

Применение нервно- регулируемой искусственной вентиляции легких у недоношенных новорожденных

А.М. Анурьев¹, В.И. Горбачев¹, Т.М. Анурьева²,
И.Л. Петрова¹

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России, Иркутск, Россия

² ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия

Реферат

Актуальность. Проблема выбора адекватного режима и параметров искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у недоношенных новорожденных остается крайне важной в неонатологии.

Цель исследования. Оценить влияние нервно-регулируемой ИВЛ на газовый состав крови, концентрацию малонового диальдегида и глутатиона у недоношенных новорожденных.

Материалы и методы. В исследование были включены 46 недоношенных детей, которым с рождения проводилась ИВЛ. Гестационный возраст детей составил 25–32 недели, вес при рождении — 520–1100 г. Было сформировано две группы исследования. Первую группу составили новорожденные с респираторной поддержкой в режиме Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation (SIMV), вторую группу — дети, которым проводилась Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA). При рождении и в течение первых трех суток оценивались показатели газового состава венозной крови: pH, парциальное давление углекислого газа, парциальное давление кислорода, избыток или дефицит буферных оснований, уровень лактата. Концентрации малонового диальдегида и глутатиона определяли на первые и седьмые сутки жизни.

Результаты исследования. У детей первой группы на протяжении первых трех суток жизни отмечалась гипоксемия, при этом минимальный уровень парциального

The using of a neurally adjusted ventilatory assist in premature infants. Article

A.M. Anuriev¹, V.I. Gorbachev¹, T.M. Anurieva²,
I.L. Petrova¹

¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russia

² Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

Abstract

Introduction. The problem of choosing an adequate mode and parameters of mechanical ventilation (MV) in premature infants remains extremely important in neonatology.

Objectives. To assess the effect of nerve-regulated MV on the gas composition of the blood, the concentration of malondialdehyde (MDA) and glutathione in premature infants.

Materials and methods. The study included 46 premature infants who underwent MV from birth. The gestational age of children was 25–32 weeks, birth weight — 520–1100 grams. Two study groups were formed. The first group consisted of newborns with respiratory support in the Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation (SIMV), the second group consisted of children who underwent Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA). At birth and during the first three days, the parameters of the gas composition of venous blood are measured: pH, pCO₂, pO₂, BE; lactate level. Concentrations of MDA and glutathione determine the first and seventh days of life.

Results. In children of the first group, hypoxemia was observed during the first three days of life, while the minimum level of partial pressure of carbon dioxide (pCO₂) was observed on the first day and amounted to 32.0 (24.9; 37.8) mm Hg. In patients of the second group, pCO₂ indices were close to the reference ones and amounted to 36.0 (32.5; 42.2) mm Hg ($p = 0.01$). Indicators of excess base (BE) were reduced in patients in both groups and on the third day amounted to -6.4 (-7.4; -5.2) mmol/l in children of the first group and -4.7 (-6.0; -3.1) mmol/l

давления углекислого газа ($p\text{CO}_2$) наблюдался в первые сутки и составил 32,0 (24,9–37,8) мм рт. ст. У пациентов второй группы показатели $p\text{CO}_2$ были близкими к референтным и составили 36,0 (32,5–42,2) мм рт. ст. ($p = 0,01$). Показатели избытка оснований (BE) были снижены у пациентов в обеих группах и на третьи сутки составили –6,4 (–7,4 ... –5,2) ммоль/л у детей первой группы и –4,7 (–6,0 ... –3,1) ммоль/л у детей второй группы ($p = 0,02$). Статистически значимых различий в значениях парциального давления кислорода ($p\text{O}_2$), лактата и глутатиона не наблюдалось. Значения малонового диальдегида были повышены у пациентов первой и второй группы, однако в динамике в обеих группах наблюдалось снижение его концентрации. На седьмые сутки у пациентов первой группы концентрация малонового диальдегида снизилась с 13,4 до 12,0 ммоль/л, у пациентов второй группы показатели уменьшились в два раза от исходных и составили 6,3 (5,4–7,4) ммоль/л ($p = 0,01$).

Заключение. Применение NAVA-вентиляции у недоношенных новорожденных обеспечивает постоянство газового состава крови, а также предупреждает активацию перекисного окисления липидов, возникшую в результате гипоксии.

Ключевые слова: NAVA, нервно-регулируемая вентиляция легких, недоношенные новорожденные, антиоксидантная система

✉ *Для корреспонденции:* Горбачев Владимир Ильич — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ИГМАПО — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Иркутск; e-mail: gorbachevvi@yandex.ru

✉ *Для цитирования:* Анурьев А.М., Горбачев В.И., Анурьева Т.М., Петрова И.Л. Применение нервно-регулируемой искусственной вентиляции легких у недоношенных новорожденных. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2020;2:122–128.

📅 *Поступила:* 25.12.2019

📅 *Принята к печати:* 02.06.2020

in children of the second group ($p = 0.02$). No statistically significant differences in the partial pressure of oxygen ($p\text{O}_2$), lactate, and glutathione were observed. Values of MDA were increased in patients of the first and second groups, however, a decrease in its concentration was observed in the dynamics in both groups. On the 7th day, in patients of the first group, the concentration of malondialdehyde decreased from 13.4 nmol/l to 12.0 nmol/l. In patients of the second group, its indices decreased twofold from the initial ones and amounted to 6.3 (5.4; 7.4) nmol/l ($p = 0.01$).

Conclusion. The use of NAVA ventilation in premature infants ensures a constant gas composition of the blood, and also prevents the activation of lipid peroxidation resulting from hypoxia.

Keywords: neurally adjusted ventilatory assist, mechanical ventilation, premature infants, antioxidant activity

✉ *For correspondence:* Vladimir I. Gorbachev — doctor of medical Science, Professor, head of Department of anesthesiology and intensive care IGMAPO — branch of FSBEI DPO RMANPO of the Ministry of Health of Russia, Irkutsk; e-mail: gorbachevvi@yandex.ru

✉ *For citation:* Anuriev A.M., Gorbachev V.I., Anurieva T.M., Petrova I.L. The using of a neurally adjusted ventilatory assist in premature infants. Article. Annals of Critical Care. 2020;2:122–128.

📅 *Received:* 25.12.2019

📅 *Accepted:* 02.06.2020

DOI: 10.21320/1818-474X-2020-2-122-128

Введение

За последние три десятилетия отмечается улучшение показателей выживаемости недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ) при рождении [1], однако выраженность неврологического дефицита у детей не дает оснований для оптимизма [2, 3]. Анализируя

причины развития неблагоприятных неврологических последствий проведения интенсивной терапии у недоношенных новорожденных, большинство авторов определяют продленную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) как один из основных факторов развития церебральных нарушений. В ретроспективном исследовании американских неонатологов было изучено влияние длительной респираторной поддержки на частоту

возникновения неврологического дефицита и летального исхода у недоношенных новорожденных. В исследование вошли случаи ИВЛ у 3651 недоношенного ребенка с гестационным возрастом менее 27 недель и весом при рождении 401–1000 г. Авторы оценивали тип респираторной поддержки (неинвазивная ИВЛ, инвазивная ИВЛ, комбинация неинвазивной и инвазивной ИВЛ), ее продолжительность, а также исход заболевания. Из 3651 новорожденного умерли или имели стойкие церебральные нарушения 1494 (40,9 %), при этом частота летального исхода в группе пациентов, получавших инвазивную респираторную поддержку более 60 суток, составила 89,1 % [4].

В неонатальной практике наиболее часто используемыми режимами ИВЛ являются режимы с контролем по давлению [5]. К ним относятся: синхронизированная перемежающаяся принудительная вентиляция (Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation — SIMV), триггерная вспомогательная вентиляция (AssistControl) и вентиляция с поддержкой давлением (Pressure Support Ventilation — PSV). Особенностью данных режимов является постоянный уровень пикового давления, который подается ребенку вне зависимости от его потребностей. Негативные проявления этих режимов — избыточный дыхательный объем, повреждение альвеол и нередко — развитие серьезных осложнений, таких как пневмоторакс, внутрижелудочковые кровоизлияния, перивентрикулярная лейкомаляция, гипокания, бронхолегочная дисплазия [6, 7]. Снизить риски осложнений ИВЛ позволила модификация общепринятых в настоящее время режимов, в частности, использование функции гарантированного объема, который предотвращает возникновение баротравмы, контролируя дыхательный объем.

Unal S. и соавт. доказали, что инициация функции гарантированного объема в режим PSV + volume guaranteed (VG) в более короткие сроки стабилизирует дыхание пациента, снижает частоту возникновения хронических заболеваний легких, в меньшей степени влияет на системную гемодинамику в сравнении с режимом SIMV+VG [8].

Необходимость поиска оптимального режима ИВЛ у детей с ЭНМТ при рождении способствовала внедрению в неонатальную практику нервно-регулируемой вентиляции (Neurally Adjusted Ventilatory Assist — NAVA) [9, 10], в которой используется принципиально новый способ триггирования вдоха, основанный на анализе электромиограммы диафрагмы. При обнаружении электрической активности диафрагмы (Electrical Activity of the diaphragm — Edi) с помощью датчика-электрода, встроенного в модифицированный желудочный зонд, аппаратом ИВЛ производится вдох [11]. Уровень давления поддержки (support pressure) определяется пропорционально величине электрического импульса, генерируемого дыхательным центром. Таким образом, NAVA обладает самым быстрым и чувстви-

тельным триггером, который начинает поддержку вдоха одновременно с началом сокращения дыхательных мышц пациента. При этом сигнал дыхательного центра распознается аппаратом ИВЛ даже в случае минимального сокращения дыхательной мускулатуры [12, 13].

Тяжелая ante- и интранатальная гипоксия — основное показание для проведения ИВЛ у недоношенных новорожденных [14]. Важным патогенетическим механизмом развития гипоксических состояний служит активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), которая ведет к нарушению структуры мембран и липидного обмена, токсическому действию на ткани [15–17]. В результате окисления жирных кислот образуются гидроперекиси, которые затем метаболизируются во вторичные (малоновый диальдегид) и третичные (шиффовы основания) продукты ПОЛ [18]. Субстратам ПОЛ придают огромное значение в нарушении структурной и функциональной целостности клеточных мембран и повышении сосудистой проницаемости [19].

Предупредить развитие гипоксии и обеспечить недоношенного ребенка адекватной респираторной поддержкой — важные задачи интенсивной терапии в неонатологии.

Цель исследования — сравнить в динамике показатели газового состава крови, малонового диальдегида и глутатиона у недоношенных новорожденных, которым проводилась ИВЛ в режиме SIMV и NAVA.

Материалы и методы

В период с февраля по октябрь 2019 г. было выполнено проспективное исследование эффективности применения NAVA-вентиляции у недоношенных новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ при рождении, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии Иркутского областного перинатального центра. Гестационный возраст детей составил 25–32 недели, вес при рождении 520–1100 г. В связи с клиническими проявлениями тяжелой дыхательной недостаточности (шесть и более баллов по шкале Сильвермана), а также вследствие неэффективности неинвазивной респираторной поддержки всем детям были произведены интубация трахеи и перевод на аппаратную искусственную вентиляцию легких непосредственно в родильном зале (других причин тяжелой дыхательной недостаточности не было).

Реализация респираторного дистресс-синдрома была основной причиной развития тяжелой дыхательной недостаточности у недоношенных детей. Внелегочные причины тяжелого состояния пациентов были исключены из исследования.

После стабилизации состояния пациенты переводились в отделение реанимации и интенсивной терапии,

где продолжали получать респираторную поддержку, инфузионную терапию, энтеральное питание. При использовании программы генератора случайных чисел все пациенты были распределены на две группы в зависимости от режима ИВЛ. Первую группу (23 ребенка) составили недоношенные новорожденные, которым проводилась ИВЛ в режиме SIMV. Вторую группу (23 ребенка) составили новорожденные, которым проводилась NAVA-вентиляция аппаратом MAQUET Servo-p с применением Edi-катетеров 6 Fr/49 см. Респираторная поддержка применялась у детей с момента поступления в отделение реанимации из родильного зала. Для оценки показателей газового состава проводился забор венозной крови из пуповины при рождении, а также из периферической вены в течение первых трех суток. Был выполнен анализ значений pH, парциального давления углекислого газа ($p\text{CO}_2$), парциального давления кислорода ($p\text{O}_2$), дефицита оснований (BE) и лактата в течение первых трех суток. Интенсивность процессов ПОЛ определяли по концентрации малонового диальдегида и глутатиона на 1-е и 7-е сутки.

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

Результаты

Тактика проведения респираторной поддержки заключалась в использовании максимально щадящих параметров для поддержания адекватной оксигенации и дыхательного комфорта пациента. Стартовые параметры ИВЛ у пациентов обеих групп: давление на вдохе — 20–22 см вод. ст., положительное давление в конце выдоха — 5 см вод. ст., частота дыхания — 40–60 вдохов в минуту, процентное содержание кислорода во вдыхаемой смеси — 21–40 %. В дальнейшем для достижения целевого уровня сатурации ($\geq 92\%$) у детей первой группы давление на вдохе выставляли в пределах 16 (15–17) см вод. ст., при этом попытки уменьшить инспираторное давление приводили к снижению сатурации. У пациентов второй группы режим NAVA позволил нам контролировать инспираторное давление, которое изменяло свое значение при каждом вдохе пациента. Благодаря высокой чувствительности триггера даже минимальная попытка вдоха ребенка поддерживалась вентилятором пропорционально его потребностям. Таким образом,

инспираторное давление в этой группе полностью зависело от пациента и составило 9 (8–10) см вод. ст. ($p = 0,01$). Процентное содержание кислорода во вдыхаемой смеси не превышало 40 %, без значимых различий в обеих группах.

Показатели pH при рождении и в динамике у детей обеих групп соответствовали норме и статистически значимых различий не имели. Показатели $p\text{CO}_2$ на начальном этапе исследования значимо не отличались и соответствовали нормальным значениям. В первые сутки у детей первой группы отмечалась гипокапния 32,0 (24,9–37,8) мм рт. ст., в то время как у детей второй группы показатели $p\text{CO}_2$ были близкими к референтным и составили 36,0 (32,5–42,2) мм рт. ст. ($p = 0,01$). Аналогичные результаты были получены на вторые и третьи сутки. Уровень $p\text{CO}_2$ у новорожденных первой группы на вторые сутки составил 32,0 (26,7–38,1) мм рт. ст., у детей второй группы — 35,9 (34,2–40,3) мм рт. ст. ($p = 0,01$). На третьи сутки значения $p\text{CO}_2$ у детей, получавших ИВЛ в режиме SIMV, составили 33,1 (29,0–39,8) мм рт. ст., у детей, вентилируемых в режиме NAVA, — 39,9 (33,7–43,4) мм рт. ст. ($p = 0,02$). Динамика показателей $p\text{CO}_2$ представлена на рис. 1.

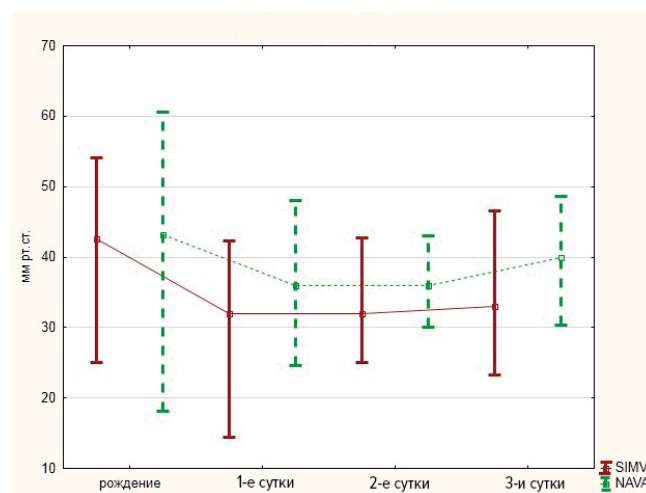


Рис. 1. Динамика показателей $p\text{CO}_2$
Fig.1. Changes of $p\text{CO}_2$ values

Значения $p\text{O}_2$ венозной крови при рождении у детей первой группы составили 22,4 (14,8–39,4) мм рт. ст., у детей второй группы — 19,7 (17,8–25,0) мм рт. ст., что соответствует норме, так как плод внутриутробно находится в состоянии физиологической гипоксии. В динамике достоверных различий показателей $p\text{O}_2$ между группами отмечено не было.

Показатели BE при рождении у детей обеих групп соответствовали норме, однако в динамике у детей первой группы дефицит оснований был более выраженным и достигал максимума на 3-и сутки. В первые сутки у детей первой группы значения BE составили -5 ($-7,1 \dots -2,8$) ммоль/л, во второй группе $-3,0$ ($-4,0 \dots -2,0$) ммоль/л ($p = 0,01$). На вторые сутки уровень BE

у детей первой группы соответствовал $-5,7$ ($-6,8 \dots -4,4$) ммоль/л, у детей второй группы $-4,0$ ($-5,2 \dots -2,7$) ммоль/л ($p = 0,01$). На третьи сутки $-6,4$ ($-7,4 \dots -5,2$) ммоль/л у детей первой группы и $-4,7$ ($-6,0 \dots -3,1$) ммоль/л у детей второй группы ($p = 0,02$) (рис. 2).

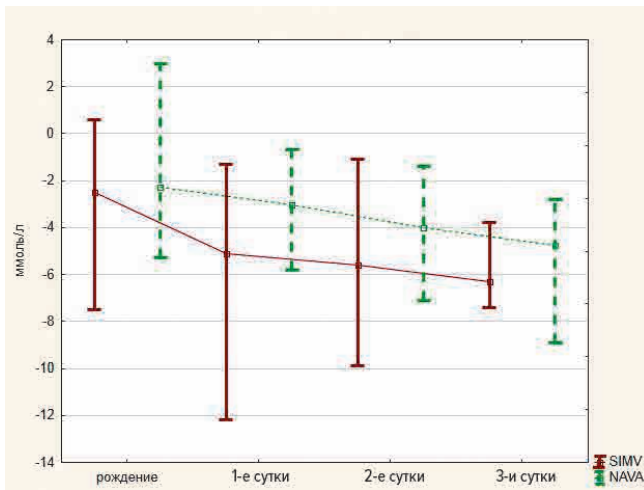


Рис. 2. Показатели BE по суткам
Fig. 2. Changes of BE by days

Уровень лактата при рождении у детей обеих групп соответствовал норме и составил $2,1$ ($1,5-2,6$) ммоль/л у детей первой группы и $2,6$ ($1,7-3,7$) ммоль/л у детей второй группы. В динамике отмечалось повышение его концентрации у детей, получавших ИВЛ в режиме SIMV, пик концентрации лактата приходился на первые сутки и составил $2,8$ ($2,5-4,0$) ммоль/л в сравнении с $2,5$ ($2,0-2,7$) ммоль/л у детей с NAVA-вентиляцией ($p = 0,02$). На вторые сутки значения лактата у детей, получавших респираторную поддержку в режиме SIMV, соответствовали $2,5$ ($1,9-3,5$) ммоль/л, у детей второй группы — $2,2$ ($2,1-2,5$) ммоль/л ($p = 0,26$). На третьи сутки уровень лактата составил $2,6$ ($2,2-2,8$) ммоль/л и $2,1$ ($1,7-2,5$) ммоль/л у детей первой и второй групп соответственно ($p = 0,11$). Учитывая отсутствие достоверных различий в значениях лактата у детей обеих групп, можно предположить, что гиперлактатемия, возникшая при рождении и сохраняющаяся на протяжении трех суток, не связана с ИВЛ. Ее причинами могут быть: хроническая внутриутробная гипоксия плода, функционирующий артериальный проток и др.

Малоновый диальдегид был повышен у пациентов обеих групп как на первые, так и седьмые сутки, его концентрация на первые сутки у пациентов первой группы составила $13,4$ ($12,7-14,0$) нмоль/л, у детей второй группы — $13,2$ ($10,7-13,6$) нмоль/л ($p = 0,32$). В дальнейшем наблюдалось снижение уровня диальдегида, и на 7-е сутки его уровень у детей первой группы составил $12,0$ ($10,3-13,0$) нмоль/л, у детей второй группы — $6,3$ ($5,4-7,4$) нмоль/л ($p = 0,01$) (рис. 3).

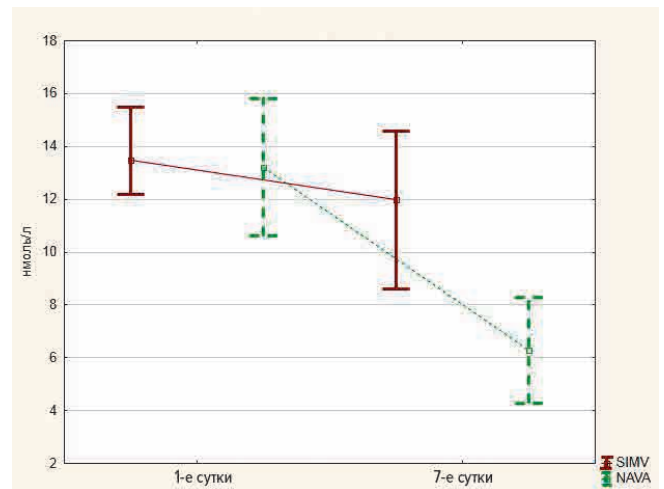


Рис. 3. Уровень малонового диальдегида на 1-е и 7-е сутки
Fig. 3. The level of malondialdehyde on days 1 and 7

Статистически значимых различий в значениях глютамина в обеих группах не наблюдалось.

Длительность проведения респираторной поддержки у пациентов первой группы составила 6 ($2-10$) суток, у пациентов второй группы — 4 ($3-6$) суток ($p = 0,5$). Продолжительность лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии у детей первой группы составила 13 ($5-35$) суток, у детей второй группы — 8,5 ($6-15$) суток ($p = 0,23$). После стабилизации состояния все пациенты были переведены в отделение патологии новорожденных для дальнейшего выхаживания. Летальных исходов отмечено не было.

Обсуждение

Гипокапния, наблюдавшаяся у пациентов с респираторной поддержкой в режиме SIMV, является следствием несоответствия заданных параметров ИВЛ потребностям пациентов. Чувствительность триггера в данном режиме недостаточно совершенна для недоношенных новорожденных, в связи с чем их дыхательные попытки не регистрируются и аппарат ИВЛ подает вдохи по умолчанию. Это приводит к избыточному дыхательному объему и гипервентиляции. Динамика показателей дефицита оснований отражает компенсацию гипервентиляции, об этом говорит нормальный уровень pH у детей обеих групп. На уровень pO_2 и лактата существенного влияния респираторная поддержка не оказывала. В качестве маркера оксидативного стресса был исследован малоновый диальдегид на первые и седьмые сутки. В нашем исследовании максимальная концентрация малонового диальдегида наблюдалась у пациентов первой группы в первые сутки и совпала с минимальными значениями pCO_2 .

Заключение

Нейро-контролируемая ИВЛ у недоношенных новорожденных позволяет избежать нежелательной гипоксии, отмеченной при ИВЛ в режиме SIMV. Кроме того, к позитивным моментам NAVA-вентиляции можно отнести положительную динамику снижения концентрации малонового диальдегида, которая тем самым предупреждает чрезмерную активацию ПОЛ, возникшую в результате гипоксии. Синхронизация аппаратного вдоха с собственными дыхательными попытками ребенка при NAVA-режиме способствует устранению как избыточной, так и недостаточной респираторной поддержки пациента, позволяет сократить сроки пребывания пациента в отделении реанимации и успешно пройти период ранней неонатальной реабилитации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Ануриев А.М. — дизайн исследования, разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание текста статьи, выполнение практической части исследования, проверка и утверждение текста статьи; Горбачев В.И., Ануриева Т.М., Петрова И.Л. — разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

ORCID авторов

Ануриев А.М. — 0000-0002-6724-5067
Горбачев В.И. — 0000-0001-6278-9332
Ануриева Т.М. — 0000-0001-5593-6007
Петрова И.Л. — 0000-0001-8616-0416

Литература/References

- [1] *Hamilton B.E., Martin J.A., Ventura S.J.* Births: preliminary data for 2012. National Vital Statistics Reports. 2013; 62(3): 1–20.
- [2] *Stoll B.J., Hansen N., Bell E.F., Walsh M.* Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates. 1993–2012. JAMA. 2015; 314(10): 1039–1051. DOI: 10.1001/jama.2015.10244
- [3] *Ануриев А.М., Горбачев В.И.* Гипоксически-ишемические поражения головного мозга у недоношенных новорожденных. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019; 119(8): 63–69. [Anuriev A.M., Gorbachev V.I. Hypoxic-ischemic brain damage in premature newborns. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2019; 119(8): 63–69. (In Russ)] DOI: 10.17116/jnevro201911908263
- [4] *Zhang H., Dysart K., Kendrick D.E.* Prolonged respiratory support of any type impacts outcomes of extremely low birth weight infants. Pediatric Pulmonology. 2018; 53(10): 1447–1455. DOI: 10.1002/ppul.24124
- [5] *Narchi H., Chedid F.* Neurally adjusted ventilator assist in very low birth weight infants: current status. World Journal of Methodology. 2015; 5(2): 62–67. DOI: 10.5662/wjm.v5.i2.62
- [6] *Reiterer F., Scheuchenecker A., Resch B., et al.* Bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants: Outcome up to preschool age, in a single center of Austria. Pediatrics International. 2019; 61(4): 381–387. DOI: 10.1111/ped.13815
- [7] *Миткинов О.Э., Горбачев В.И.* Неинвазивная вентиляция легких у новорожденных. Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2014. [Mitkinov O.Eh., Gorbachev V.I. Neinvazivnaya ventilyatsiya legkikh u novorozhdennykh. Irkutsk: RIO GBOU DPO IGMAPO, 2014. (In Russ)]
- [8] *Unal S., Ergenekon E., Aktas S., et al.* Effects of Volume Guaranteed Ventilation Combined with Two Different Modes in Preterm Infants. Respiratory Care. 2017; 62(12): 1525–1532. DOI: 10.4187/respcare.05513
- [9] *Stein H., Alish H., Ethington P., White D.B.* Prospective crossover comparison between NAVA and pressure control ventilation in premature neonates less than 1500 grams. Journal of Pediatrics. 2013; 33(6): 452–456. DOI: 10.1038/jp.2012.136
- [10] *Stein H., Howard D.* Neurally adjusted ventilatory assist in neonates weighing < 1500 grams: a retrospective analysis. Journal of pediatrics. 2012; 160(5): 786–789. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.10.014
- [11] *Gibu C.K., Cheng P.Y., Ward R.J., et al.* Feasibility and physiological effects of noninvasive neurally adjusted ventilatory assist in preterm infants. Pediatric Research. 2017; 82(4): 650–657. DOI: 10.1038/pr.2017.100
- [12] *LoVerde B., Firestone K.S., Stein H.M.* Comparing changing neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) levels in intubated and recently extubated neonates. Journal of perinatology. 2016; 36(12): 1097–1100. DOI: 10.1038/jp.2016.152
- [13] *Горячев А.С., Савин И.А.* Основы ИВЛ. М.: Медиздат; 2009. С. 202–203. [Goryachev A.S., Savin I.A. Osnovy IVL. M.: Medizdat; 2009. P. 202–203. (In Russ)]
- [14] *Голосная Г.С.* Нейрохирургические аспекты патогенеза гипоксических поражений мозга у новорожденных. М.: Медпрактика-М; 2009. [Golosnaya G.S. Neurosurgical aspects of the pathogenesis of hypoxic cerebral lesion in newborns. M.: Medpraktika-M. 2009. (In Russ)]
- [15] *Лоскутова Е.В.* Роль дестабилизации процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в патогенезе гипоксии у недоношенных новорожденных. Казанский медицинский журнал. 2017; 98(5): 803–808. DOI: 10.17750/KMJ2017-803 [Loskutova E.V. Role of lipid peroxidation and antioxidant defense destabilization in the pathogenesis of hypoxia in premature infants. Kazanskiy medicinskij zhurnal. 2017; 98(5): 803–808 (In Russ)]
- [16] *Горячкина Н.М., Чжоу Сян Ду, Ли Ци.* Клиническое значение определения показателей оксидативного стресса

в конденсате выдыхаемого воздуха у больных бронхиальной астмой. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2011; 42: 8–12. [Goryachkina N.M. Zhou Xiang dong, Li Qi. The clinical significance of determining the parameters of oxidative stress in exhaled breath condensate in patients with bronchial asthma. Byulleten' fiziologii i patologii dyhaniya. 2011; 42: 8–12. (In Russ)]

- [17] Миткинов О.Э., Горбачев В.И. Уровень цитокинов у недоношенных новорожденных детей при различных методах респираторной поддержки и их влияние на неонатальные исходы. Вопросы практической педиатрии. 2014; 9(3): 15–19. [Mitkinov O.Eh., Gorbachev V.I. The level of cytokines in preterm infants with various methods of respiratory support and their effect on neonatal outcomes. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2014; 9(3): 15–19. (In Russ)]
- [18] Луцкий М.А., Куксова Т.В., Смелянец М.А., Лушникова Ю.П. Свободнорадикальное окисление липидов и белков —

универсальный процесс жизнедеятельности организма. Успехи современного естествознания. 2014; 12(1): 24–28. [Lutskiy M.A., Kuksova T.V., Smelyanec M.A., Lushnikova Yu.P. Free radical oxidation of lipids and proteins is a universal process of the vital activity of the organism. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya. 2014; 12(1): 24–28. (In Russ)]

- [19] Воробьева Е.А., Долотова Н.В., Кочерова О.Ю. Особенности перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности у детей раннего возраста с задержкой нервно-психического развития и перинатальными поражениями ЦНС в анамнезе. Вестник новых медицинских технологий. 2011; 18(1): 49–51. [Vorob`eva E.A., Dolotova N.V., Kocherova O.Yu. Features of lipid peroxidation and antioxidant activity in infants with delayed neuro-physical development and perinatal lesions of the central nervous system in history. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. 2011; 18(1): 49–51. (In Russ)]