонароджених з масою тіла < 1500 г

Частину з цих дітей (n=41) не інтубували після народження (перебували на СРАР або отримували вільний потік кисню), але вони вимагали ендотрахеальної ШВЛ в динаміці. Решта новонароджених (n=51) потребували

інтубації трахеї у комплексі заходів первинної реанімаційної допомоги і відразу були переведені на апаратну ШВЛ (рисунок 2.3).

Діагноз РДС встановлювали за наявності ознак дихальних розладів, які виникали одразу або невдовзі після народження, і потреби призначити кисень, щоб підтримати рівень $PaO_2 > 50$ мм рт. ст. в комбінації з типовими рентгенографічними змінами [203]. Важкість РДС визначали за рентгенологічною стадією.

У групах враховували тривалість ШВЛ, НДП й оксигенотерапії, порівнювали частоту БЛД і найважливіших захворювань (ускладнень), пов'язаних з РДС і передчасним народженням.

Відповідно до завдань дослідження додатково оцінювали основні чинники ризику, пов'язані з потребою повторно застосовувати інвазивну дихальну підтримку у значно недоношених дітей.

Усіх 92 немовлят після екстубації переводили на неінвазивну ДП (CPAP, ВНВ або НВ). Щоб полегшити екстубацію, відразу після початку ШВЛ всім дітям рутинно призначали амінофілін.

Двадцять семеро дітей потребували повторної інтубації трахеї упродовж 72 год після первинної екстубації. У 65 новонароджених первинна екстубація була успішною (рисунок 2.3). Невдалу екстубацію визначали як потребу повторної інтубації упродовж 72 год після первинної екстубації. Залежно від потреби повторної інтубації порівнювали частоту найважливіших перинатальних чинників ризику, захворюваність і смертність. Особливу увагу звертали на чинники і стани, які могли бути пов'язаними з невдалою спробою екстубації [190,191,192,193].

Критеріями виключення з дослідження були: значні природжені аномалії розвитку, відмова батьків від участі у дослідженні, недотримання вимог протоколу, переведення дитини до досягнення СВ 36 тиж в інший стаціонар.

Із дослідження вибули 2 дітей, яких перевели в інший стаціонар з підозрою на хірургічну патологію.

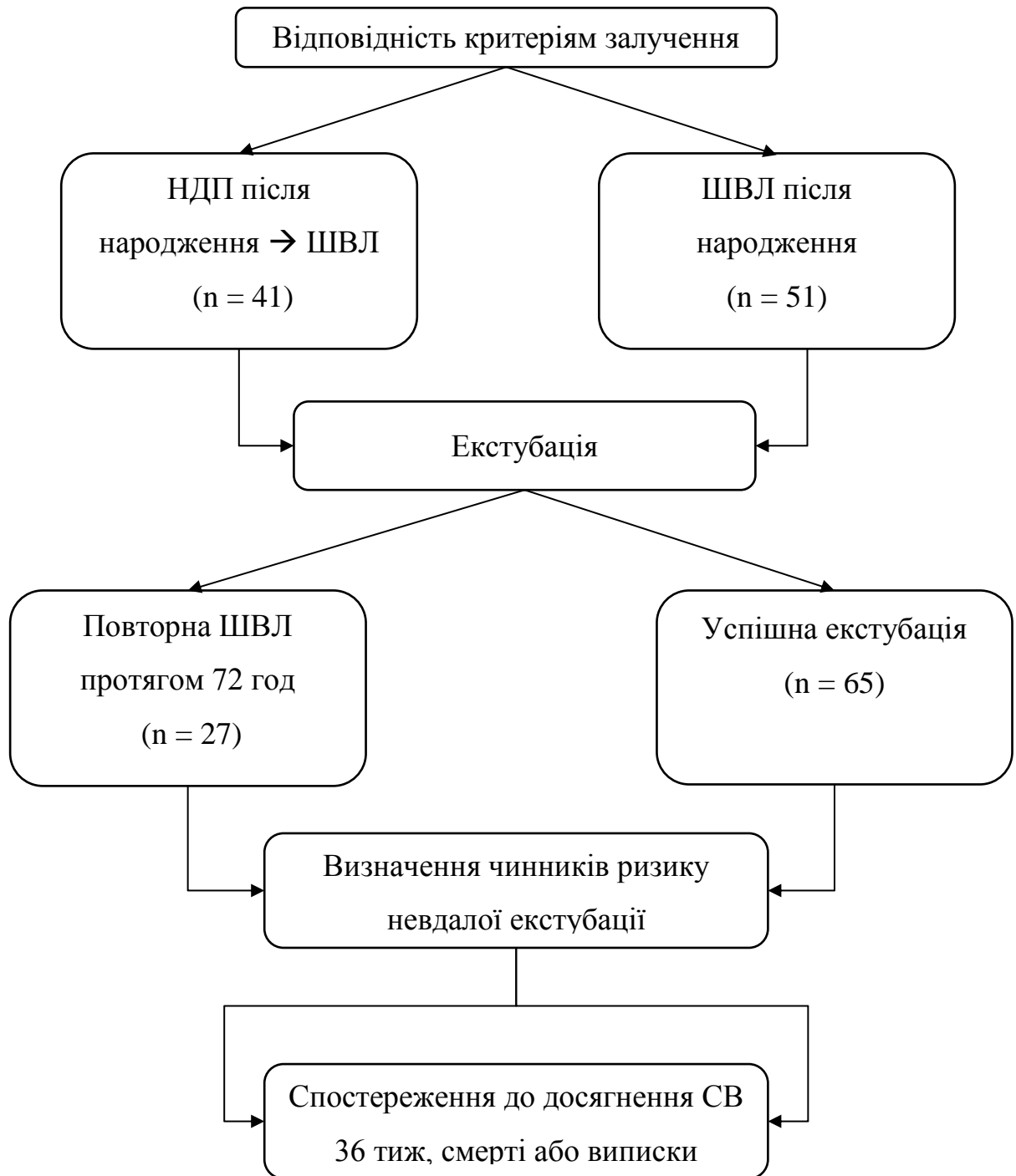


Рисунок 2.3 – Організація проспективного когортного дослідження перебігу РДС залежно від ДП після народження та визначення чинників невдалої екстубації

2.2 Стандартні клінічні, інструментальні та лабораторні методи дослідження

У групах порівнювали частоту найважливіших чинників ризику, пов'язаних з перебігом вагітності і пологів, частоту антенатального призначення стероїдів, масу тіла при народженні і гестаційний вік, оцінку стану за шкалою Апгар на 1 і 5 хв, особливості надання первинної реанімаційної допомоги, важкість стану після народження, методи, особливості і тривалість дихальної підтримки, інші лікувальні заходи, тривалість госпіталізації тощо. Брали до уваги важкість РДС, яку визначали за рентгенологічною стадією, і терапію препаратами екзогенного сурфактанту.

Проспективне клінічне спостереження за пацієнтами передбачало діагностику всіх захворювань і (або) ускладнень, а також оцінку фізичного розвитку (у дітей, які вижили) і кінцеві результати лікування до моменту виписки з лікарні або смерті.

Патологічні стани неонатального періоду діагностували за стандартними критеріями. У всіх новонароджених використовували стандартні протоколи дихальної підтримки з моніторингом газового складу крові та спостереження за станом життєвих функцій.

Протягом лікування у відділенні інтенсивної терапії новонароджених здійснювався безперервний моніторинг насичення гемоглобіну киснем (SpO_2), ЧСС за допомогою моніторів Trio (Datascop, США) і Radical (Masimo, США). Кожні 3 год або за потреби частіше вимірювали артеріальний тиск неінвазивним методом за допомогою електронного сфігмоманометра (Colins Press Mate BP 8800, Colin Corporation, Японія), температуру тіла, оцінювали діурез.

Рентгенографію органів грудної клітки робили відразу після госпіталізації дитини портативним рентген-апаратом (SAXO Apelem, Франція) і повторювали за наявності клінічних показань. Доза опромінення кожного рентгенологічного обстеження становила 0,02 мЗв.

Відповідно до результатів рентгенологічного обстеження розрізняли 4 стадії РДС [204].

1 стадія – характеризується дрібною зернистістю з вираженими повітряними бронхограмами, що не виходять за межі тіні серця, границі серця чітко визначаються;

2 стадія – з’являється типовий дифузний сітчасто-зернистий малюнок з помірно зниженою прозорістю легневих полів, «повітряні бронхограми» виходять за межі тіні серця та вилючкової залози;

3 стадія – зливні затемнення, утворені численними сітчасто-зернистими тінями, «повітряні бронхограми» доходять до розгалужень 2-го і 3-го порядку, продовжує знижуватись загальна прозорість легневих полів;

4 стадія – “білі легені”, повне затемнення всіх легневих полів, відсутні повітряні бронхограми, тінь серця не контурується.

Важким уважали РДС 3-4 стадії [205, 206]. Наявність синдрому витоку повітря (пневмоторакс, інтерстиціальна емфізема легень, пневмомедіастинум) також визначали на підставі характерних рентгенологічних змін.

Внутрішньошлуночкові крововиливи (ВШК) і перивентрикулярну лейкомаляцію (ПВЛ) діагностували нейросонографічно (SONOASE X8, Корея) та за даними автопсії. Усім дітям робили нейросонографію на 3, 7, 14 добу життя, а також у віці 1 міс. Використовували ультразвукові секторальні датчики (7,5 МГц). Важкість пери-/внутрішньошлуночкових крововиливів оцінювали за класифікацією Papile [207].

Діагноз відкритої артеріальної протоки встановлювали на підставі клінічних даних та підтверджували за допомогою доплер-ехокардіографії [208].

Стандартне лабораторне обстеження включало розгорнутий загальний аналіз крові, визначення газового й електролітного складу крові, даних, що характеризують кислотно-лужний стан (КЛС) крові, дослідження біохімічних показників крові (вмісту глюкози, рівня білірубину та його фракцій, інші показники – за потреби), а також стандартне бактеріологічне обстеження (кров,

ліквор, кал, трахеальний аспірат тощо).

Газовий склад і кислотно-лужний стан крові досліджували за допомогою аналізатора ABC-2a (*Radiometer*, Данія).

Знижену толерантність до ентерального харчування встановлювали за наявності > 50 % залишку в шлунку після попереднього годування, здутті живота, зригуванні та за умови відсутності ознак сепсису й рентгенографічних ознак некротизуючого ентероколіту (НЕК).

Сепсис діагностували за позитивною культурою крові, а також типовими клініко-лабораторними ознаками. Прогресивне погіршення загального стану, нестабільність температури тіла (гіпо- чи гіпертермія), порушення гемодинаміки (блідо-сіра шкіра, мармуровий рисунок, симптом білої плями > 3 с, артеріальна гіпотензія), тахікардія > 160 ударів за 1 хв, неврологічні симптоми (пригнічення або підвищена збудливість, апное, судоми), дихальні розлади і фізикальні зміни в легенях, пов'язані з розвитком пневмонії, проблеми з ентеральним годуванням (зригування, блювота, здуття живота) викликали підозру на сепсис [209,210]. Діагноз підтверджували за наявності таких змін у загальному аналізі крові: лейкоцитарний індекс > 0,2; абсолютна кількість незрілих нейтрофілів більше $2,0 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитоз > $30 \times 10^9/\text{л}$ на 1-3 доби життя, > $20 \times 10^9/\text{л}$ після 4 дня; лейкопенія < $5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопенія < $150 \times 10^9/\text{л}$ [211,212,213,214]. Розрізняли ранній (у разі виникнення до 72 год життя) і пізній (після 72 год) життя сепсис [215].

2.3 Спеціальні дослідження

2.3.1 Клінічні дослідження. Важкість загального стану в першу добу госпіталізації стандартизовано оцінювали за шкалою SNAPPE-II [216].

Додаткове оцінювання функціонального стану легень. Функціональний стан легень і відповідно ступінь їх ураження протягом перших 5 днів життя, додатково оцінювали за допомогою індексу оксигенації (ІО), який розраховували за формулою [217]:

$$IO = (СТДШ \times FiO_2 \times 100) : PaO_2,$$

де СТДШ – середній тиск у дихальних шляхах у см H₂O;

FiO₂ – частка кисню у дихальній суміші;

PaO₂ – парціальний тиск кисню в артеріальній крові у мм рт. ст.

2.3.2 Визначення концентрацій інтерлейкінів-(ІЛ)-6 та ІЛ-8 у сироватці крові. Для визначення ІЛ-6 та ІЛ-8 у сироватці крові використовували твердофазний імуноферментний метод і діагностичні системи для імуноферментного аналізу «ВЕКТОР-БЕСТ» (Кольцево, Росія). Кров забирали відразу після залучення пацієнтів у дослідження і в динаміці, на 14 добу життя. Нами було обрано для дослідження ці інтерлейкіни, оскільки їх підвищені рівні у сироватці крові поєднуються із розвитком БЛД, що свідчить за хронічне ураження легень [114, 121, 218].

Набрані зразки крові відстоювали протягом 1 год, після чого центрифугували упродовж 10 хв (2000 об/хв). Надосадову рідину (супернатант) відбирали піпеткою і переносили у стерильні пластикові пробірки типу «епіндорф» для подальшого зберігання у замороженому стані при температурі -20°C.

Безпосередньо перед дослідженням зразки вилучали з холодильника, розморожували і прогрівали при температурі 18-25°C протягом 30 хв.

Згідно з інструкцією готували реагенти: розчин 1 (концентрат фосфатно-сольового розчину з твином, розведений у 25 разів), калібрувальні та контрольні зразки, кон'югант №1 (антитіла до ІЛ-6 з біотином), кон'югант №2 (стрептавідин з пероксидазою хрону).

На першому етапі дослідження у всі лунки вносили по 100 мкл розчину для розведення зразків. У лунки А-1,В-1,С-1,Е-1,Ф-1,Г-1 додавали по 100 мкл калібрувальних і контрольних зразків, до решти – по 100 мкл досліджуваних зразків сироватки крові. Після цього стрипи заклеювали липкою плівкою, розміщували в шейкері й інкубували при температурі 37°C протягом 120 хв, здійснюючи центрифугування (700 об/хв).

Після інкубації та зняття липкої плівки вміст лунок виливали до посудини

з дезрозчином, а лунки промивали 5 разів фосфатно-сольовим буферним розчином з твіном (розчин 1), попередньо розведеним дистильованою водою (в об'ємі щонайменше 350 мкл на одне промивання). Проміжок часу між заповненням і спорожненням лунок перевищував 30 с. Залишки рідини ретельно видаляли з лунок за допомогою фільтрувального паперу.

На другому етапі дослідження в кожному лунку вносили по 100 мкл робочого розчину кон'юганту №1, після чого стрипи заклеювали липкою плівкою, розміщували в шейкері інкубували ще 60 хв, після чого повторно промивали, як на попередньому етапі.

На третьому етапі до кожної лунки вносили по 100 мкл робочого розчину кон'юганту № 2 і ще раз інкубували 30 хв, після чого промивали 5 разів, як описано вище.

На останньому етапі в кожному лунку вносили по 100 мкл розчину тетраметилбензидину і витримували планшет у темному місці протягом 25 хв при температурі 18-25°C, після чого реакцію зупиняли додаванням в кожному лунку по 100 мкл стоп-реагенту з тією ж швидкістю і послідовністю, в якій додавали розчин тетраметилбензидину.

Результати імуноферментного аналізу реєстрували за допомогою спектрофотометра (аналізатор SUNRISE, фірми Tecan), вимірюючи оптичну щільність у двохвильовому режимі: основний фільтр – 450 нм, референт-фільтр – у діапазоні 620-655 нм. Вимірювання здійснювали через 2-3 хв після зупинки реакції. Інтенсивність жовтого забарвлення відповідала концентрації ІЛ у зразку.

За результатами вимірювання вираховували середнє арифметичне значення оптичної щільності.

Для визначення концентрації ІЛ будували калібрувальну криву на міліметровому папері. Діапазон вимірювань для ІЛ-6 становив 0-300 пг/мл, чутливість – 0,5 пг/мл. Для ІЛ-8 – 0-250 пг/мл і 2 пг/мл відповідно.

2.4 Статистичні методи

У роботі використано стандартні методи описової статистики, категоріального, порівняльного, кореляційного і логістичного регресійного аналізів.

Відмінність між безперервними показниками оцінювали за критерієм Стьюдента або у тесті Мана-Уїтні, а дискретні величини порівнювали за допомогою критерію χ^2 . Порівнюючи показники у трьох групах, відмінність між безперервними показниками оцінювали за допомогою ANOVA або Kruskal-Wallis ANOVA, дискретні величини порівнювали за допомогою критерію χ^2 , а динаміку показників визначали за допомогою Sign тесту.

Показники з нормальним розподілом представлено як середнє (стандарне відхилення), а непараметричні дані – як медіана [мінімальне - максимальне значення]. Наявність кореляційного зв'язку між непараметричними показниками оцінювали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмана. Усі показники вважали вірогідними, якщо $p < 0,05$.

Для статистичної обробки отриманих даних використовували комп'ютерну програму Statistica-8,0 (StatSoft Inc., США, 2008).

2.5 Дотримання вимог біоетики

Усі дослідження виконано з дотриманням прав безпеки пацієнтів, збереженням морально-етичних норм, прав і канонів людської гідності відповідно до основних положень GCP (1996 р.) Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи виконання наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.) і наказу МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690, що підтверджено комісією з питань етики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол засідання № 3 від 21 березня 2011 р.).

РОЗДІЛ 3

ПОРІВНЯННЯ КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ РІЗНИХ МЕТОДІВ НЕІНВАЗИВНОЇ ДИХАЛЬНОЇ ПІДТРИМКИ ПІСЛЯ ЕКСТУБАЦІЇ ЗНАЧНО НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ

3.1 Порівняння клінічної ефективності асинхронної НВ і СРАР після екстубації значно недоношених новонароджених

Враховуючи суперечливі дані щодо переваг застосування асинхронної неінвазивної вентиляції (НВ) порівняно зі створенням постійного позитивного тиску у дихальних шляхах (СРАР) у значно недоношених новонароджених з дихальними розладами, актуальним є порівняння клінічної ефективності цих видів неінвазивної дихальної підтримки (НДП) після екстубації.

У відкритому рандомізованому дослідженні порівнювали клінічну ефективність асинхронної НВ і СРАР як методів вторинної НДП після первинної екстубації значно недоношених новонароджених.

3.1.1. Клінічна характеристика пацієнтів. Під спостереженням перебували 80 значно недоношених дітей з масою тіла при народженні ≤ 1500 г, терміном гестації ≤ 32 тиж і встановленим діагнозом респіраторного дистрес-синдрому (РДС). Перед екстубацією дітей рандомізовано розподіляли у дві групи: асинхронної НВ – 40 дітей і СРАР – 40 дітей. Визначений режим дихальної підтримки застосовували за протоколом мінімум 48 год.

Сформовані групи не відрізнялись за масою тіла і гестаційним віком при народженні; частотою антенатального призначення стероїдів, народження за допомогою кесарського розтину, інтубації трахеї у комплексі заходів первинної допомоги; віком і важкістю стану на момент залучення у дослідження, частотою РДС 3-4 стадії; а також тривалістю початкового періоду ШВЛ та віком на момент первинної екстубації. Сурфактантну терапію частіше застосовували у групі НВ ($p < 0,05$) (таблиця 3.1).

Таблиця 3.1 – Порівняльна клінічна характеристика пацієнтів

Показник	Група НВ (n=40)	Група СРАР (n=40)	p
Маса тіла, грами ¹	1135,75 (196,23)	1195,00 (171,43)	>0,05
Гестаційний вік, тижні ¹	28,82 (1,86)	28,90 (1,64)	>0,05
Аntenатальна стероїдопрофілактика ²	24 (60)	22 (55)	>0,05
Кесарський розтин ²	25 (62,50)	20 (50)	>0,05
Інтубація після народження ²	20 (50)	25 (62,5)	>0,05
Оцінка за Апгар на 5 хв < 4 балів ²	1 (5)	1 (5)	>0,05
Оцінка важкості стану за шкалою SNAPPE-II, бали ³	23 [0-75]	23 [5-53]	>0,05
Тривалість початкового періоду ШВЛ, години ³	14,5 [2,5-50]	15,5 [3-64]	>0,05
Вік на момент первинної екстубації, години ³	17 [4-55]	16,75 [5-64]	>0,05
Будь-яке лікування сурфактантом ²	38 (95)	31 (77,5)	<0,05
РДС 3-4 стадії ²	17 (42,5)	14 (35)	>0,05

Примітка 1. Зазначено середнє, у дужках – стандартне відхилення (SD)

Примітка 2. Зазначено кількість випадків, у дужках – відсотки;

Примітка 3. Зазначено медіану, у дужках – [мінімальне - максимальне значення]

Гостра інфекційна захворюваність під час вагітності у матерів в обох групах була однаковою (по 13 випадків – 32,5 %). Проте, інші інфекційні чинники ризику частіше траплялись у групі СРАР, хоча статистично достовірної різниці не було виявлено. Зокрема, передчасне вилиття навколоплодових вод ускладнило перебіг вагітності у 15 (37,5 %) випадках у групі НВ проти 22 (5 %) випадків у групі СРАР (p=0,11); фебрильну температуру під час пологів мали двоє матерів дітей із групи СРАР (5 %), у групі НВ таких випадків не було (p=0,15). Хоріоамніоніт було діагностовано клінічно у матері однієї дитини із групи НВ (2,5 %) й у двох – із групи СРАР

(5 %; $p=0,55$). Призначення антибактеріальної терапії потребували матері 4 новонароджених із групи НВ і семи немовлят із групи СРАР ($p=0,33$). Діагноз раннього неонатального сепсису було встановлено у дев'яти дітей (22,5 %) із групи НВ і десяти новонароджених (25,64 %) із групи СРАР ($p>0,05$), пізнього неонатального сепсису – у десяти немовлят (25,64 %) із групи НВ та у дев'яти дітей (22,5 %) із групи СРАР ($p>0,05$).

Частота загрози переривання вагітності була майже однаковою в обох групах (19 випадків (47,5 %) у групі НВ і 20 випадків (50 %) у групі СРАР; $p>0,05$). Преєклампсія ускладнила перебіг вагітності у матерів 12 дітей із групи НВ (30 %) й у 8 (20 %) із групи СРАР ($p>0,05$). Кількість випадків відшарування плаценти (10 (25 %) у групі НВ проти 6 (15 %) у групі СРАР) та асфіксії при народженні (8 (20 %) у групі НВ проти 6 випадків (15 %) у групі СРАР) статистично не відрізнялась ($p>0,05$).

3.1.2. Основні результати лікування. Параметри штучної вентиляції легень (ШВЛ) перед екстубацією не відрізнялись у групах (піковий тиск на вдиху (РІР) – 16 [14-18] см H_2O ; позитивний тиск наприкінці видиху (РЕЕР) – 5 [4-5] см H_2O ; фракція вдихуваного кисню (FiO_2) – 21 [21-30] %; частота вентиляції (ЧВ) – 20 [20-30]/хв у групі НВ проти РІР – 16 [13-17] см H_2O , РЕЕР – 5 [4-5] см H_2O , FiO_2 – 21 [21-30] %; ЧВ – 20 [15-30]/хв у групі СРАР; $p>0,05$).

Майже однакова кількість дітей в обох групах потребували повторної інтубації трахеї упродовж перших 72 год НДП, відповідно до наведених вище критеріїв неефективності НДП. За винятком 1 дитини, всі немовлята, які потребували відновлення ШВЛ, були заінтубовані протягом 48 год застосування НДП (таблиця 3.2). Отже, групи не відрізнялись за первинним критерієм ефективності. Патологічні апное були причиною повторної інтубації у 3 випадках (27,7%) у групі НВ і в 4 (33,33 %) – у групі СРАР ($p>0,05$).

Загальна тривалість ШВЛ становила 19,5 [3-143] год у групі НВ проти 21 [3-271] год у групі СРАР ($p>0,05$), а тривалість НДП – 123 [10-645] год проти 104 [12-414] год відповідно ($p>0,05$; рисунок 3.1). У дітей, які вижили, загальна тривалість ШВЛ становила 19 [3-143] год у групі НВ проти 21 [3-271] год у

групі CPAP ($p>0,05$), а тривалість НДП – 128 [34-645] год проти 108 [13-414] год відповідно ($p>0,05$).

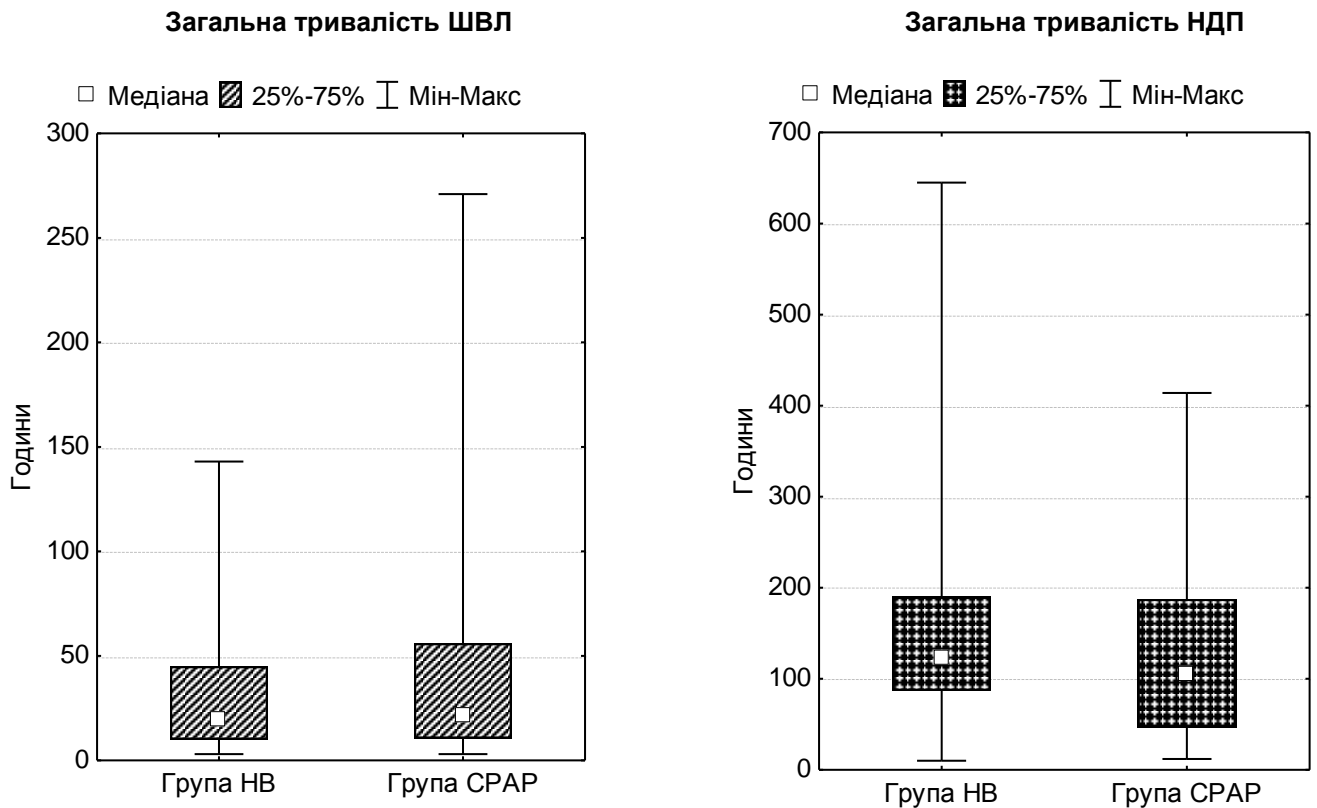


Рисунок 3.1 – Порівняльна загальна тривалість ДП у групах ($p>0,05$)

Таблиця 3.2 – Порівняльні результати лікування

Показник	Група НВ (n=40)	Група CPAP (n=40)	p
1	2	3	4
Потреба повторної інтубації упродовж перших 72 год НДП ¹	11 (27,5)	12 (30)	>0,05
Потреба повторної інтубації упродовж перших 48 год НДП ¹	10 (25)	12 (30)	>0,05
Кількість інтубацій ²	1 [1-3]	1 [1-5]	>0,05
Померли ¹	3 (7,5)	3 (7,5)	>0,05

1	2	3	4
Вік смерті, доби ²	3 [2-5]	3 [3-8]	>0,05
Частота БЛД (за фізіологічним визначенням) ¹	1 (2,5)	1 (2,5)	>0,05
Частота БЛД (за фізіологічним визначенням)* ¹	1 (2,7)	1 (2,7)	>0,05
Частота БЛД (за клінічним визначенням) ¹	10 (25)	8 (20)	>0,05
Частота БЛД (за клінічним визначенням)* ¹	10 (27,03)	8 (21,62)	>0,05
Сумарна частота смерті/БЛД (за клінічним визначенням) ¹	13 (32,5)	11 (27,5)	>0,05
Сумарна частота смерті/БЛД (за фізіологічним визначенням) ¹	4 (10)	4 (10)	>0,05
Тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії, дні ²	9,5 [2-49]	10 [2-38]	>0,05
Тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії, дні ^{2,3}	10 [4-49]	12 [2-38]	>0,05
Загальна тривалість госпіталізації, дні ²	60,5 [2-119]	60 [3-82]	>0,05
Загальна тривалість госпіталізації, дні ^{2,3}	61 [34-119]	60 [34-82]	>0,05

Примітка 1. Зазначено кількість випадків, у дужках – відсотки

Примітка 2. Зазначено медіану, у дужках – [мінімальне - максимальне значення]

Примітка 3. Із розрахунку на дітей, які вижили

Загальна частота внутрішньошлуночкових крововиливів (ВШК) була вищою у групі СРАР, проте важкі ВШК 3-4 ступеня частіше виявляли у дітей із групи НВ, хоча відмінність не була статистично достовірною. Також, у групі НВ були 2 випадки (5 %) перивентрикулярної лейкомаляції. У групі СРАР такої форми ураження ЦНС не було (таблиця 3.3).

Частота бронхолегеневої дисплазії (БЛД) за клінічним визначенням статистично вірогідно не відрізнялась в обох групах (10 випадків (25 %) у групі НВ проти 8 випадків (20 %) у групі СРАР; $p > 0,05$), а за фізіологічним

визначенням була однаковою (по 1 випадку – 2,5 %). Стероїди для лікування БЛД використовували в однієї дитини із групи НВ (2,5 %; $p>0,05$). Не було встановлено статистично вірогідної відмінності між групами за частотою легкої і середньоважкої форм БЛД (рисунок 3.2). Випадків важкої форми БЛД не було в жодній із груп. Сумарна частота БЛД або смерті також не відрізнялась між групами. Тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії і загальна тривалість госпіталізації була майже однаковою. Також не було встановлено статистично вірогідної відмінності за цими показниками серед дітей, які вижили (таблиця 3.2). Основною причиною смерті в обох групах було перинатальне ураження ЦНС або ВШК.

Таблиця 3.3 – Порівняльна супутня захворюваність у групах

Захворювання	Група НВ (n=40)	Група СРАР (n=40)	P
Внутрішньошлункові крововиливи загалом	15 (37,5)	18 (45)	> 0,05
Внутрішньошлункові крововиливи 3-4 ст.	5 (12,5)	2 (5)	> 0,05
Перивентрикулярна лейкомаляція	2 (5)	0	> 0,05
Відкрита артеріальна протока	10 (25)	9 (22,5)	> 0,05
Знижена толерантність до ентерального харчування	18 (45)	14 (35)	> 0,05
Ретинопатія недоношених	1 (1,25)	1 (1,25)	> 0,05

Примітка. Зазначено кількість випадків, у дужках – відсотки

Кількість випадків відкритої артеріальної протоки була майже однаковою в обох групах, частота ретинопатії недоношених також не відрізнялась. Знижена толерантність до ентерального харчування частіше виявлялась у групі НВ, випадків некротизуючого ентероколіту та перфорацій шлунково-кишкового тракту не було (таблиця 3.3). В однієї дитини (1,25 %) із групи НВ й у двох

(2,5 %) із групи СРАР було діагностовано пневмоторакс ($p=0,55$), але у дітей із групи СРАР це ускладнення виникало під час ШВЛ (один випадок – під час первинної ШВЛ, другий – під час повторної ШВЛ), а у групі НВ – під час лікування дитини з використанням НВ.

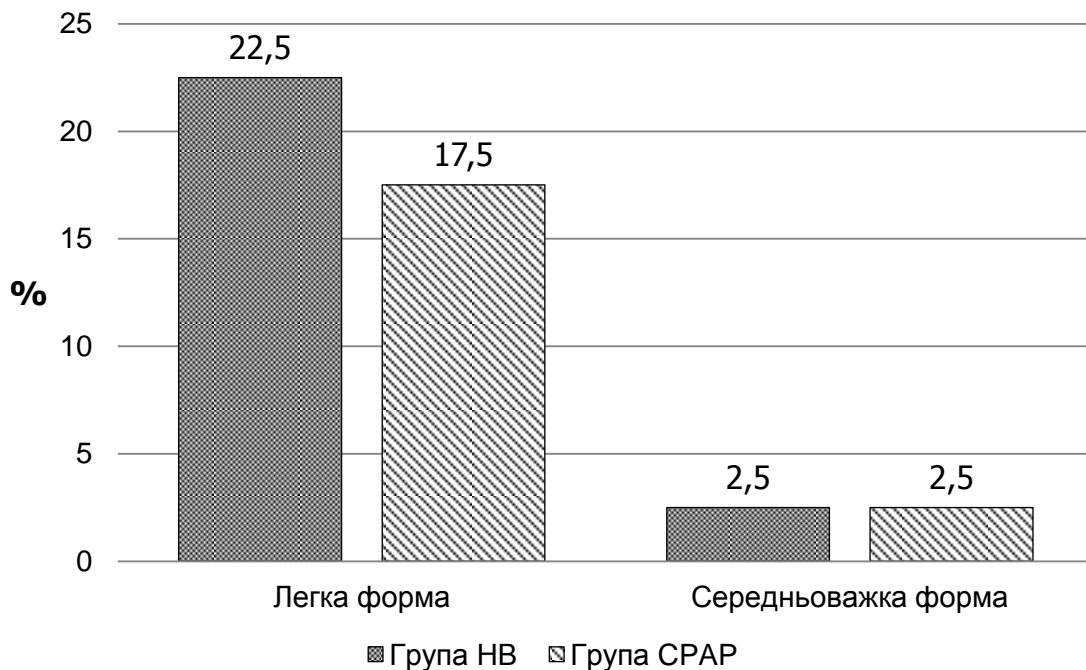


Рисунок 3.2 – Порівняльна частота формування різних форм БЛД у групах ($p>0,05$)

3.1.3 Логістично-регресійний аналіз потенційного впливу чинників ризику на ефективність застосування порівнюваних методів НДП. За підсумками одноваріантного аналізу сформовані групи вірогідно не відрізнялись за жодним з показників, крім вищої частоти застосування сурфактанту у групі НВ (таблиця 3.1). Логістичний регресійний аналіз (ЛРА) не виявив вірогідного і незалежного впливу цього чинника на потребу повторної інтубації в перші 72 год після екстубації, ризик БЛД (за клінічним і фізіологічним визначеннями), а також на сумарний ризик БЛД (за клінічним та фізіологічним визначенням) або смерті. Отже, частіше введення сурфактанту у групі НВ не впливало на порівняльну ефективність цього методу вторинної

НДП, що дозволяє зробити кінцевий висновок про те, що групи СРАР і НВ не відрізнялись між собою за показниками (потреба повторної інтубації протягом перших 72 год застосування НДП, частотою БЛД та сумарним показником БЛД або смерті), за якими оцінювали їх ефективність.

ЛРА чинників ризику БЛД засвідчив, що на сумарний ризик БЛД (за клінічним визначенням) або смерті вірогідно і незалежно впливали: потреба повторної інтубації (коефіцієнт співвідношення шансів [КСШ] – 19,62; 95 % довірчий інтервал [ДІ]: 4,6-83,8; $p < 0,05$) і тривалість НДП (КСШ – 1,01; 95 % ДІ: 1,00-1,01; $p = 0,05$). Водночас, зі збільшенням гестаційного віку сумарний ризик БЛД (за клінічним визначенням) або смерті (КСШ – 0,53; 95 % ДІ: 0,33-0,85; $p < 0,05$) зменшувався. Потреба повторної інтубації збільшувала сумарний ризик БЛД (за фізіологічним визначенням) або смерті (КСШ – 24,5; 95 % ДІ: 2,80-214,09; $p < 0,05$). Також, неуспішна екстубація (КСШ – 4,53; 95 % ДІ: 1,17-17,56; $p < 0,05$) і тривалість НДП (КСШ – 1,01; 95 % ДІ: 1,01-1,02; $p < 0,05$) вірогідно та незалежно впливали на частоту БЛД за клінічним визначенням. На кисневу залежність у СВ 36 тиж у нашому дослідженні впливала тільки тривалість НДП (КСШ – 1,01; 95 % ДІ: 1,00-1,02; $p = 0,05$). Нами не було встановлено вірогідного та незалежного впливу кількості повторних інтубацій на розвиток БЛД.

Таким чином, у цьому дослідженні не було виявлено статистично достовірних відмінностей за потребою повторних інтубацій протягом перших 72 год вторинної НДП і загальною тривалістю ДП між двома групами дітей, які відрізнялись за методом вторинної НДП. Нами також не було встановлено переваг застосування НВ порівняно з використанням СРАР як вторинного методу ДП у профілактиці БЛД та смертності значно недоношених новонароджених. Водночас, частота невдалої екстубації і рівні захворюваності на БЛД немовлят з дуже малою масою тіла при народженні у нашому дослідженні не були високими. Це підтверджує провідну роль початкової ШВЛ у формуванні БЛД і переваги ранньої екстубації новонароджених дітей з дуже малою масою тіла.

Не було також виявлено статистично достовірних відмінностей між двома групами за частотою ураження ЦНС та інших важливих захворювань. Тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії і загальна тривалість госпіталізації були майже однаковими в обох групах.

Отже, з клінічної точки зору після первинної екстубації трахеї вторинну дихальну підтримку передчасно народжених немовлят з терміном гестації ≤ 32 тиж можна однаково ефективно і безпечно здійснювати за допомогою НВ або СРАР [219,220,221].

3.2 Порівняння клінічної ефективності асинхронної НВ і високочастотної неінвазивної вентиляції після екстубації значно недоношених новонароджених

Для покращення надання допомоги недоношеним новонародженим з дихальними розладами актуальним є порівняння ефективності нових методів НДП, досвід використання яких поки що є обмеженим, зі стандартною НВ, яка останнім часом широко використовується у недоношених новонароджених після екстубації. До таких нових видів НДП відносять ВНВ, яка не потребує синхронізації для ефективної вентиляції.

3.2.1 Клінічна характеристика пацієнтів. Під спостереженням перебували 24 значно недоношених дитини з РДС, які лікувались в неонатальних відділеннях ЛОКЛ у 2013 р. Критеріями включення у дослідження були: термін гестації ≤ 32 тиж, маса при народженні ≤ 1500 г; наявність РДС, попереднє лікування за допомогою ШВЛ й екстубація не пізніше сьомого дня життя.

Перед екстубацією дітей рандомізовано розподіляли у дві групи: основну (високочастотна неінвазивна вентиляція – 12 дітей) і контрольну (стандартна неінвазивна вентиляція – 12 дітей).

Сформовані групи не відрізнялись за масою тіла і гестаційним віком при народженні; частотою антенатального призначення стероїдів і народження за допомогою кесарського розтину, інтубації після народження у комплексі

заходів первинної допомоги і лікування сурфактантом; віком і важкістю стану на момент залучення у дослідження (таблиця 3.4). Другу дозу сурфактанту отримали тільки 3 дітей (25 %) у групі НВ ($p=0,06$), де частіше також було діагностовано РДС 3-4 стадії ($p=0,09$). Тривалість початкового періоду ШВЛ та вік на момент первинної екстубації не відрізнялись між групами (таблиця 3.4).

Гострий інфекційний процес під час вагітності удвічі частіше діагностували у матерів дітей із групи ВНВ – 6 випадків (50 %) проти 3 випадків (25 %) у контрольній групі ($p=0,2$). У матері однієї дитини із групи НВ (8,33 %) було клінічно діагностовано хоріоамніоніт ($p=0,3$).

Таблиця 3.4 – Порівняльна клінічна характеристика пацієнтів

Показник	Група ВНВ (n=12)	Група НВ (n=12)	<i>p</i>
1	2	3	4
Маса тіла, грами ¹	918,33 (227,66)	1034,16 (177,73)	>0,05
Гестаційний вік, тижні ¹	27,75 (2,41)	27,66 (1,66)	>0,05
Аntenатальна стероїдопрофілактика ²	7 (58,33)	8 (66,67)	>0,05
Кесарський розтин ²	6 (50)	5 (41,67)	>0,05
Інтубація після народження ²	8 (66,67)	6 (50)	>0,05
Оцінка за Апгар на 5 хв < 4 балів ²	0	1 (8,33)	>0,05
Вік на момент залучення у дослідження, години ³	15 [5-41]	15,5 [7-55]	>0,05
Оцінка важкості стану за шкалою SNAPPE-II, бали ³	27,25 [5-64]	30 [0-75]	>0,05
РДС 3-4 стадії ²	3 (25)	7 (58,33)	>0,05
Будь-яке лікування сурфактантом ²	11 (91,67)	12 (100)	>0,05

Кінець таблиці 3.4

1	2	3	4
Тривалість початкового періоду ШВЛ, год ³	12,5 [1-41]	12 [3-50]	>0,05
Вік на момент первинної екстубації, години ³	15 [5-41]	15,5 [7-55]	>0,05

Примітка 1. Зазначено середнє значення, у дужках – стандартне відхилення (SD)

Примітка 2. Зазначено кількість випадків, у дужках – відсотки

Примітка 3. Зазначено медіану, у дужках – [мінімальне - максимальне значення]

3.2.2 Основні результати лікування. Параметри вентиляції перед екстубацією статистично не відрізнялись у групах (РІР – 16 [15-17] см H₂O, РЕЕР – 5 см H₂O, FiO₂ – 21 [21-30] %; ЧВ – 20/хв у групі ВНВ проти РІР – 16 [15-17] см H₂O, РЕЕР – 5 см H₂O, FiO₂ – 25 [21-30] %; ЧВ – 20/хв у групі НВ; p>0,05). Однакова кількість дітей в обох групах потребували повторної інтубації трахеї упродовж перших 72 год НВ (таблиця 3.5). Протягом перших 48 год застосування НДП 4 (33,33 %) дитини у групі ВНВ потребували повторної інтубації трахеї проти 5 (41,67 %) дітей у групі НВ (p>0,05). Загальна тривалість ШВЛ становила 35 [1-145] год у групі ВНВ проти 38,5 [3-105] год у групі НВ (p>0,05), а тривалість НДП – 130 [12-576] год проти 92,5 [10-412] год відповідно (p>0,05) (рисунок 3.3). У дітей, які вижили, загальна тривалість ШВЛ становила 29 [1-145] год у групі ВНВ проти 34 [3-66] год у групі НВ (p>0,05), а тривалість НДП – 153 [53-576] год проти 101 [81-412] год відповідно (p>0,05).

Таблиця 3.5 – Порівняльні результати лікування

Показник	Група ВНВ (n =12)	Група НВ (n=12)	p
1	2	3	4
Потреба повторної інтубації ¹	5 (41,67)	5 (41,67)	>0,05

Кінець таблиці 3.5

1	2	3	4
Кількість інтубацій ²	1,5 [1-3]	2 [1-2]	>0,05
Померли ¹	3 (25)	2 (16,67)	>0,05
Вік смерті, доби ²	4 [1-16]	3,5 [2-5]	>0,05
Частота БЛД (за фізіологічним визначенням) ¹	2 (16,67)	1 (8,33)	>0,05
Частота БЛД (за фізіологічним визначенням) ^{1,3}	2 (22,22)	1 (10)	>0,05
Частота БЛД (за клінічним визначенням) ¹	5 (41,67)	5 (41,67)	>0,05
Частота БЛД (за клінічним визначенням) ^{1,3}	5 (55,56)	5 (50)	>0,05
Сумарна частота смерті/БЛД (за клінічним визначенням) ¹	8 (66,67)	7 (58,33)	>0,05
Сумарна частота смерті/БЛД (за фізіологічним визначенням) ¹	5 (41,67)	3 (25)	>0,05
Тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії, дні ²	14,5 [1-34]	8,5 [2-24]	>0,05
Тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії, дні ^{2,3}	18 [4-34]	9,5 [6-24]	>0,05
Загальна тривалість госпіталізації, дні ²	61 [1-114]	59 [2-84]	>0,05
Загальна тривалість госпіталізації, дні ^{2,3}	73 [45-114]	62,5 [49-84]	>0,05

Примітка 1. Зазначено кількість випадків, у дужках – відсотки

Примітка 2. Зазначено медіану, у дужках – [мінімальне-максимальне значення]

Примітка 3. Для дітей, які вижили

БЛД за фізіологічним визначенням удвічі частіше формувалась у дітей, яких лікували з використанням ВНВ, проте статистично достовірної різниці не було виявлено (відповідно 2 випадки (16,67 %) проти 1 випадку (8,33 %); $p > 0,05$). За клінічним визначенням частота БЛД була однаковою в обох групах (5 випадків – 41,67 %), як і частота використання стероїдів для лікування БЛД (по 1 випадку – 8,33 %). Легка форма БЛД переважала у групі НВ, а форма

середньої важкості – у групі ВНВ (рисунок 3.4). Випадків важкої форми БЛД не було в жодній із груп. Сумарна частота БЛД/смерті також не відрізнялась між групами. Тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії була більшою у дітей з групи ВНВ, а загальна тривалість госпіталізації була майже однаковою. Також серед дітей, які вижили, тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії переважала у групі ВНВ, хоча статистичної відмінності не було встановлено (таблиця 3.5). Основною причиною смерті в обох групах було гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС, у однієї дитини з основної групи – сепсис.

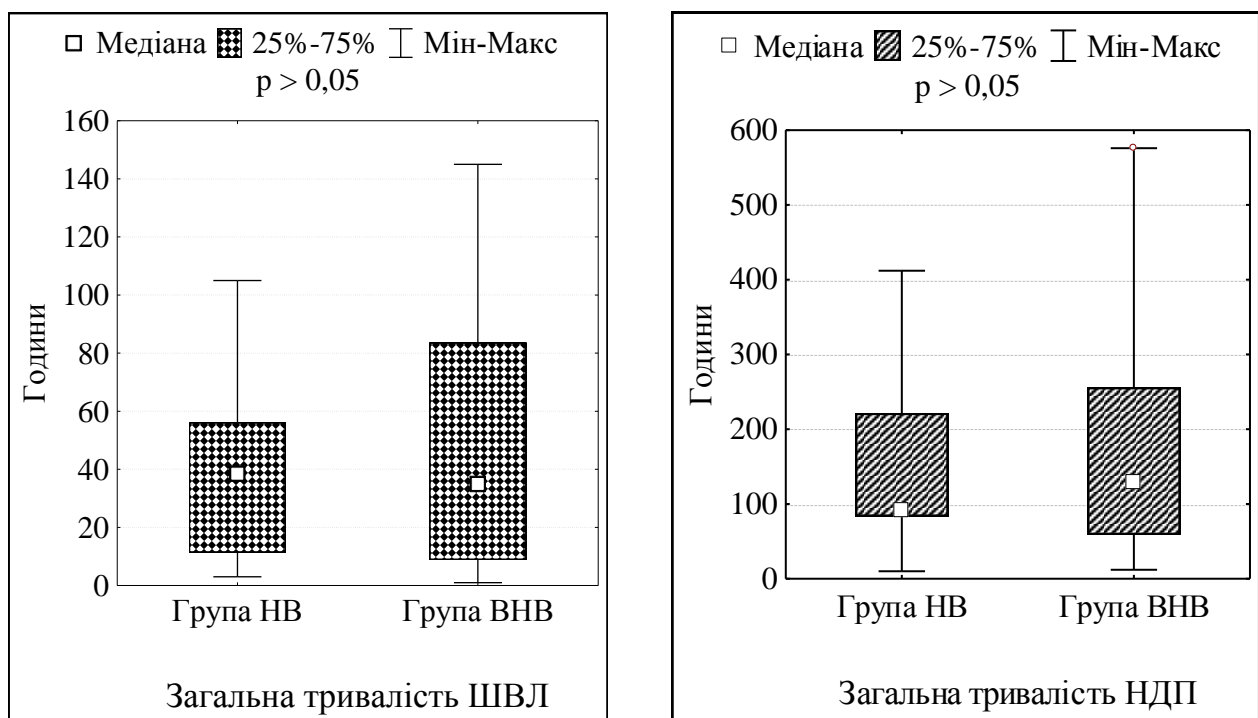


Рисунок 3.3 – Порівняльна загальна тривалість дихальної підтримки

Загальна частота ВШК у групі ВНВ майже удвічі переважала відповідний показник у групі НВ, проте важкі ВШК 3-4 ступеня частіше виявлялись у дітей з групи НВ. Також у групі ВНВ були випадки ПВЛ й енцефаломалаяції. У групі НВ таких форм ураження ЦНС не було (таблиця 3.6).

Сепсис діагностували удвічі частіше у групі ВНВ, кількість випадків ВАП була майже однаковою в обох групах, ретинопатію недоношених 2 стадії виявлено в однієї дитини із групи ВНВ (таблиця 3.6). Знижена толерантність до

ентерального харчування спостерігалась з однаковою частотою в обох групах, випадків некротизуючого ентероколіту не було. У дітей, залучених у це дослідження, також не було випадків пневмотораксу.

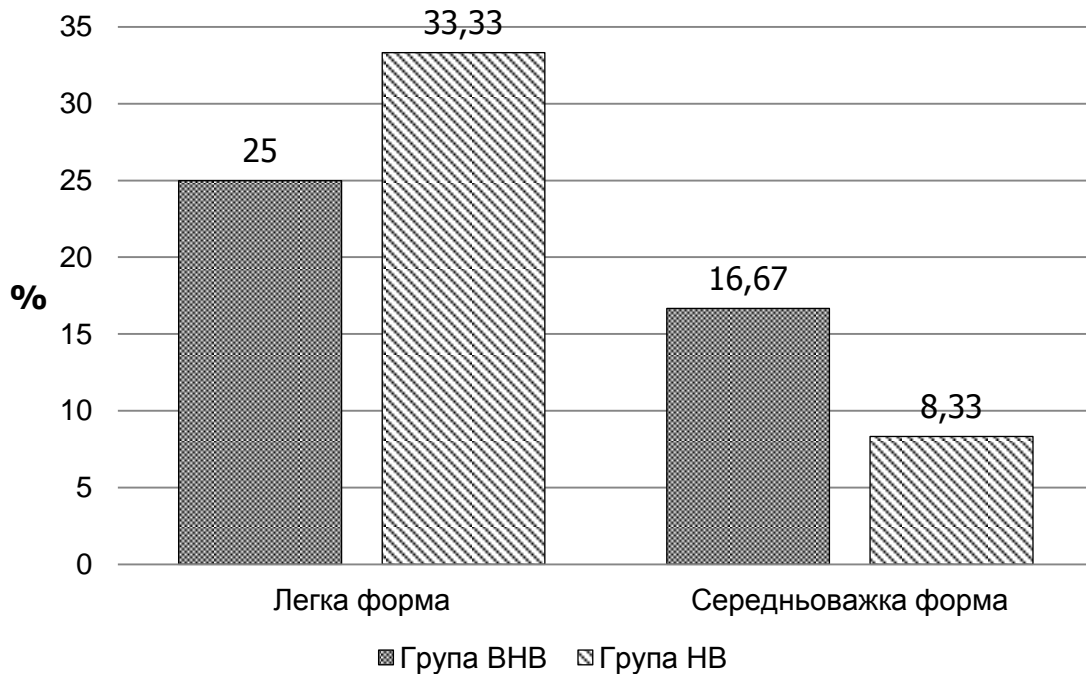


Рисунок 3.4 – Порівняльна частота формування різних форм БЛД у групах
($p > 0,05$)

Таблиця 3.6 – Порівняльна захворюваність на супутню патологію

Захворювання	Група ВНВ (n=12)	Група НВ (n=12)	<i>p</i>
1	2	3	4
Внутрішньошлункові крововиливи	7 (58,33)	4 (33,33)	$>0,05$
Внутрішньошлункові крововиливи 3-4 ст.	1 (8,33)	3 (25)	$>0,05$
Перивентрикулярна лейкомаляція	3 (25)	0	$>0,05$
Енцефаломаліяція	2 (16,67)	0	$>0,05$
Сепсис	4 (33,33)	2 (16,67)	$>0,05$
Відкрита артеріальна протока	5 (41,67)	4 (33,33)	$>0,05$

Кінець таблиці 3.6

1	2	3	4
Знижена толерантність до ентимального харчування	3 (25)	3 (25)	>0,05
Ретинопатія недоношених	1 (8,33)	0	>0,05

Примітка. Зазначено кількість випадків, у дужках – відсотки

Таким чином, ми не виявили клінічних переваг високочастотної неінвазивної вентиляції як методу вторинної ДП значно недоношених новонароджених порівняно з апаратною НВ. Зокрема, у цьому дослідженні не було виявлено відмінностей між двома групами дітей за частотою повторних інтубацій протягом перших 72 год вторинної неінвазивної дихальної підтримки. Подібною була у групах і загальна тривалість дихальної підтримки. Киснева залежність у СВ 36 тиж була удвічі нижчою у дітей, які після екстубації перебували на стандартній НВ, хоча статистично достовірної відмінності між групами знову таки не було. Не виявлено відмінностей і за рівнем смертності новонароджених та частотою супутніх захворювань [222,223].

Результати власних досліджень розділу 3 висвітлено у статтях [219,222], апробовано на наукових форумах [220,221,223].

РОЗДІЛ 4

СИСТЕМНІ МАРКЕРИ ЗАПАЛЕННЯ У НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ З ДУЖЕ МАЛОЮ МАСОЮ ТІЛА ПРИ НАРОДЖЕННІ ЗАЛЕЖНО ВІД МЕТОДУ ВТОРИННОЇ НЕІНВАЗИВНОЇ ДИХАЛЬНОЇ ПІДТРИМКИ

4.1 Організація дослідження і клінічна характеристика пацієнтів

Як вже зазначалось в огляді літератури, провідну роль у розвитку ураження легень в новонароджених відіграє біотравма. Відомо, що застосування неінвазивної дихальної підтримки (НДП), зокрема СРАР, супроводжується меншим прозапальним впливом на незрілі легені порівняно із ШВЛ.

Щоби дослідити окремі механізми захисної дії неінвазивних методів дихальної підтримки (ДП) на незрілі легені та визначити найбезпечніший з них, ми порівняли системні рівні ІЛ-6 та -8 на 1-3 та 14 доби життя у недоношених новонароджених, які були заінтубовані після народження та в подальшому протягом перших 3-х діб життя переведені на різні види НДП, та у дітей, яких лікували за допомогою ШВЛ довше 3 днів.

Під спостереженням перебували 47 значно недоношених дітей з РДС, в яких порівнювали клінічну ефективність НВ і СРАР як методів вторинної НДП (п. 3.1). У 19 дітей із групи НВ (підгрупа НВ) і 18 немовлят із групи СРАР (підгрупа СРАР) досліджували динаміку концентрацій ІЛ-6 та -8 у сироватці крові. Аналогічним чином обстежували 10 послідовно залучених дітей, яких вентилювали довше трьох діб (група ШВЛ).

Рівні інтерлейкінів в сироватці крові визначали на 1-3 і в динаміці, на 14 добу життя за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу.

Сформовані групи не відрізнялись за масою тіла при народженні і гестаційним віком; частотою народження за допомогою кесарського розтину, інтубації після народження у комплексі заходів первинної допомоги і лікування

сурфактантом. У групі ШВЛ рідше призначали стероїди антенатально, але відмінність не була вірогідною. Стан дітей із цієї групи в першу добу госпіталізації був важчим. У них частіше діагностували РДС 3-4 стадії, вони також потребували тривалішого періоду початкової ШВЛ, ніж діти із підгруп НВ і СРАР (таблиця 4.1).

Таблиця 4.1 – Порівняльна клінічна характеристика пацієнтів

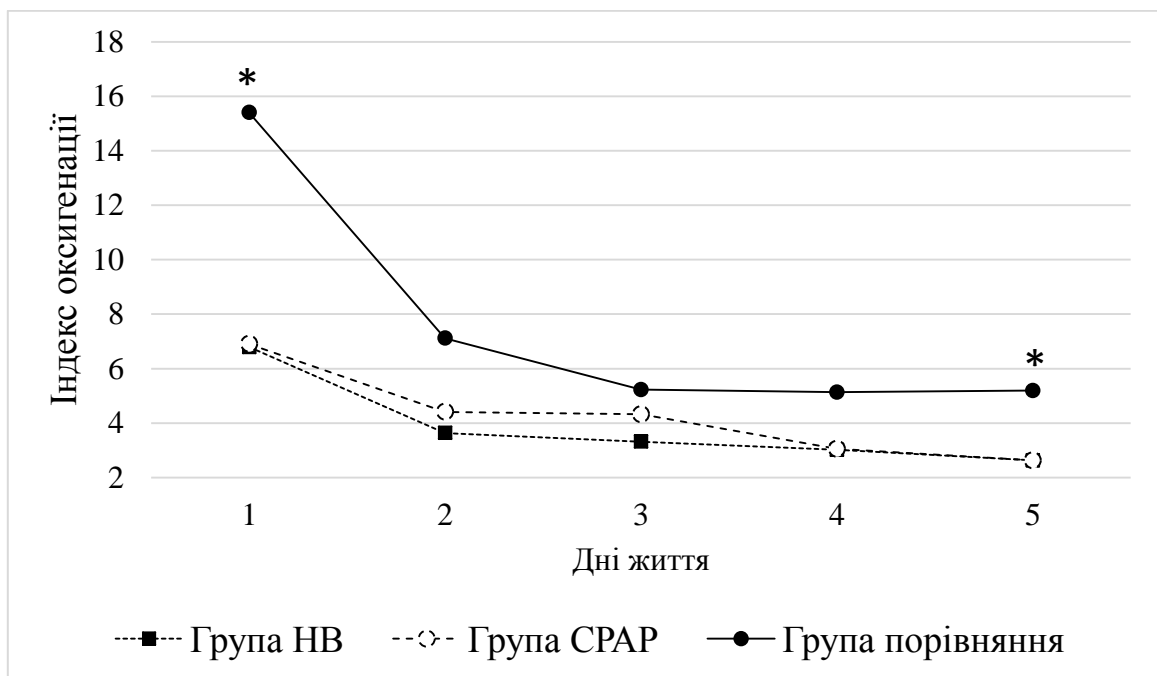
Показник	Підгрупа НВ (n=19)	Підгрупа СРАР (n=18)	Група ШВЛ (n=10)	p
Маса тіла, грами ¹	1175,26 (211,93)	1218,88 (170,46)	1146,00 (256,65)	>0,05
Гестаційний вік, тижні ¹	29,21 (2,04)	28,55 (1,46)	28,20 (1,68)	>0,05
Антенатальна стероїдопрофілактика ²	11 (57,89)	8 (44,44)	2 (20)	>0,05
Кесарський розтин ²	11 (57,89)	9 (50)	8 (80)	>0,05
Інтубація після народження ²	9 (47,37)	10 (55,56)	7 (70)	>0,05
Оцінка за Апгар на 5 хв < 4 балів ²	1 (5,26)	0 (0)	4 (40)	<0,01
Оцінка важкості стану за шкалою SNAPPE-II, бали ³	23,00 [0-75]	23,00 [5-33]	42,50 [23-58]	<0,01
Тривалість початкового періоду ШВЛ, години ³	12 [3-50]	12,5 [4-64]	134 [73-478]	<0,01
Будь-яке лікування сурфактантом ²	18 (94,74)	16 (88,89)	7 (70)	>0,05
РДС 3-4 стадії ²	9 (47,37)	7 (38,89)	9 (90)	<0,05

Примітка 1. Зазначено середнє, у дужках – стандартне відхилення (SD)

Примітка 2. Зазначено кількість випадків, у дужках – відсотки

Примітка 3. Зазначено медіану, у дужках – [мінімальне – максимальне значення]

Новонароджених у групі ШВЛ характеризували достовірно вищі індекси оксигенації (ІО) на першу і п'яту доби життя порівняно з підгрупами НВ і СРАР (рисунок 4.1; таблиця 4.2), що свідчить за наявність важчого легеневого ураження у цих дітей після народження, яке зберігалось в динаміці. Між підгрупами НВ та СРАР не було виявлено статистично вірогідної різниці за ІО. У всіх групах спостерігалось зниження ІО протягом перших 5 діб життя. Тільки у групі ШВЛ відмічалось незначне підвищення ІО на 5 добу життя порівняно з рівнем, встановленим на 4 добу (5,19 [2,67-17,18] проти 5,13 [1,68-15,17]; $p > 0,05$).



Примітка. * - $p < 0,01$.

Рисунок 4.1 – Порівняльна динаміка індексів оксигенації (медіана) в перші 5 діб перебування у відділенні інтенсивної терапії

Загальна тривалість ШВЛ та НДП у дітей, які вижили на 14 добу життя, вірогідно не відрізнялись у підгрупах НВ та СРАР. Діти у групі ШВЛ потребували тривалішого періоду ШВЛ з вищими параметрами вентиляції. У цій групі тривалішим також був і період НДП, але відмінність від показників інших підгруп не була статистично достовірною (таблиця 4.3). Ми додатково

враховували тривалість ДП у дітей, які вижили на 14 добу життя, оскільки у цьому віці повторно визначались рівні ІЛ-6 й -8 й оцінювався вплив тривалості ДП на ці показники.

Таблиця 4.2 – Показники індексів оксигенації (ІО) у групах протягом перших 5 діб життя¹

Показник	Підгрупа НВ (n=19)	Підгрупа СРАР (n=18)	Група ШВЛ (n=10)	p
ІО в 1 добу життя	6,79 [3,27-19,23]	6,9 [2,45-15,38]	15,4 [8,43-23,52]	<0,01
ІО на 2 добу життя	3,63 [1,78-26]	4,41 [1,75-12,17]	7,11 [3,04-13,46]	>0,05
ІО на 3 добу життя ²	3,31 [1,89-21,56]	4,32 [1,75-23,72]	5,22 [2,91-29,09]	>0,05
ІО на 4 добу життя ²	3,01 [1,61-9,7]	3,05 [1,56-25]	5,13 [1,68-15,71]	>0,05
ІО на 5 добу життя ²	2,62 [1,35-4,52]	2,62 [1,69-9,25]	5,19 [2,67-17,18]	<0,01

Примітка 1. Зазначено медіану, у дужках – [мінімальне – максимальне значення]

Примітка 2. Для дітей, які вижили і потребували дихальної підтримки

Таблиця 4.3 – Порівняльні особливості дихальної підтримки у групах

Показник	Підгрупа НВ (n=19)	Підгрупа СРАР (n=18)	Група ШВЛ (n=10)	p
1	2	3	4	5
FiO ₂ > 60 % ²	3 (15,79)	2 (11,11)	8 (80)	<0,01
Максимальний тиск на вдику ≥ 20 см H ₂ O ²	7 (36,84)	7 (38,89)	9 (90)	<0,05

1	2	3	4	5
Загальна тривалість ШВЛ у дітей, які вижили на 14 добу життя, години ¹	12 [3-66]	16,5 [6-104]	233 [81-1905]	<0,01
Загальна тривалість НДП у дітей, які вижили на 14 добу життя, години ¹	109 [75-645]	103 [13-408]	255 [60-1239]	>0,05

Примітка 1. Зазначено медіану, у дужках – [мінімальне – максимальне значення]

Примітка 2. Зазначено кількість випадків, у дужках – відсотки

4.2 Основні результати лікування

БЛД за фізіологічним визначенням частіше формувалась у дітей із групи ШВЛ – 5 випадків (50 %). Серед дітей, яких лікували з використанням НВ, був 1 випадок (5,26 %), у підгрупі СРАР випадків БЛД за фізіологічним визначенням не було ($p < 0,01$). За клінічним визначенням частота БЛД була також вищою у групі ШВЛ (6 випадків – 60 %), ніж у підгрупах НВ (6 випадків – 31,58 %) та СРАР (5 випадків – 27,78 %), проте статистично достовірної відмінності не було виявлено ($p = 0,2$). Легка форма БЛД переважала у підгрупах НВ та СРАР, а важчі форми – у групі ШВЛ. Важкі форми БЛД виявлялись тільки у дітей із групи ШВЛ (2 випадки – 20 %; $p < 0,05$). Сумарна частота БЛД або смерті також була вищою у цій групі, але статистично достовірної різниці не було виявлено. Тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії і загальна тривалість госпіталізації були більшими у дітей із групи ШВЛ, а у підгрупах НВ та СРАР ці показники не відрізнялись (таблиця 4.4). Оскільки середній вік смерті у групі ШВЛ становив 96 [9-136] діб, а у двох померлих дітей на момент смерті вже була сформована важка БЛД, що зумовлювало їх тривалу потребу у ДП і тривалу госпіталізацію, ми не виключали дітей, які померли, підраховуючи показники частоти БЛД, загальної тривалості ДП і тривалості госпіталізації.

Таблиця 4.4 – Порівняльні результати лікування

Показник	Підгрупа НВ (n=19)	Підгрупа СРАР (n=18)	Група ШВЛ (n=10)	p
Частота БЛД за фізіологічним визначенням ¹	1 (5,26)	0	5 (50)	<0,01
Частота БЛД за клінічним визначенням ¹	6 (31,58)	5 (27,78)	6 (60)	>0,05
Сумарна частота смерті або БЛД (за клінічним визначенням) ¹	8 (42,11)	8 (44,44)	7 (70)	>0,05
Сумарна частота смерті або БЛД (за фізіологічним визначенням) ¹	3 (15,79)	3 (16,67)	6 (60)	<0,05
Померли ¹	2 (10,53)	3 (16,67)	3 (30)	>0,05
Вік смерті, доби ²	3,5 [2-5]	3 [3-8]	96 [9-136]	>0,05
Тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії, дні ²	8 [2-34]	8 [3-30]	30 [8-136]	<0,05
Загальна тривалість госпіталізації, дні ²	57 [2-82]	57,5 [3-76]	74 [9-136]	<0,05

Примітка 1. Зазначено кількість випадків, у дужках – відсотки

Примітка 2. Зазначено медіану, у дужках – [мінімальне – максимальне значення]

4.3 Функція легень в ранній неонатальний період, маркери запалення і захворюваність на БЛД

У дітей з вищими ІО на 3 і 5 доби життя частіше розвивалась БЛД за клінічним (відповідно $r_s=0,52$ і $r_s=0,35$; $p<0,05$) або фізіологічним ($r_s=0,38$ та $r_s=0,52$; $p<0,05$) визначенням. Немовлята з вищими ІО на 2 добу життя частіше хворіли на БЛД за клінічним визначенням ($r_s=0,36$; $p<0,05$), а у дітей з вищими ІО на першу ($r_s=0,46$; $p<0,05$) і четверту ($r_s=0,47$; $p<0,05$) доби життя частіше

було діагностовано важчі форми БЛД (за фізіологічним визначенням). Отже, встановлено вірогідну позитивну асоціацію між усіма ІО протягом перших 5 днів життя і формуванням БЛД, яку діагностували за клінічним і (або) фізіологічним визначенням. У новонароджених, які мали вищі ІО в 1 добу життя, в подальшому, на 14 добу, визначались вищі сироваткові концентрації ІЛ-6 ($r_s=0,35$; $p<0,05$), а у дітей з вищим рівнем ІО на 4 добу життя були вищими сироваткові концентрації ІЛ-6, визначені на 1-3 добу життя ($r_s=0,33$; $p<0,05$).

4.4 Рівні інтерлейкінів та їх динаміка залежно від виду ДП

Рівні ІЛ-6 й ІЛ-8, визначені в сироватці крові в перші 3 дні і на 14 доби життя, статистично не відрізнялись між групами, хоча були вищими у дітей із групи ШВЛ (таблиця 4.5). У всіх групах відмічалось зниження рівнів ІЛ-6 й ІЛ-8 на 14 добу життя, проте, тільки у підгрупі НВ зниження концентрації ІЛ-6 на 14 добу життя було статистично достовірним ($p<0,01$).

Гостра інфекційна захворюваність під час вагітності у матерів у трьох групах була майже однаковою (5 випадків (26,32 %) у підгрупі НВ; 5 випадків (27,78 %) у підгрупі СРАР і 3 випадки (30 %) у групі ШВЛ; $p>0,05$). Клініко-лабораторні ознаки сепсису на момент першого забору крові були у шести дітей (31,85 %) із підгрупи НВ, у семи дітей (38,89 %) із підгрупи СРАР та у шести дітей (60 %) із групи ШВЛ ($p>0,05$). На момент повторного забору крові (14 доба) клініко-лабораторні ознаки сепсису мали 6 дітей (31,85 %) у підгрупі НВ, 4 дитини (22,22 %) у підгрупі СРАР і 7 (70 %) – у групі ШВЛ ($p<0,05$). Враховуючи відсутність статистично вірогідної відмінності між групами за інфекційною захворюваністю на момент першого забору крові, відмінності системних концентрацій ІЛ не можна пов'язувати з дією інфекційних чинників. Під час другого забору крові вищим рівень захворюваності на сепсис був у групі ШВЛ, проте рівні ІЛ-6 й ІЛ-8 в новонароджених з цієї групи не відрізнялись від показників дітей із двох інших підгруп.

Таблиця 4.5 – Порівняльні концентрації ІЛ-6 та ІЛ-8 у сироватці крові (пг/мл)

Показник	Підгрупа НВ (n=19)	Підгрупа СРАР (n=18)	Група ШВЛ (n=10)	p
ІЛ-6 (1) ^{1,2}	101,73 [7,00-276,09]	52,91 [17,00-281,09]	109,95 [39,00-269,00]	>0,05
ІЛ-6 (2) ^{1,3}	9,27 [0,36-190,18] ⁴	20,82 [1,80-263,18]	44,91 [5,18-251,00]	>0,05
ІЛ-8 (1) ^{1,2}	129,42 [46,84-166,74]	138,2 [46,53-169,00]	154,31 [50,16-168,26]	>0,05
ІЛ-8 (2) ^{1,3}	85,26 [18,68-167,00]	79,58 [11,74-170,84]	119,68 [12,63-167,68]	>0,05

Примітка 1. Зазначено медіану, у дужках – [мінімальне - максимальне значення]

Примітка 2. Початкове визначення в перші 3 дні життя

Примітка 3. Повторне визначення на 14 добу життя

Примітка 4. Вірогідна динаміка показника

4.5 Зв'язок між рівнями інтерлейкінів, тривалістю ДП і результатами лікування

Новонароджені з вищими сироватковими концентраціями ІЛ-6 в перші 3 дні життя триваліше перебували на ШВЛ ($r_s=0,3$; $p<0,05$), частіше помирали ($r_s=0,3$; $p<0,05$), а також помирали або виживали з БЛД за клінічним ($r_s=0,34$; $p<0,05$) або фізіологічним ($r_s=0,43$; $p<0,05$) визначенням. Немовлята з вищим рівнем ІЛ-6 на 14 добу життя потребували достовірно тривалішого періоду НДП ($r_s=0,5$; $p<0,05$) та довше перебували у відділенні інтенсивної терапії ($r_s=0,44$; $p<0,05$), вони частіше помирали або виживали з БЛД за клінічним ($r_s=0,33$; $p<0,05$) або фізіологічним ($r_s=0,41$; $p<0,05$) визначенням, зокрема, у них вірогідно частіше формувалась середньоважка форма БЛД ($r_s=0,35$; $p<0,05$).

Немовлят з БЛД, яку діагностували за фізіологічним визначенням,

відрізняли вірогідно вищі рівні ІЛ-6 в перші 3 дні життя, а на 14 добу життя системні концентрації цього інтерлейкіну були достовірно вищими у дітей, в яких пізніше формувалась хронічна хвороба легень незалежно від її важкості. Сироваткові рівні ІЛ-8 в перші 2 тижні життя між не відрізнялись залежно від виду ДП, не були пов'язані з наступним формуванням БЛД (таблиця 4.6 і таблиця 4.7) і не корелювали з тривалістю ДП або смертністю.

Таблиця 4.6 – Рівні ІЛ-6 та ІЛ-8 залежно від майбутнього формування БЛД, яку діагностували за клінічним визначенням (пг/мл)¹

Показник	Діти з БЛД (n=17)	Діти без БЛД (n=30)	<i>p</i>
Рівень ІЛ-6 на 1-3 добу життя	119,18 [28,91-273,09]	64,31 [7-281]	> 0,05
Рівень ІЛ-8 на 1-3 добу життя	158,21 [46,53-168,26]	138,21 [46,84-169]	> 0,05
Рівень ІЛ-6 на 14 добу життя	42,27 [0,36-263,18]	8,82 [1,27-190,18]	< 0,05
Рівень ІЛ-8 на 14 добу життя	88,89 [12,63-167,68]	76,63 [11,74-170,84]	>0,05

Примітка. Зазначено медіану, у дужках – [мінімальне – максимальне значення].

Таблиця 4.7 – Рівні ІЛ-6 та ІЛ-8 залежно від майбутнього формування БЛД, яку діагностували за фізіологічним визначенням (пг/мл)¹

Показник	Діти з БЛД (n=41)	Діти без БЛД (n=6)	<i>p</i>
1	2	3	4
Рівень ІЛ-6 на 1-3 добу життя	167 [100,73-255,73]	64,36 [7-281]	< 0,05

Кінець таблиці 4.3

1	2	3	4
Рівень ІЛ-8 на 1-3 добу життя	159 [50,16-168,26]	136,63 [46,53-169]	> 0,05
Рівень ІЛ-6 на 14 добу життя	50,73 [37,64-251]	9,91 [0,36-263,18]	< 0,01
Рівень ІЛ-8 на 14 добу життя	73,97 [12,63-161,26]	85,26 [11,74-170,84]	> 0,05

Примітка. Зазначено медіану, у дужках – [мінімальне – максимальне значення]

Нижні квартилі середніх рівнів ІЛ-6, за якими встановлено статистично вірогідну відмінність між групами дітей з БЛД (за фізіологічним визначенням) і без БЛД на 1-3 (100 пг/мл) і на 14 (35 пг/мл) доби життя, було використано в подальшому аналізі.

Установлено, що сироваткові концентрації ІЛ-6 ≥ 100 пг/мл на 1-3 добу життя і ≥ 35 пг/мл на 14 добу життя вірогідно частіше виявляли у дітей, в яких в подальшому діагностували БЛД за клінічним або фізіологічним визначенням. Так, у підгрупі дітей з БЛД за клінічним визначенням рівень ІЛ-6 ≥ 100 пг/мл на 1-3 добу життя мали 11 дітей (64,71 %) проти 10 дітей (33,33 %), в яких не було встановлено діагнозу БЛД ($p < 0,05$). Відповідно у 10 дітей (58,82 %) з БЛД вміст ІЛ-6 у сироватці крові на 14 добу життя перевищував або дорівнював 35 пг/мл порівняно із 6 новонародженими (25 %), які вижили без БЛД ($p < 0,05$).

У підгрупі дітей з БЛД за фізіологічним визначенням рівень ІЛ-6 ≥ 100 пг/мл на 1-3 добу життя мали 6 немовлят (100 %) проти 15 дітей (36,59 %), в яких в подальшому не було встановлено цього діагнозу ($p < 0,01$). Відповідно у 6 дітей з БЛД (100 %) вміст ІЛ-6 у сироватці крові на 14 добу життя перевищував або дорівнював 35 пг/мл порівняно з 10 немовлятами (28,57 %) без БЛД ($p < 0,01$).

Негативна прогностична цінність сироваткових концентрацій ІЛ-6 < 100 пг/мл на 1-3 добу життя і < 35 пг/мл – на 14 добу життя щодо майбутнього

формування БЛД, яку діагностували за фізіологічним визначенням, становить 100 %, а за клінічним визначенням – 76,92 % (95 % довірчий інтервал (ДІ): 62,54- 86,94 %) для ІЛ-6 < 100 пг/мл на 1-3 добу життя і 72 % (95 % ДІ: 58,2- 82,6 %) для ІЛ-6 < 35 пг/мл на 14 добу життя. Позитивна прогностична цінність показника ІЛ-6 \geq 35 пг/мл на 14 добу життя щодо майбутнього формування БЛД, яку діагностували за клінічним визначенням, становить 62,5 % (95 % ДІ: 42,85- 78,75 %).

Ці концентрації інтерлейкінів разом зі всіма клінічними показниками, які відрізняли немовлят з БЛД, було включено до багатофакторного логістичного регресійного аналізу (ЛРА). За допомогою розрахованої логістично-регресійної моделі було встановлено, що сироваткова концентрація ІЛ-6 \geq 100 пг/мл в перші 3 доби життя незалежно і вірогідно збільшує ймовірність розвитку БЛД за клінічним визначенням. Аналогічно ризик виникнення БЛД зростав зі збільшенням індексу оксигенації (ІО) в перші 3 доби життя, тоді як збільшення гестаційного віку вірогідно зменшувало ймовірність розвитку БЛД за клінічним визначенням (таблиця 4.8). Незважаючи на те, що окремі параметри логістичної регресійної моделі мали граничну вірогідність, сама вона була високо достовірною ($\chi^2 = 23,1$; $p < 0,0001$).

Таблиця 4.8 – Вірогідні чинники ризику БЛД (за клінічним визначенням) за даними багатофакторного ЛРА

Чинник ризику	КСШ	95% ДІ для КСШ	<i>P</i>
Рівень ІЛ-6 \geq 100 пг/мл на 1-3 добу життя	15,29	0,73-318,99	0,078
ІО на 1-3 добу життя	1,74	0,99-3,08	0,054
Гестаційний вік	0,33	0,12-0,92	0,034

Примітка. КСШ - коефіцієнт співвідношення шансів

Відповідно до підсумків ЛРА сироваткові концентрації ІЛ-6 на 14 добу життя не впливали на ризик розвитку БЛД за клінічним визначенням. З

імовірністю формування БЛД за фізіологічним визначенням був достовірно пов'язаний вищий ІО на 5 добу життя (КСШ – 2,12; 95 % ДІ: 1,06-4,25; $p < 0,05$), проте розрахувати модель з урахуванням інших потенційних чинників ризику виявилось неможливим через невелику кількість випадків БЛД за фізіологічним визначенням.

Таким чином, нами встановлено наявність достовірної позитивної асоціації між сироватковим рівнем ІЛ-6 на 14 добу життя і захворюваністю на БЛД. За допомогою розрахованої логістично-регресійної моделі виявлено, що сироваткова концентрація ІЛ-6 ≥ 100 пг/мл, визначена на 1-3 добу життя, незалежно збільшує ймовірність розвитку БЛД за клінічним визначенням. Так само ризик виникнення БЛД зростає зі збільшенням ІО в перші 3 доби життя. Це підтверджує зв'язок між раннім ураженням легень та розвитком хронічної патології легень в подальшому.

На 14 добу життя вміст ІЛ-6 й ІЛ-8 у сироватці крові зменшився в усіх групах, хоча в новонароджених, які перебували на ШВЛ і СРАР, все ще залишався підвищеним. Лише у групі НВ рівень ІЛ-6 статистично достовірно знизився до середнього рівня (медіана) 9,27 пг/мл. Враховуючи те, що саме підвищений рівень ІЛ-6 в перші 3 дні та на 14 добу життя корелює із сумарною частотою БЛД або смерті, НВ можна вважати безпечнішим видом неінвазивної дихальної підтримки значно недоношених новонароджених, ніж СРАР [224].

Результати власних досліджень розділу 4 представлено у статті [224].

РОЗДІЛ 5

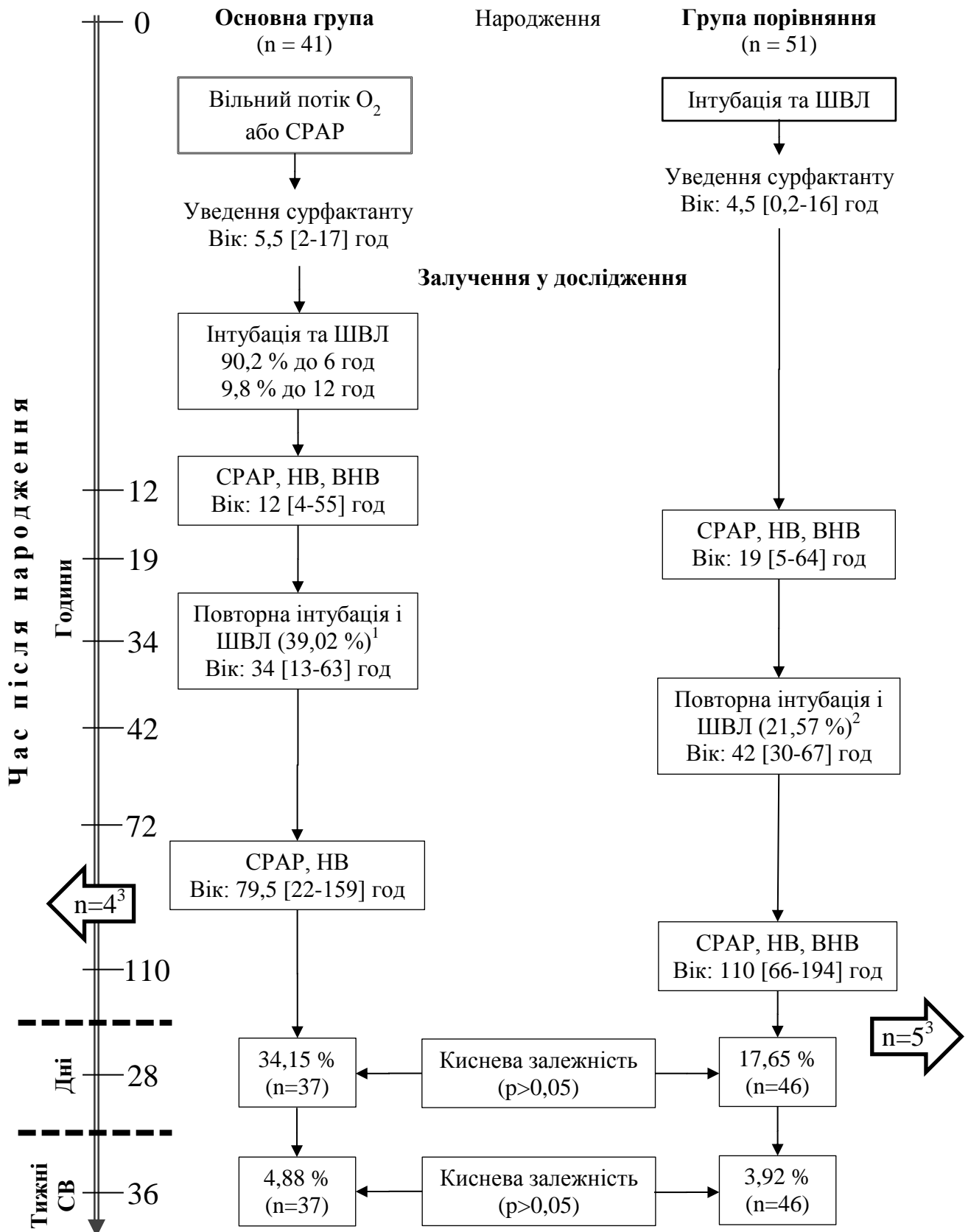
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ РЕСПІРАТОРНОГО ДИСТРЕС-СИНДРОМУ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ЗАЛЕЖНО ВІД ВИДУ ДИХАЛЬНОЇ ПІДТРИМКИ

Враховуючи, що РДС є найважливішим захворюванням легень у недоношених новонароджених, лікування якого вимагає застосування дихальної підтримки (ДП), актуальним є вивчення особливостей його перебігу залежно від використання різних варіантів ДП і застосування препаратів екзогенного сурфактанту. Тому цей напрямок дослідження передбачав вивчення залежності між видом ДП в поєднанні з терапією сурфактантом і особливостями клінічного перебігу та наслідками РДС у недоношених новонароджених з дуже малою масою тіла при народженні.

Під спостереженням перебували 92 значно недоношених дитини зі встановленим діагнозом РДС. Діагноз РДС встановлювали за наявності ознак дихального дистресу, який виникав одразу або невдовзі після народження, і потреби призначити кисень, щоб підтримати рівень $PaO_2 > 50$ мм рт. ст. в комбінації з типовими рентгенографічними змінами [203].

Критеріями включення у дослідження були маса тіла при народженні ≤ 1500 г, термін гестації ≤ 32 тиж, наявність РДС і потреба ШВЛ.

Діти, яких не інтубували відразу після народження (знаходились на СРАР або отримували вільний потік кисню), але які вимагали стандартної ШВЛ в динаміці, склали основну групу дослідження (41 дитина). Новонароджені, які потребували інтубації трахеї у комплексі заходів первинної реанімаційної допомоги і відразу були переведені на апаратну ШВЛ, увійшли до групи порівняння (51 дитина) (рисунок 2.3 і рисунок 5.1).



Примітка 1. 17 % дітей потребували більше однієї повторної інтубації

Примітка 2. 9,8 % потребували повторної інтубації після 72 год (2-го епізоду ШВЛ);
1,96% дітей потребували більше однієї повторної інтубації

Примітка 3. Кількість дітей, які померли

Рисунок 5.1 – Динаміка ДП і результати лікування у групах

5.1 Характеристика сформованих груп пацієнтів

Сформовані групи не відрізнялись за масою тіла і гестаційним віком при народженні; а також частотою антенатального призначення стероїдів і народження шляхом кесарського розтину.

Частота гострих інфекційних захворювань під час вагітності була вищою у матерів із групи порівняння (відповідно 26 (50,98 %) проти 6 (14,63 %) випадків; $p < 0,01$). Крім того, лише у матерів трьох дітей (5,88 %), яких вентилювали від народження, було клінічно діагностовано хоріоамніоніт ($p > 0,05$) і фебрильну температуру під час пологів (2 випадки – 3,92 %; $p > 0,05$).

Преeklampsія ускладнювала перебіг вагітності у матерів 12 дітей (29,27 %), яких спочатку лікували за допомогою НДП, й 11 немовлят (21,57 %) у групі порівняння ($p > 0,05$). Кровотечі в першому триместрі вагітності були тільки у матерів дітей, які перебували на ШВЛ від народження, – 4 (7,84 %) випадки ($p = 0,06$); у третьому триместрі – у 3 матерів в основній групі (7,32 %) і 4 матерів (7,84 %) у групі порівняння ($p > 0,05$). Не було виявлено статистично вірогідних відмінностей між групами за частотою відшарування плаценти (6 випадків (14,63 %) в основній проти 12 (23,53 %) випадків у групі порівняння; $p > 0,05$) і дистресу плода (відповідно 7 (17,07 %) проти 8 випадків (15,69 %); $p > 0,05$).

Діти, які увійшли до групи порівняння, мали нижчу оцінку стану за шкалою Апгар на 1 хв життя ($p < 0,01$), але протягом першої доби госпіталізації важчим був стан дітей в основній групі ($p < 0,01$). Вони також були госпіталізовані у відділення інтенсивної терапії в пізнішому віці ($p < 0,05$). Сурфактантну терапію частіше застосовували в немовлят, які склали основну групу, але в пізнішому віці, ніж у дітей із групи порівняння ($p < 0,05$) (таблиця 5.1). Водночас, між групами не було відмінностей за частотою введення другої дози сурфактанту, - її отримали 4 дітей (9,76 %) в основній і 5 дітей (9,8 %) у групі порівняння ($p = 0,99$). 37 (90,2 %) дітей з основної групи були заінтубовані в перші 6 год після народження, а 4 (9,8 %) – до 12 год після народження.

Таблиця 5.1 – Перинатальна характеристика пацієнтів

Показник	Основна група (n=41)	Група порівняння (n=51)	p
Маса тіла, г ¹	1125,85 (178,84)	1138,03 (228,17)	>0,05
Гестаційний вік, тижні ¹	28,68 (1,54)	28,74 (2,11)	>0,05
Чоловіча стать ²	20 (48,78)	26 (50,98)	>0,05
Діти, замалі для гестаційного віку ²	2 (4,88)	5 (9,8)	>0,05
Аntenатальна стероїдопрофілактика ²	22 (53,66)	31 (60,78)	>0,05
Кесарський розтин ²	23 (56,1)	28 (54,9)	>0,05
Оцінка за Апгар на 1 хв ³	6 [2-7]	4 [1-6]	<0,01
Оцінка за Апгар < 4 балів на 5 хв ²	1 (2,44)	3 (5,88)	>0,05
Вік на момент госпіталізації у ВІТН, год ³	3 [1-25]	5 [1-41]	<0,05
Оцінка важкості стану за шкалою SNAPPE-II, бали ³	18 [0-41]	23 [5-75]	<0,01
РДС 3-4 стадії ²	17 (41,46)	17 (33,33)	>0,05
Тривалість початкового періоду ШВЛ, год ³	9 [1-50]	19 [5-64]	<0,01
Будь-яке лікування сурфактантом (принаймні одна доза) ²	39 (95,12)	41 (80,39)	<0,05
Вік введення першої дози сурфактанту, год ³	5,5 [2-17]	4,5 [0,2-16]	<0,05

Примітка 1. Зазначено середнє, у дужках – стандартне відхилення (SD)

Примітка 2. Зазначено кількість випадків, у дужках – відсотки

Примітка 3. Зазначено медіану у дужках – [мінімальне - максимальне значення]

Тривалість початкового періоду ШВЛ у групі порівняння була більшою (таблиця 5.1) і діти у цій групі потребували вищих концентрацій кисню у

газовій суміші (таблиця 5.2).

Таблиця 5.2 – Порівняльні параметри початкової ШВЛ

Параметри вентиляції	Основна група (n=41)	Група порівняння (n=51)	p
FiO ₂ > 40 %	30 (73,17)	34 (66,67)	>0,05
FiO ₂ > 60 %	3 (7,32)	11 (21,57)	>0,05
FiO ₂ = 100 %	0	6 (11,76)	<0,05
PIP > 17 см H ₂ O	37 (90,24)	38 (74,51)	>0,05
PIP ≥ 20 см H ₂ O	11 (26,83)	13 (25,49)	>0,05

Примітка. Зазначено кількість випадків, у дужках – відсотки

5.2 Основні результати лікування

Повторної інтубації трахеї упродовж перших 72 год вторинної НДП потребували 16 дітей (39,02 %) в основній групі проти 11 дітей (21,57 %) у групі порівняння (p=0,06). Кількість інтубацій трахеї не відрізнялась між групами (1 [1-3] в основній проти 1 [1-5] у групі порівняння; p>0,05). Більше однієї повторної інтубації потребували 7 дітей (17 %) в основній групі проти 1 дитини (1,96 %) у групі порівняння (p<0,05). У групі порівняння тривалішим був загальний період ШВЛ (відповідно 25 [5-271] год проти 11 [1-152] год; p<0,05). Тривалість періоду НДП фактично не відрізнялась між групами (117 [19-645] год в основній групі проти 109 [10-576] год у групі порівняння; p>0,05). У дітей, які вижили, загальна тривалість ШВЛ переважала також у групі порівняння (відповідно 21 [5-271] год проти 11 [1-152] год у групі початкової НДП; p<0,05; а загальна тривалість НДП статистично вірогідно не відрізнялась – 131 [36-645] год в основній групі проти 114 [13-576] год у групі порівняння (p>0,05).

Незважаючи на вищу частоту інфекційних чинників ризику у матерів

дітей, які потребували ШВЛ від народження, статистично вірогідної відмінності за частотою раннього неонатального сепсису і природженої пневмонії між групами не було виявлено (таблиця 5.3).

Таблиця 5.3 – Порівняльні захворюваність і смертність у групах

Показник	Основна група (n=41)	Група порівняння (n=51)	p
1	2	3	4
Внутрішньошлуночкові крововиливи ¹	16 (39,02)	24 (47,06)	>0,05
Внутрішньошлуночкові крововиливи 3-4 ступеня ¹	5 (12,2)	3 (5,88)	>0,05
Перивентрикулярна лейкомаляція ¹	2 (4,88)	3 (5,88)	>0,05
Ранній неонатальний сепсис ¹	10 (24,39)	12 (23,53)	>0,05
Природжена пневмонія ¹	32 (78,05)	44 (86,27)	>0,05
Відкрита артеріальна протока ¹	11 (26,83)	13 (25,49)	>0,05
Пневмоторакс ¹	2 (4,88)	1 (1,96)	>0,05
Легенева кровотеча в ранній неонатальний період	2 (4,88)	2 (3,92)	>0,05
Загальна кількість випадків БЛД за фізіологічним визначенням ¹	2 (4,88)	2 (3,92)	>0,05
Кількість випадків БЛД серед дітей, які вижили (за фізіологічним визначенням) ¹	2 (5,41)	2 (4,35)	>0,05
Загальна кількість випадків БЛД за клінічним визначенням ¹	14 (34,15)	9 (17,65)	>0,05
Кількість випадків БЛД серед дітей, які вижили (за клінічним визначенням) ¹	14 (37,84)	9 (19,57)	>0,05
Сумарна кількість випадків смерті і БЛД (за клінічним визначенням) ¹	18 (43,9)	14 (27,45)	>0,05

Кінець таблиці 5.3

1	2	3	4
Сумарна кількість випадків смерті і БЛД (за фізіологічним визначенням) ¹	6 (14,63)	7 (13,73)	>0,05
Кількість дітей, які померли ¹	4 (9,76)	5 (9,8)	>0,05
Вік на момент смерті, доби ²	3 [1-3]	5 [2-16]	>0,05

Примітка 1. Зазначено кількість випадків, у дужках – відсотки

Примітка 2. Зазначено медіану, у дужках – [мінімальне-максимальне значення]

Загальна частота ВШК, ВШК 3-4 ступеня і ПВЛ у групах також не відрізнялась. Між ними також не було виявлено статистично вірогідних відмінностей за частотою ВАП, пневмотораксів та легеневої кровотечі в ранній неонатальний період, а також за частотою артеріальної гіпотензії і метаболічного ацидозу ($pH < 7,25$) в перші 3 доби життя (таблиця 5.3).

Сумарна частота БЛД за клінічним і фізіологічним визначеннями статистично вірогідно не відрізнялась в обох групах, але частота БЛД за клінічним визначенням була вищою у дітей з основної групи ($p > 0,05$). Випадків важкої форми БЛД не було в жодній із груп. Сумарна частота БЛД або смерті статистично вірогідно не відрізнялась між групами (таблиця 5.3). Провідною причиною смерті в обох групах було важке ураження ЦНС. Тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії (9 [1-49] діб в основній групі проти 11 [2-34] діб у групі порівняння; $p > 0,05$) і загальна тривалість госпіталізації (відповідно 60 [1-119] діб проти 61 [2-114] доби; $p > 0,05$) були майже однаковими. Також, майже однаковими були тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії (11 [4-49] діб в основній групі проти 11,5 [2-34] діб у групі порівняння; $p > 0,05$) і загальна тривалість госпіталізації (відповідно - 60 [34-119] діб проти 61 [34-114] доби; $p > 0,05$) серед дітей, які вижили в обох групах.

5.3 Логістично-регресійний аналіз чинників ризику розвитку БЛД, а також БЛД або смерті

За підсумками порівняльного одноваріантного аналізу новонароджених з основної групи, достовірно відрізняли чинники, наведені у таблиці 5.4. Їх було використано у логістичному регресійному аналізі (ЛРА), щоб виявити ті з них, які вірогідно і незалежно підвищують частоту БЛД, смерті, а також сумарного показника БЛД або смерті. Крім цього, враховуючи відомий вплив малого гестаційного віку, важкого РДС і сепсису, тривалої дихальної підтримки, а також потреби повторних інтубацій на ризик розвитку БЛД [57,80,225,226,227], ми додатково включали ці показники до ЛРА.

Таблиця 5.4 – Показники, за якими відрізнялись групи дітей за підсумками порівняльного одноваріантного аналізу

Показник	Основна група (n=41)	Група порівняння (n=51)	p
Оцінка за Апгар на 1 хв ¹	6 [2-7]	4 [1-6]	<0,01
Вік на момент госпіталізації у ВІТН, год ¹	3 [1-25]	5 [1-41]	<0,05
Оцінка важкості стану за шкалою SNAPPE-II, бали ¹	18 [0-41]	23 [5-75]	<0,01
Тривалість початкового періоду ШВЛ, год ¹	9 [1-50]	19 [5-64]	<0,01
Діти, які потребували більше однієї повторної інтубації ²	7 (17)	1 (1,96)	<0,05
Будь-яке лікування сурфактантом ²	39 (95,12)	41 (80,39)	<0,05
Вік введення першої дози сурфактанту, год ¹	5,5 [2-17]	4,5 [0,2-16]	<0,05

Примітка 1. Зазначено медіану у дужках – [мінімальне - максимальне значення]

Примітка 2. Зазначено кількість випадків, у дужках – відсотки

За підсумками ЛРА невдала екстубація вірогідно і незалежно впливала на частоту БЛД за клінічним визначенням (коефіцієнт співвідношення шансів (КСШ) – 5,21; 95 % довірчий інтервал [ДІ]: 1,44-18,8; $p < 0,05$), а також сумарну частоту БЛД (за клінічним та фізіологічним визначенням) або ризик смерті (КСШ – 21,85; 95 % ДІ: 5,65-84,53; $p < 0,0001$ та КСШ – 15,78; 95 % ДІ: 3,33-74,65; $p = 0,001$ відповідно). Загальна тривалість ШВЛ вірогідно та незалежно впливала на потребу призначити додатковий кисень у СВ 36 тиж (КСШ – 1,02; 95 % ДІ: 1,00-1,04; $p = 0,037$). Більша тривалість НДП підвищувала ризик хронічного ураження легень за клінічним та фізіологічним визначеннями (відповідно КСШ – 1,01; 95 % ДІ: 1,01-1,02; $p < 0,0001$; і КСШ – 1,01; 95 % ДІ: 1,00-1,02; $p = 0,01$).

Також за підсумками ЛРА на сумарні частоту БЛД (за фізіологічним визначенням) або ризик смерті вірогідно і незалежно впливала важкість стану протягом першої доби госпіталізації, визначена за шкалою SPAPPE-II (КСШ – 1,08; 95 % ДІ: 1,01-1,14; $p = 0,017$). Водночас, зі збільшенням гестаційного віку зменшувався сумарний ризик смерті або БЛД за клінічним визначенням (КСШ – 0,54; 95 % ДІ: 0,37-0,81; $p = 0,002$).

За підсумками одноваріантного аналізу новонароджені з основної групи достовірно частіше отримували сурфактантну терапію, але вік на момент введення першої дози сурфактанту був більшим, ніж у групі порівняння (таблиця 5.4). ЛРА не виявив вірогідного і незалежного впливу особливостей сурфактантної терапії на частоту БЛД (за клінічним і фізіологічним визначенням) і сумарний ризик БЛД (за клінічним та фізіологічним визначенням) або смерті, а також на потребу повторного початку ШВЛ протягом 72 год після первинної екстубації.

Отже, ми не виявили істотних відмінностей за важкістю перебігу РДС у значно недоношених немовлят залежно від виду ДП, яку надавали після народження. Тим не менше, тривалість початкової ШВЛ і загальна тривалість ШВЛ були значно меншими в новонароджених, які отримували початкову неінвазивну ДП. Це є важливим, оскільки за підсумками багатofакторного ЛРА

більша загальна тривалість ШВЛ підвищувала ризик розвитку БЛД. Водночас, ми не виявили відмінностей між групами за частотою БЛД і смертністю. Однак, в основній групі спостерігалась тенденція до зростання БЛД за клінічним визначенням. У цій групі статистично достовірно більше дітей потребували більше однієї повторної інтубації. Патологічні процеси у легенях, які зумовлювали потребу повторної інтубації після 72 год життя, могли сприяти розвитку БЛД. Між групами не було виявлено статистично вірогідних відмінностей за частотою інших ускладнень РДС. Відповідно до отриманих результатів обидва варіанти надання ДП після народження можуть бути прийнятними з клінічної точки зору [228].

Результати власних досліджень розділу 5 висвітлено у статті [228].

РОЗДІЛ 6

ЧИННИКИ РИЗИКУ НЕВДАЛОЇ ЕКСТУБАЦІЇ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ

Наступним нашим завданням було визначити основні чинники ризику, пов'язані з потребою повторно застосовувати інвазивну дихальну підтримку у значно недоношених немовлят. Після екстубації залучених у дослідження немовлят переводили на неінвазивну ДП (створення постійного позитивного тиску в дихальних шляхах (СРАР), високочастотну неінвазивну вентиляцію (ВНВ) або стандартну неінвазивну вентиляцію (НВ). Діти, які потребували повторної інтубації трахеї упродовж 72 год після первинної екстубації, склали групу невдалої екстубації (27 дітей). Новонароджені, в яких первинна екстубація була успішною, увійшли до групи успішної екстубації (65 дітей).

6.1 Характеристика сформованих груп пацієнтів

Сформовані групи не відрізнялись за гестаційним віком і масою тіла при народженні, частотою пологів за допомогою кесарського розтину, віком і важкістю стану на момент залучення у дослідження (таблиця 6.1). У дітей з успішною екстубацією частіше інтубували трахею після народження під час первинної допомоги (відповідно 42 (64,62 %) проти 11 випадків (40,74 %) серед немовлят з невдалою екстубацією; $p=0,03$) і діагностували асфіксію при народженні (відповідно 14 (21,54 %) проти 3 випадків (11,11 %) серед немовлят з невдалою екстубацією; $p=0,24$).

У новонароджених, в яких екстубація була невдалою, частіше використовували вільний потік кисню в комплексі заходів первинної респіраторної стабілізації в перші години життя, хоча статистично достовірної різниці не виявлено (8 дітей (24,63 %) проти 11 дітей (16,92 %) у групі порівняння; $p=0,17$). Також, у матерів цих немовлят рідше здійснювали

антенатальну стероїдопрофілактику. Відповідно у новонароджених статистично достовірно частіше діагностували РДС 3-4 стадії, ніж у групі порівняння. Сурфактант також частіше застосовували у дітей з невдалою екстубацією, проте відмінність знову таки не була статистично достовірною ($p=0,08$). Другу дозу сурфактанту отримали 5 таких дітей (18,52 %) і 4 дитини (6,15 %) у групі порівняння ($p=0,06$). Не відрізнялась у групах і тривалість початкової ШВЛ (таблиця 6.1).

Частота гострих інфекційних захворювань під час вагітності у матерів у двох групах істотно не відрізнялась (12 випадків (44,44 %) серед дітей з невдалою екстубацією проти 20 випадків (30,77 %) у групі порівняння; $p>0,05$). У матерів трьох дітей (4,62 %) з успішною екстубацією було клінічно діагностовано хоріоамніоніт, у групі порівняння такої патології не було ($p=0,2$). Прееклампсія ускладнювала перебіг вагітності у матерів 7 дітей (25,93 %), в яких екстубація була невдалою, і 16 немовлят (24,62 %) у групі порівняння ($p>0,05$). Замалими для гестаційного віку народились 1 дитина (3,7 %), яка повторно потребувала ШВЛ, і 6 дітей (9,23 %) у групі порівняння ($p=0,36$). Відшарування плаценти частіше виникало у матерів новонароджених, в яких первинна екстубація була успішною (15 (23,08 %) проти 3 (11,11 %) випадків у групі порівняння; $p=0,18$).

Таблиця 6.1 – Порівняльна клінічна характеристика пацієнтів

Показник	Невдала екстубація (n=27)	Успішна екстубація (n=65)	<i>p</i>
1	2	3	4
Маса тіла, г ¹	1151,85 (222,86)	1125,38 (201,28)	>0,05
Гестаційний вік, тижні ¹	28,63 (1,73)	28,75 (1,93)	>0,05
Антенатальна стероїдопрофілактика ²	10 (37,04)	43 (66,15)	<0,05

Кінець таблиці 6.1

1	2	3	4
Кесарський розтин ²	16 (59,26)	35 (53,85)	>0,05
Інтубація після народження ²	11 (40,74)	42 (64,62)	<0,05
Оцінка за Апгар < 4 балів на 5 хв. ²	1 (3,7)	3 (4,62)	>0,05
Вік залучення у дослідження, год. ³	17 [4-64]	16 [5-55]	>0,05
Оцінка важкості стану за шкалою SNAPPE-II, бали ³	23 [5-75]	23 [0-53]	>0,05
РДС 3-4 стадії ²	18 (66,67)	16 (24,62)	<0,01
Тривалість початкового періоду ШВЛ, год. ³	16 [2,5-64]	14 [1-55]	>0,05
Вік первинної екстубації, год. ³	17 [4-64]	16,5 [5-55]	>0,05
Лікування сурфактантом (принаймні одна доза) ²	26 (96,3)	54 (83,08)	>0,05
Вік введення першої дози сурфактанту, год. ³	5 [0,5-15]	5 [0,2-17]	>0,05

Примітка 1. Зазначено середнє, у дужках – стандартне відхилення (SD)

Примітка 2. Зазначено кількість випадків, у дужках – відсотки

Примітка 3. Зазначено медіану у дужках – [мінімальне-максимальне значення]

6.2 Порівняння захворюваності і смертності у групах

Загальна частота внутрішньошлункових крововиливів (ВШК) і частота ВШК 3-4 ступеня у немовлят з невдалою екстубацією була достовірно вищою, ніж відповідний порівняльний показник. Захворюваність на ранній та пізній неонатальний сепсис статистично вірогідно не відрізнялись між групами. Між ними також не було виявлено статистично значущої відмінності за частотою відритої артеріальної протоки (ВАП) і пневмотораксів (таблиця 6.2). У 4 дітей (14,81 %) з невдалою екстубацією в ранній неонатальний період виникла легенева кровотеча, тоді як у групі порівняння такого ускладнення не було

($p < 0,01$) (таблиця 6.2). Також, первинна екстубація частіше була невдалою, якщо протягом перших трьох днів життя виникала артеріальна гіпотензія (відповідно 7 (25,93 %) випадків у дітей з невдалою екстубацією проти 1 випадку (1,54 %) у групі порівняння; $p < 0,01$) (таблиця 6.4). Це ускладнення ($r_s = 0,24$; $p < 0,05$), як і метаболічний ацидоз ($r_s = 0,26$; $p < 0,05$), розвивалось частіше у дітей з РДС 3-4 стадії.

Таблиця 6.2 – Порівняльні захворюваність і смертність у групах

Показник	Невдала екстубація (n=27)	Успішна екстубація (n=65)	p
Внутрішньошлункові крововиливи	16 (59,26)	24 (36,92)	<0,05
Внутрішньошлункові крововиливи 3-4 ступеня	6 (22,22)	2 (3,08)	<0,01
Перивентрикулярна лейкомаляція	1 (3,7)	4 (6,15)	>0,05
Ранній неонатальний сепсис	7 (25,93)	15 (23,08)	>0,05
Пізній неонатальний сепсис	5 (18,52)	17 (26,15)	>0,05
Відкрита артеріальна протока	8 (29,63)	16 (24,62)	>0,05
Пневмоторакс	1 (3,7)	1 (1,54)	>0,05
Легенева кровотеча в ранній неонатальний період	4 (14,81)	0 (0)	<0,05
Анемія в ранній неонатальний період	20 (74,07)	38 (58,46)	>0,05
Померли	8 (29,63)	1 (1,54)	< 0,01

Примітка. Зазначено кількість випадків, у дужках – відсотки.

Між групами не було суттєвої відмінності за частотою анемії в ранній неонатальний період (таблиця 6.2). Водночас, анемія у дітей з невдалою первинною екстубацією виникала скоріше, хоча відмінність не була статистично достовірною (відповідно у віці 3 [0-20] днів проти 5,5 [0-53] днів; $p = 0,14$). Також, немовлята, в яких екстубація була невдалою, потребували

корекції анемії шляхом гемотрансфузії в більш ранньому віці (відповідно 6 [1-16] днів проти 12 [1-47] днів; $p=0,01$).

Під час початкової ШВЛ діти, яких пізніше повторно інтубували, частіше потребували вищих концентрацій кисню у дихальній газовій суміші та вищого пікового тиску вентиляції на вдиху (PIP) (таблиця 6.3).

Таблиця 6.3 – Порівняльні параметри вентиляції під час початкової ШВЛ

Параметри вентиляції	Невдала екстубація (n=27)	Успішна екстубація (n=65)	p
FiO ₂ > 40 %	23 (85,19)	41 (63,08)	<0,05
FiO ₂ > 60%	8 (29,63)	6 (9,23)	<0,05
FiO ₂ = 100%	4 (14,18)	2 (3,08)	<0,05
PIP > 17 см H ₂ O	26 (96,3)	49 (75,38)	<0,05
PIP ≥ 20 см H ₂ O	11 (40,74)	13 (20)	<0,05

Примітка 1. Зазначено кількість випадків, у дужках – відсотки

Вірогідного кореляційного зв'язку між видом неінвазивної ДП, яка застосовувалась після первинної екстубації трахеї (CPAP ($r_s=0,024$; $p>0,05$), ВНВ ($r_s=0,006$; $p>0,05$) або стандартна НВ ($r_s=-0,037$; $p>0,05$), і потребою повторних інтубацій не було.

6.3 Логістично-регресійний аналіз чинників ризику невдалої екстубації

За підсумками порівняльного одноваріантного аналізу новонароджених, які потребували повторної інтубації трахеї, достовірно відрізняли чинники, наведені у таблиці 6.4. Їх було використано у логістичному регресійному аналізі (ЛРА), щоб виявити ті з них, які вірогідно і незалежно підвищують ризик повторної інтубації трахеї.

За підсумками ЛРА на ризик невдалої екстубації вірогідно і незалежно

впливали: наявність РДС 3-4 стадії, а також розвиток артеріальної гіпотензії або метаболічного ацидозу протягом перших трьох діб життя. Водночас, антенатальна стероїдопрофілактика значно зменшувала частоту випадків невдалої екстубації (таблиця 6.5).

Відносний ризик (ВР) повторної інтубації у дітей, в яких було діагностовано важкий РДС, становив 2,7 (95 % довірчий інтервал (ДІ): 1,64-4,47), за наявності артеріальної гіпотензії і метаболічного ацидозу в перші три доби життя – відповідно 16,85 (95 % ДІ: 2,18-130,47) і 2,15 (95 % ДІ: 1,34-3,47 %), а у разі відсутності антенатальної стероїдопрофілактики – 1,86 (95 % ДІ: 1,19-2,9).

Таблиця 6.4 – Чинники ризику невдалої екстубації¹

Чинники ризику	Невдала екстубація (n=27)	Успішна екстубація (n=65)	p
1	2	3	4
Відсутність антенатальної стероїдопрофілактики	17 (62,96)	22 (33,85)	<0,05
РДС 3-4 стадії	18 (66,67)	16 (24,62)	<0,01
Легенева кровотеча в ранній неонатальний період	4 (14,81)	0	<0,01
Внутрішньошлуночкові крововиливи	16 (59,26)	24 (36,92)	<0,05
Внутрішньошлуночкові крововиливи 3-4 ст.	6 (22,22)	2 (3,08)	<0,01
Артеріальна гіпотензія в перші 3 доби життя	7 (25,93)	1 (1,54)	<0,01
Рівень FiO ₂ > 60 % під час початкової ШВЛ	8 (29,63)	6 (9,23)	<0,05
Рівень PIP > 17 см H ₂ O під час початкової ШВЛ	26 (96,3)	49 (75,38)	<0,05

1	2	3	4
Метаболічний ацидоз рН < 7,25 в перші 3 доби життя	17 (62,96)	19 (29,23)	<0,01

Примітка. Зазначено кількість випадків, у дужках – відсотки

Таблиця 6.5 – Скориговані коефіцієнти співвідношення шансів (КСШ) невдалої екстубації за підсумками багатофакторного ЛРА

Чинник ризику	КСШ	95% ДІ для КСШ	p
Важкий респіраторний дистрес-синдром	3,82	1,21-12,02	< 0,05
Антенатальна стероїдопрофілактика	0,2	0,06-0,68	< 0,05
Артеріальна гіпотензія в перші 3 доби життя	24,05	1,99-290,48	< 0,05
Метаболічний ацидоз рН < 7,25 в перші 3 доби життя	4,62	1,41-15,16	< 0,05

Отже, чинниками ризику, які підвищують імовірність повторної інтубації значно недоношених новонароджених з дуже малою масою тіла після первинної екстубації є наявність РДС 3-4 стадії, розвиток артеріальної гіпотензії або метаболічного ацидозу протягом перших трьох діб життя. Антенатальна стероїдопрофілактика значно зменшує ризик невдалої екстубації недоношених новонароджених. Метод неінвазивної дихальної підтримки після первинної екстубації не впливає на ризик повторної інтубації у цій групі немовлят [229,230].

Результати власних досліджень розділу 6 викладені в статті [229], апробовані на наукових форумах [230].

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

7.1 Основні результати роботи та їх обговорення

Найпоширенішою причиною, що визначає потребу дихальної підтримки передчасно народжених дітей, є респіраторний дистрес-синдром (РДС), спричинений незрілістю легенів і дефіцитом сурфактанту [23,24]. Його частота є обернено пропорційною терміну гестації, а важкість перебігу залежить від ступеня ураження легень. Для цього захворювання характерно прогресуючі зменшення легеневого об'єму, внутрішньолегеневе шунтування крові, погіршення газообміну й ураження легеневої тканини [12,27]. Незрілі легені більш уразливі до ураження різними чинниками, зокрема, дією механічних сил під час штучної вентиляції легень (ШВЛ). Оскільки застосування ШВЛ підвищує ризик вторинного ураження легень, важливо уникати цього втручання, правильно визначаючи показання, і, наскільки можливо, скорочувати тривалість його застосування. Сучасним пріоритетом надання медичної допомоги значно недоношеним новонародженим є зменшення не лише смертності, а і хронічної захворюваності, а також частоти інших ускладнень. Тому останніми роками невпинно зростає використання у цієї категорії пацієнтів методів неінвазивної дихальної підтримки (НДП), із застосуванням яких пов'язують зменшення ризику біотравми, яка є одним з провідних механізмів вентилятор-асоційованого ураження легень [127,128].

Водночас, не відомо, який метод НДП є більш безпечним. Клінічні дані щодо переваг застосування неінвазивної вентиляції (НВ) порівняно зі створенням постійного позитивного тиску у дихальних шляхах (CPAP) у значно недоношених новонароджених з дихальними розладами є суперечливими, що визначає потребу додаткових досліджень, а також вивчення ефективності методів НДП, досвід використання яких поки що є обмеженим

[19,22,70,76,136,154,177].

Тому метою нашої роботи було підвищити ефективність дихальної підтримки значно недоношених новонароджених з дихальними розладами шляхом оптимізації клінічного застосування її неінвазивних методів на підставі вивчення окремих механізмів їх захисної дії на незрілі легені. Досягнення мети передбачало виконання таких завдань:

1. Вивчити сучасні особливості клінічного перебігу РДС у значно недоношених новонароджених дітей.

2. Оцінити клінічну ефективність асинхронної неінвазивної вентиляції після екстубації значно недоношених новонароджених порівняно зі створенням постійного позитивного тиску у дихальних шляхах.

3. Оцінити клінічну ефективність асинхронної неінвазивної назальної вентиляції після екстубації значно недоношених новонароджених порівняно з високочастотною неінвазивною вентиляцією.

4. Дослідити зв'язок між різними методами неінвазивної дихальної підтримки і системними концентраціями ІЛ-6 й ІЛ-8 у глибоконедоношених новонароджених з дихальними розладами.

5. Визначити основні чинники ризику, пов'язані з потребою застосовувати інвазивну дихальну підтримку у значно недоношених немовлят.

6. Розробити протокол клінічного застосування неінвазивної вентиляції у значно недоношених новонароджених з дихальними розладами.

Дисертаційна робота виконувалась протягом 2010-2015 рр. на базі відділень інтенсивної терапії недоношених новонароджених дітей з виїзною неонатальною транспортною бригадою і патології недоношених новонароджених дітей Львівської обласної клінічної лікарні (ЛОКЛ) із залученням 102 передчасно народжених немовлят масою тіла ≤ 1500 г і терміном гестації ≤ 32 тиж.

Для досягнення мети і виконання завдань дослідження робота виконувалась у 3 напрямках. Перший з них передбачав порівняння клінічної ефективності асинхронної неінвазивної вентиляції легень (НВ) і створення

постійного позитивного тиску у дихальних шляхах (CPAP) після первинної екстубації трахеї у значно недоношених новонароджених з РДС.

У відкрите рандомізоване дослідження було залучено 80 значно недоношених новонароджених дітей. Критеріями включення у дослідження були термін гестації ≤ 32 тиж, маса тіла при народженні ≤ 1500 г, встановлений діагноз РДС, попереднє лікування за допомогою ШВЛ й екстубація трахеї не пізніше третього дня життя. Перед екстубацією дітей рандомізовано розподіляли у дві групи: асинхронної НВ – 40 дітей і CPAP – 40 дітей.

Завданням другого напрямку роботи було вивчення клінічної ефективності високочастотної неінвазивної вентиляції (ВНВ) після екстубації значно недоношених новонароджених порівняно з асинхронною НВ. У цю частину дослідження були залучені 24 значно недоношених дитини з РДС. Критеріями включення були: термін гестації ≤ 32 тиж., маса при народженні ≤ 1500 г; наявність РДС, попереднє лікування за допомогою ШВЛ й екстубація не пізніше сьомого дня життя.

Критеріями виключення з досліджень, які порівнювали клінічну ефективність різних методів вторинної НДП були: значні природжені аномалії розвитку, відмова батьків від участі у дослідженні, недотримання вимог протоколу, переведення дитини до досягнення скоригованого віку (СВ) 36 тиж в інший стаціонар.

Первинним критерієм ефективності певного методу НДП була потреба повторної інтубації і ШВЛ упродовж 72 год після первинної екстубації. У сформованих групах також порівнювали частоту бронхолегеневої дисплазії (БЛД) у скоригованому віці (СВ) 36 тиж і частоту найважливіших захворювань (ускладнень), пов'язаних з передчасним народженням.

Діагноз БЛД встановлювали згідно з консенсусними рекомендаціями Національного інституту здоров'я у модифікації Walsh та співавт. (2003), розрізняючи клінічне [200,202] і фізіологічне [201] визначення цього захворювання. Враховували також тривалість ШВЛ, НДП й оксигенотерапії.

Відповідно до завдань дослідження для вивчення окремих механізмів

захисної дії неінвазивних методів дихальної підтримки на незрілі легені у частини дітей у сформованих групах порівнювали рівні інтерлейкінів-(ІЛ)-6 та -8 у сироватці крові. Було обстежено 19 дітей із групи неінвазивної вентиляції та 18 дітей у групі СРАР. Додатково до групи ШВЛ увійшли 10 послідовно залучених дітей, яких вентилювали довше трьох діб. Рівні інтерлейкінів в сироватці крові визначали відразу після залучення у дослідження і в динаміці, на 14 добу життя твердофазним імуноферментним методом.

Третій напрямок роботи передбачав вивчення сучасних особливостей клінічного перебігу РДС у значно недоношених новонароджених дітей. У проспективне когортне дослідження було залучено 92 немовлят з масою тіла при народженні ≤ 1500 г і гестаційним віком ≤ 32 тиж, без природжених вад розвитку і віком на момент госпіталізації до 48 год. Частина з цих дітей ($n=41$) не інтубували після народження (перебували на СРАР або отримували вільний потік кисню), але вони вимагали ендотрахеальної ШВЛ в динаміці. Решта новонароджених ($n=51$) потребували інтубації трахеї у комплексі заходів первинної реанімаційної допомоги і відразу були переведені на апаратну ШВЛ.

Критеріями вилучення з цього дослідження були: значні природжені аномалії розвитку, переведення дитини до досягнення СВ 36 тиж в інший стаціонар.

Усі немовлята, залучені у дослідження, перебували під нашим спостереженням до досягнення СВ 36 тиж, смерті або виписки додому.

Діагноз РДС встановлювали за наявності ознак дихальних розладів, які виникали одразу або невдовзі після народження, і потреби призначити кисень, щоб підтримати рівень $PaO_2 > 50$ мм рт. ст. в комбінації з типовими рентгенографічними змінами. Важкість РДС визначали за рентгенологічною стадією. Важким уважали РДС 3-4 стадії.

У групах враховували тривалість ШВЛ, НДП й оксигенотерапії, порівнювали частоту БЛД і найважливіших захворювань (ускладнень), пов'язаних з РДС і передчасним народженням.

Відповідно до завдань дослідження нами додатково були оцінені основні

чинники ризику, пов'язані з потребою повторно застосовувати інвазивну дихальну підтримку у значно недоношених дітей.

Усіх 92 немовлят після екстубації переводили на неінвазивну ДП (СРАР, ВНВ або НВ). Двадцять семеро дітей потребували повторної інтубації трахеї упродовж 72 год після первинної екстубації. У 65 новонароджених первинна екстубація була успішною. Невдалу екстубацію визначали як потребу повторної інтубації упродовж 72 год після первинної екстубації. Залежно від потреби повторної інтубації і ШВЛ порівнювали частоту найважливіших перинатальних чинників ризику, захворюваність і смертність.

Патологічні стани неонатального періоду діагностували за стандартними критеріями. Під час дослідження застосовували стандартні протоколи інтенсивної терапії, дихальної підтримки, моніторингу життєвих функцій.

Стандартне лабораторне обстеження включало розгорнутий загальний аналіз крові, визначення газового складу і кислотно-лужного стану крові, дослідження біохімічних показників крові (вмісту глюкози, рівня білірубіну та його фракцій, електролітів), а також стандартне бактеріологічне обстеження (кров, ліквор, кал, трахеальний аспірат тощо). Усім дітям робили рентгенографію органів грудної клітки, нейросонографію (НСГ), ультразвукове дослідження внутрішніх органів, за наявності показань – ЕхоКГ.

Концентрації ІЛ-6 й ІЛ-8 у сироватці крові визначали за допомогою за допомогою систем для імуноферментного аналізу «ВЕКТОР-БЕСТ» (Кольцево, Росія) твердофазним імуноферментним методом.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою стандартних методів описової і категоріальної статистики, порівняльного кореляційного і логістичного регресійного аналізів. Усі результати вважали вірогідними, якщо $p < 0,05$.

Результати порівняльного дослідження клінічної ефективності НВ і СРАР як методів вторинної дихальної підтримки (після первинної екстубації трахеї) засвідчили відсутність клінічних переваг будь-якого з них. Потреба повторних інтубацій протягом перших 72 год вторинної НДП не відрізнялась між групами

(11 випадків (27,5 %) у групі НВ проти 12 випадків (30 %) у групі СРАР; $p>0,05$). Не було також відмінностей і у тривалості загальної ДП: загальна тривалість ШВЛ становила 19,5 [3-143] год у групі НВ проти 21 [3-271] год у групі СРАР ($p>0,05$), а тривалість НДП – 123 [10-645] год проти 104 [12-414] год відповідно ($p>0,05$). Згідно з даними мета-аналізу виконаних рандомізованих досліджень 2014 р. НВ знижує частоту невдалої екстубації ефективніше за СРАР. Ця перевага є стійкою за умови використання синхронізованої НВ [21]. В останньому кокрейнівському огляді 2017 р. було вперше встановлено переваги асинхронної НВ, проте цей висновок потребує додаткових уточнень, оскільки результати включених досліджень є дуже неоднорідними, а кількість пацієнтів у більшості з них малою [177]. Можливості застосування синхронізованої вентиляції є обмеженими, оскільки лише окремі апарати ШВЛ підтримують такий режим. Водночас, переваг застосування синхронізованої НВ порівняно з асинхронною поки що не встановлено [74]. У мультицентровому рандомізованому дослідженні Kirpalani та співавт. [19] не було відмінностей за частотою інтубацій трахеї між групами СРАР та НВ після залучення дітей у дослідження. Як і в згаданому дослідженні [19], нами не було встановлено переваг застосування НВ порівняно з використанням СРАР як вторинного методу ДП у профілактиці БЛД на тлі однакових показників смертності у групах (в обох групах померли 2,5 % дітей). Частота БЛД за клінічним визначенням статистично не відрізнялась (10 випадків (25 %) у групі НВ проти 8 випадків (20 %) у групі СРАР; $p>0,05$). Частота БЛД за фізіологічним визначенням була однаковою в обох групах (2,5 %).

Частота невдалої екстубації і рівень захворюваності на БЛД в немовлят з дуже малою масою тіла при народженні у нашому дослідженні були порівняно невисокими. Це підтверджує переваги ранньої екстубації новонароджених дітей з дуже малою масою тіла. Однак, потреба повторної інтубації у наших пацієнтів вірогідно і незалежно підвищувала сумарний ризик смерті або БЛД за клінічним (коефіцієнт співвідношення шансів [КСШ] – 19,62; 95 % довірчий інтервал [ДІ]: 4,6-83,8) і фізіологічним (КСШ – 24,5; 95 % ДІ: 2,8-214,09)

визначеннями, а також частоту БЛД за клінічним визначенням (КСШ – 4,53; 95 % ДІ: 1,17-17,56), але не впливала на частоту БЛД, визначену лише за потребою принаймні в додатковому кисні у СВ 36 тиж (фізіологічне визначення). Jensen та співавт. також не виявили впливу кількості повторних інтубацій на частоту БЛД за фізіологічним визначенням. Ризик БЛД починав зростати тільки після 4 і більше повторних курсів вентиляції легень [194]. Danan та співавт. не продемонстрували зростання частоти успішної екстубації або зменшення тривалості ШВЛ за умови відстроченої екстубації і тривалішої ШВЛ з мінімальними параметрами [231]. У нашому дослідженні на частоту БЛД за фізіологічним визначенням вірогідно впливала лише тривалість НДП (КСШ – 1,01; 95 % ДІ: 1,00-1,02).

Показник смертності не відрізнявся в обох групах (в кожній групі померло 2,5 % дітей). Основною причиною смерті в обох групах було важке ураження ЦНС. Автори деяких публікацій не наводять дані стосовно частоти ВШК на тлі застосування НВ після екстубації [170,174]. Інші – не виявили статистично достовірної різниці у частоті цього ускладнення або інших уражень мозку між групами СРАР та НВ [19,169,175]. У нашому дослідженні важкі ВШК 3-4 ступеня частіше діагностували у дітей із групи НВ (відповідно 5 випадків (12,5 %) у групі НВ проти 2 випадків (5 %) у групі СРАР; $p > 0,05$), також у цій групі були випадки перивентрикулярної лейкомаляції (2 випадки (5 %); $p > 0,05$), відсутні у групі порівняння. Проте, статистично достовірних відмінностей між двома групами за цими показниками не встановлено. Також, не було виявлено статистично достовірних відмінностей між двома групами за частотою інших важливих захворювань. Тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії і загальна тривалість госпіталізації були майже однаковими в обох групах. Тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії становила 9,5 [2-49] днів у групі НВ і 10 [2-38] днів у групі СРАР; загальна тривалість госпіталізації відповідно – 60,5 [2-119] днів і 60 [3-82] днів ($p > 0,05$).

Потреба повторної інтубації трахеї під час застосування НВ могла бути пов'язаною з непостійними показниками тиску і дихального об'єму під час

вдиху, особливо, якщо дитина рухалась. Коливання тиску, який створюється у дихальних шляхах (ДШ) дитини, може спричинюватись зміною резистентності ДШ на рівні голосової щілини залежно від фази самостійного дихання дитини і відповідно – положення надгортанника. Важливою для забезпечення належного тиску є синхронізація між неінвазивним штучним вдихом та відкриттям голосової щілини, що може не відбуватись під час реальної вентиляції. Незважаючи на задані параметри вентиляції, апарат ШВЛ не завжди забезпечує створення вищого тиску у ДШ дитини й адекватну ДП [6,173].

Також, необхідність повторної ШВЛ могла бути зумовлена розвитком інфекційного процесу, зокрема, сепсису або пневмонії, відкриттям артеріальної протоки або ураженням ЦНС. Однак, статистично достовірної відмінності за частотою цих проблем у групах не було виявлено.

Порівнюючи клінічну ефективність ВНВ й асинхронної НВ, ми також не виявили відмінностей між групами дітей за частотою повторних інтубацій протягом перших 72 год вторинної неінвазивної дихальної підтримки. Цей показник був однаковим в обох групах (41,67 %). Подібною була у групах і загальна тривалість дихальної підтримки. Загальна тривалість ШВЛ становила 35 [1-145] год у групі ВНВ проти 38,5 [3-105] год у групі НВ ($p>0,05$), а тривалість неінвазивної дихальної підтримки – 130 [12-576] год проти 92,5 [10-412] год відповідно ($p>0,05$).

Частота БЛД за клінічним визначенням була однаковою в обох групах (5 випадків – 41,67 %). Киснева залежність у СВ 36 тиж була удвічі нижчою у дітей, які після екстубації перебували на стандартній НВ, хоча статистично достовірної відмінності між групами знову таки не було (відповідно 2 випадки (16,67 %) у групі ВНВ проти 1 випадку (8,33 %) у групі НВ; $p>0,05$). Вища частота захворюваності на БЛД у цих групах дітей порівняно з дітьми, які були залучені для порівняння клінічної ефективності НВ і СРАР, може бути пов'язаною з більшою часткою дітей з терміном гестації ≤ 28 тиж у цьому дослідженні (66,67 %), тоді як у попередньому, частка таких дітей становила 46,25 %. Також у цьому дослідженні середня маса тіла дітей при народженні

становила ($976,25 \pm 208,32$) г, термін гестації – ($27,7 \pm 2,03$) тиж, тоді як у дослідженні порівняння клінічної ефективності НВ і СРАР середня маса тіла дітей при народженні і гестаційний вік були більшими (відповідно ($1165,37 \pm 185,49$) г і ($28,86 \pm 1,74$) тиж). Відомо, що гестаційний вік і маса тіла при народженні достовірно впливають на частоту БЛД – із зростанням терміну гестації на кожний тиждень та маси тіла при народженні на кожні 100 г зменшується ризик розвитку БЛД (КСШ 0,77 і 0,89 відповідно) [232].

Не було виявлено відмінностей і у показниках смертності новонароджених (3 випадки (25 %) у групі ВНВ проти 2 випадків (16,67 %) у групі НВ; $p > 0,05$). Основною причиною смерті в обох групах також було важке ураження ЦНС.

Важкі ВШК 3-4 ступеня майже утричі частіше діагностували у дітей із групи НВ (відповідно 1 випадок (8,33 %) у групі ВНВ проти 3 випадків (25 %) у групі НВ; $p > 0,05$). Проте, лише у групі ВНВ були випадки перивентрикулярної лейкомаляції (3 випадки (25 %); $p > 0,05$) й енцефаломаліяції (2 випадки (16,67 %); $p > 0,05$), які не спостерігались у групі НВ. Однак, статистично достовірних відмінностей між двома групами за цими показниками також не виявлено.

У групі ВНВ удвічі частіше було виявлено інфекційні чинники ризику під час вагітності, як і встановлено діагноз сепсису (відповідно 4 випадки (33,33 %) у групі ВНВ проти 2 випадків (16,67 %) у групі НВ; $p > 0,05$), що могло вплинути на вищий рівень захворюваності на БЛД. Групи не відрізнялись і за частотою інших неонатальних ускладнень.

Діти із групи ВНВ триваліше, ніж діти із групи НВ, перебували у відділенні інтенсивної терапії, що могло бути обумовленим важкістю клінічного перебігу наявних захворювань та впливати на подальші результати лікування. Середня тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії становила 14,5 [1-34] днів у групі ВНВ і 8,5 [2-24] днів у групі НВ; ($p > 0,05$). Водночас, загальна тривалість госпіталізації була майже однаковою в обох групах (відповідно 61 [1-114] днів у групі ВНВ проти 59 днів [2-84] у групі НВ; $p > 0,05$).

У порівнянні з дослідженням Czernik та співав. [60], в якому 20 значно

недоношених новонароджених після екстубації перебували на назофарингеальній високочастотній вентиляції, у нашому дослідженні рівень захворюваності на БЛД був нижчим, а частота повторних інтубацій – вищою. Згідно з нашими результатами порівняно вищим був рівень ВШК, проте ВШК важкого ступеня було діагностовано тільки в однієї дитини, яка після екстубації перебувала на ВНВ.

У дослідженні, в якому вперше описали застосування ВНВ у новонароджених [183], автори відзначали меншу частоту повторних інтубацій і ШВЛ на тлі використання ВНВ порівняно з нашими результатами. Але у це дослідження окрім недоношених були залучені доношені новонароджені діти. Також тільки частина цих дітей перед застосуванням ВНВ знаходилась на ШВЛ, що свідчить про меншу середню важкість захворювання легень порівняно з нашим дослідженням.

Ефективність методу ВНВ залежала від особливостей практичного застосування назального пристрою. Використання назальних канюль було ефективнішим за використання назальної маски, але супроводжувалось вищим ризиком травматизації носової перегородки. Для створення потрібних тиску й амплітуди вкрай важливою була правильна щільна фіксація канюль у носових ходах. Проте, це в окремих випадках підвищувало ризик виникнення пролежнів від канюль на носовій перегородці. Заміна канюль на маску зменшувала ризик травматизації, але не усувала його цілком – під час використання маски деколи також виникали пошкодження шкіри під носом. Окрім цього, порівняно з канюлями тиск у ДШ за допомогою маски створювався і підтримувався гірше.

Отже, нами не було встановлено клінічних переваг у профілактиці невдалої екстубації, БЛД або смерті жодного з порівнюваних методів НДП (НВ, ВНВ, СРАР) після екстубації недоношених новонароджених з ДММТ при народженні. Не було виявлено відмінностей між групами і за іншими клінічно важливими результатами [219,220,221,222,223].

Наступними нашим завданням було дослідити зв'язок між різними методами неінвазійної дихальної підтримки і системними концентраціями ІЛ-6

й ІЛ-8 у глибоконедоношених новонароджених з дихальними розладами. Враховуючи провідну роль цитокінів у розвитку біотравми, у відкритому рандомізованому дослідженні ми порівнювали рівні інтерлейкінів (ІЛ)-6 й ІЛ-8 в сироватці крові значно недоношених новонароджених залежно від методу ДП, який застосовувався.

Загальна тривалість ШВЛ у дітей, які вижили на 14 добу життя (а отже, могли бути обстеженими), не відрізнялась у підгрупах НВ і СРАР. Діти із групи ШВЛ потребували тривалішого початкового періоду ШВЛ з вищими параметрами вентиляції. Відповідно загальна тривалість ШВЛ у дітей, які вижили на 14 добу життя, становила 12 [3-66] год у підгрупі НВ проти 16,5 [6-104] год у підгрупі СРАР і 233 [81-1905] год у групі ШВЛ ($p < 0,01$). Концентрації кисню більше 60 % потребувало під час ШВЛ 3 (15,79 %) дітей у підгрупі НВ, 2 (11,11 %) дітей у підгрупі СРАР і 8 (80 %) дітей у групі ШВЛ ($p < 0,01$). Максимальний тиск на вдиху ≥ 20 см H_2O застосовувався під час ШВЛ у 7 (36,84 %) дітей у підгрупі НВ, 7 (38,89 %) дітей у підгрупі СРАР і 9 (90 %) дітей у групі ШВЛ ($p < 0,05$). Загальна тривалість НДП у дітей, які вижили на 14 добу життя, статистично вірогідно не відрізнялась між групами (109 [75-645] год у підгрупі НВ проти 103 [13-408] год у підгрупі СРАР і 255 [60-1239] год у групі ШВЛ; $p > 0,05$).

У новонароджених із групи ШВЛ визначались достовірно вищі індекси оксигенації (ІО) на першу та п'яту доби життя порівняно з підгрупами НВ і СРАР (так у підгрупі НВ ІО на 1 добу життя становив 6,79 [3,27-19,23], у підгрупі СРАР – 6,9 [2,45-15,38], у групі ШВЛ – 15,4 [8,43-23,52]; $p < 0,01$; а на 5 добу життя відповідно 2,62 [1,35-4,52] – у підгрупі НВ; 2,62 [1,69-9,25] – у підгрупі СРАР і 5,19 [2,67-17,18] – у групі ШВЛ; $p < 0,01$), що свідчить за наявність важчого легеневого ураження у цих дітей після народження, яке зберігалось в динаміці. Між підгрупами НВ та СРАР не було статистично вірогідної різниці за ІО. У всіх групах відмічалось зниження ІО протягом перших 5 діб життя. Тільки у групі ШВЛ спостерігалось незначне підвищення ІО на 5 добу життя порівняно з рівнем, встановленим на 4 добу (5,19 [2,67-

17,18] проти 5,13 [1,68-15,17]; $p > 0,05$).

Рівні ІЛ-6 та ІЛ-8, визначені в сироватці крові на 1-3 та 14 добу життя, статистично вірогідно не відрізнялись між групами. Так, концентрації ІЛ-6 на 1-3 добу життя у підгрупі НВ становили 101,73 [7,00-276,09] пг/мл, у підгрупі СРАР – 52,91 [17,00-281,09] пг/мл, у групі ШВЛ – 109,95 [39,00-269,00] пг/мл; $p > 0,05$. На 14 добу життя відповідно у підгрупі НВ – 9,27 [0,36-190,18] пг/мл, у підгрупі СРАР – 20,82 [1,8-263,18] пг/мл й у групі ШВЛ – 44,91 [5,18-251,00] пг/мл; $p > 0,05$. Концентрації ІЛ-8 на 1-3 добу життя у підгрупі НВ становили 129,42 [46,84-166,74] пг/мл, у підгрупі СРАР – 138,2 [46,53-169,00] пг/мл, у групі ШВЛ – 154,31 [50,16-168,26] пг/мл; $p > 0,05$. На 14 добу життя відповідно у підгрупі НВ – 85,26 [18,68-167,00] пг/мл, у підгрупі СРАР – 79,58 [11,74-170,84] пг/мл й у групі ШВЛ – 119,68 [12,63-167,68] пг/мл; $p > 0,05$). Однак, у підгрупі НВ на 14 добу життя відмічалось достовірне зниження рівня ІЛ-6 відносно початкових значень (від 101,73 [7,00-276,09] пг/мл 9,27 [0,36-190,18] пг/мл; $p < 0,05$).

Достовірна кореляція між рівнем ІЛ-6 на 1-3 добу життя й ІО на 4 добу життя ($r_s = 0,33$; $p < 0,05$) вказує на участь запальних реакцій в патогенезі ураження легень і відповідному порушенні функції дихальної системи.

Діти з вищими сироватковими концентраціями ІЛ-6 на 1-3 добу життя триваліше перебували на ШВЛ ($r_s = 0,3$; $p < 0,05$), частіше помирали ($r_s = 0,3$; $p < 0,05$), а також помирали або виживали з БЛД за клінічним ($r_s = 0,34$; $p < 0,05$) або фізіологічним ($r_s = 0,43$; $p < 0,05$) визначенням. Немовлята з вищим рівнем ІЛ-6 на 14 добу життя потребували достовірно тривалішого періоду неінвазивної дихальної підтримки ($r_s = 0,5$; $p < 0,05$) і довше перебували у відділенні інтенсивної терапії ($r_s = 0,44$; $p < 0,05$), вони частіше помирали або виживали з БЛД за клінічним ($r_s = 0,33$; $p < 0,05$) або фізіологічним ($r_s = 0,41$; $p < 0,05$) визначенням, зокрема, у них частіше розвивалась середньоважка форма БЛД ($r_s = 0,35$; $p < 0,05$).

Отже, нами було встановлено наявність достовірної позитивної кореляції між сироватковим рівнем ІЛ-6 на 14 добу життя і захворюваністю на БЛД. Кореляційного зв'язку між формуванням легкої форми БЛД і рівнем ІЛ-6 в

перші 2 тижні життя не було, як і в дослідженні Vento та співавт., де легка форма БЛД асоціювалась тільки з вищими концентраціями фіброгенних (ангіогенних) цитокінів, а рівень прозапальних цитокінів не підвищувався, що може бути пов'язаним з різним балансом двох патогенетичних механізмів під час різних фаз однієї хвороби [114]. Це могло вплинути на відсутність статистично достовірної відмінності між групами за частотою легкої форми БЛД.

Порівняно з дітьми, які вижили без хронічного ураження легень, у немовлят з БЛД виявлялись вищі сироваткові концентрації ІЛ-6 на 1-3 і 14 доби життя ($p < 0,05$). Так, вміст ІЛ-6 у сироватці крові ≥ 100 пг/мл на 1-3 добу життя і ≥ 35 пг/мл на 14 добу життя мала достовірно більша кількість дітей, в яких в подальшому розвинулась БЛД за клінічним або фізіологічним визначенням ($p < 0,05$). У групі дітей з БЛД за клінічним визначенням рівень ІЛ-6 ≥ 100 пг/мл на 1-3 добу життя визначався в 11 дітей (64,71 %) проти 10 дітей (33,33 %), в яких не було встановлено діагнозу БЛД ($p < 0,05$). Рівень ІЛ-6 ≥ 35 пг/мл на 14 добу життя мали 10 дітей (58,82 %) проти 6 дітей (25 %) відповідно ($p < 0,05$). У групі дітей з БЛД за фізіологічним визначенням рівень ІЛ-6 ≥ 100 пг/мл на 1-3 добу життя визначався у 6 дітей (100 %) проти 15 дітей (36,59 %), в яких не було встановлено такого діагнозу ($p < 0,01$). Сироваткову концентрацію ІЛ-6 ≥ 35 пг/мл на 14 добу життя мали 6 дітей (100 %) проти 10 дітей (28,57 %) відповідно ($p < 0,01$).

Негативна прогностична цінність показника ІЛ-6 < 100 пг/мл на 1-3 добу життя і < 35 пг/мл на 14 добу життя щодо розвитку БЛД за фізіологічним визначенням становила 100 %, а за клінічним визначенням – 76,92 % (95 % довірчий інтервал (ДІ): 62,54- 86,94 %) для ІЛ-6 < 100 пг/мл на 1-3 добу життя і 72 % (95 % ДІ: 58,2-82,6 %) для ІЛ-6 < 35 пг/мл на 14 добу життя. Позитивна прогностична цінність показника ІЛ-6 ≥ 35 пг/мл на 14 добу життя щодо розвитку БЛД за клінічним визначенням становила 62,5 % (95 % ДІ: 42,85-78,75 %).

Після включення цих показників у логістичну регресійну модель було

встановлено, що рівень ІЛ-6 ≥ 100 пг/мл на 1-3 добу життя незалежно збільшує ймовірність формування БЛД, діагностованої за клінічним визначенням (коефіцієнт співвідношення шансів (КСШ) – 15,29; 95 % ДІ: 0,73-318,99), як і зростання ІО на 1-3 добу життя (КСШ – 1,74; 95 % ДІ: 0,99-3,08). Збільшення гестаційного віку зменшувало відповідний ризик (КСШ – 0,33; 95 % ДІ: 0,12-0,92). Незважаючи на те, що деякі параметри характеризувались граничною вірогідністю, сама модель була високо достовірною ($\chi^2 = 23,1$; $p < 0,0001$).

Рівень ІЛ-6 на 14 добу життя згідно з даними логістичного регресійного аналізу не мав впливу на розвиток БЛД за клінічним визначенням. На рівень захворюваності на БЛД за фізіологічним визначенням достовірно впливав вищий ІО на 5 добу життя (КСШ – 2,12; 95 % ДІ: 1,06-4,25), але розрахувати модель з урахуванням інших потенційних чинників ризику було неможливо через невелику кількість випадків БЛД за фізіологічним визначенням.

Отже, отримані дані доводять роль запальних процесів в перші дні життя у формуванні БЛД не тільки в недоношених новонароджених, яких тривало лікували за допомогою ШВЛ, а і в тих дітей, які були переведені на НДП протягом перших 3 днів життя.

У нашому дослідженні рівні ІЛ-6 та ІЛ-8, визначені в сироватці крові в перші 3 дні життя, були істотно підвищеними в усіх групах та статистично вірогідно не відрізнялись залежно від методу дихальної підтримки. Підвищення вмісту ІЛ-6 в крові пуповини ≥ 11 пг/мл разом з гістологічними змінами судин пуповини визначається як «синдром фетальної запальної відповіді» [233]. Розвиток цього синдрому підвищує ризик виникнення ускладнень у недоношених новонароджених. Поєднання підвищеного рівня ІЛ-6 > 11 пг/мл з малим гестаційним віком збільшує ризик важкої неонатальної захворюваності та смерті [234]. У всіх трьох групах сироваткові рівні ІЛ-6 в перші 3 доби життя значно перевищували це значення. Це могло бути пов'язаним як з інфекційним процесом, так і із застосуванням ШВЛ.

У групі ШВЛ частіше виявлялись клініко-лабораторні ознаки сепсису на 14 добу життя (у 6 дітей (31,85 %) у групі НВ, 4 дітей (22,22 %) у групі СРАР і 7

(70 %) у групі ШВЛ; $p < 0,05$), однак, в перші 3 дні життя відмінностей за цим показником між групами не було виявлено (клініко-лабораторні ознаки сепсису були у шести дітей (31,85 %) з підгрупи НВ, у семи дітей (38,89 %) з підгрупи СРАР та у шести дітей (60 %) із групи ШВЛ; $p > 0,05$). Водночас, сироваткові концентрації ІЛ-6 й ІЛ-8 в перші 3 дні і на 14 добу життя в усіх групах статистично вірогідно не відрізнялись.

На 14 добу життя вміст ІЛ-6 й ІЛ-8 у сироватці крові зменшився в усіх групах, хоча в новонароджених, які перебували на ШВЛ і СРАР, все ще залишався підвищеним. Лише у підгрупі НВ рівень ІЛ-6 статистично достовірно знизився до середнього рівня (медіана) 9,27 пг/мл. Враховуючи те, що саме підвищений рівень ІЛ-6 в перші 3 дні та на 14 добу життя корелює із сумарним ризиком БЛД або смерті, НВ можна вважати безпечнішим видом неінвазивної дихальної підтримки значно недоношених новонароджених, ніж СРАР [224]. Відсутність клінічних відмінностей між групами НВ і СРАР можна пояснити тим, що формування БЛД є багатофакторним процесом [235, 236], а виникнення «нової» БЛД більше пов'язано з підвищеним рівнем фіброгенних, а не типово прозапальних цитокінів [114].

Результати проспективного когортного дослідження не виявили істотних відмінностей за важкістю перебігу РДС у значно недоношених немовлят залежно від виду ДП, яку надавали після народження [228]. На кінцеві результати лікування цих дітей істотно не впливала і початкова важкість їхнього загального стану. Так діти, які потребували ШВЛ від народження, мали нижчу оцінку стану за шкалою Апгар на 1 хв – 4 [1-6] бали проти 6 [2-7] балів в основній групі ($p < 0,01$). Але протягом першої доби госпіталізації важчим був стан у дітей з основної групи, які отримували НДП або кисень (оцінка важкості стану за шкалою SNAPPE-II в основній групі склала 18 [0-41] балів проти 23 [5-75] балів в групі порівняння; $p < 0,01$). Потреба інтубації і ШВЛ могла бути зумовлена важчим станом немовлят після народження, проте застосування ШВЛ в динаміці стабілізувало стан цих дітей. Тоді як стан новонароджених, які отримували додатковий кисень або перебували на СРАР, погіршився і вони

пізніше потребували інтубації і ШВЛ. В обох групах переважали легкі стадії РДС, однак, відповідно до критеріїв включення у дослідження всі діти в комплексі лікувальних заходів потребували ШВЛ. РДС 3-4 стадії було діагностовано у 17 (41,46 %) дітей, стан яких після народження стабілізували без ендотрахеальної ШВЛ, й у 17 (33,33%) немовлят у групі порівняння ($p>0,05$). У більшості новонароджених РДС розвивався на фоні пневмонії (32 (78,05 %) випадки серед дітей, які отримували початкову неінвазивну ДП, і 44 (86,27 %) випадки у групі порівняння; $p>0,05$). Інфекційні чинники в анамнезі частіше визначались у матерів дітей із групи порівняння, однак, це не впливало на частоту раннього неонатального сепсису (10 (24,39 %) випадків серед дітей, стан яких після народження стабілізували без ШВЛ, і 12 (23,53 %) випадків у групі порівняння; $p>0,05$) і пневмонії. Тривалість початкової ШВЛ і загальна тривалість ШВЛ були меншими у новонароджених, які отримували початкову неінвазивну ДП (відповідно 9 [1-50] год проти 19 [5-64] год; $p<0,01$ і 11 [1-152] год проти 25 [5-271] год; $p<0,05$).

Логістичний регресійний аналіз з урахуванням даних всіх дітей, залучених у дослідження ($n=92$), засвідчив, що більша загальна тривалість ШВЛ підвищувала ризик формування БЛД за фізіологічним визначенням (КСШ – 1,02; 95 % ДІ: 1,00-1,04; $p=0,037$). Переваги раннього застосування СРАР щодо зменшення тривалості ШВЛ підтверджено в дослідженнях інших авторів [17,51]. Тривалість загального періоду НДП не відрізнялась між групами (117 [19-645] год у дітей, стан яких після народження стабілізували без ШВЛ, проти 109 [10-576] год у групі порівняння; $p>0,05$). Водночас, згідно з нашими даними триваліша НДП асоціювалась із зростанням ризику БЛД за клінічним та фізіологічним визначеннями (КСШ – 1,01; 95 % ДІ: 1,01-1,02; $p<0,0001$ та КСШ – 1,01; 95 % ДІ: 1,00-1,02; $p=0,01$ відповідно). У немовлят, які отримували початкову неінвазивну ДП, спостерігалась тенденція до зростання БЛД за клінічним визначенням, але відмінність не була статистично вірогідною (відповідно 14 випадків (34,15 %) проти 9 випадків (17,65 %); $p>0,05$). Натомість, частота БЛД за фізіологічним визначенням була майже однаковою у

групах (відповідно 2 випадки (4,88 %) серед немовлят, які отримували початкову неінвазивну ДП, проти 2 випадків (3,92 %) у групі порівняння; $p > 0,05$). У групі початкової неінвазивної ДП відмічалось достовірно більше випадків повторної інтубації трахеї після 72 год життя (7 дітей (17 %) в основній групі потребували більше 1 повторної інтубації трахеї проти 1 дитини (1,96 %) у групі порівняння; $p < 0,05$). Патологічні процеси у легенях, які зумовлювали потребу повторних інтубації і ШВЛ, могли сприяти формуванню БЛД за клінічним визначенням у цій групі дітей. Зокрема, у них спостерігалась тенденція до зростання кисневої залежності у віці 28 діб, тоді як вже у СВ 36 тиж частота кисневої залежності у групах була майже однаковою. Випадків важкої форми БЛД не було в жодній із груп. Сумарна частота БЛД (за клінічним визначенням) або смерті (18 випадків (43,9 %) за умови використання неінвазивної початкової ДП проти 14 випадків (27,45 %) у групі порівняння; $p > 0,05$) і сумарна частота БЛД (за фізіологічним визначенням) або смерті (7 випадків (13,73 %) у групі початкової ШВЛ проти 6 випадків (14,63 %) у групі порівняння; $p > 0,05$) статистично вірогідно не відрізнялась між групами.

Наявність випадків невдалої екстубації і відповідно додаткових епізодів ШВЛ у дітей, залучених у це дослідження, підвищувало сумарний ризик БЛД (за клінічним та фізіологічним визначенням) або смерті (КСШ – 21,85; 95 % ДІ: 5,65-84,53; $p < 0,0001$ та КСШ – 15,78; 95 % ДІ: 3,33-74,65; $p = 0,001$ відповідно), що могло бути пов'язаним зі значнішим ураженням легень у цих дітей в наслідок різних причин. Водночас, цей показник впливав окремо тільки на частоту БЛД за клінічним визначенням (КСШ – 5,21; 95 % ДІ: 1,44-18,8; $p < 0,05$), тоді як загальна тривалість ШВЛ підвищувала ризик кисневої залежності у СВ 36 тиж (фізіологічне визначення, яке відокремлює важчі форми БЛД), а НДП – хронічного ураження легень за клінічним та фізіологічним визначеннями. Отже, діти, в яких формувалась БЛД, потребували тривалішої НДП вже в неонатальному періоді. Залежність формування БЛД від загальної тривалості ШВЛ, а не від кількості повторних інтубацій підтверджено у дослідженні Jensen та співавт. [194].

Також, важчий загальний стан новонароджених протягом першої доби госпіталізації підвищував сумарний ризик БЛД (за фізіологічним визначенням) або смерті (КСШ – 1,08; 95 % ДІ: 1,01-1,14; $p = 0,017$), що свідчить про важливість своєчасної стабілізації стану дитини відразу після народження та надання їй ефективної дихальної підтримки.

В обох групах померла однакова кількість дітей (5 (9,8 %) у групі початкової ШВЛ і 4 (9,76 %) дітей в групі порівняння; $p > 0,05$).

За частотою інших ускладнень РДС не було виявлено статистично вірогідних відмінностей між групами. Дітям, які отримували початкову неінвазивну ДП, частіше вводили сурфактант (відповідно 39 (95,12 %) проти 41 (80,39 %) випадку; $p < 0,05$), але пізніше, ніж немовлятам у групі початкової ШВЛ (відповідно вік на момент введення першої дози сурфактанту становив 5,5 [2-17] год проти 4,5 [0,2-16] год; $p < 0,05$). У період залучення пацієнтів у дослідження препарати екзогенного сурфактанту не завжди були в наявності, отже, не всі діти у групі початкової ШВЛ мали можливість своєчасно отримати відповідну терапію, незважаючи на наявність показань. Крім того, лікувальне введення сурфактанту в пізнішому віці у дітей на початковій неінвазивній ДП було об'єктивно пов'язаним з тим, що ці новонароджені не були заінтубовані. Раннє лікувальне застосування сурфактанту асоціюється з нижчою частотою БЛД [66,67,237], але у нашому дослідженні логістичний регресійний аналіз не виявив вірогідного і незалежного впливу застосування сурфактанту і віку немовлят на момент введення першої дози на ризик формування БЛД (за клінічним та фізіологічним визначенням), ризик БЛД (за клінічним та фізіологічним визначенням) або смерті, а також на потребу проведення повторної інтубації протягом 72 год після екстубації. У дослідженні А.В. Те Рас та співавт. недоношені новонароджені, які не були заінтубовані одразу після народження і потребували в подальшому інтубації і ШВЛ, мали нижчу частоту БЛД, ніж діти, які були заінтубовані одразу після народження. Водночас, у цьому дослідженні, як і в нашому, не було виявлено відмінностей за частотою інших ускладнень залежно від виду ДП [238].

Раннє застосування СРАР може супроводжуватись вищою частотою пневмотораксів [17]. Проте, початковий тиск СРАР у дослідженні, яке виявило таку тенденцію, становив 8 см H₂O; крім того, як показання для введення сурфактанту використовувалась висока концентрація кисню. Було встановлено також, що у дітей, в яких початкова НДП виявлялась неефективною, порівняно з немовлятами, які були одразу заінтубовані після народження, частіше розвивався некротизуючий ентероколіт [239], однак, ці дані не підтвердили інші автори [238].

Неефективність початкових заходів, спрямованих на стабілізацію респіраторного статусу новонароджених у нашому дослідженні, могла бути пов'язана з тим, що майже половина – 18 дітей (43,9 %) – одразу після народження отримували вільний потік кисню, а не СРАР. Четверо з цих дітей в подальшому в пологовому будинку були переведені на СРАР. Враховуючи умови і специфіку лікувального процесу в лікарнях I і II рівня, методика СРАР не завжди своєчасно застосовується для дітей з масою тіла при народженні < 1500 г.

Таким чином, відповідно до отриманих результатів перебіг РДС у наших пацієнтів не залежав від особливостей початкової дихальної підтримки, проте, у групі дітей, які не були заінтубовані відразу після народження і в подальшому потребували ШВЛ та введення екзогенного сурфактанту, відмічалась тенденція до зростання частоти БЛД. Водночас, уникнення інтубації і ШВЛ відразу після народження не супроводжувалось достовірно гіршими кінцевими результатами лікування. Тому важливим є своєчасне визначення потреби застосування сурфактанту й інтенсифікації ДП. Хоча логістичний регресійний аналіз не виявив впливу віку новонароджених на момент введення першої дози сурфактанту на частоту БЛД, це втручання може сприяти уникненню ШВЛ, що має важливе практичне значення [66]. З іншого боку, початкова НДП може бути недостатньо ефективною щодо зменшення ризику БЛД у дітей, які в подальшому таки потребують ШВЛ. Водночас, наші дані свідчать, що застосування НДП після народження може зменшувати тривалість застосування інвазивної ШВЛ і пов'язані з цим ризику і видатки [228].

Ми додатково оцінили основні чинники ризику, пов'язані з потребою повторно застосовувати інвазивну дихальну підтримку у значно недоношених дітей. Встановлено, що за наявності артеріальної гіпотензії (КСШ – 24,05; 95 % ДІ: 1,99-290,48; $p < 0,05$) або метаболічного ацидозу (КСШ – 4,62; 95 % ДІ: 1,41-15,16; $p < 0,05$) протягом перших 3 діб життя у значно недоношених дітей з важким РДС (КСШ – 3,82; 95 % ДІ: 1,21-12,02; $p < 0,05$), які лікувались за допомогою ШВЛ, достовірно зростає ризик невдалої екстубації, що погіршує результати лікування [229].

Рівень смертності наших пацієнтів з невдалою екстубацією був вищим, ніж у групі порівняння (відповідно 8 (29,63 %) проти 1 (1,54 %) дитини; $p < 0,01$), хоча сформовані групи не відрізнялись за важкістю загального стану на момент залучення у дослідження (оцінка за шкалою SNAPPE-II становила 23 [5-75] бали у групі невдалої екстубації проти 23 [0-53] балів у групі порівняння; $p > 0,05$). Провідною причиною смерті у дітей, які потребували повторної інтубації, виявилось важке ураження ЦНС. Так, у пацієнтів із групи невдалої екстубації частіше діагностували будь-які ВШК (відповідно 16 (59,26 %) випадків проти 24 (36,92 %) випадків у групі порівняння; $p < 0,05$) і крововиливи 3-4 ступеня (відповідно 6 (22,22 %) випадків проти 2 (3,08 %); $p < 0,01$). 75 % випадків ВШК в основній групі було діагностовано після повторної інтубації. Враховуючи, те що ми достовірно не знали точний момент виникнення цього ускладнення, це означає, що важкі ВШК можуть бути важливим чинником, що визначає потребу повторної інтубації. Водночас, логістичний аналіз не підтвердив незалежний та достовірний вплив цієї змінної на ризик невдалої екстубації. Інші автори виявляли вірогідний зв'язок між невдалою екстубацією і наявністю ВШК важкого ступеня і (або) ВАП [193]. У дослідженні Hiremath та співавт. чинниками ризику невдалої екстубації були пневмонія і сепсис, що могло бути пов'язаним з важчим загальним станом цих дітей та довшим періодом ШВЛ [240]. Ми не виявили достовірної асоціації між потребою повторної інтубації і наявністю в новонароджених ВАП (8 (29,63 %) випадків серед немовлят з невдалою екстубацією проти 16 (24,62 %) випадків у групі

порівняння; $p > 0,05$) і захворюваністю на ранній (7 (25,93 %) випадків у групі невдалої екстубації проти 15 (23,08 %) випадків у групі порівняння; $p > 0,05$) і пізній (відповідно 5 (18,52 %) випадків проти 17 (26,15 %) випадків; $p > 0,05$) неонатальний сепсис. Матері дітей із групи невдалої екстубації рідше отримували антенатальну стероїдопрофілактику (відповідно 10 (37,04 %) випадків проти 43 (66,15 %); $p < 0,05$), що супроводжувалось зростанням частоти РДС 3-4 стадії (18 (66,67 %) випадків проти 16 (24,62 %); $p < 0,01$). У подальшому ці новонароджені потребували достовірно вищих параметрів початкової ШВЛ ($FiO_2 > 60\%$ – 8 (29,63 %) дітей з невдалою екстубацією проти 6 (9,23 %) дітей у групі порівняння; $p < 0,05$). Піковий тиск на вдиху (PIP) ≥ 20 см H_2O застосовувався в 11 (40,74 %) дітей, які потребували повторних інтубацій і ШВЛ, й у 13 (20 %) дітей у групі порівняння; $p < 0,05$) і їм частіше вводили екзогенний сурфактант (26 (96,3 %) випадків проти 54 (83,08 %); $p = 0,08$). Отримані нами дані частково відповідали результатам дослідження Deguines та співавт. [192].

Одним з чинників невдалої екстубації є тривалість періоду початкової ШВЛ [241]. У нашому дослідженні цей показник статистично вірогідно не відрізнявся між групами (16 [2,5-64] год у дітей з невдалою екстубацією проти 14 [1-55] год у групі порівняння; $p > 0,05$). У немовлят, які потребували повторних інтубацій і ШВЛ, частіше виникали такі ускладнення, як легенева кровотеча (4 (14,81 %) випадки, у групі порівняння це ускладнення у ранній неонатальний період не виникало; $p < 0,05$), артеріальна гіпотензія (відповідно 7 (25,93 %) випадків проти 1 (1,54 %) випадку; $p < 0,01$) і метаболічний ацидоз (відповідно 17 (62,96 %) випадків проти 19 (29,23 %) випадку; $p < 0,01$). Ці діти у більш ранньому віці потребували корекції анемії шляхом гемотрансфузії (відповідно 6 [1-16] днів проти 12 [1-47] днів; $p = 0,01$). Вплив низького рівня гематокриту і рН крові на потребу проведення повторної інтубації було також підтверджено в інших дослідженнях [192,240].

За нашими даними відносний ризик повторної інтубації у дітей за наявності важкого РДС становив 2,7 (95 % ДІ: 1,64 - 4,47), за умови розвитку

артеріальної гіпотензії – 16,85 (95 % ДІ: 2,18 - 130,47) або метаболічного ацидозу протягом перших трьох діб життя – 2,15 (95 % ДІ: 1,34 - 3,47), а у разі відсутності антенатальної стероїдопрофілактики – 1,86 (95 % ДІ: 1,19 - 2,9).

За підсумками логістичного регресійного аналізу антенатальна стероїдопрофілактика значно зменшувала ризик невдалої екстубації (коефіцієнт співвідношення шансів [КСШ] – 0,2; 95 % довірчий інтервал [ДІ]: 0,063-0,68). Натомість, наявність РДС 3-4 стадії (КСШ – 3,82; 95 % ДІ: 1,21-12,02), так само як і розвиток артеріальної гіпотензії (КСШ – 24,05; 95 % ДІ: 1,99-290,48) або метаболічного ацидозу ($pH < 7,25$; КСШ – 4,62; 95 % ДІ: 1,41-15,16) протягом перших трьох діб життя вірогідно підвищували ризик невдалої екстубації.

Ці дані визначають важливість антенатальної стероїдопрофілактики для покращення результатів виходжування недоношених дітей з дуже малою масою тіла при народженні. Зменшення кількості випадків невдалої екстубації могло бути пов'язаним з комплексною дією стероїдів. Водночас, не було виявлено кореляції між відсутністю антенатальної стероїдопрофілактики і розвитком РДС 3-4 стадії. Це вказує на те, що стероїди можуть знижувати потребу у повторній інтубації шляхом інших механізмів.

Немовлята в обох групах не відрізнялись за гестаційним віком (в новонароджених, які потребували повторних інтубації і ШВЛ, гестаційний вік становив $(28,63 \pm 1,73)$ тиж проти $(28,75 \pm 1,93)$ тиж у групі порівняння; $p > 0,05$). Отже у нашому дослідженні цей показник не впливав на ризик повторної інтубації, на відміну від інших досліджень [190,192,193]. Не було виявлено зв'язку між потребою повторної інтубації і видом неінвазивної дихальної підтримки, яка застосовувалась після екстубації. У мультицентровому рандомізованому дослідженні Kirpalani та співав. [19] також не було відмінностей у частоті інтубацій трахеї між групами СРАР та НВ після залучення дітей у дослідження. Потреба повторної інтубації трахеї під час застосування асинхронної НВ могла бути пов'язаною з відсутністю синхронізації між штучним вдихом і відкриттям голосової щілини, а отже, з непостійними показниками тиску і дихального об'єму під час вдиху. Апарат

ШВЛ, незважаючи на задані параметри вентиляції, не завжди забезпечує створення вищого тиску у дихальних шляхах дитини [6,173].

7.2 Стратегія оптимізації неінвазивної дихальної підтримки (НДП)

Стратегія оптимізації НДП недоношених новонароджених має включати декілька напрямків. Оскільки розрізняють *первинну* (після народження) і *вторинну* (після початкового епізоду ШВЛ) НДП, які застосовують у різних фазах адаптації і (або) патологічного процесу в незрілих легенях, доцільно розглядати необхідні утручання на кожному з цих етапів окремо.

Загалом оптимальне застосування ДП значно недоношених немовлят після народження передбачає уникнення інтубації трахеї і відповідно – ШВЛ, з альтернативним якомога скорішим рутинним використанням НДП. Згідно з отриманими даними, реалізація такого підходу навіть за умови погіршення стану новонароджених і виникнення потреби у переведенні їх на ендотрахеальну ШВЛ протягом першої доби життя не призводить до розвитку важчих стадій РДС та не погіршує результати лікування. Водночас, застосування НДП після народження достовірно скорочує тривалість ШВЛ. Основним викликом в оптимізації первинного етапу допомоги може бути відсутність технічних можливостей забезпечити своєчасну НДП в лікарнях першого рівня. Натомість, в медичних закладах вищого рівня, незважаючи на наявні технічні можливості, такий підхід може не бути реалізованим з перших хвилин життя в пологовому приміщенні. І знову таки, відповідно до наших даних навіть короткочасне призначення не підігрітого вільного потоку кисню без створення позитивного тиску у ДШ значно недоношених дітей невдовзі після народження порівняно із застосуванням СРАР погіршує кінцеві результати лікування цієї популяції немовлят. Неefективність початкових заходів, спрямованих на стабілізацію респіраторного статусу новонароджених у нашому дослідженні, могла бути пов'язана з тим, що майже половина – 18 дітей (43,9 %) – одразу після народження отримували вільний потік кисню, а не СРАР. Окрім того, мета-

аналіз виконаних досліджень свідчить, що застосування НВ в якості методу первинної ДП має переваги порівняно з використанням СРАР, достовірно знижуючи ризик інтубації і ШВЛ [76]. Важливим є також якомога скоріше призначення новонародженим з терміном гестації менше 32 тиж метилксантинів [16].

Отже, критично важливими утручаннями, які забезпечують надання оптимальної початкової допомоги значно недоношеним новонародженим, є госпіталізація (невідкладне переведення або транспортування) вагітних (роділь) з ризиком передчасних пологів або вже в пологах (якщо можливо) при терміні гестації ≤ 32 тиж до медичних закладів III рівня і якомога скоріше застосування НДП, бажано, неінвазивної вентиляції, у поєднанні із внутрішньовенним уведенням метилксантину.

Якщо значно недоношена дитина таки потребувала інтубації трахеї і ШВЛ, екстубація протягом перших трьох діб життя (середній вік екстубації в обох групах у нашому дослідженні становив – 17 [4-64] год) на СРАР або НВ супроводжувалась зниженням потреби повторно застосовувати ШВЛ відповідно на 70 % (на СРАР) і 72,5 % (на НВ) відповідно, а також розвитком БЛД за фізіологічним визначенням тільки у 2,5 %, незалежно від типу вторинної дихальної підтримки. Це вказує на важливе значення ранньої екстубації на результати виходжування значно недоношених новонароджених. Однак, щоб рання екстубація була успішною, потрібно застосовувати стандартний протокол відлучення від ШВЛ, відразу після початку останньої призначати метилксантин (якщо цього не було зроблено скоріше) і не використовувати рутинно седатії. Наше дослідження виконувалось зі стандартним дотриманням усіх цих вимог.

Нещодавній мета-аналіз аналогічних клінічних випробувань засвідчив, що синхронізація НВ під час вторинної ДП може мати переваги над СРАР у зменшенні ризику повторної інтубації і розвитку БЛД [177]. У нашому дослідженні ми застосовували асинхронну вентиляцію, що не дозволило продемонструвати її клінічних переваг порівняно з СРАР. Водночас, лікування

за допомогою НВ у наших пацієнтів супроводжувалось достовірним зниженням рівня ІЛ-6 на 14 добу життя. Враховуючи наявність кореляції між рівнем ІЛ-6 на 14 добу життя і сумарною частотою БЛД або смерті ($r_s=0,33$; $p<0,05$), НВ можна вважати безпечнішим видом неінвазивної дихальної підтримки значно недоношених новонароджених, ніж СРАР. Відносний ризик (ВР) формування БЛД або смерті при рівні ІЛ-6 на 14 добу життя ≥ 35 пг/мл становить 2,35; 95 % довірчий інтервал (ДІ) – 1,06-5,23; $p < 0,05$).

Щоби успішно перевести дитину на неінвазивну ДП після початкового періоду ШВЛ, важливо враховувати встановлені чинники ризику невдалої екстубації. Відповідно до отриманих нами даних запобігання розвитку важких стадій РДС (ВР повторної інтубації становить 2,7; 95 % ДІ – 1,64-4,47; $p < 0,05$), ефективне лікування та профілактика станів, які призводять до розвитку артеріальної гіпотензії (ВР – 16,85; 95 % ДІ – 2,18-130,47; $p < 0,05$) або метаболічного ацидозу (ВР – 2,15; 95 % ДІ – 1,34-3,47; $p < 0,05$), а також антенатальне призначення стероїдів (відповідний ВР за умови відсутності стероїдопрофілактики – 1,86; 95 % ДІ – 1,19 - 2,9; $p < 0,05$) мають значення у дієвій профілактиці повторної інтубації.

Щоби досягнути максимальної ефективності НДП важливо використовувати стандартні протоколи і правильно застосовувати належне обладнання [144]. Як і в нашому дослідженні, більшість позитивних ефектів неінвазивної вентиляції в новонароджених отримано з використанням стандартних апаратів ШВЛ, а не пристроїв, що забезпечують дворівневе СРАР [16]. Згідно з даними літератури у якості назального пристрою мають перевагу короткі біназальні канюлі, які продемонстрували більшу ефективність порівняно з назальною трубкою [134,135]. Водночас, застосування будь-якого назального пристрою вважається прийнятним і супроводжується витоком повітря з рота і носа [136]. Не встановлено відмінностей за частотою виникнення травми під час застосування назальної маски або канюль, але локалізація ураження може бути різною [137].

Ми не порівнювали ефективність різних параметрів НДП. Але

оптимальним під час застосування СРАР традиційно вважається рівень тиску 5-7 см H_2O [132]. Забезпечуючи НВ, ми використовували параметри з доведеними ефективністю і безпекою, зокрема, позитивний тиск наприкінці видиху – 5-6 см H_2O , максимальний тиск на вдиху – на 2-4 см H_2O > тиску на стандартній ШВЛ, частота вентиляції (ЧВ) – 15-25/хв, додатковий кисень за потребою (SpO_2 – 90-95%). Водночас, враховуючи використання назального пристрою і наявність самостійного дихання у дитини, під час НВ не завжди встановлений на апараті бажаний тиск реально створюється у ДШ дитини, особливо, якщо потрібно застосувати $PIP > 20$ см H_2O [173]. Це також важливо враховувати, застосовуючи цей метод НДП.

Перспективним методом НДП, який потребує подальшого вивчення, є високочастотна НВ (ВНВ). У першому в Україні дослідженні ефективності цього типу вентиляції як методу вторинної ДП нами не було встановлено його очевидних клінічних переваг порівняно зі стандартною НВ, що могло бути зумовлено невеликою кількістю залучених пацієнтів. Це було пов'язаним з короткотривалою можливістю застосовувати апарат для забезпечення ВНВ на базі відділення, в якому виконувалось дослідження.

Отже, критично важливими утручаннями, які забезпечують надання оптимальної вторинної НДП значно недоношеним новонародженим, є профілактичне призначення стероїдів матерям значно недоношених немовлят, використання стандартних протоколів відлучення від ШВЛ і застосування НДП [242], призначення метилксантину відразу після початку ШВЛ, ефективне лікування захворювань і ускладнень, які можуть призвести до розвитку артеріальної гіпотензії або метаболічного ацидозу, що є чинниками ризику повторної інтубації.

Результати власних досліджень розділу 7 додатково відображено в інформаційному листі [242].

ВИСНОВКИ

1. Неінвазійна дихальна підтримка (НДП) є важливою складовою сучасної стратегії медичної допомоги передчасно народженим дітям з респіраторним дистрес-синдромом (РДС). Частота цього захворювання становить близько 60 % у новонароджених з терміном гестації менше 28 тиж і перевищує 30 % у дітей, які народились при терміні гестації менше 32 тиж. За нашими даними застосування НДП дозволяє уникнути повторних інтубацій та ендотрахеальної штучної вентиляції легень (ШВЛ) у 72,5 % (95 % довірчий інтервал (ДІ): 57,2 - 83,9 %) глибоконедоношених немовлят, зменшуючи ймовірність формування бронхолегеневої дисплазії (БЛД) до 25 % (95 % ДІ: 14,2 - 40,2 %). Тому підвищення ефективності дихальної підтримки глибоконедоношених новонароджених з дихальними розладами шляхом оптимізації клінічного застосування її неінвазійних методів на підставі вивчення окремих механізмів їх захисної дії на незрілі легені є актуальним завданням сучасної педіатрії і неонатології.

2. У більшості дітей, залучених у дослідження (63 %; 95 % ДІ: 52,8 - 72,2 %), які були заінтубовані та переведені на ШВЛ протягом першої доби життя, спостерігався легкий перебіг РДС (1-2 стадія). Важкість РДС не залежала від потреби інтубації трахеї і ШВЛ в перші хвилини життя. Застосування НДП відразу після народження у глибоконедоношених дітей, які в подальшому, в перші 3 дні життя, потребують ШВЛ, запобігає розвитку важких стадій РДС та скорочує тривалість використання ШВЛ, не впливаючи, однак, на загальну тривалість НДП і не зменшуючи частоти БЛД та смертності.

3. Застосування асинхронної неінвазійної вентиляції (НВ) після первинної екстубації глибоконедоношених новонароджених в перші 3 дні життя не має очевидних клінічних переваг порівняно зі створенням постійного позитивного тиску у дихальних шляхах (CPAP), супроводжуючись подібними частотою повторних інтубацій (27,5 % у групі НВ проти 30 % у групі CPAP; $p > 0,05$) і

БЛД (частота БЛД за фізіологічним визначенням в обох групах становила 2,5 %). Низькі частота невдалої екстубації і рівні захворюваності на БЛД немовлят з дуже малою масою тіла при народженні підтверджують переваги ранньої екстубації цієї категорії новонароджених дітей.

4. Не встановлено очевидних клінічних переваг застосування високочастотної неінвазивної вентиляції (ВНВ) після первинної екстубації глибоконедоношених новонароджених в перші 3 дні життя порівняно з екстубацією на стандартну НВ за частотою повторних інтубацій (41,67 % в обох групах) і захворюваністю на БЛД (відповідно 16,67 % у групі ВНВ проти 8,33 % у групі НВ; $p > 0,05$). Необхідні подальші дослідження оптимальних варіантів застосування ВНВ як нового методу дихальної підтримки новонароджених.

5. Порівняно із СРАР застосування НВ після екстубації трахеї супроводжувалось статистично достовірним зниженням рівня інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) у крові недоношених новонароджених (середній показник на 14 добу життя – 9,27 [0,36-190,18] пг/мл). Враховуючи те, що саме підвищений рівень ІЛ-6 на 14 добу життя корелює із сумарною частотою БЛД або смерті ($r_s = 0,33$; $p < 0,05$), НВ можна вважати безпечнішим видом НДП глибоконедоношених новонароджених, ніж СРАР. Сироваткові концентрації ІЛ-8 в перші 2 тижні життя не відрізнялись залежно від виду НДП, не були пов'язані з наступним формуванням БЛД і не корелювали з тривалістю дихальної підтримки або смертністю.

6. Ризик повторної інтубації у нашій популяції глибоконедоношених новонароджених достовірно і незалежно визначали наявність важкого РДС (коефіцієнт співвідношення шансів (КСШ) – 3,82; 95 % ДІ: 1,21-12,02), а також виникнення артеріальної гіпотензії (КСШ – 24,05; 95 % ДІ: 1,99-290,48) або метаболічного ацидозу (КСШ – 4,62; 95 % ДІ: 1,41-15,16) протягом перших трьох діб життя. Антенатальна стероїдопрофілактика значно зменшувала цей ризик (КСШ – 0,2; 95 %; ДІ: 0,063-0,68). Метод НДП після первинної екстубації не впливав на ризик повторної інтубації у цій групі немовлят.

7. Враховуючи високу ймовірність потреби будь-якої глибоконедоношеної новонародженої дитини у вторинній НДП, основою її ефективної стратегії мають бути антенатальна стероїдопрофілактика, використання стандартних протоколів відлучення від ШВЛ і застосування НДП, призначення метилксантину відразу після початку ШВЛ, а також запобігання невдалій екстубації.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У глибоконедоношених новонароджених з дихальними розладами доцільно застосовувати неінвазивну ДП відразу після народження, що достовірно зменшує тривалість використання ШВЛ.

2. Після первинної екстубації немовлят з терміном гестації < 32 тиж доцільно переводити на неінвазивну вентиляцію, використання якої зменшує прозапальні реакції у незрілих легенях і є оптимальним методом вторинної дихальної підтримки. Застосовуючи НВ як метод вторинної ДП після екстубації в перші три доби життя дитини відповідно до розробленого протоколу, можна уникнути повторних інтубацій та ендотрахеальної ШВЛ у 72,5 % немовлят, зменшуючи ймовірність формування БЛД (за клінічним визначенням) у глибоконедоношених новонароджених з масою тіла ≤ 1500 г, які потребували ШВЛ в перші 3 дні життя, до 25 %. Водночас, наші дані вказують на те, що СРАР є також прийнятним методом первинної і вторинної НДП глибоконедоношених новонароджених.

3. До групи ризику щодо невдалої екстубації слід відносити глибоконедоношених новонароджених з дуже малою масою тіла, які мають важкий РДС 3-4 стадії, артеріальну гіпотензію або метаболічний ацидоз ($\text{pH} < 7,25$) в перші 3 доби життя, матері яких антенатально не отримували стероїди. Профілактику повторного застосування ШВЛ у таких дітей слід здійснювати з урахуванням встановлених вірогідних чинників ризику невдалої екстубації. Відповідні заходи потрібно спрямовувати на запобігання розвитку важких стадій та ефективне лікування РДС, зокрема, на антенатальну стероїдопрофілактику, застосування методів НДП відразу після народження, своєчасне введення екзогенного сурфактанту за наявності показань, а також запобігання таким ускладненням, як артеріальна гіпотензія і метаболічний ацидоз, шляхом ефективного лікування їх причин.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Does sustained lung inflation at resuscitation reduce lung injury in the preterm infant? / A. E. Harling, M. V. Beresford, G. S. Vince et al. // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2005. V. 90. P. 406–410.
2. Bancalari E., Claure N. Non-invasive ventilation of the preterm infant // *Early Human Development.* 2008. V. 84. P. 815–819.
3. Ramanathan R. Nasal respiratory support through the nares: its time has come // *J. Perinatol.* 2010. V. 30. P. 67–72.
4. Коржинський Ю. С., Слівінська – Курчак Х. Б. Стан здоров'я дітей раннього віку, які в неонатальному періоді перебували на пролонгованій штучній вентиляції легень // *Клінічна та експериментальна патологія.* 2013. Т. XII, № 2. С. 96–99.
5. Attar M. A., Donn S. M. Mechanisms of ventilator-induced lung injury in premature infants // *Semin. Neonatol.* 2002. V. 7. P. 353–360.
6. Cummings J. J., Polin R. A. Noninvasive Respiratory Support // *Pediatrics.* 2016. V. 137. P. 1–11.
7. Kugelman A. International perspectives: nasal ventilation in preterm infants: An Israel perspective // *Neo Reviews.* 2009. V.10. P. 157–165.
8. A review on noninvasive ventilation: The Cochrane Systematic Reviews 2006 // *J. Perinatol.* 2007. V. 27. P. 21–25.
9. Ramanathan R. Early surfactant therapy and noninvasive ventilation // *J. Perinatol.* 2007. V. 27. P. 33–37.
10. Synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation and neonatal outcomes: a retrospective study / V. Bhandari, N. N. Finer, R. A. Ehrenkranz et al. // *Pediatrics.* 2009. V. 124. P. 517–526.
11. Моніторинг стану здоров'я матері та дитини протягом 2016 року щокварталу: аналітично-статистичний довідник протягом 2016 року

щокварталу / за ред. В. М. Заболотько. Київ, 2017. 57 с.

12. Jeenakeri R., Drayton M. Management of respiratory distress syndrome // *Paediatrics and Child Health*. 2009. V. 19, № 4. P. 158–164.

13. Lung injury in neonates: causes, strategies for prevention and long-term consequences / R. H. Clurk, D. R. Gerstmann, A. M. Jobe et al. // *Pediatrics*. 2001. V. 139. P. 478–486.

14. Wright C. J., Kirpalani H. Targeting inflammation to prevent bronchopulmonary dysplasia: can new insights be translated into therapies? // *Pediatrics*. 2011. V. 128. P. 111–126.

15. Slutsky A. S., Ranieri V. M. Ventilator-induced lung injury // *N. Engl. J. Med*. 2013. V. 369. P. 2126–2136.

16. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2016 Update / D. G. Sweet, V.C. Carnielli, G. Greisen et al. // *Neonatology*. 2017. V. 111. P. 107–125.

17. 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. V. 358. P. 700–708.

18. Plasma cytokine levels fall in preterm newborn infants on nasal CPAP with early respiratory distress / C. G. Carvalho, R.de C. Silveira, E. C. Neto et al. // *PLoS One*. 2015. V. 10, № 3. P. e0120486. DOI: 10.1371/journal.pone.0120486 (дата звернення: 04.03.2016).

19. A trial comparing noninvasive ventilation strategies in preterm infants / H. Kirpalani, D. Millar, B. Lemyre et al. // *N. Engl. J. Med*. 2013. V. 369. P. 611–620.

20. Meneses J., Bhandari V., Alves J. G. Nasal intermittent positive pressure ventilation vs nasal continuous positive airway pressure for preterm infants with respiratory distress syndrome // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med*. 2012. V. 166. P. 372–376.

21. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation / B. Lemyre,

- P.G. Devis, A. G. De Paoli, H. Kirpalani // *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2014. Issue 9: CD003212. DOI: 10.1002/14651858.CD003212.pub2 (дата звернення: 04.05.2015).
22. Mukerji A., Dunn M. High-frequency ventilation as a mode of noninvasive respiratory support // *Clin. Perinatol*. 2016. V. 43. P. 725–740.
23. Kim So Young Neonatal respiratory distress: recent progress in understanding pathogenesis and treatment outcomes // *Korean J. Pediatr*. 2010. V. 53. P. 1–6.
24. Does sustained lung inflation at resuscitation reduce lung injury in the preterm infant? / A. E. Harling, M. V. Beresford, G. S. Vince et al. // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed*. 2005. V. 90. P. 406–410.
25. Шунько Є. Є., Кончаковська Т. В. Респіраторний дистрес-синдром новонароджених: проблеми та перспективи профілактики і лікування з позиції доказової медицини // *Мистецтво лікування*. 2005. №2. С. 50–53.
26. Шунько Е. Е., Яблонь О. С. Дети с очень малой массой тела: современные проблемы организации медицинской помощи, интенсивной терапии и выхаживания // *Жіночий лікар*. 2007. № 4. С. 13–18.
27. Pickerd N., Kotecha S. Pathophysiology of respiratory distress syndrome // *Paediatrics and Child Health*. 2009. V. 19, № 4. P. 153–157.
28. Fujii A. M. Controversies in the management of respiratory distress syndrome in premature neonates // *J. Pulmon. Resp. Med*. 2013. S13. P. e001. DOI:10.4172/2161-105X.S13-e001 (дата звернення: 06.07.2014).
29. Warren J. B., Anderson J. M. Core concepts: respiratory distress syndrome // *NeoReviews*. 2009. V. 10. P. 351–361.
30. Jobe A. H. Why surfactant works for respiratory distress syndrome // *NeoReviews*. 2006. V. 7. P. 95–106.
31. Aftab S., Gerdes J. Delivery room management of RDS // *J. Pulmon. Resp. Med*. 2013. S. 13. P. 003. DOI:10.4172/2161-105X.S13-003 (дата звернення: 06.11.2013).
32. Jobe A. H., Kallapur S. G. Chorioamnionitis, surfactant, and lung disease in very

low birth weight infants // *J. Pediatr.* 2010. V. 156. P. 3–4.

33. Speer C. P. Neonatal respiratory distress syndrome: an inflammatory disease? // *Neonatology.* 2011. V. 99. P. 316–319.

34. Speer C. P. Chorioamnionitis, postnatal factors and proinflammatory response in the pathogenetic sequence of bronchopulmonary dysplasia // *Neonatology.* 2009. V. 95. P. 353–361.

35. Romero R., Garite T. J. Twenty percent of very preterm neonates (23–32 weeks of gestation) are born with bacteremia caused by genital mycoplasmas // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008. V. 198. P. 1–3.

36. Apoptosis and proliferation in lungs of stillborn fetuses and ventilated preterm infants with distress syndrome respiratory / M. May, P. Ströbel, T. Preissshofen et al. // *Eur. Respir. J.* 2004. V. 23. P. 113–121.

37. Pharmacokinetics and clinical predictors of surfactant redosing in respiratory distress syndrome / P. E. Cogo, M. Facco, M. Simonato et al. // *Intensive Care Med.* 2011. V. 37. P. 510–517.

38. Been J. V., Rours I. G. I. J., Kornelisse R. F. Histologic chorioamnionitis, fetal involvement, and antenatal steroids: effects on neonatal outcome in preterm infants // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009. V. 201. P. 587.

39. Jobe A. H. What is RDS in 2012? // *Early Human Development.* 2012. V. 88. P. 42–44.

40. Antecedents of chronic lung disease following three patterns of early respiratory disease in three patterns of early respiratory disease in preterm infants / M. Laughon, C. Bose, E. N. Allred et al. // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2011. V. 96. P. 114–120.

41. Ballard P. L. Scientific rationale for the use of antenatal glucocorticoids to promote fetal development // *NeoReviews.* 2000. V. 1. P. 83–90.

42. Bancalari E. H., Jobe A. H. The respiratory course of extremely preterm infants: a dilemma for diagnosis and terminology // *J. Pediatr.* 2012. V. 161. P. 585–588.

43. Grappone L., Messina F. Hyaline membrane disease or respiratory distress

syndrome? A new approach for an old disease // *J. Pediatr. Neonatal. Individual. Med.* 2014. V. 3. P. 1–7.

44. Northway W. H., Rosan R. C., Porter D. Y. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease // *N. Engl. J. Med.* 1967. V. 276. P. 357–368.

45. Charafeddine L., D'Angio C. T., Phelps D. L. Atypical chronic lung disease patterns in neonates // *Pediatrics.* 1999. V. 103. P. 759–765.

46. Patterns of respiratory disease during the first 2 postnatal weeks in extremely premature infants / M. Laughon, E. N. Allred, C. Bose et al. // *Pediatrics.* 2009. V. 123. P. 1124–1131.

47. 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. V. 358. P. 700–708.

48. The outcome of ELBW infants treated with NCPAP and INSURE in a resourcelimited institution / G. F. Kirsten, C. L. Kirsten, P. A. Henning et al. // *Pediatrics.* 2012. V.129. P.952–959.

49. Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks' gestation / H. Verder, P. Albertsen, F. Ebbesen et al. // *Pediatrics.* 1999. V. 103. P. e24.

50. Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates / M. S. Dunn, J. Kaempf, A. de Klerk et al. // *J. Pediatrics.* 2011. V. 128. P. 1069–1076.

51. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants / N. N. Finer, W. A. Carlo, M. C. Walsh et al. // *N. Engl. J. Med.* 2010. V. 362. P. 1970–1979.

52. Randomized trial of early bubble continuous positive airway pressure for very low birth weight infants / J. L. Tapia, S. Tapia, A. Bancalari et al. // *J. Pediatr.* 2012. V. 162. P. 75–80.

53. Hermansen C. L., Lorah K. N. Respiratory distress in the newborn // *Am. Family Physic.* 2007. V. 76. P. 987–994.

54. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk

of preterm birth (Review) / D. Roberts, J. Brown, N. Medley, S. R. Dalziel // Cochrane Database Systematic Reviews. 2017. Issue 3: CD004454. DOI: 10.1002/14651858.CD004454.pub3 (дата звернення: 03.04.2017).

55. Шунько Є. Є. Стратегічні напрямки медичної допомоги новонародженим в Україні // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2014. Т. IV, № 3. С. 11–14.

56. Аряев Н. Л., Котова Н. В. Реалии и перспективы выхаживания детей с экстремально малой массой тела при рождении в мире и в Украине // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2011. Т. I, № 1. С. 101–107.

57. Zivanovic S., Roehr C. C. One step further toward defining the optimal respiratory care package for neonates: interventions to successfully extubate preterm infants // JAMA Pediatrics. 2017. V. 171. P. 120–121.

58. Шляхи розвитку неонатології в Україні у XXI столітті – впровадження світових стандартів надання медичної допомоги глибоконедоношеним дітям та їх подальша медико - соціальна реабілітація / Є. Є. Шунько, О. Т. Лакша, О. О. Белова та ін. // Современная педиатрия. 2010. № 1. С. 10–12.

59. Anderson C., Sweet D. Non-invasive respiratory support in preterm babies. URL: <http://www.cureandcareportal.com/non-invasive-respiratory-support-preterm-babies-2/> (дата звернення: 23.08.2015).

60. Weaning of neonates from mechanical ventilation by use of nasopharyngeal high-frequency oscillatory ventilation: a preliminary study/ C. Czernik, G. Schmalisch, C. Bührer, H. Proquitte //J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2012. V. 25, № 4. P. 374–378.

61. Hillman N., Jobe A. H. Noninvasive strategies for management of respiratory problems in neonates // NeoReviews. 2013. V. 14. P. 227–237.

62. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis / G. M. Schmölzer, M. Kumar, G. Pichler et al. // BMJ. 2013. V. 347. P. f5980. DOI: 10.1136/bmj.f5980 (дата публікації: 17.10.2013).

63. Fischer H. S., Bührer C. Avoiding endotracheal ventilation to prevent

bronchopulmonary dysplasia: a meta- analysis // *Pediatrics*. 2013. V. 132. P. 1351–1360.

64. Variables associated with the early failure of nasal CPAP in very low birth weight infants / A. Ammari, M. S. Suri, V. Milisavljevic et al. // *J. Pediatr*. 2005. V. 147. P. 341–347.

65. Subramaniam P., Ho J. J., Davis P. G. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants // *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2016. Issue 6 : CD001243. DOI: 10.1002/14651858.CD001243.pub3 (дата звернення: 23.12.2016).

66. Nasal CPAP versus mechanical ventilation in 28 to 32-week preterm infants with early surfactant administration / L. A. Perez, D. M. Gonzalez, K. M. Alvarez, L. A. Diaz-Martinez // *Biomedica*. 2014. V. 34. P. 612–623.

67. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome / T. P. Stevens, E. W. Harrington, M. Blennow, R. F. Soll // *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2007. Issue 4 : CD003063. DOI: 10.1002/14651858.CD003063.pub3 (дата звернення: 20.09.2014).

68. Carlo W. A., Polin R. A. Respiratory support in preterm infants at birth // *Pediatrics*. 2014. V. 133. P. 171–174.

69. Incidence and outcome of CPAP failure in preterm infants / P. A. Dargaville, A. Gerber, S. Johansson et al. // *Pediatrics*. 2016. V. 138. P. e20153985.

70. Nasal intermittent positive pressure ventilation for preterm neonates: synchronized or not? / M. Waitz, L. Mense, H. Kirpalani, B. Lemyre // *Clin. Perinatol*. 2016. V. 43. P. 799–816.

71. Kishore S. S., Dutta S., Kumar P. Early nasal intermittent positive pressure ventilation versus continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome // *Acta Paediatr*. 2009. V. 98. P. 1412–1415.

72. A prospective, randomized, controlled study of NIPPV versus nCPAP in preterm and term infants with respiratory distress syndrome / Y. Shi, S. Tang, J. Zhao, J. Shen

// *Pediatr. Pulmonol.* 2014. V. 49. P. 673–678.

73. Nasal intermittent positive pressure ventilation with or without very early surfactant therapy for the primary treatment of respiratory distress syndrome / N. Duman, F. Tüzün, A. H. Sever et al. // *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2016. V. 29. P. 252–257.

74. SNIPPV vs NIPPV: does synchronization matter? / V. Dumpa, K. Katz, V. Northrup, V. Bhandari // *J. Perinatol.* 2012. V. 32. P. 438–442.

75. Kugelman A., Feferkorn I., Riskin A. Nasal intermittent mandatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome: a randomized, controlled, prospective study // *J. Pediatr.* 2007. V. 150. P. 521–526.

76. Early nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus early nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm infants / B. Lemyre, M. Laughon, C. Bose, P. G. Davis // *Cochrane Database Systematic Reviews.* 2016. Issue 412 : CD005384. DOI: 10.1002/14651858.CD005384.pub2 (дата звернення: 03.02.2017).

77. Association of noninvasive ventilation strategies with mortality and bronchopulmonary dysplasia among preterm infants a systematic review and meta-analysis / T. Isayama, H. Iwami, S. McDonald, J. Beyene // *JAMA.* 2016. V. 316. P. 611–624.

78. Bancalari E., Claure N. The evidence for noninvasive ventilation in the preterm infant // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2013. V. 98. P. 98–102.

79. Kallapur S. G., Jobe A. H. Contribution of inflammation to lung injury and development // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2006. V. 91. P. 132–135.

80. Thompson A., Bhandari V. Pulmonary biomarkers of bronchopulmonary dysplasia // *Biomarker Insights.* 2008. V. 3. P. 361–373.

81. Airway injury from initiating ventilation in preterm sheep / N. H. Hillman, S. G. Kallapur, J. J. Pillow et al. // *Pediatr. Res.* 2010. V. 67. P. 60–65.

82. Hubmayr R. D. Ventilator induced lung injury without biotrauma? // *J. Appl. Physiol.* 2005. V. 99. P. 384–385.

83. Donn S. M., Sinha S. K. Minimizing ventilator induced lung injury in preterm infants // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2006. V. 91. P. 226–230.
84. High inflation pressure pulmonary edema: respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure / D. Dreyfuss, P. Soler, G. Basset, G. Saumon // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988. V. 137. P. 1159–1164.
85. Chest wall restriction limits high airway pressure–induced lung injury in young rabbits / L. A. Hernandez, K. J. Peevy, A. A. Moise, J. S. Parker // *J. Appl. Physiol.* 1989. V. 66. P. 2364–2368.
86. Webb H. H., Tierney D. F. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures: protection by positive end expiratory pressure // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1974. V. 110. P. 556–565.
87. Effects of ventilation with different positive end-expiratory pressures on cytokine expression in the preterm lamb lung / A. S. Naik, S. G. Kallapur, C. J. Bachurski et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. V. 164. P. 494–498.
88. Bjorklund L. L., Ingimarsson J., Curstedt T. Manual ventilation with a few large breaths at birth compromises the therapeutic effect of subsequent surfactant replacement in immature lambs // *Pediatr. Res.* 1997. V. 42. P. 348–355.
89. Wada K., Jobe A. H., Ikegami M. Tidal volume effects on surfactant treatment responses with the initiation of ventilation in preterm lambs // *J. Appl. Physiol.* 1997. V. 83. P. 1054–1061.
90. Mechanical ventilation of very low birth weight infants: is volume or pressure a better target variable? / J. Singh, S. K. Sinha, P. Clarke et al. // *J. Pediatr.* 2006. V. 149. P. 308–313.
91. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation for preterm infants: a systematic review and meta-analysis / K. I. Wheeler, C. Klingenberg, C. J. Morley, P. G. Davis // *Neonatology.* 2011. V. 100. P. 219–227.
92. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate (Review) / K. Wheeler, C. Klingenberg, N. McCallion et al. // *Cochrane Database Systematic Reviews.* 2010. Issue 11 : CD003666. DOI: 10.1002/14651858.CD003666.pub3

(дата звернення: 03.08.2014).

93. Reducing lung injury during neonatal resuscitation of preterm infants / G. M. Schmolzer, A. B. Te Pas, P. G. Davis et al. // *J. Pediat.* 2008. V. 153. P. 741–745.
94. Early biomarkers and potential mediators of ventilation-induced lung injury in very preterm lambs / M. J. Wallace, M. E. Probyn, V. A. Zahra et al. // *Respiratory Research.* 2009. V. 10. P. 10–19.
95. Hyperoxia-induced NF- κ B activation occurs via a maturationally sensitive atypical pathway / C. J. Wright, T. Zhuang, P. La et al. // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2009. V. 296. P. 296–306.
96. Maturational differences in lung NF- κ B activation and their role in tolerance to hyperoxia / G. Yang, A. Abate, A. G. George et al. // *J. Clin. Invest.* 2004. V. 114. P. 669–678.
97. Lal C. V., Ambalavanan N. Biomarkers, early diagnosis, and clinical predictors of bronchopulmonary dysplasia // *Clin. Perinatol.* 2015. V. 42. P. 739–754.
98. Биковська О. А. Роль цитокінів та судинного ендотеліального фактора росту у патогенезі бронхолегеневої дисплазії у недоношених дітей // *Перинатология и педиатрия.* 2010. № 1. С. 19–22.
99. Bose C. L., Dammann C. E. L., Laughon M. M. Bronchopulmonary dysplasia and inflammatory biomarkers in the premature neonate // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2008. V. 93. P. 455–461.
100. Increase in interleukin-8 and soluble intercellular adhesion molecule-1 in bronchoalveolar lavage fluid from premature infants who develop chronic lung disease / S. Kotecha, B. Chan, N. Azam et al. // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 1995. V. 72. P. 90–96.
101. Kawano T., Mori S., Cybulsky M. Effect of granulocyte depletion in a ventilated surfactant-depleted lung // *J. Appl. Physiol.* 1987. V. 62, № 1. P. 27–33.
102. Cytokines and biotrauma in ventilator-induced lung injury: a critical review of the literature / F. J. J. Halbertsma, M. Vaneker, G. J. Scheffer et al. // *The*

Netherlands J. of Medicine. 2005. V. 63. P. 382–392.

103. The role of neutrophil apoptosis in the resolution of acute lung injury in newborn infants / S. Kotecha, R. J. Mildner, L. R. Prince et al. // *Thorax*. 2003. V. 58. P. 961–970.

104. Decreased neutrophil apoptosis in tracheal fluids of preterm infants at risk of chronic lung disease / J. Oei, K. Lui, H. Wang, R. Henry // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2003. V. 88. P. 245–249.

105. Speer C. P. Pulmonary inflammation and bronchopulmonary dysplasia // *J. Perinatol.* 2006. V. 26, Suppl. 1. P. S57–S62.

106. Role for nuclear factor- κ B in augmented lung injury because of interaction / Y. Y. Liu, S. K. Liao, C. C. Huang et al. // *Translat. Res.: J. of Labor. Clin. Med.* 2009. V. 154. P. 228–240.

107. Elevation of interleukin-8 and interleukin-6 precedes the influx of neutrophils in tracheal aspirates from preterm infants who develop bronchopulmonary dysplasia // U. K. Munshi, J. O. Niu, M. M. Siddiq et al. // *Pediatr. Pulmonol.* 1997. V. 24. P. 331–336.

108. Baier R. J., Loggins J., Kruger T. E. Increased interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1 concentrations in mechanically ventilated preterm infants with pulmonary hemorrhage // *Pediatr. Pulmonol.* 2002. V. 34. P. 131–137.

109. Thebaud B. Angiogenesis in lung development, injury and repair: implications for chronic lung disease of prematurity // *Neonatology*. 2007. V. 91. P. 291–297.

110. Impaired lung vascular endothelial growth factor in extremely premature baboons developing bronchopulmonary dysplasia/chronic lung disease / F. Tambunting, K. D. Beharry, J. Waltzman et al. // *Investig. Med.* 2005. V. 53. P. 253–262.

111. Lassus P., Ristimaki A., Ylikorkala O. Vascular endothelial growth factor in human preterm lung // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999. V. 159. P. 1429–1433.

112. Bhatt A. J., Pryhuber G. S., Huyck H. Disrupted pulmonary vasculature and decreased vascular endothelial growth factor, Flt-1, and TIE-2 in human infants dying

with bronchopulmonary dysplasia // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. V. 164. P. 1971–1980.

113. Jobe A. H. The new bronchopulmonary dysplasia // *Curr. Opin. Pediatr.* 2011. V. 23. P. 167–172.

114. Serum levels of seven cytokines in premature ventilated newborns: correlations with old and new forms of bronchopulmonary dysplasia / G. Vento, E. Capoluongo, P. G. Matassa et al. // *Intensive Care Med.* 2006. V. 3. P. 723–730.

115. Meller S., Bhandari V. VEGF levels in humans and animal models with RDS and BPD: temporal relationships // *Exp. Lung Res.* 2012. V. 38. P. 192–203.

116. Mohamed W. A., Niyazy W. H., Mahfouz A. A. Angiopoietin-1 and endostatin levels in cord plasma predict the development of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants // *J. Trop. Pediatr.* 2011. V. 57. P. 385–388.

117. Endostatin concentration in cord plasma predicts the development of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants / J. Janer, S. Andersson, E. Kajantie et al. // *Pediatrics.* 2009. V. 123. P. 1142–1146.

118. Postnatal lung function and morphology in transgenic mice expressing transforming growth factor- α / W. D. Hardie, M. D. Bruno, K. M. Huelsman et al. // *Am. J. Pathol.* 1997. V. 151. P. 1075–1083.

119. Fukunaga S., Ichiyama T., Maeba S. MMP-9 and TIMP-1 in the cord blood of premature infants developing BPD // *Pediatr. Pulmonol.* 2009. V. 44. P. 267–272.

120. Coalson J. J. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia // *Semin. Neonatol.* 2003. V. 8. P. 73–81.

121. Cytokines associated with bronchopulmonary dysplasia or death in extremely low birth weight infants / N. Ambalavanan, W. A. Carlo, C. T. D'Angio et al. // *Pediatrics.* 2009. V. 123. P. 1132–1141.

122. Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation // *Arthritis Res. Ther.* 2006. V. 8, Suppl. 2. P. S3. DOI: 10.1186/ar1917 (дата звернення: 03.02.2014).

123. Early increase of TNF α and IL-6 in tracheobronchial aspirate fluid indicator of subsequent chronic lung disease in preterm infants / B. Jonsson, K. Tullus,

- A. Brauner et al. // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 1997. V. 77. P. 198–201.
124. Blood cytokines during the perinatal period in very preterm infants: relationship of inflammatory response and bronchopulmonary dysplasia / R. Paananen, A. K. Husa, R. Vuolteenaho et al. // *J. Pediatr.* 2009. V. 154. P. 39–43.
125. Uhlig S., Ranieri M., Slutsky A. S. Biotrauma hypothesis of ventilator-induced lung injury // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004. V. 169. P. 314–316.
126. Activation of the inflammatory reaction within minutes after birth in ventilated preterm lambs with neonatal respiratory distress syndrome / A. S. Jaarsma, M. A. Braaksma, W. B. Geven et al. // *Biol. Neonate.* 2004. V. 86. P. 1–5.
127. Decreased indicators of lung injury with continuous positive expiratory pressure in preterm lambs / A. H. Jobe, B. W. Kramer, T. J. Moss et al. // *Ped. Res.* 2002. V. 52. P. 387–392.
128. Gas exchange and lung inflammation using nasal intermittent positive-pressure ventilation versus synchronized intermittent mandatory ventilation in piglets with saline lavage-induced lung injury: an observational study / A. L. Lampland, P. A. Meyers, C. T. Worwa et al. // *Crit. Care Med.* 2008. V. 36. P. 183–187.
129. Nasal ventilation alters mesenchymal cell turn over and improves alveolarization in preterm lambs / B. Reyburn, M. Li, D. B. Metcalfe et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008. V. 178, № 4. P. 407–418.
130. Nasal continuous positive airway pressure (CPAP) versus bi-level nasal CPAP in preterm babies with respiratory distress syndrome: a randomised control trial / G. Lista, F. Castoldi, P. Fontana et al. // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2010. V. 95. P. 85–89.
131. Pillow J. J. Which continuous positive airway pressure system is best for the Preterm Infant with respiratory distress syndrome? // *Clin. Perinatol.* 2012. V. 39. P. 483–496.
132. Winter J. P., Vries M. A. G., Zimmermann L. J. I. Noninvasive respiratory support in newborns // *Eur. J. Pediatr.* 2010. V. 169. P. 777–782.
133. Gupta S., Donn S. M. Continuous positive airway pressure: physiology and

comparison of devices // *Sem. Fetal Neonat. Med.* 2016. V. 21. P. 204–211.

134. Devices and pressure sources for administration of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) in preterm neonates / A. G. De Paoli, P. G. Davis, B. Faber, C. J. Morley // *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2008. Issue 1 : CD002977. DOI: 10.1002/14651858.CD002977.pub2 (дата звернення: 04.08.2014).

135. In vitro comparison of nasal continuous positive airway pressure devices for neonates / A. G. De Paoli, C. J. Morley, P. G. Davis et al. // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2002. V. 87. P. 42–45.

136. Roberts C. T., Davis P. G., Owen L. S. Neonatal non-invasive respiratory support: synchronised NIPPV, non-synchronised NIPPV or Bi-level CPAP: what is the evidence in 2013? // *Neonatology*. 2013. V. 104. P. 203–209.

137. Yong S. C., Chen S. J., Boo N. Y. Incidence of nasal trauma associated with nasal prong versus nasal mask during continuous positive airway pressure treatment in very low birthweight infants: a randomised control study // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2005. V. 90. P. 480–483.

138. Welty S. T. Continuous positive airway pressure strategies with bubble nasal continuous positive airway pressure // *Clin. Perinatol.* 2016. V. 43. P. 661–671.

139. Hammer J. Nasal CPAP in preterm infants – does it work and how? // *Intensive Care Med.* 2001. V. 27. P. 1689–1691.

140. DiBlasi R. Neonatal noninvasive ventilation techniques: do we really need to intubate? // *Respiratory Care*. 2011. V. 56, № 9. P. 1273–1297.

141. Effects of non-invasive pressure support ventilation (NI-PSV) on ventilation and respiratory effort in very low birth weight infants / N. Ali, N. Claire, X. Alegria et al. // *Pediatr. Pulmonol.* 2007. V. 42. P. 704–710.

142. Synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation (SNIPPV) decreases work of breathing (WOB) in premature infants with respiratory distress syndrome (RDS) compared to nasal continuous positive airway pressure (N-CPAP) / Z. H. Aghai, J. G. Saslow, T. Nakhla et al. // *Pediatr. Pulmonol.* 2006. V. 41. P. 875–881.

143. Efficacy of nasal intermittent positive pressure ventilation in treating apnea of prematurity / C. H. Lin, S. T. Wang, Y. J. Lin, T. F. Yeh // *Pediatr. Pulmonol.* 1998. V. 26, № 5. P. 349–353.
144. Bhandari V. Nasal intermittent positive pressure ventilation in the newborn: review of literature and evidence-based guidelines // *J. Perinatol.* 2010. V. 30. P. 505–512.
145. Comparing the effects of nasal synchronized intermittent positive pressure ventilation (nSIPPV) and nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) after extubation in very low birth weight infants / C. Moretti, C. Gizzi, P. Papoff et al. // *Early Human Development.* 1999. V. 56. P. 167–177.
146. Effects of synchronization during nasal ventilation in clinically stable preterm infants / H. Y. Chang, N. Claire, C. D'ugard et al. // *Pediatr. Res.* 2011. V. 69. P. 84–89.
147. Owen L. S., Morley C. J., Dawson J. A. Effects of non-synchronised nasal intermittent positive pressure ventilation on spontaneous breathing in preterm infants // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2011. V. 96. P. 422–428.
148. Kamerkar A., Hotz J., Morzov R. Comparison of effort of breathing for infants on nasal modes of respiratory support // *J. Pediatr.* 2017. V. 185. P. 26–32.
149. Randomised crossover trial of four nasal respiratory support systems for apnoea of prematurity in very low birth weight infants / T. Pantalitschka, J. Sievers, M. S. Urschitz et al. // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2009. V. 94. P. 245–248.
150. A comparison of nasal intermittent versus continuous positive pressure delivery for the treatment of moderate respiratory syndrome in preterm infants / M. Bisceglia, A. Belcastro, V. Poerio et al. // *Minerva Pediatr.* 2007. V. 59. P. 91–95.
151. Owen L. S., Morley C. J., Davis P. G. Do the pressure changes of neonatal non-synchronised NIPPV (ns nasal intermittent positive pressure ventilation) confer advantages over CPAP, or are high CPAP pressures as effective? // *Pediatric Research.* 2011. V. 70. P. 16.
152. Owen L. S., Morley C. J., Davis P. G. Neonatal nasal intermittent positive

pressure ventilation: a survey of practice in England // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2008. V. 93. P. 148–150.

153. Nasal bilevel vs. continuous positive airway pressure in preterm infants / C. Migliori, M. Motta, A. Angeli, G. Chirico // *Pediatr. Pulmonol.* 2005. V. 40. P. 426–430.

154. De Luca D., Dell'Orto V. Non-invasive high-frequency oscillatory ventilation in neonates: review of physiology, biology and clinical data // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2016. V. 101. P. F565.

155. High-frequency nasal ventilation for 21 d maintains gas exchange with lower respiratory pressures and promotes alveolarization in preterm lambs / D. M. Null, J. Alvord, W. Leavitt et al. // *Pediatr. Res.* 2014. V. 75. P. 507–516.

156. High-flow nasal cannulae for respiratory support of preterm infants: a review of the evidence / B. J. Manley, S. K. Dold, P. G. Davis, C.C. Roehr // *Neonatology.* 2012. V. 102. P. 300–308.

157. Work of breathing using high-flow nasal cannula in preterm infants / J. G. Saslow, Z. H. Aghai, T. A. Nakhla et al. // *J. Perinatol.* 2006. V. 26. P. 476–480.

158. High-flow nasal cannula: impact on oxygenation and ventilation in an acute lung injury model / M. Frizzola, T. L. Miller, M. E. Rodriguez et al. // *Pediatr. Pulmonol.* 2011. V. 46. P. 67–74.

159. High-flow nasal cannulae in the management of apnea of prematurity: a comparison with conventional nasal continuous positive airway pressure / C. Sreenan, R. P. Lemke, A. Hudson-Mason, H. Osiovich // *Pediatrics.* 2001. V. 107. P. 1081–1083.

160. 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. V. 284. P. 1333–1340.

161. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. / M. E. Avery, W. H. Tooley, J. B. Keller et al. // *Pediatrics.* 1987. V. 79. P. 26–30.

162. Abdel-Hady H., Nasef N. Respiratory management of the preterm newborn in the delivery room // *Res. Rep. Neonatol.* 2012. V. 2. P. 39–53.
163. A randomized, controlled trial comparing two different continuous positive airway pressure systems for the successful extubation of extremely low birth weight infants / M. B. Stefanescu, Murphy W. P., B. J. Hansell et al. // *Pediatrics.* 2003. V. 112. P. 1031–1038.
164. Variables associated with the early failure of nasal CPAP in very low birth weight infants / A. Ammari, M. Suri, V. Milisavljevic et al. // *J. Pediatr.* 2005. V. 147. P. 341–347.
165. Owen L. S., Morley C. J., Davis P. G. Effects of synchronization during SiPAP generated nasal intermittent positive pressure ventilation in preterm infants // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2015. V. 100. P. 24–30.
166. 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. V. 26. P. 1346–1351.
167. Noninvasive ventilation strategies for early treatment of RDS in preterm infants: an RCT / V. Salvo, G. Lista, E. Lupo et al. // *Pediatrics.* 2015. V. 135. P. 444–451.
168. Nasal continuous positive airway pressure (CPAP) versus bi-level nasal CPAP in preterm babies with respiratory distress syndrome: a randomised control trial / G. Lista, F. Castoldi, P. Fontana et al. // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2010. V. 95. P. 85–89.
169. 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 / K. O'Brien, C. Campbell, L. Brown et al. // *BMC Pediatr.* 2012. V. 12. P. 43. URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/12/43> (дата звернення: 23.08.2015).
170. Ryan C. A., Finer N. N., Peters K. L. Nasal intermittent positive-pressure ventilation offers no advantages over nasal continuous positive airway pressure in apnea of prematurity // *Am. J. Dis. Child.* 1989. V. 143. P. 1196–1198.

171. Efficacy of nasal intermittent positive pressure ventilation in treating apnea of prematurity / C. H. Lin, S. T. Wang, Y. J. Lin, T. F. Yeh // *Pediatr. Pulmonol.* 1998. V. 26. P. 349–353.

172. A randomized trial of non-synchronized nasopharyngeal intermittent mandatory ventilation (nsNIMV) vs. nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) in the prevention of extubation failure in pre-term < 1,500 grams / M. Khorana, H. Paradevisut, V. Sangtawesin et al. // *J. Med. Assoc. Thai.* 2008. V. 91. P. 136–142.

173. Owen L. S., Morley C. J., Davis P. G. Pressure variation during ventilator generated nasal intermittent positive pressure ventilation in preterm infants // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2010. V. 95. P. 359–364.

174. Barrington K. J., Bull D., Finer N. N. Randomized trial of nasal synchronized intermittent mandatory ventilation compared with continuous positive airway pressure after extubation of very low birth weight infants // *Pediatrics.* 2001. V. 107. P. 638–641.

175. A prospective randomized, controlled trial comparing synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation versus nasal continuous positive airway pressure as modes of extubation / M. N. Khalaf, N. Brodsky, J. Hurley et al. // *Pediatrics.* 2001. V. 108. P. 13–17.

176. Nasal flow-synchronized intermittent positive pressure ventilation to facilitate weaning in very low-birthweight infants: unmasked randomized controlled trial / C. Moretti, L. Giannini, C. Fassi et al. // *Pediatr. Int.* 2008. V. 50. P. 85–91.

177. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation / B. Lemyre, P. G. Davis, A. G. De Paoli, H. Kirpalani // *Cochrane Database Systematic Reviews.* 2017. Issue 2: CD003212. DOI: 10.1002/14651858.CD003212.pub3 (дата звернення: 02.03.2017).

178. Randomized trial of nasal synchronized intermittent mandatory ventilation compared with nasal continuous positive airway pressure in preterm infants with

respiratory distress syndrome / W. W. Gao, S. Z. Tan, Y. B. Chen et al. // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2010. V. 12. P. 524–526.

179. 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. V. 32. P. 336–343.

180. Comparison of non-synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation versus nasal continuous positive airway pressure as post-extubation respiratory support in preterm infants with respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial / B. Jasani, R. Nanavati, N. Kabra et al. // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2016. V. 29, № 10. P. 1546–1551.

181. Unsynchronized nasal intermittent positive pressure versus nasal continuous positive airway pressure in preterm infants after extubation / Z. Kahramaner, A. Erdemir, E. Turkoglu et al. // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2014. V. 27, № 9. P. 926–929.

182. Nasal continuous positive airway pressure versus nasal intermittent positive-pressure ventilation within the minimally invasive surfactant therapy approach in preterm infants: a randomized approach in preterm infants: a randomized controlled trial / M. Y. Oncel, S. Arayici, N. Uras et al. // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2016. V.101. P. 323–328.

183. Van der Hoeven M., Brouwer E., Blanco C. E. Nasal high frequency ventilation in neonates with moderate respiratory insufficiency // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 1998. V. 79. P. 61–63.

184. Hoehn T., Krause M. F. Effective elimination of carbondioxide by nasopharyngeal high-frequency ventilation // *Respir. Med.* 2000. V. 94. P. 1132–1134.

185. Nasal high-frequency ventilation for premature infants / T. T. Colaizy, U. M. Younis, E. F. Bell et al. // *Acta Paediatr.* 2008. V. 97. P. 1518–1522.

186. Use of noninvasive high-frequency ventilation in the neonatal intensive care

unit: a retrospective review / A. Mukerii, B. Singh, S. E. Helou et al. // *Am. J. Perinatol.* 2015. V. 30. P. 171–176.

187. Ojha S., Gridley E., Dorling J. Use of heated humidified high-flow nasal cannula oxygen in neonates: a UK wide survey // *Acta Paediatr.* 2013. V. 102. P. 249–253.

188. Safety and efficacy of high-flow nasal cannula therapy in preterm infants: a meta-analysis / S. J. Kotecha, R. Adappa, N. Gupta et al. // *Pediatrics.* 2015. V. 136. P. 542–553.

189. Gupta N., Kumar P. Failure and success of CPAP // URL: <https://www.newbornwhocc.org> (дата звернення: 20.07.2016).

190. Prediction of extubation failure in preterm infants / G. Dimitriou, A. Greenough, A. Endo et al. // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2002. V. 86. P. 32–35.

191. Incidence and key factors associated with the fail of extubation in premature newborns / R. A. Favero, R. C. Schuster, V. W. Wojahn et al. // *Pediatrics (Sao Paulo).* 2011. V. 33. P. 13–20.

192. Deguines C., Bach V., Tourneux P. Factors related to extubation failure in premature infants less than 32 weeks of gestation // *Arch. Pediatr.* 2009. V. 16. P. 1219–1224.

193. Incidence and main risk factors associated with extubation failure in newborns with birth weight < 1,250 grams / F. Hermeto, B. M. R. Martins, J. R. M. Ramos et al. // *J. Pediatr (Rio J).* 2009. V. 85. P. 397–402.

194. Jensen E. A., DeMauro S. B., Kornhauser M. Effects of multiple ventilation courses and duration of mechanical ventilation on respiratory outcomes in extremely low-birth-weight infants // *JAMA Pediatrics.* 2015. V. 169. P. 1011–1017.

195. Greenough A. Update on patient-triggered ventilation // *Clin. Perinatol.* 2001. V. 28, № 3. P. 533–546.

196. Bhandari V. Noninvasive respiratory support in the preterm infant // *Clin. Perinatol.* 2012. V. 39. P. 497–511.

197. Клінічний протокол надання неонатологічної допомоги дітям (дихальні розлади новонароджених) // *Мистецтво лікування.* 2008. № 8. С. 29-33.

198. Noninvasive ventilation for respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial / J. Meneses, V. Bhandari, J. Guilherme et al. // *Pediatrics*. 2011. V. 127. P. 300–307.
199. NHFOV versus NCPAP to prevent extubation failure // URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01852916> (дата звернення: 02.07.2014).
200. Jobe A. H., Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2001. V. 163, № 7. P. 1723–1729.
201. Walsh M. C., Yao Q., Gettner P. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates // *Pediatrics*. 2004. V. 114. P. 1305–1311.
202. Ryan R. M. A new look at bronchopulmonary dysplasia classification // *J. Perinat*. 2006. V. 26. P. 207–209.
203. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2013 Update / D. G. Sweet, V. C. Carnielli, G. Greisen et al. // *Neonatology*. 2013. V. 103. P. 353–368.
204. Суліма О. Г., Добрянський Д. О., Пясецька Н. М. Діагностика, профілактика та лікування гострих легеневих захворювань у новонароджених дітей : навчально-методичний посібник. Київ, 1999. 86 с.
205. Giedion A., Haefliger H., Dangel P. Acute pulmonary x-ray changes in hyaline membrane disease treated with artificial ventilation and positive end-expiratory pressure // *Pediatr. Radiol*. 1973. V. 1. P. 145–152.
206. Mortality, severe respiratory distress syndrome, and chronic lung disease of the newborn are reduced more after prophylactic than after therapeutic administration of the surfactant Curosurf / J. Egberts, R. Brand, H. Walti et al. // *Pediatrics*. 1997. V. 100. P. 4–10.
207. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1500 gm / L. A. Papile, J. Burstein, R. Burstein, H. Koffler // *J. Pediatr*. 1978. V. 92. P. 529–533.
208. Zahka K. G., Patel C. R. Cardiovascular system: congenital defects. In: *Neonatal–Perinatal Medicine. Diseases of the fetus and infant*. 7th ed. Portland (OR) :

Mosby Year Book, 2002. P. 1138–1140.

209. Ganatra H. A., Stoll B. J., Zaidi A. K. M. International perspective on early-onset neonatal sepsis // *Clin. Perinatol.* 2010. V. 37. P. 501–523.

210. Neonatal sepsis: an international perspective / S. Vergnano, M. Sharland, P. Kazembe et al. // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2005. V. 90. P. 220–224.

211. Fowle P. W., Schmidt B. Diagnostic tests for bacterial infection from birth to 90 days – a systematic review // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 1998. V. 78. P. 92–98.

212. Utility of complete blood count and blood culture screening to diagnose neonatal sepsis in the asymptomatic at risk newborn / M. C. Ottolini, K. Lundgren, L. J. Mirkinson et al. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2003. V. 22. P. 430–434.

213. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis / C. P. Hornik, D. K. Benjamin, K. C. Becker et al. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2012. V. 31. P. 799–802.

214. Use of the complete blood cell count in late-onset neonatal sepsis / C. P. Hornik, D. K. Benjamin, K. C. Becker et al. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2012. V. 31. P. 803–807.

215. Late onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD / B. J. Stoll, N. Hansen, A. A. Fanaroff et al. // *Pediatrics.* 2002. V. 110. P. 285–291.

216. SNAP-II and SNAPPE-II: simplified newborn illness severity and mortality risks cores / D. K. Richardson, J. D. Corcoran, G. J. Escobar, S. K. Lee // *J. Pediatr.* 2001. V. 138. – P. 92–100.

217. Donn S. M., Sinha S. K. Manual of neonatal respiratory care. 2d ed. Philadelphia, 2006. 580 p.

218. Paananen R., Husa A. K., Vuolteenaho R. Blood cytokines during the perinatal period in very preterm infants: relationship of inflammatory response and bronchopulmonary dysplasia // *J. Pediatr.* 2009. V. 154. P. 39–43.

219. Вибір типу дихальної підтримки недоношених новонароджених після екстубації: неінвазивна вентиляція чи створення постійного позитивного тиску

у дихальних шляхах / А. О. Меньшикова, Д. О. Добрянський, З. В. Салабай та ін. // Современная педиатрия. 2016. № 4. С. 91–96.

220. Menshykova A. O., Dobryanskyu D. O. Secondary respiratory support of preterm infants: non-invasive ventilation versus continuous positive airway pressure // J. Pediatr. Neonat Individual. Med. 2016. V. 6. P. 7–8. 6th International Congress of UENPS (Valencia, Spain, November 23rd-25th 2016).

221. Неінвазивна вентиляція чи СРАР: що ефективніше після первинної екстубації недоношених новонароджених? / А. О. Меньшикова, Ю. Ю. Дубровна, С. В. Шиш // Матеріали 75-го міжнародного медичного конгресу молодих учених “Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації” (м. Донецьк, 24-26 квітня 2013). Донецьк, 2013. С. 148.

222. Меньшикова А. О., Добрянський Д. О. Дихальна підтримка недоношених новонароджених після екстубації: порівняння клінічної ефективності стандартної і високочастотної неінвазивної вентиляції // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2015. Т. V, № 1. С. 37–43.

223. Nasal high frequency ventilation is not more effective than noninvasive ventilation to prevent extubation failure in very preterm infants / A. O. Menshykova, D. O. Dobryanskyu, Z. V. Salabay, Y. B. Kuzminov // Arch. Dis. Child. 2014. V. 99 P. A 250. 5th Congress of the European Academy of Paediatric Societies (Barcelona, Spain, November 17th -21th 2014).

224. Меньшикова А. О. Системні маркери запалення у недоношених дітей з дуже малою масою тіла при народженні залежно від методу вторинної неінвазивної дихальної підтримки // Лікарська справа. 2017. № 1-2. С. 66–74.

225. Markers of successful extubation in extremely preterm infants, and morbidity after failed extubation / S. Chawla, G. Natarajan, S. Shankaran et al. // J. Pediatr. 2017. V. 189. P. 113–119.

226. Watts J. L., Saigal S. Outcome of extreme prematurity: as information increases so do the dilemmas // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2006. V. 91. P. 221–225.

227. Woynarowska M., Rutkowska M., Szamotulska K. Risk factors, frequency and severity of bronchopulmonary dysplasia (BPD) diagnosed according to the new disease definition in preterm neonates // *Med. Wieku. Rozwoj.* 2008. V. 12. P. 933–941.
228. Меньшикова А. О., Добрянський Д. О. Особливості перебігу респіраторного дистрес- синдрому у недоношених новонароджених залежно від виду дихальної підтримки // *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* 2016. Т. VI, № 3. С. 13–18.
229. Menshykova A., Dobryansky D. Risk factors associated with extubation failure in preterm infants with very low birth weight // *Pediatrics Polska.* 2017. V. 92. P. 22–27.
230. Чинники ризику невдалої екстубації значно недоношених новонароджених на неінвазивну вентиляцію / А. О. Меньшикова, Д. О. Добрянський, З. В. Салабай, Ю. Ю. Дубровна // *Перинатальна медицина : тези доп. міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених України (м. Київ, 24 квітня 2015).* Київ, 2015. С. 24–27.
231. A randomized trial of delayed extubation for the reduction of reintubation in extremely preterm infants / C. Danan, X. Durrmeyer, L. Brochard et al. // *Pediatr. Pulmonol.* 2008. V. 43. P. 117–124.
232. Bronchopulmonary dysplasia – trends over three decades / Z. Zysman-Colman, G. M. Tremblay, S. Bandiali, J. S. Landry // *Paediatr. Child Health.* 2013. V. 18. P. 86–90.
233. Funisitis and chronic vasculitis: the histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome / P. Pacora, T. Chaiworapongsa, E. Maymon et al. // *J. Matern. Fetal Med.* 2002. V. 11. P. 18–25.
234. The fetal inflammatory response syndrome is a risk factor for morbidity in preterm neonates / N. Hofer, R. Kothari, N. Morris et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013. V. 209. P. 542.e1–542.e11. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.08.030 дата звернення: 20.06.2014).

235. Gene expression profiling in preterm infants: new aspects of bronchopulmonary dysplasia development / J. J. Pietrzyk, P. Kwinta, E. J. Wollen et al. // *PLoS One*. 2013. V. 8. P. e78585. DOI: 10.1371/journal.pone.0078585 (дата звернення: 20.06.2014).
236. Добрянський Д. О. Сучасні аспекти проблеми бронхолегеневої дисплазії у новонароджених // *Матеріали I з'їзду неонатологів України (м. Одеса, 24-25 жовтня 2007 р.)*. Одеса, 2007. С. 42–46.
237. Bahadue F. L., Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome // *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2012. V. 14, № 11 : CD001456. DOI: 10.1002/14651858.CD001456.pub2. (дата звернення: 20.06.2014).
238. Early respiratory management of respiratory distress syndrome in very preterm infants and bronchopulmonary dysplasia: a case – control study / A. B. Te Pas, E. Lopriore, M. J. Engbers et al. // *PLoS One*. 2007. V. 2, № 2. P. e192. DOI:10.1371/journal.pone.0000192 (дата звернення: 20.06.2014).
239. Is it safer to intubate premature infants in the delivery room? / H. Aly, A. N. Massaro, K. Patel et al. // *Pediatrics*. 2005. V. 115. P. 1660–1665.
240. Hiremath G. M., Mukhopadhyay K., Narang A. Clinical risk factors associated with extubation failure in ventilated neonates // *Indian. Pediatrics*. 2009. V. 46. P. 887–890.
241. A randomized trial of delayed extubation for the reduction of reintubation in extremely preterm infants / C. Danan, X. Durrmeyer, L. Brochard et al. // *Pediatr. Pulmonol*. 2008. V. 43. P. 117–124.
242. Меньшикова А. О., Добрянський Д. О. Застосування неінвазивної вентиляції як методу вторинної дихальної підтримки недоношених новонароджених з дуже малою масою тіла : інформаційний лист №160 / ЛНМУ ім. Данила Галицького. К., 2016.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ І ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Меньшикова А. О. Системні маркери запалення у недоношених дітей з дуже малою масою тіла при народженні залежно від методу вторинної неінвазивної дихальної підтримки // Лікарська справа. 2017. № 1-2. С. 66–74.

2. Menshykova A., Dobryanskyu D. Risk factors associated with extubation failure in preterm infants with very low birth weight // *Pediatrics Polska*. 2017. V. 92. P. 22–27.

3. Меньшикова А. О., Добрянський Д. О. Особливості перебігу респіраторного дистрес-синдрому у недоношених новонароджених залежно від виду дихальної підтримки // *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2016. Т. VI, № 3. С. 13–18.

4. Вибір типу дихальної підтримки недоношених новонароджених після екстубації: неінвазивна вентиляція чи створення постійного позитивного тиску у дихальних шляхах / А. О. Меньшикова, Д. О. Добрянський, З. В. Салабай, О. В. Новікова, Ю. Ю. Дубровна // *Современная педиатрия*. 2016. № 4. С. 91–96.

5. Меньшикова А. О., Добрянський Д. О. Дихальна підтримка недоношених новонароджених після екстубації: порівняння клінічної ефективності стандартної і високочастотної неінвазивної вентиляції // *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2015. Т. V, № 1. С. 37–43.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

6. Menshykova A., Dobryanskyu D. Secondary respiratory support of preterm

infants: non-invasive ventilation versus continuous positive airway pressure // J. Pediatr. Neonat. Individual Med. 2016. V.6. P. 7–8. 6th International Congress of UENPS (Valencia, Spain, November 23rd-25th 2016).

7. Чинники ризику невдалої екстубації значно недоношених новонароджених на неінвазивну вентиляцію / А. О. Меньшикова, Д. О. Добрянський, З. В. Салабай, Ю. Ю. Дубровна // Перинатальна медицина : тези доп. міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених України (м. Київ, 24 квітня 2015). Київ, 2015. С. 24–27.

8. Nasal high frequency ventilation is not more effective than noninvasive ventilation to prevent extubation failure in very preterm infants / A. O. Menshykova, D. O. Dobryanskyu, Z. V. Salabay, Y. B. Kuzminov // Arch Dis Child. 2014. V. 99. P. A250. 5th Congress of the European Academy of Paediatric Societies (Barcelona, Spain, November 17th-21th 2014).

9. Меньшикова А. О., Дубровна Ю. Ю., Шиш С. В. Неінвазивна вентиляція чи СРАР : що ефективніше після первинної екстубації недоношених новонароджених? // Матеріали 75-го міжнародного медичного конгресу молодих учених “Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації”(м. Донецьк, 24-26 квітня 2013). Донецьк, 2013. С. 148.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

10. Меньшикова А. О., Добрянський Д. О. Застосування неінвазивної вентиляції як методу вторинної дихальної підтримки недоношених новонароджених з дуже малою масою тіла : інформаційний лист №160 / ЛНМУ ім. Данила Галицького. К., 2016.

Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи та результати дослідження доповідались і обговорювались на 75-му міжнародному медичному конгресі молодих учених

“Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації” (Донецьк, 2013, тези доповіді), VI Конгресі неонатологів України з міжнародною участю “Актуальні питання неонатології” (Київ, 2014, стендова доповідь), 5 Конгресі Європейської Академії педіатричних наукових товариств (Барселона, 2014, секційна стендова доповідь), конференції молодих вчених України “Перинатальна медицина” (Київ, 2015, тези доповіді), 6 міжнародному Конгресі об’єднаних європейських неонатальних та перинатальних наукових товариств (Валенсія, 2016, усна доповідь), 2 Конгресі об’єднаних європейських неонатальних наукових товариств (Венеція, 2017, стендова доповідь).

ПРОТОКОЛ ЗАСТОСУВАННЯ НЕІНВАЗИВНОЇ ВЕНТИЛЯЦІЇ ЯК ВТОРИННОГО МЕТОДУ ДИХАЛЬНОЇ ПІДТРИМКИ ЗНАЧНО НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ

Неінвазивна вентиляція (НВ) забезпечує штучну вентиляцію легень (ШВЛ) без ендотрахеальної трубки за допомогою назального пристрою (канюль, маски або назофарингеальної трубки). Перевагу надають біназальним канюлям, проте можна застосовувати будь-який назальний пристрій. Канюлі мають максимально відповідати розміру ніздрі, але не ушкоджувати шкіру і не дотикатись до носової перегородки. Закриття рота може допомогти ефективніше підтримати позитивний тиск у дихальних шляхах.

НВ можна використовувати в асинхронному або синхронізованому режимі, щоб підтримати самостійні дихальні зусилля дитини.

Перевага надається НВ, яку забезпечують стандартні апарати штучної вентиляції легень, призначені для новонароджених, ніж методикам BiPAP або SiPAP.

Показання до застосування НВ як методу вторинної дихальної підтримки:

- 1) після екстубації як перехідний етап до самовільного дихання;
- 2) лікування апное недоношених.

Протипоказання до застосування: наявність показань до ендотрахеальної ШВЛ.

Початкові параметри НВ після екстубації:

- позитивний тиск наприкінці видиху (PEEP) – 5-6 см H₂O;
- піковий тиск на вдиху (PIP) – на 2-4 см H₂O > тиску на стандартній ШВЛ;
- частота вентиляції (ЧВ) – 15-30/хв;

- додатковий кисень (FiO_2) за потребою, щоб підтримати SpO_2 на рівні 90-95%.

Критерії неефективності НВ (показання до інтубації і ШВЛ):

- потреба $\text{FiO}_2 \geq 60\%$; $\text{PIP/PEEP} \geq 20/7$ см H_2O ; $\text{ЧВ} \geq 30/\text{хв}$; $\text{PaCO}_2 \geq 55$ мм рт. ст.; $\text{pH} < 7,25$;
- значне і прогресуюче зростання важкості дихальних розладів;
- патологічні апное (більше трьох епізодів протягом години, які поєднувались з брадикардією, або 12 задокументованих апное протягом 24 год, або один епізод апное, який вимагав вентиляції мішком і маскою).

Відлучення від НВ (відміна дихальної підтримки або перехід на СРАР чи оксигенотерапію): за умови зменшення дихальних розладів та сталому підвищенні SpO_2 до 94-95 % слід спочатку поступово (на 5 % за 30 хв) зменшувати FiO_2 до 21-25 %, а потім поступово зменшувати PIP/PEEP (на 1 см за 30 хв) до 15/5-14/5 см H_2O та ЧВ до 20-15/хв (також зменшують при наявності гіпокапнії - $\text{PaCO}_2 < 35$ мм рт. ст.).

Відлучення від НВ також показано у випадку розвитку гіпокапнії, що не коригується зміною параметрів.

Моніторинг під час проведення НВ включає:

- постійне спостереження за станом дитини;
- безперервний кардіореспіраторний моніторинг та пульсоксиметрію;
- контроль артеріального тиску (що 3 год, якщо стан дитини стабільний);
- перевірку прохідності носових канюль та дихальних шляхів;
- обережне відсмоктування з носа за наявності показань (зазвичай частіше необхідне відсмоктування з ротової порожнини);
- спостереження за появою ознак ураження носа (наявність почервоніння, порушення цілості шкіри, кровотечі, пошкодження носової перегородки);

- контроль усіх компонентів системи, які забезпечують НВ (перевірка позиції назального пристрою, температури зволожувача (37°C), перевірка контуру апарату і назального пристрою на наявність конденсату і відновлення їх прохідності);
- виявлення симптомів надмірного розтягнення живота (наявність носошлункового зонда зменшує ці ознаки, можна аспірувати вміст зі шлунка кожні 3 год, або за потреби залишати зонд відкритим);
- моніторинг газового складу і кислотно-лужної рівноваги крові через 30-60 хв після переведення на НВ, пізніше – за клінічними показаннями.

ВПРОВАДЖЕННЯ В ПРАКТИКУ



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Пропозиція для впровадження: Застосування неінвазивної вентиляції як методу вторинної дихальної підтримки недоношених новонароджених з дуже малою масою тіла
- Установа, що розробила: Кафедра педіатрії №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
- Укладачі: А. О. Меньшикова, Д. О. Добрянський.
- Джерело інформації: Інформаційний лист «Застосування неінвазивної вентиляції як методу вторинної дихальної підтримки недоношених новонароджених з дуже малою масою тіла» № 2016.
- Базова установа, яка проводить впровадження: Волинське обласне фізико-територіальне медичне об'єднання
- Форма впровадження: в клінічну практику
- Термін впровадження: 12.09.16 - 17.01.17
- Загальна кількість спостережень: 40
- Оцінка науково-технічної розробки згідно зі «Шкалою градівції доказів і сили рекомендацій»: 2+С.

Показники	За днями	
	Розробників	Організації, що впровадила
Застосування неінвазивної вентиляції як методу вторинної дихальної підтримки в перші три доби життя недоношених новонароджених з масою тіла ≤ 1500 г: 1) дозволяє уникнути проведення повторної інвазивної ШВЛ; 2) запобігає формуванню бронхолегеневої дисплазії (за клінічним визначенням) у дітей, які потребували ШВЛ в перші 3 доби життя	у 72% немовлят у 77.5% немовлят	80% 78%

10. Зауваження, пропозиції: _____

Відповідальний за впровадження: *Тамара Шумко Шумко*

Дата: 27.01.17 Підпис: _____



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Застосування неінвазивної вентиляції як методу вторинної дихальної підтримки недоношених новонароджених з дуже малою масою тіла
2. Установа, що розробила: Кафедра педіатрії №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
3. Укладачі: А. О. Меньшикова, Д. О. Добрянський.
4. Джерело інформації: Інформаційний лист «Застосування неінвазивної вентиляції як методу вторинної дихальної підтримки недоношених новонароджених з дуже малою масою тіла» № 160-2016, випуск 11 з проблеми "Педіатрія", 2016 р.
5. Базова установа, яка проводить впровадження: КЗ «ДОК» Херсонської обласної ради, відділення анестезіології та ІТ новонароджених
6. Форма впровадження: в клінічну практику
7. Термін впровадження: 02.01.2016 року - 30.12.2016 року
8. Загальна кількість спостережень: 49
9. Оцінка науково-технічної розробки згідно зі «Шкалою градації доказів і сили рекомендацій»: 2+С.

Показники	За даними	
	Розробників	Організації, що впровадила
Застосування неінвазивної вентиляції як методу вторинної дихальної підтримки в перші три доби життя недоношених новонароджених з масою тіла ≤ 1500 г: 1) дозволяє уникнути проведення повторної інвазивної ШВЛ; 2) запобігає формуванню бронхолегеневої дисплазії (за клінічним визначенням) у дітей, які потребували ШВЛ в перші 3 доби життя	у 72% немовлят у 77,5% немовлят	69,5% хворих 73% хворих

10. Зауваження, пропозиції: _____

Відповідальний за впровадження: Заб. відділення А. Меньшикова

Дата 05.03.2016

Підпис



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

(кріпленням, за яким впровадження впроваджено)

« 14 » березня 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Застосування неінвазивної вентиляції як методу вторинної дихальної підтримки недоношених новонароджених з дуже малою масою тіла
2. Установа, що розробила: Кафедра педіатрії №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
3. Укладачі: А. О. Меньшикова, Д. О. Добрянський.
4. Джерело інформації: Інформаційний лист «Застосування неінвазивної вентиляції як методу вторинної дихальної підтримки недоношених новонароджених з дуже малою масою тіла» № 2016.
5. Базова установа, яка проводить впровадження: Митишурська обласна дитяча клінічна лікарня, Відділення екстремології та інтенсивної терапії новонароджених
6. Форма впровадження: в клінічну практику
7. Термін впровадження: 20.09.16 - 20.02.17
8. Загальна кількість спостережень: 44
9. Оцінка науково-технічної розробки згідно зі «Шкалою градації доказів і сили рекомендацій»: 2+С.

Показники	За даними	
	Розробників	Організації, що впровадила:
Застосування неінвазивної вентиляції як методу вторинної дихальної підтримки в перші три доби життя недоношених новонароджених з масою тіла ≤ 1500 г: 1) дозволяє уникнути проведення повторної інвазивної ШВЛ; 2) запобігає формуванню бронхолегеневої дисплазії (за клінічним визначенням) у дітей, які потребували ШВЛ в перші 3 доби життя	у 72% немовлят у 77,5% немовлят	70% 76%

10. Зауваження, пропозиції:

Відповідальний за впровадження: Зав. Відділенням Неонатології Тетяна МихайлівнаДата 14.03.17

Підпис

ТМ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар КЗЗ «ОКМ-ЦЕНТРАЛ»

(керівник установи, в якій запроваджена пропозиція)

Г. М. К. Мельник

«20» березня 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Пропозиція для впровадження: Застосування неінвазивної вентиляції як методу вторинної дихальної підтримки недоношених новонароджених з дуже малою масою тіла
- Установа, що розробила: Кафедра педіатрії №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
- Укладачі: А. О. Меньшикова, Д. О. Добрянський.
- Джерело інформації: Інформаційний лист «Застосування неінвазивної вентиляції як методу вторинної дихальної підтримки недоношених новонароджених з дуже малою масою тіла» № 160-2016
- Базова установа, яка проводить впровадження: Регіональний перинатальний центр у складі КЗЗ «ОКМ-ЦЕНТРАЛ»
- Форма впровадження: в клінічну практику
- Термін впровадження: 10.09.16 - 01.03.17
- Загальна кількість спостережень: 54
- Оцінка науково-технічної розробки згідно зі «Шкалою градації доказів і сили рекомендацій»: 2+С.

Показники	За даними	
	Розробників	Організації, що впровадила
Застосування неінвазивної вентиляції як методу вторинної дихальної підтримки в перші три доби життя недоношених новонароджених з масою тіла ≤ 1500 г:		
1) дозволяє уникнути проведення повторної інвазивної ШВЛ;	у 72% немовлят	45%
2) запобігає формуванню бронхолегеневої дисплазії (за клінічним визначенням) у дітей, які потребували ШВЛ в перші 3 доби життя	у 77,5% немовлят	80%

10. Зауваження, пропозиції: _____

Відповідальний за впровадження: Сергій Рибак

Дата: 15.03.17 Підпис: [Підпис]

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Гочурак Д.В.
(керівник установи, в якій впроваджена пропозиція)
ВКП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»
Львів 2017р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Застосування неінвазивної вентиляції як методу вторинної дихальної підтримки недоношених новонароджених з дуже малою масою тіла
2. Установа, що розробила: Кафедра педіатрії №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
3. Укладачі: А. О. Меньшикова, Д. О. Добрянський.
4. Джерело інформації: Інформаційний лист «Застосування неінвазивної вентиляції як методу вторинної дихальної підтримки недоношених новонароджених з дуже малою масою тіла» № 160-2016, випуск 11 з проблеми "Педіатрія", 2016 р.
5. Базова установа, яка проводить впровадження: Областна лікарня шкільної лікарні
6. Форма впровадження: в клінічну практику
7. Термін впровадження: 05.02.2016р - 14.02.2017р
8. Загальна кількість спостережень: 18
9. Оцінка науково-технічної розробки згідно зі «Шкалою градації доказів і сили рекомендацій»: 2+С.

Показники	За даними	
	Розробників	Організації, що впровадила
Застосування неінвазивної вентиляції як методу вторинної дихальної підтримки в перші три доби життя недоношених новонароджених з масою тіла ≤ 1500 г: 1) дозволяє уникнути проведення повторної інвазивної ШВЛ; 2) запобігає формуванню бронхолегеневої дисплазії (за клінічним визначенням) у дітей, які потребували ШВЛ в перші 3 доби життя	у 72% немовлят у 77,5% немовлят	74% 78%

10. Зауваження, пропозиції: _____

Відповідальний за впровадження: _____

Дата 27.02.2017

Підпис

Фомін С.О.