

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

КЛЄВАКІНА ОЛЕНА ЮРІЇВНА

УДК: 616.831-005.4-053.31-085.816]-048.34

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОПТИМІЗАЦІЯ РЕСПІРАТОРНОЇ ПІДТРИМКИ У
ДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ З ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОЮ
ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ**

222 «Медицина»

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ О. Ю. Клевакіна

Науковий керівник - **Анікін Іван Олександрович**, кандидат медичних наук,
доцент

Запоріжжя – 2021

АНОТАЦІЯ

Клєвакіна О. Ю. Оптимізація респіраторної підтримки у доношених новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 Охорона здоров'я). - Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2021.

Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2021.

Робота базується на аналізі медичних карт пацієнтів, які знаходилися на лікуванні протягом 2017 – 2021 років на базі КНП «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня» Запорізької обласної ради. Робота виконувалась на кафедрі дитячої хірургії та анестезіології Запорізького державного медичного університету МОЗ України.

Мета даної роботи – покращити результати інтенсивної терапії доношених новонароджених з гіпоксично - ішемічною енцефалопатією (ГІЕ) шляхом удосконалення способу респіраторної підтримки.

В основу дисертаційної роботи покладено результати власних спостережень за станом новонароджених з ГІЕ на етапах лікування, а також даних аналізу клінічних, інструментальних та лабораторно – біохімічних результатів дослідження пацієнтів.

Проведено проспективне, когортне, рандомізоване дослідження, до якого залучено 60 (100 %) доношених немовлят, народжених в терміні від 38 до 42 тижнів гестації.

Всі пацієнти знаходились на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії новонароджених з приводу ГІЕ II та III ступеня (за шкалою Sarnat в модифікації A. Hill, J.J. Volpe (1994 р.), з наявністю дихальних розладів та потребою в штучній вентиляції легень (ШВЛ).

В основну групу увійшло 30 (50,00 %) пацієнтів, яким через 72 години після народження проводили ранню екстубацію трахеї та переводили на неінвазивну назальну вентиляцію легень з переміжним позитивним тиском (NIPPV), для чого використовували довгі або короткі назальні канюлі.

Групу порівняння склали 30 (50,0 %) новонароджених, яким проводилась традиційна ШВЛ в режимі P – SIMV через інтубаційну трубку до моменту відновлення рівня свідомості, відсутності судом та встановлення регулярного патерну самостійного дихання. Динамічне спостереження неврологічного статусу у новонароджених проводилось за модифікованою шкалою Thompson (1997).

Протягом перших 72 години від народження дітям обох груп проводилась інвазивна допоміжна тригована за потоком вентиляція легень з контролем тиску у дихальних шляхах (P – SIMV).

Результати порівняння обох груп оцінювалися під час госпіталізації дітей до відділення; через 72 години від народження; на 4 добу від народження; через добу після переведення дитини на самостійне дихання.

Основна та група порівняння статистично не відрізнялися за терміном гестації, масою тіла, віком немовлят та гендерною структурою.

Оцінка за шкалою Апгар на 1-й хвилині в основній групі склала 7,00 (3,00; 7,00) балів, у групі порівняння – 7,00 (5,00; 7,00) балів, $U = 382,50$; $p = 0,4305$. На 5й хвилині – 7,00 (6,00; 9,00) та 7,00 (5,00; 7,00) балів відповідно, $U = 335,50$; $p = 0,1334$.

Всі новонароджені отримували однорідне специфічне лікування ГІЕ. Кількість проведених за показаннями лікувальних гіпотермій у групах суттєво не відрізнялась: 6 (20,0 %) в основній та 11 (36,7 %) у групі порівняння, $U = 351,00$; $p = 0,2055$. Кількість діагностованих меконіальних

аспірацій в групах не мала суттєвої різниці: 3 (10,0 %) – в основній та 5 (16,67 %) – у групі порівняння, $U = 420,00$; $p = 0,6627$.

При аналізі основних параметрів ШВЛ, що проводилась у перші 72 години від народження, не виявлено суттєвої різниці між групами дослідження. Так, частота дихання за 1 хвилину в основній групі склала 30,00 (26,50; 35,00), в групі порівняння – 35,0 (30,0; 35,0), $U = 394,50$; $p = 0,5442$. Не було знайдено відмінностей і між показниками тиску вдиху (PIP): 18,00 (17,00; 18,00) см. вод. ст. проти 18,00 (17,00; 18,00) см вод. ст. відповідно, $U = 398,50$; $p = 0,5852$. Рівень ПТКВ (PEEP), як в основній так і в групі порівняння склав 5,00 (5,00; 5,00) см вод. ст., $U = 397,5$; $p = 0,5748$. Також не відрізнялися показники кисневої фракції (FiO₂): 30,00 (25,00; 30,00) % та 30,00 (25,00; 35,00) % відповідно, $U = 338,50$; $p = 0,1455$.

При проведенні неінвазивної ШВЛ (нШВЛ) в режимі NIPPV були використані параметри, які відповідали параметрам стандартної ендотрахеальної вентиляції. Досягнення та підтримка адекватного насичення крові киснем (SpO₂) у хворих, які знаходились на NIPPV, забезпечувалась без підвищення параметрів респіраторної підтримки.

Аналізуючи дані сатурації капілярної крові, слід зазначити, що протягом всього періоду дослідження вони зберігалися в межах норми. Рівень SpO₂ основної групи через добу після застосування режиму NIPPV достовірно не змінився: 99,00 (97,00; 100,00) % на 3 добу лікування та 98,00 (97,00; 99,00) % на 4 добу, $T = 88,00$; $p = 0,0765$. Також не виявлено різниці в сатурації при аналізі між групами на 4 добу лікування, $U = 411,50$; $p = 0,3487$. Отримані дані вказують на відсутність гіпоксемії у малюків обох груп протягом лікування.

Стабільність респіраторного статусу підтверджується результати аналізу газів капілярної крові та КЛС. В першу добу надання допомоги немовлята основної групи мали субкомпенсовану дихальну недостатність, про що свідчить вірогідно нижчий індекс оксигенації (IO): в основній групі -

131,13 (117,71; 154,44), в групі порівняння – 176,17 (149,43; 291,7), $U = 130,00$; $p = 0,0002$. Можливо, це пов'язано з транзиторною легеневою гіпертензією новонароджених, яка посилювалась впливом гіпоксії під час пологів.

На 4 добу життя, після екстубації, новонароджені на нШВЛ мали задовільні показники газообміну, які не відрізнялись від показників в групі порівняння. PO_2 в основній групі склав – 74,25 (66,40; 78,60) мм рт.ст., в групі порівняння – 79,45 (72,30; 82,60) мм рт.ст., $U = 252,50$; $p = 0,1538$. Рівень PCO_2 склав 38,20 (33,60; 43,10) мм рт.ст. в основній групі та 32,25 (29,70; 36,90) мм рт.ст. в групі порівняння, $U = 150,00$; $p = 0,0041$. Хоча рівень парціального тиску вуглецю в основній групі достовірно відрізнявся від показника групи інвазивної ШВЛ, він знаходився в межах нормальних референтних значень.

На 5 добу життя у немовлят обох груп спостерігалось відновлення неврологічного статусу, рівня свідомості, що в обох групах оцінено як летаргія. Динамічна оцінка за шкалою Thompson виявила достовірну різницю загальної кількості балів між основною та групою порівняння: 5,00 (4,00; 6,00) та 7,00 (5,00; 8,00) балів відповідно, $U = 183,50$; $p = 0,0001$. Хоча медіана оцінки неврологічного статусу за Thompson виявилась кращою у дітей групи неінвазивної вентиляції, ми не пов'язуємо результат саме з запропонованою методикою. Отримані дані вказують на безпеку та ефективність використання ранньої (до повного відновлення рівня свідомості) неінвазивної підтримки саме в групі малюків з ГПЕ.

Дослідження показників центральної гемодинаміки в основній групі через добу після екстубації та переведення на неінвазивну вентиляцію легень не виявило відмінностей щодо впливу на центральну гемодинаміку в порівнянні з новонародженими групи традиційної ШВЛ. УІ ЛШ (ударний індекс лівого шлуночку) в основній групі та групі порівняння відповідно склав 22,72 (20,20; 26,66) мл/м² та 20,24 (16,08; 25,51) мл/м², $U = 427,00$; $p = 0,909$. Відповідно, відсутня й статистична різниця між

показником СІ (серцевого індексу) між групами дослідження, які відповідно склали 2886,36 (2101,96; 3268,81) мл/м² та 2581,76 (2094,34; 3681,81) мл/м²; $U = 365,00$; $p = 0,2920$.

На 5 добу життя в групі, що була переведена на NIPPV, пневмонія виявлена у 2 (6,7 %) хворих, в групі на традиційній ШВЛ – у 6 (20,0 %). Прикореневу інфільтрацію діагностовано в групі з NIPPV – у 3 (10,0 %) пацієнтів та у 5 (16,7 %) – в групі на ШВЛ через інтубаційну трубку. Бронхообструктивний синдром спостерігався у 1 (3,3 %) та у 3 (10,0 %) дітей відповідно. Загальний рівень ускладнень в основній групі склав 6 (20,00 %), в групі порівняння – 14 (46,7 %), $U = 322,00$; $p = 0,0407$.

Після ранньої екстубації та переведення на неінвазивну ШВЛ в режимі NIPPV ателектазів та реінтубацій не було. Таким чином, відносний ризик розвитку (RR) ускладнень з боку легеневої тканини у дітей, які перебували на ендотрахеальній ШВЛ в порівнянні з основною групою, склав 2,33 (95 % ДІ: 1,03; 5,25 %, $p = 0,0407$).

З метою визначення діагностичної цінності інтерлейкінів, як маркерів вентилятор-асоційованого ушкодження легенів на тлі проведення ШВЛ (в тому числі запального), визначали концентрацію ІЛ – 6 та ІЛ – 8 у сироватці крові на 1 та 10 добу перебування в стаціонарі. В основній групі максимальна концентрація ІЛ – 6, яка не перевищувала референтні показники, фіксувалась на першу добу життя – 6,38 (5,46; 6,80) пг/мл, проте вона достовірно знижувалась на десяту добу – 2,84 (1,18; 5,12) пг/мл, $T = 1,00$; $p = 0,0002$.

Аналогічно, в групі порівняння, сироваткова концентрація ІЛ – 6 на першу добу життя була в межах норми – 5,54 (3,12; 6,28) пг/мл, на 10 добу – 3,62 (2,04; 5,36) пг/мл, проте темпи її зниження були значно нижчими, $T = 55,00$, $p = 0,1075$. Не виявлено суттєвої різниці між концентрацією ІЛ – 6 як на першу добу життя в основній групі – 6,38 (5,46; 6,80) пг/мл та в групі порівняння – 5,54 (3,12; 6,28) пг/мл, $U = 345,50$; $p = 0,1772$, так і на десяту добу життя: 2,84 (1,18; 5,12) пг/мл та 3,62 (2,04; 5,36) пг/мл відповідно, $U = 419,50$; $p = 0,8142$.

Аналіз вмісту IL – 8 у сироватці крові свідчить про те, що в гострий період ПЕ, в обох групах, спостерігається достовірно збільшений рівень зазначеного цитокіну на першу добу життя. Суттєвої різниці між показниками вмісту IL – 8 в досліджуваних групах на першу добу життя не знайдено, $U = 136,00$; $p = 0,1989$. Спостерігається чітка тенденція до зниження концентрації IL – 8 у сироватці крові на 10 добу в обох групах: 126,68 (26,38; 458,53) пг/мл проти 657 (327,69; 1372,50) пг/мл, $T = 25,00$; $p = 0,0049$ в групі нШВЛ, та 149,19 (84,18; 246,30) пг/мл, проти 358,06 (133,40; 684,96) пг/мл, $T = 34,00$; $p = 0,0249$, в групі порівняння.

З метою вивчення впливу респіраторної підтримки на ступінь ураження ЦНС, досліджували рівень лактатдегідрогенази (ЛДГ) та нейронспецифічної енолази (NSE) у сироватці крові новонароджених. Так, в обох групах спостерігався достовірно збільшений рівень ЛДГ на 1 добу життя: в основній групі – 995,10 (865,45; 1121,80), Од/л проти – 1178,10 (843,10; 1801,35) Од/л в групі контролю, $U = 194,00$; $p = 0,0539$. Спостерігається чітка тенденція до зниження вмісту ЛДГ на 10 добу як в основній групі – 995,10 (865,45; 1121,80), Од/л проти 528,65 (442,75; 645,25), $T = 11,00$; $p = 0,0001$, так і в групі порівняння – 1178,10 (843,10; 1801,35) Од/л, проти 591,15 (442,50; 711,60) Од/л, $T = 5,00$; $p = 0,00003$. Концентрація ЛДГ на 10 добу, в обох групах не відрізнялась суттєво, $U = 243,00$; $p = 0,3588$.

Рівень NSE на 1 першу добу перебування в стаціонарі в обох групах дослідження достовірно не відрізнявся: в основній групі він склав – 21,05 (17,26; 37,06) ug/L, проти 18,64 (12,45; 19,63) ug/L, $U = 311,00$; $p = 0,0611$. Також не було відмінностей і на 10 добу перебування: в основній групі він склав 18,25 (12,63; 19,12) ug/L, в групі порівняння 14,30 (8,98; 19,63) ug/L, $U = 384,50$; $p = 0,4484$. Було відмічено достовірне зниження NSE на 10 добу як в основній групі – 15,67 (9,57; 23,68) ug/L проти 21,05 (17,26; 37,06) ug/L, $T = 116,00$; $p = 0,0282$, так і в групі порівняння – 18,64 (12,45; 24,52) ug/L проти 14,30 (8,98; 19,63) ug/L, $T = 91,00$; $p = 0,0036$.

Таким чином, доведено, що використання нШВЛ не впливає негативно на центральну гемодинаміку, не супроводжується підвищенням маркерів ушкодження ЦНС та не впливає на збільшення рівню цитокінів у немовлят з ГІЕ помірного та важкого ступеню.

Основні показники, які вказують на загальну ефективність лікування, достовірно вказують на переваги використання ранньої, неінвазивної ШВЛ в групі новонароджених з ГІЕ. Середня загальна тривалість вентиляції легень (інвазивна + неінвазивна ШВЛ) в основній групі склала 5,90 (4,60; 6,80) днів, в групі порівняння – 9,00 (6,60; 11,80) днів, $U = 199,50$; $p = 0,0004$. Термін лікування хворих у ВІТН склав $9,45 \pm 2,46$ днів та $14,27 \pm 4,83$ днів відповідно, $U = 151,00$; $p = 0,0002$. Середня тривалість перебування хворих у стаціонарі в основній групі склала 19,00 (18,00; 22,00) днів, в групі порівняння – 29,00 (24,00; 33,00) днів, $U = 155,0$; $p < 0,0001$.

Слід зазначити, що в обох групах не було відмічено випадків як ранньої так і пізньої неонатальної смертності, що робить методику ранньої нШВЛ можливою для застосування в щоденній практиці, при наданні допомоги новонародженим з ГІЕ помірного та важкого ступеню.

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше обґрунтовано використання ранньої неінвазивної вентиляції легень у доношених новонароджених з помірною та важкою гіпоксично – ішемічною енцефалопатією.

Вивчено вплив неінвазивної ШВЛ на рівень маркерів ушкодження ЦНС та рівень маркерів, що вказують на вентилятор – асоційовані ускладнення у новонароджених з ГІЕ під впливом неінвазивної ШВЛ.

На підставі отриманих даних удосконалений підхід до вибору респіраторної підтримки у доношених новонароджених з гіпоксично – ішемічною енцефалопатією різного ступеню тяжкості.

Показані переваги та ефективність запропонованої методики, яка вірогідно впливає на зниження загальної кількості ускладнень, асоційованих з ШВЛ, що в свою чергу скорочує перебування дітей на лікарняних ліжках.

Практичне значення отриманих результатів. Впроваджений алгоритм вибору респіраторної підтримки у доношених новонароджених з гіпоксично – ішемічною енцефалопатією різного ступеня тяжкості (Спосіб вибору респіраторної підтримки у доношених новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією різного ступеня тяжкості: пат. № 132493 Україна: МПК (2019.01) G01N 33/497, A61M 16/00, G01N33/497(2006/01). № и 2018 10081; заявл. 09.10.2018; опубл. 25.02.2019, Бюл. № 4) містить оптимізовані підходи щодо вибору дихальної підтримки для покращення результатів інтенсивної терапії доношених новонароджених з важкою та помірною гіпоксично – ішемічною енцефалопатією.

Публікації результатів дослідження. За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових праць: 3 статті у наукових фахових виданнях України, 1 стаття опублікована у виданні, що включене до наукометричних баз Scopus та Web of Science, 4 тез в матеріалах міжнародних та Всеукраїнських з'їздів та науково – практичних конференцій. Отримано 1 патент України на корисну модель.

Ключові слова: неінвазивна вентиляція легень, гіпоксично – ішемічна енцефалопатія, новонароджений.

ABSTRACT

Klievakina O.Yu. Optimization of respiratory support in full-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. - Qualifying scientific work as a manuscript.

Ph.D. thesis in the specialty 222 "Medicine" (22 Health Protection). - Zaporizhzhia State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2021.

Zaporizhzhia State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2021.

The thesis is based on the analysis of patients' medical files, which were made during 2017 - 2021 at the premises of MNE "Zaporizhzhia Regional Clinical Children's Hospital" of Zaporizhzhia Regional Council. The thesis was performed at the Department of Pediatric Surgery and Anesthesiology of Zaporizhzhia State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

The purpose of the thesis is to improve the results of intensive care of full-term newborns with hypoxic - ischemic encephalopathy by enhancing the method of respiratory support.

The thesis work is based on the results of the personal observations over the status of newborns with HIE at the treatment stages, as well as data from the personal analysis of clinical, instrumental and laboratory - biochemical results of the patients' study.

A prospective, incidence, randomized study involving 60 (100 %) full-term infants born between 38 and 42 weeks of gestation was conducted.

All patients were treated in the neonatal intensive care unit for HIE of the II and III degrees (according to the Sarnat scale modified by A. Hill, J.J. Volpe (1994) and the presence of respiratory distresses requiring artificial lung ventilation (ALV).

The main group included 30 (50.00 %) patients who underwent early tracheal extubation 72 hours after the birth and were transferred to non-invasive

nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV), using long or short nasal prongs.

The comparison group consisted of 30 (50.00 %) newborns who underwent traditional ALV in P - SIMV mode through an endotracheal tube until recovery of consciousness level, absence of seizures and settling of a regular pattern of spontaneous breathing. Case monitoring of neurological status in newborns was performed according to the modified Thompson scale (1997).

The results of the comparison of both groups were evaluated during the hospitalization of children in the department; 72 hours after birth; on the 4th day after birth; one day after transferring a child to spontaneous breathing.

During the first 72 hours after birth, children in both groups underwent invasive auxiliary flow-controlled lung ventilation with respiratory passages pressure control (P - SIMV).

The main and comparison groups did not differ statistically in gestational age, body weight, age of newborns and gender structure.

The score according to the Apgar scale at the 1st minute in the main group was 7.00 (3.00; 7.00) points, in the comparison group - 7.00 (5.00; 7.00) points, $U = 382.50$; $p = 0.4305$. At the 5th minute - 7.00 (6.00; 9.00) and 7.00 (5.00; 7.00) points, respectively, $U = 335.50$; $p = 0.1334$.

The newborns also received a homogeneous specific HIE treatment. The number of therapeutic hypothermia performed in the groups did not differ significantly: 6 (20.00 %) in the main group and 11 (36.67 %) in the comparison one, $U = 351.00$; $p = 0.2055$. The number of diagnosed meconium aspirations in the groups did not differ significantly: 3 (10.00 %) in the main group and 5 (16.67 %) in the comparison one, $U = 420.00$; $p = 0.6627$.

The analysis of the main ALV parameters, which was performed in the first 72 hours after birth, did not reveal a significant difference between the study groups. Thus, the respiratory rate (RR) per 1 minute in the main group was 30.00 (26.50; 35.00), in the comparison group - 35.00 (30.00; 35.00), $U = 394.50$; $p = 0.5442$. No differences were found between the parameters of

inspiratory pressure (PIP) - 18.00 (17.00; 18.00) cm H₂O against 18.00 (17.00; 18.00) cm H₂O respectively, $U = 398.50$; $p = 0.5852$. The PEEP level, both in the main and in the comparison group was 5.00 (5.00; 5.00) cm H₂O, $U = 397.5$; $p = 0.5748$. There was also no difference in the oxygen fraction (FiO₂): in the main group - 30.00 (25.00; 30.00) %, in the comparison group - 30.00 (25.00; 35.00) %, $U = 338.50$; $p = 0.1455$.

When performing non-invasive ALV (nALV) in NIPPV mode, parameters corresponding to the parameters of standard endotracheal ventilation were used. Achieving and maintaining adequate blood oxygen saturation (SpO₂) in patients on NIPPV was ensured without more “severe” respiratory support parameters.

While analyzing the data of capillary blood saturation, it should be noted that throughout the study period, they remained within normal limits. The level of SpO₂ of the main group one day after the application of the NIPPV mode did not change significantly - 99.00 (97.00; 100.00) % on the 3rd day of treatment and 98.00 (97.00; 99.00) % on the 4th day, $U = 88.00$; $p = 0.0765$. Also, saturation did not differ between groups on the 4th day of treatment, $U = 411.50$; $p = 0.3487$. The obtained data indicate the absence of hypoxemia in newborns of both groups during the treatment.

The stability of respiratory status is confirmed by the results of capillary blood gases and acid-base balance analysis. On the first day of treatment, the children of the main group had subcompensated respiratory distress, as evidenced by the probably lower index of oxygenation (IO): in the main group it was - 131.13 (117.71; 154.44), and in the comparison group - 176, 17 (149.43; 291.7, $U = 130.00$; $p = 0.0002$. Probably it is related to transient pulmonary hypertension of the newborns, which was stimulated by hypoxia in childbirth.

On the fourth day of life, after extubation, newborns on nALV had satisfactory gas exchange rates, which did not differ from those in the comparison group. PO₂ in the main group was - 74.25 (66.40; 78.60) mm Hg, in the comparison group - 79.45 (72.30; 82.60) mm Hg, $U = 252.50$; $p = 0.1538$. The

level of PCO_2 was 38.20 (33.60; 43.10) mm Hg in the main group and 32.25 (29.70; 36.90) mm Hg in the comparison group, $U = 150.00$; $p = 0.0041$. Although the level of partial pressure of carbon dioxide in the main group differed significantly from those of the invasive ALV group, it was within average reference values.

On the 5th day of life in infants of both groups, there was a restoration of neurological status and the level of consciousness, which in both groups was assessed as lethargy. The dynamic score according to the Thompson scale revealed a decrease in the total number of points up to 5 (4.00; 6.00) in the main group and up to 7 (5.00; 8.00), $U = 183.50$; $p = 0.0001$ in the group of children on prolonged intubation, which had a statistical difference. Although the median of neurological status assessment according to Thompson differed and was better in children of the non-invasive ventilation group, we do not link the result to the proposed method. The data obtained indicate the safety and effectiveness of the use of early (until full recovery of consciousness) non-invasive support particularly in the group of children with HIE.

The study of central hemodynamics of the main group, one day after extubation and transfer to non-invasive lung ventilation, did not reveal differences in the effect on central hemodynamics compared to newborns of the traditional ALV group. LV SI (left ventricular stroke index) in the main group and the comparison group was 22.72 (20.20; 26.66) ml / m² and 20.24 (16.08; 25.51) ml / m² respectively; $U = 427.00$; $p = 0.909$. Accordingly, there is no statistical difference between the CI (cardiac index) in the main group and the comparison group, which amounted to 2886.36 (2101.96; 3268.81) ml / m² and 2581.76 (2094.34; 3681.81), ml / m² respectively; $U = 365.00$; $p = 0.2920$.

On the 5th day of life in the group that was transferred to NIPPV, pneumonia was detected in 2 (6.67 %) patients, in the group on traditional ALV - in 6 (20.00 %); perihilar infiltration was diagnosed in the group with NIPPV - in 3 (10.00 %) patients and 5 (16.67 %) - in the group on mechanical ALV through an endotracheal tube; broncho-obstructive syndrome was observed in 1 (3.33 %) child

and in 3 (10.00 %), respectively. The overall level of complications in the main group was 6 (20.00 %), in the comparison group - 14 (46.67 %), $U = 322.00$; $p = 0.0407$. After early extubation and transfer to non-invasive ALV in the NIPPV mode, there were no atelectases and reintubations. Thus, the total risk of lung tissue disorders when using the proposed technique was lower than in patients who were treated traditionally.

To determine the diagnostic value of interleukins as markers of ventilator-associated lung damage on the background of ALV (including inflammatory), the concentration of IL - 6 and IL - 8 in the serum on the 1st and 10th day in the hospital was determined. In the main group, the maximum concentration of IL - 6, which did not exceed the reference values, was recorded on the first day of life - 6.38 (5.46; 6.80) pg/ml, but it was significantly reduced on the tenth day by 2.84 (1.18; 5.12) ng/ml, $T = 1.00$; $p = 0.0002$.

Similarly, in the comparison group, the IL - 6 serum concentration on the first day of life was within normal limits - 5.54 (3.12; 6.28) pg/ml, on the 10th day - 3.62 (2.04; 5.36) pg/ml, but its rate of decrease was much lower, $T = 55.00$, $p = 0.1075$. There was no significant difference between the concentration of IL - 6 as on the first day of life in the main group - 6.38 (5.46; 6.80) pg/ml and in the comparison group - 5.54 (3.12; 6.28) pg/ml, $U = 345.50$; $p = 0.1772$, and on the tenth day of life, in the main group, this figure was 2.84 (1.18; 5.12) pg/ml, in the comparison group - 3.62 (2.04; 5.36) pg/ml, $U = 419.50$; $p = 0.8142$.

Analysis of the content of IL - 8 in the blood serum shows that in the HIE acute period in both groups there is a significantly increased level of this cytokine on the first day of life concerning the standard indicators. No significant difference between the indicators of IL - 8 content in the studied groups on the first day of life was found, $U = 136.00$; $p = 0.1989$. There is a clear tendency to decrease the concentration of IL - 8 in the serum on the 10th day in both groups: 126.68 (26.38; 458.53) pg/ml, against 657 (327.69; 1372.50) pg/ml, $T = 25.00$; $p = 0.0049$, in the nLAV group, and 149.19 (84.18; 246.30) pg/ml,

against 358.06 (133.40; 684.96) pg/ml, $T = 34.00$; $p = 0.0249$, in the comparison group.

To study the influence of respiratory support on the degree of CNS damage, the level of lactate dehydrogenase (LDH) and neuron-specific enolase (NSE) in the blood serum of newborns was studied. Thus, in both groups there was a significantly increased level of LDH on the 1st day of life. In the main group - 1016.20 ± 369.16 , U/l against - 1451.29 ± 782.96 U/l in the control group, $U = 194.00$; $p = 0.0539$. There is a clear tendency to reduce the content of LDH on the 10th day as in the main group - 1016.2 ± 369.16 U/l against 540.86 ± 157.75 U/l in the comparison group, $T = 11.00$; $p = 0.0001$, and in the control group - 1451.29 ± 782.96 U/l, against 587.0 ± 192.1 U/l, $T = 5.00$; $p = 0.00003$. The concentration of LDH on the 10th day in both groups did not differ significantly, $U = 243.00$; $p = 0.3588$.

The level of NSE on the 1st day of hospital stay in both study groups did not differ significantly: in the main group it was - 21.05 (17.26; 37.06) ug/L, against 18.64 (12.45; 19.63) ug/L, $U = 311.00$; $p = 0.0611$. Also, there were no differences on the 10th day of stay, in the main group it was 18,25 (12,63; 19,12) ug/L, in the comparison group 14.30 (8.98; 19.63) ug/L, $U = 384.50$; $p = 0.4484$. There was a significant decrease in NSE on the 10th day as in the main group - 15.67 (9.57; 23.68) ug/L, against 21.05 (17.26; 37.06) ug/L, $T = 116.00$; $p = 0.0282$, and in the comparison group - 18.64 (12.45; 24.52) ug/L, against 14.30 (8.98; 19.63) ug/L, $T = 91.00$; $p = 0.0036$.

Thus, it can be concluded that the use of nALV does not contribute to the negative effects on central hemodynamics, is not accompanied by changes in markers of CNS damage and does not affect the cytokine level of infants with moderate and severe HIE.

The main indicators reflecting the overall effectiveness of the treatment, reliably show the benefits of using early, non-invasive ALV in the group of newborns with HIE. The average total duration of lung ventilation (invasive + non-invasive ALV) in the main group was 5.90 (4.60; 6.80) days, in the comparison

group - 9.00 (6.60; 11.80) days, $U = 199.50$; $p = 0.0004$. The duration of treatment of patients in the NICU was 9.45 ± 2.46 days and 14.27 ± 4.83 days, respectively, $U = 151.00$; $p = 0.0002$. The average length of stay of patients in the hospital in the main group was 19.00 (18.00; 22.00) days, in the comparison group - 29.00 (24.00; 33.00) days, $U = 155.0$; $p < 0.0001$.

It should be noted that in both groups there were no cases of both early and late neonatal mortality, which makes the technique of early nALV possible for use in daily practice in the care of newborns with moderate and severe HIE.

The scientific novelty of the obtained results.

For the first time, the use of early non-invasive lung ventilation of full-term newborns with moderate and severe hypoxic-ischemic encephalopathy, which is the latest in the practice of intensive care.

The effect of non-invasive MV on the level of CNS impairment markers and the level of markers indicative of a ventilator-associated disorder in newborns with HIE under the influence of non-invasive MV was studied for the first time.

Based on the obtained data, the approach to choosing the respiratory support of full-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy of various degrees of severity has been improved.

The advantages and effectiveness of the proposed technique are shown, which is likely to reduce the total number of disorders associated with ALV, consequently reducing the stay of children in hospital beds.

The practical significance of the obtained results. An algorithm for selecting respiratory support of full-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy of various degrees of severity has been introduced (Method of choosing respiratory support of full-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy of various degrees of severity: patent No. 132493 Ukraine: IPC (2019.01) G01N 33/497, A61M 16/00, G01N33 / 497 (2006/01). No. u 2018 10081; submitted on October 09, 2018; published on February 25, 2019, Bulletin No. 4) approaches to choosing the respiratory support to improve the results of intensive care of full-term newborns with severe and significant hypoxic-ischemic

encephalopathy have been optimized.

Publication of research results. According to the materials of the thesis 9 scientific works were published: 3 articles in scientific professional editions of Ukraine, 1 article published in the edition included in the scientometric databases Scopus and WebofScience, 4 abstracts - in the materials of international and All-Ukrainian congresses and research-to-practice conferences. 1 patent of Ukraine for a utility model has been received.

Key words: non-invasive lung ventilation, hypoxic-ischemic encephalopathy, newborn.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Клевакіна О.Ю., Анікін І.О. Варіабельність лактатдегідрогенази сироватки у доношених новонароджених із помірною та важкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією. *Pain, anaesthesia and intensive care*. 2020. № 1. Р. 28–32. (Дисертанту належить ідея статті, проведено відбір та інструментальне обстеження хворих, забір крові для лабораторних досліджень, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання та оформлення статті).
2. Клевакіна О.Ю., Анікін І.О. Застосування ранньої неінвазивної штучної вентиляції легень у доношених новонароджених з помірною та важкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією. *Патологія*. 2020. Т. 17, № 3. С. 338–343. (Здобувачем проведено збір клінічного матеріалу, його аналіз, написання статті).
3. Klevakina E., Anikin I., Mykhalchuk O. Effect of non-invasive ventilation on central and brain hemodynamics in term newborn infants with hypoxic – ischemic encephalopathy. *ScienceRise: Medical Science*. 2020. №6. Р. 36–40. (Здобувачем проведено збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистична обробка, написання статті).
4. Клевакіна О.Ю., Анікін І.О. Дослідження рівню іл – 6 та іл – 8 у новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією на тлі використання різних стратегій вентиляції легень. *Вісник проблем біології та медицини*. 2021. Вип. 1 (159). С. 346–350. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, обстеження та лікуванні, статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).
5. Клевакіна О.Ю., Анікін І.О. Диференційований підхід до вентиляції легень у новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією різного ступеню. *Pain, anaesthesia and intensive care*. 2017. № 3. (80). С.89–90. (Здобувачем проведено збір клінічного матеріалу, його аналіз та написання тез).

6. Клевакіна О.Ю., Анікін І.О. Критерії застосування неінвазивної вентиляції легень у доношених новонароджених із важкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією. *Pain, anaesthesia and intensive care*. 2018. №3. (84) С. 73. *(Здобувачем проведено збір клінічного матеріалу, його аналіз та написання тез)*.
7. Клевакіна О.Ю. Особливості змін рівня лактатдегідрогенази у доношених новонароджених із помірною та важкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією. 2019. *BIMCO Journal*. Збірник матеріалів Буковинського міжнародного медико – фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, BIMCO 2019. С. 47.
8. Клевакіна О.Ю., Анікін І.О. Сироваткова лактатдегідрогеназа як маркер тяжкості гіпоксично – ішемічної енцефалопатії у новонароджених. 2019. Тези доповідей і лекцій. Науково–практична конференція з міжнародною участю «Компас анестезіолога» (м. Бердянськ, 6–7 вересня 2029 р.). С 15–17. *(Здобувачем проведено збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистичну обробку, написання тез)*.
9. Спосіб вибору респіраторної підтримки у доношених новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією різного ступеня тяжкості: пат. № 132493 Україна : МПК (2019.01) G01N 33/497, A61M 16/00, G01N33/497(2006/01). № и 2018 10081; заявл. 09.10.2018; опубл. 25.02.2019, Бюл. № 4.С. 3. *(Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, формулювання формули винаходу, практичну апробацію способу та оформлення заявки)*

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, одиниць, скорочень і термінів	24
Вступ	26
РОЗДІЛ 1 Сучасні проблеми діагностики та інтенсивної терапії гіпоксично – ішемічної енцефалопатії у доношених новонароджених	33
1.1 Термінологія, поширеність та фактори ризику гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у новонароджених	33
1.2 Патофізіологічні аспекти гіпоксично – ішемічної енцефалопатії	36
1.3 Клінічні особливості та діагностика гіпоксично – ішемічної енцефалопатії у доношених новонароджених	38
1.3.1 Інструментальна діагностика гіпоксично ішемічної енцефалопатії	42
1.3.2 Лабораторні маркери гіпоксично –ішемічної енцефалопатії	46
1.4 Лікування гіпоксично – ішемічної енцефалопатії у доношених новонароджених	48
1.4.1 Терапевтична гіпотермія в лікуванні гіпоксично –ішемічної енцефалопатії	49
1.4.2 Контроль судом у немовлят з гіпоксично – ішемічною енцефалопатією	52
1.4.3 Перспективні напрямки медикаментозної терапії	54
1.5 Особливості та стандарти респіраторної підтримки у новонароджених з гіпоксично – ішемічною енцефалопатії	56
РОЗДІЛ 2 Загальна характеристика доношених новонароджених з гіпоксично –ішемічною енцефалопатією, методи дослідження	61
2.1 Загальна характеристика дітей, які перебували під спостереженням	61

2.2 Загальна характеристика методів дослідження	65
2.2.1 Алгоритм обстеження та лікування пацієнтів	65
2.3 Методи дослідження новонароджених	69
2.3.1 Загальноклінічні методи дослідження	69
2.3.2 Лабораторні методи дослідження	70
2.3.3 Інструментальні методи дослідження	70
2.3.4 Метод оцінки центральної гемодинаміки	71
2.3.5 Метод оцінки біоелектричної активності мозку	71
2.3.6 Метод оцінки мозкової гемодинаміки	72
2.3.7 Оцінка ступеня тяжкості гіпоксично – ішемічної енцефалопатії новонародженого	73
2.3.8 Статистичні методи обробки матеріалу	73
РОЗДІЛ 3 Аналіз клінічних проявів та діагностика гіпоксично – ішемічної енцефалопатії у новонароджених	75
3.1 Клінічні прояви гіпоксично – ішемічної енцефалопатії	75
3.2 Клініко – інструментальна оцінка респіраторного статусу новонароджених з гіпоксично–ішемічною енцефалопатією	78
3.3 Стан серцево – судинної системи у новонароджених з помірною та важкою гіпоксично – ішемічною енцефалопатією	80
3.4 Стан центральної гемодинаміки у новонароджених з різним ступенем	82
3.5 Оцінка стану мозкової гемодинаміки у новонароджених з гіпоксично – ішемічною енцефалопатією	85
3.6 Аналіз функціонального стану ЦНС у новонароджених з гіпоксично – ішемічною енцефалопатією	87

РОЗДІЛ 4 Застосування неінвазивної штучної вентиляції легень у доношених новонароджених з гіпоксично – ішемічною енцефалопатією	93
4.1 Порівняння респіраторного статусу немовлят при проведенні традиційної ШВЛ та застосуванні неінвазивної ШВЛ в режимі NIPPV	93
4.2 Вплив неінвазивної ШВЛ в режимі NIPPV на стан серцево-судинної системи у новонароджених з гіпоксично – ішемічною енцефалопатією	96
4.3 Аналіз впливу неінвазивної ШВЛ в режимі NIPPV на стан центральної гемодинаміки у новонароджених з різним ступенем гіпоксично – ішемічної енцефалопатії	99
4.4 Оцінка впливу неінвазивної ШВЛ в режимі NIPPV на стан мозкової гемодинаміки у новонароджених з гіпоксично – ішемічною енцефалопатією	101
4.5 Динамічна оцінка рівня відновлення неврологічного статусу в групах дослідження на тлі застосування неінвазивної ШВЛ в режимі NIPPV	105
РОЗДІЛ 5 Аналіз прозапальних маркерів у новонароджених з гіпоксично–ішемічною енцефалопатією на тлі використання різних стратегій вентиляції легень	107
5.1 Аналіз сироваткової концентрації інтерлейкіну – 6 у немовлят з помірною та важкою гіпоксично – ішемічною енцефалопатією	107
5.2 Аналіз сироваткової концентрації інтерлейкіну – 8 у немовлят з помірною та важкою гіпоксично – ішемічною енцефалопатією	108
5.3 Аналіз сироваткової концентрації лактатдегідрогенази у немовлят з помірною та важкою гіпоксично –	

ішемічною енцефалопатією	110
5.4 Аналіз сироваткової концентрації нейронспецифічної енолази (NSE) у немовлят з помірною та важкою гіпоксично – ішемічною енцефалопатією	111
РОЗДІЛ 6 Аналіз ефективності та безпеки застосування ранньої екстубації з наступною неінвазивною вентиляцією легень у доношених новонароджених з важкою та помірною гіпоксично-ішемічною енцефалопатією	114
6.1 Аналіз інфекційно – запальних ускладнень легень на фоні проведення ранньої екстубації та застосування ШВЛ в групах порівняння	114
6.2 Аналіз ефективності неінвазивної ШВЛ в режимі NIPPV	117
РОЗДІЛ 7 Аналіз та узагальнення отриманих результатів дослідження	119
Висновки	131
Практичні рекомендації	133
Список використаної літератури	137
ДОДАТОК А Акти про впровадження	158
ДОДАТОК Б Список робіт, опублікованих за темою дисертації	168
ДОДАТОК В Відомості про апробацію результатів дисертації	170
ДОДАТОК Г Патент на корисну модель	171
ДОДАТОК Д Алгоритм	172

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

АТ	– артеріальний тиск
ВІТН	–відділення інтенсивної терапії новонароджених
ГІЕ	– гіпоксично – ішемічна енцефалопатія
Ехо –КС	– ехокардіоскопія
КДО	– кінцевий діастолічний об'єм
КСО	– кінцевий систолічний об'єм
КДР	–кінцевий діастолічний розмір
КСР	–кінцевий систолічний розмір
КСР	– кінцевий систолічний розмір
КЛС	–кислотно–лужний стан
ЛШ	– лівий шлуночок
ЛДГ	–лактатдегідрогеназа
нШВЛ	–неінвазивна штучна вентиляція легень
НСЕ	–нейронспецифічна енолаза
НСГ	–нейросонографія
ОШКГ	– оцінка за модифікованою шкалою ком Глазго
ПМА	–передня мозкова артерія
пг/мл	–пікограм речовини в 1 мл плазми
СІ	–серцевий індекс
УО	– ударний об'єм
УІ	–ударний індекс
ХОК	– хвилиний об'єм кровообігу
Ug/L –	– мкг/л
ШВЛ	–штучна вентиляція легень
FiO ₂	–вміст кисню в дихальній суміші, виражений в частках одиниці
NIPPV	– назальна переміжна вентиляція з позитивним тиском

NSE	–нейронспецифічна енолази
P	–вірогідність
PEEP	– позитивний тиск в кінці видиху
PI	– пульсаційний індекс Гослінга
R_i	– індекс резистентності
PO_2	– парціальне напруження кисню
PCO_2	– парціальне напруження вуглекислого газу
V_{max}	– систолічна швидкість кровотоку
V_{min}	– діастолічна швидкість кровотоку
IL – 6	–інтерлейкін – 6
IL – 8	–інтерлейкін – 8

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Всесвітня організація охорони здоров'я і ООН внесли інтранатальну гіпоксію в перелік патологій, яка найістотніше впливає на дитячу смертність, нарівні з такими патологіями, як недоношеність і внутрішньоутробні інфекції.

Згідно даних Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВОЗ), гіпоксично – ішемічна енцефалопатія (ГІЕ) є однією з 20 провідних причин розвитку інвалідності у всіх вікових групах і займає п'яте місце серед причин смерті дітей у віці до 5 років. Так, в структурі дитячої інвалідності ураження нервової системи складають близько 20,6 %, при цьому у 70 – 80% дітей вони обумовлені перинатальними факторами (LaRosa D. A., 2017).

Крім того, ГІЕ новонароджених, крім збільшення смертності, призводить до руйнівних неврологічних наслідків, таких як ДЦП, епілепсія та розумова відсталість. Проте, на сьогодні результати лікування ГІЕ є лише задовільними. Не дивлячись на сучасні досягнення перинатальної медицини, смертність та інвалідизація новонароджених, які перенесли асфіксію під час пологів, є великою (Millar L. G, 2017).

Питання покращення надання допомоги немовлятам з ГІЕ є дуже актуальним, а пошук нових шляхів лікування є перспективним для науки та практики.

ШВЛ є однією з найбільш важливих первинних терапевтичних заходів для забезпечення успішного результату. До того ж, багато дослідників наголошують на необхідності обов'язкового проведення ШВЛ протягом 3 – 5 днів не тільки під час лікувальної гіпотермії, а й після періоду зігрівання (Verma P., 2017).

До того ж респіраторну підтримку потребують новонароджені, які мають помірну ГІЕ. Ці немовлята можуть мати розлади дихання за типом апное або тахіпное на тлі поразки стовбура мозку або дихального центру. Отже, їм також показано проведення допоміжної ШВЛ як при наявності

явної дихальної недостатності, так і при наростанні неврологічних розладів (Zanelli S. A., 2018).

Допоміжна ШВЛ є найбільш ефективним методом впливу на системний транспорт кисню. Отже, доцільним є визначення таких параметрів і режимів вентиляції, при яких церебральний перфузійний тиск у новонароджених з тяжкою ГПЕ буде підтримуватися в межах, що попереджають або зменшують вторинні пошкодження головного мозку (Bancalari, E., 2015).

Однак, наводяться суперечливі дані про негативний вплив "жорстких" параметрів вентиляції на серцевий викид і відповідно мозковий кровоток і на перебіг гіпоксично – ішемічної енцефалопатії (Patel V. K., 2021, Д.М.Сурков. 2014).

Доведені безсумнівні переваги переваги неінвазивної вентиляції у недоношених новонароджених в порівнянні з традиційною ШВЛ (Ekhaguere O., 2019). Застосування СРАР (Continuous Positive Airway Pressure) в якості первинної респіраторної підтримки можливо лише у немовлят з легкою ГПЕ, а у новонароджених з помірною та важкою ГПЕ лише після екстубації (Foster J. P., 2015. Dewez J. E., 2017).

Застосування неінвазивної вентиляції легень може бути використана для зниження ендотрахеальної вентиляції, збільшення кількості успішних екстубацій, зменшення частоти апное і бронхолегеневої дисплазії, проте, лише у недоношених немовлят та скорочення летальності у цієї категорії хворих (Dewez J. E., 2021, Cimino C., 2020).

На сьогоднішній день не існує досліджень, що вивчали різні параметри неінвазивної ШВЛ, які б виявилися найбільш ефективними, а також не існує досліджень, що порівнюють ефективність назальних канюль або назальних масок для проведення неінвазивної ШВЛ.

Слід зазначити, що літературні дані, хоча і демонструють позитивні ефекти та переваги NIPPV, проте майже всі ці висновки базуються на дослідженнях, які були проведені серед передчасно народжених немовлят. На

сьогодні кількість наявних літературних даних, які присвячені застосуванню та ефектам NIPPV у доношених новонароджених з проявами ГІЕ, є недостатньою.

Одже, одним із напрямків може бути оптимізація ланки респіраторної підтримки хворих. Все вищевикладене свідчить про доцільність одночасної оцінки стану центральної гемодинаміки та мозкового кровотоку у доношених новонароджених з гіпоксично – ішемічною енцефалопатією на тлі проведення пролонгованої респіраторної підтримки методом традиційної ШВЛ, в порівнянні з проведенням неінвазивної ШВЛ у режимі назальної вентиляції з переміжним позитивним тиском (NIPPV).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом планової науково – дослідної роботи кафедри дитячої хірургії та анестезіології Запорізького державного медичного університету МОЗ України «Оптимізація діагностики та інтенсивної терапії поліетіологічних уражень головного мозку, шлунково-кишкового тракту та нирок у новонароджених та дітей старшого віку» (№ державної реєстрації О118U007142, термін виконання 2018-2023 рр.) співвиконавцем якої є дисертант.

Мета роботи: покращення результатів інтенсивної терапії доношених новонароджених з гіпоксично - ішемічною енцефалопатією шляхом удосконалення способу респіраторної підтримки.

Для досягнення мети поставлені наступні завдання:

1. Вивчити особливості мозкової та системної гемодинаміки у доношених новонароджених, які потребують респіраторної підтримки, на тлі гіпоксично – ішемічної енцефалопатії.

2. Оцінити вплив ранньої екстубації трахеї та застосування неінвазивної ШВЛ у режимі назальної вентиляції з переміжним позитивним тиском (NIPPV) на стан центральної гемодинаміки та мозкового кровотоку у доношених новонароджених з гіпоксично – ішемічною енцефалопатією в порівнянні з традиційною ендотрахеальною ШВЛ.

3. Дослідити вплив респіраторної підтримки на ступінь ураження головного мозку на підставі аналізу лабораторних маркерів ураження ЦНС.

4. Визначити маркери розвитку інфекційно – запальних ускладнень асоційованих з пролонгованою штучною вентиляцією легень у сироватці крові доношених новонароджених.

5. Оцінити ефективність алгоритм вибору респіраторної підтримки у новонароджених з гіпоксично – ішемічною енцефалопатією на підставі отриманих даних.

Об’єкт дослідження: гіпоксично–ішемічна енцефалопатія різного ступеня тяжкості у доношених новонароджених, що потребує проведення пролонгованої штучної вентиляції легень.

Предмет дослідження: респіраторна підтримка, стан центральної нервової системи та серцево-судинної системи у новонароджених з гіпоксично–ішемічною енцефалопатією.

Методи дослідження: клініко–лабораторні та біохімічні дослідження – для вивчення особливостей клінічної картини гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у новонароджених; ультразвукова діагностика з доплерометрією – для визначення показників системної, мозкової гемодинаміки; амплітудно-інтегрована електроенцефалографія - для оцінки біоелектричної активності мозку, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше обґрунтовано використання ранньої неінвазивної вентиляції легень у доношених новонароджених з помірною та важкою гіпоксично – ішемічною енцефалопатією.

Вивчено вплив неінвазивної ШВЛ на стан центральної та мозкової гемодинаміки, а також на рівень маркерів ушкодження ЦНС та рівень прозапальних інтерлейкінів, що вказують на вентилятор – асоційовані ускладнення у новонароджених з ГІЕ під впливом неінвазивної ШВЛ.

На підставі отриманих даних удосконалений підхід до вибору респіраторної підтримки у доношених новонароджених з гіпоксично –

ішемічною енцефалопатією різного ступеню тяжкості.

Показані переваги та ефективність запропонованої методики, яка вірогідно впливає на зниження загальної кількості ускладнень, асоційованих з ШВЛ, що в свою чергу скорочує перебування дітей на лікарняних ліжках.

Практичне значення отриманих результатів. Результати роботи суттєво розширюють сучасні уявлення про перебіг ГІЕ у доношених новонароджених, які потребують пролонгованої ШВЛ. Доведена доцільність використання вимірювання показників центральної та периферичної гемодинаміки в комплексі обстеження малюків з гіпоксичним ураженням ЦНС.

Запропонована методика дозволила покращити результати лікування новонароджених з ГІЕ, зменшивши терміни лікування немовлят у госпіталі.

Впроваджений алгоритм вибору респіраторної підтримки у доношених новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією різного ступеня тяжкості (Спосіб вибору респіраторної підтримки у доношених новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією різного ступеня тяжкості: пат. № 132493 Україна: МПК (2019.01) G01N 33/497, A61M 16/00, G01N33/497(2006/01). № u 2018 10081; заявл. 09.10.2018; опубл. 25.02.2019, Бюл. № 4).

Оптимізовані підходи щодо вибору респіраторної підтримки для покращення результатів інтенсивної терапії доношених новонароджених з важкою та помірною гіпоксично-ішемічною енцефалопатією.

Впровадження результатів у практику. Основні результати проведеного дослідження впроваджені в практичну діяльність відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених КНП «Херсонська обласна дитяча клінічна лікарня», Львівської обласної дитячої лікарні «Охматдит», КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 2», КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр», КНП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР, КНП «Міська дитяча лікарня № 5»

Запорізької міської ради, КНП «Обласний перинатальний центр» Житомирської обласної ради.

Особистий внесок здобувача. Здобувач, під керівництвом наукового керівника к. мед. н., доц. Анікіна І.О., вибрала тему та розробила програму дослідження. Мету та завдання дослідження здобувач визначила самостійно. Набір клінічного матеріалу, його аналіз та обробка отриманих даних, які були отримані в результаті дослідження проведено здобувачем самостійно; Клінічне обстеження 100% хворих, визначення тактики їх лікування, динамічне спостереження та подальше лікування автор виконала самостійно. Дослідницька частина дисертації виконана здобувачем самостійно. Статистичну обробку даних, їх аналіз, узагальнення отриманих результатів та підготовку наукової праці до захисту здобувач виконала самостійно. Більш ніж 75 % ідей та розробок у спільних друкованих роботах належать здобувачу. Допомога співавторів, що зазначені у наукових працях, які були опубліковані за матеріалами дисертації, полягала у здійсненні консультативної допомоги та участі у лікувально-діагностичному процесі. За допомогою наукового керівника, к.мед.н, доц. Анікіна І.О. були сформовані основні положення та висновки дисертаційної роботи.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації представлені на *Конгресі анестезіологів України, 2017. 14 – 16 вересня 2017р., м. Дніпро;* *Конгресі анестезіологів України, 2018 . 13 – 15 вересня, м. Київ;* Буковинському міжнародному медико – фармацевтичному конгресі студентів і молодих вчених, *VIMCO 2019., 2019 р. м. Чернівці;* Науково-практичній конференції з міжнародною участю *«Компас анестезіолога»*, 2019 р. м. Бердянськ; VII міжнародний конгрес неонатологів *«Досягнення і виклики у виходженні недоношених дітей в Україні»* 2019 р. м.Київ 26 – 27 вересня

Публікації результатів дослідження. За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових праць: 3 статті у наукових фахових виданнях України, 1 стаття, опублікована у виданні, що включене до наукометричних

баз Scopus та WebofScience, 4 тез в матеріалах міжнародних та Всеукраїнських з'їздів та науково – практичних конференцій. Отримано 1 патент України на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 172 сторінках друкованого тексту і складається з вступу, огляду літератури, матеріалів і методів, чотирьох розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Робота ілюстрована 18 таблицями, 6 рисунками. Список використаних джерел містить 190 джерел: 170 кирилицею, 20 - латиницею.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ ТА ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ ГІПОКСИЧНО – ІШЕМІЧНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ У ДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ

1.1 Термінологія, поширеність та фактори ризику гіпоксично–ішемічної енцефалопатії у новонароджених

Інтранатальна гіпоксія внесена Всесвітньою організацією охорони здоров'я і ООН в перелік патологій, яка найістотніше впливає на дитячу смертність, нарівні з такими патологіями, як недоношеність і внутрішньоутробні інфекції.

Загальноприйнятого визначення асфіксії новонародженого поки не існує. Однак в літературі використовується збірне поняття, яке припускає, що асфіксія новонароджених – це клінічний синдром, який виявляється в перші хвилини життя утрудненням або повною відсутністю дихання, пригніченням безумовної і нервово–рефлекторної діяльності, а також гострою серцево–судинною недостатністю [1]. Найбільш тяжким наслідком перенесеної асфіксії є гіпоксично – ішемічна енцефалопатія (ГІЕ) [2].

Джон Клоерті визначає перинатальну асфіксію, як інсульт у плода чи новонародженого через відсутність кисню (гіпоксія) та/або відсутність перфузії (ішемія) до різних органів. Вона асоціюється з лактат-ацидозом. В разі супутньої гіповентиляції, вона може асоціюватись також з гіперкапнією [3].

Загальноприйнятим у перинатальній медицині став збірний термін "гіпоксично–ішемічна енцефалопатія" (ГІЕ), що найчастіше використовується в англійських виданнях [4].

ГІЕ поділяють на легку, помірну й тяжку. Легка гіпоксично – ішемічна енцефалопатія, зазвичай, не потребує специфічного лікування, її ознаки зникають протягом перших 3 діб після народження. Симптоми ж помірної

ГІЕ залишаються протягом декількох тижнів, тяжкої — декілька місяців життя [4]. Діагностичні критерії помірної й тяжкої ГІЕ [5] викладені в Наказі МОЗ від 28.03.2014 № 225, яким затверджено уніфікований клінічний протокол «Початкова, реанімаційна і післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні».

Дані про поширеність гіпоксично – ішемічної енцефалопатії досить однорідні і мало залежать від географічних і медико-соціальних чинників в тих випадках, коли критерії діагностики цього стану єдині. У зв'язку з невирішеністю питання розрізнення ГІЕ і неонатальної енцефалопатії діагностичні критерії в різних неонатологічних та неврологічних школах відрізняються, що має вагомий вплив і на результати епідеміологічних досліджень [6].

Згідно даних Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВОЗ), ГІЕ є однією з 20 провідних причин розвитку інвалідності у всіх вікових групах і займає п'яте місце серед причин смерті дітей у віці до 5 років. Так, в структурі дитячої інвалідності ураження нервової системи складають близько 20,6%, при цьому у 70 – 80 % дітей вони обумовлені перинатальними факторами [7, 8].

За даними різних авторів у Сполучених Штатах Америки, а також у більшості технологічно розвинутих країнах світу частота ГІЕ сягає, від 1,5 – 4 до 1 –8 випадків на 1000 пологів [9]. У країнах з обмеженими ресурсами захворюваність на ГІЕ є більш високою, однак точних статистичних даних не існує.

Дані стосовно неонатальної смертності від асфіксії при народженні є заниженими, адже в країнах з обмеженими ресурсами багатьом новонародженим не надається первинна реанімаційна допомога, малюки реєструються як мертвонароджені, проте захворюваність на ГІЕ може сягати 26 немовлят на 1000 народжених живими [9,10] з яких помирають 10 – 15 % в неонатальному періоді [11]. У цілому смертність від асфіксії при народженні пов'язується з чвертю всіх випадків смерті немовлят при

народженні, а в країнах із середнім або низьким рівнем економічного розвитку її частка становить 96 % з усіх 1,15 млн зафіксованих у світі випадків ГІЕ [12].

На жаль, в Україні основну питому вагу в структурі перинатальних уражень ЦНС досі становлять діти, народжені в строк і після терміну, на відміну від світового досвіду, де більшість серед інвалідів дитинства складають діти, народжені передчасно [13].

За даними Центру медичної статистики МОЗ України рівень асфіксії у новонароджених з 1990 року по 1999 рік зріс майже вдвічі – з 52,3‰ до 115,2‰ на 1000 народжених живими і в структурі захворюваності новонароджених посів першу позицію.

За даними аналітично – статистичного довідника у структурі смертності новонароджених в Україні за 2004 рік перинатальна гіпоксія плоду та асфіксія новонародженого була на третьому місці, а в 2008 році становила 0,6 ‰ і займала третю позицію. Первинної реанімації потребувало 4,76 % немовлят із 100 новонароджених живими в Україні у 2008 році [14, 15].

За даними Zanelli S.A. більшість випадків смерті припадає на перший тиждень життя, що пов'язано з розвитком поліорганної недостатності. Деякі діти з важкими формами неврологічної інвалідності вмирають в дитинстві від аспіраційної пневмонії або системних інфекцій [4].

За даними літератури відмічається позитивна динаміка щодо зниження захворюваності новонароджених із асфіксією. Ця тенденція пов'язана з проведенням профілактичних заходів, які спрямовані на попередження пре- та інтранатальної гіпоксії, розробку та впровадження протоколів та алгоритмів лікування, а також вдосконалення реанімаційних заходів, інтенсивної терапії та догляду за новонародженими [4, 7, 10].

1.2 Патолофізіологічні аспекти гіпоксично – ішемічної енцефалопатії

Існує багато причин ГІЕ, кожна з яких може виникати до, під час або після пологів [16]. В пренатальний період ГІЕ може бути спричинена обвиттям пуповини навколо шиї, компресією пуповини, надмірною плацентарною кровотечею або гіпертонічними розладами під час вагітності. До інтранатальних причин ГІЕ можна віднести глибоку недоношеність, затримку росту плоду, аномальне положення плоду або інфекційні захворювання, діабет матері. Нарешті, в антенатальному періоді ГІЕ може виникнути внаслідок мозкової травми, глибокої недоношеності або важких вроджених вад серця (наприклад, Тетради Фалло, транспозиції магістральних судин) [16 – 19].

Отже, основну роль у патогенезі розвитку ГІЕ відіграє поєднання гострої та/або хронічної гіпоксії із критичним зниженням мозкового кровотоку, що призводить до падіння церебрального перфузійного тиску [20]. Клітинна патолофізіологія ГІЕ новонароджених складається з наступних фаз: в початкову ішемічну фазу, відбувається загибель клітин у зонах недостатньої перфузії крові, і фаза реперфузії, що починається через 2–6 годин і характеризується вторинною загибеллю нейронів, що призводить до збільшення ділянок ураження тканини мозку [21].

В сучасній літературі багато даних про те, що церебральний перфузійний тиск у новонароджених майже не залежить від артеріального тиску (АТ). Це пов'язано з тим, що зовнішня робота серця у новонароджених є переважно ізометричною, а не ізотонічною, що зумовлює особливості регуляції центральної гемодинаміки у новонароджених і дітей раннього віку, а також із впливом інших фізіологічних чинників (PaCO₂, серцевий викид). Тобто, у новонароджених має місце феномен авторегуляції церебрального кровотоку, який спростовує нещодавні уявлення про залежність мозкового кровотоку від величини артеріального тиску [22 – 25].

Але якщо асфіксія триває, відбувається зрив ранніх компенсаторних механізмів. Мозковий кровоток може стати тискозалежним. При цьому швидкість мозкової перфузії вже безпосередньо залежить від системного АТ.

Коли артеріальний тиск падає, перфузія мозку знижується нижче критичного рівня і відбувається власне гіпоксія мозку, в результаті якої виникає внутрішньоклітинна енергетична криза [26].

Відомо, що неврологічні наслідки гострої ішемії залежать від тривалістю зниження мозкового кровотоку. Так, якщо кровоток знижується на 20–30% білковий синтез різко знижується. Якщо гіпоксія триває і кровоток знижується і надалі до 50% від норми, відбувається активація анаеробного гліколізу, підвищення рівня лактату, та розвиток лактат–ацидозу і важкі порушення енергетичного обміну [26]. Під час фази первинної енергетичної недостатності, яка відбувається через зниження мозкової перфузії, та викликає зниження транспорту кисню та глюкози до клітин. Гіпоксія клітин спричиняє перехід на анаеробний метаболізм, що призводить до накопичення молочної кислоти і зменшення кількості АТФ [29]. В результаті мітохондріальної дисфункції активуються процеси апоптозу або некрозу клітин. Існує припущення, що коли енергетичні запаси клітини вичерпані неповністю, то клітини гинуть шляхом апоптозу, коли запас енергії ще є наступає некротична загибель клітин [31]. Якщо вплив гіпоксії був короточасним і кровоток швидко відновився за рахунок колатерального кровообігу, настає "післяішемічна реперфузія» [26 – 28].

Через 6–48 годин після початкового інсульту відбувається фаза вторинного пошкодження нейронів, яка характеризується підвищеним вивільненням збуджувальних нейротрансмітерів, дефіцитом АТФ, проте вже не залежить від але на відміну від церебрального ацидозу [31]. Третя фаза може тривати від декількох діб до декількох тижнів, під час якої продовжується руйнування нервової тканини. Під час цієї фази відбувається викид медіаторів запалення, запускаються епігенетичні зміни, які призводять до порушення розвитку нервових клітин [32 – 34]. Лікувальна тактика повинна

бути спрямована на ліквідацію наслідків гіпоксії, чинити вплив на вільнорадикальні процеси, переривати реакції глутамат – кальцієвого каскаду, блокувати дію прозапальних цитокінів, гальмувати прооксидантні ферменти, зупиняти апоптичну загибель нейронів.

1.3 Клінічні особливості та діагностика гіпоксично – ішемічної енцефалопатії у доношених новонароджених

У роботах багатьох вітчизняних і зарубіжних авторів визначено, що клінічні ознаки ГІЕ та методи оцінки ступеня неврологічного дефіциту є неспецифічними та обмеженими. Це пояснюється незрілістю головного мозку та провідних шляхів збудження, недиференційованою реакцією на подразники і відсутністю взагалі вербального контакту. Також вони наголошують, що діагностику необхідно проводити з обережністю і тільки після ретельного вивчення анамнезу, клінічних та лабораторних даних. ГІЕ диференціюють з вродженими вадами розвитку, родовими травмами, спадковими порушеннями обміну речовин, частіше амінокислотного генезу, нейроінфекції [4, 7, 35, 36].

О. Parazian зазначає, що можливість асфіксії при народженні прогнозують у кожному випадку реанімаційної допомоги після народження. При цьому остаточний діагноз повинен бути ретроспективним і обґрунтованим на підставі відповідних даних анамнезу та діагностичних ознак, що з'явилися протягом перших 72 годин життя новонародженого, тому встановити його можна не раніше четвертої доби після народження дитини [40].

Загальноживаною у неонатологічній практиці залишається Шкала Апгар (Apgar V., 1952), яка дає змогу дати оцінку стану новонародженого відразу після пологів та прийняти рішення про необхідність проведення первинної реанімації у новонароджених, проте використовувати її для

визначення ступеня тяжкості ГІЕ й подальшого неврологічного прогнозу, на думку більшості авторів, є недоцільно [41, 42].

Перша і найбільш популярна у неонатологів класифікація гіпоксичної енцефалопатії була запропонована Н. В. Sarnat и М. S. Sarnat в 1976 р., використовується у модифікації Hill A., Volpe I.I., 1994). Класифікація «постаноксичної енцефалопатії», як сформульовано цей стан авторами, є найбільш вживаною класифікацією в більшості клінічних протоколів по наданню допомоги новонародженим з ГІЕ [43].

Поширеність застосування цієї класифікації зумовлена наступними особливостями:

- 1). Враховуються ряд основних показників новонародженого (рівень свідомості, нервово–м'язовий контроль, комплексні рефлекси, вегетативна функція, наявність судом, дані ЕЕГ), який проходить певну динаміку в часі;
- 2). Авторами обрані кілька найбільш інформативних показників, що в значній мірі спрощує діагностику енцефалопатії і дає їй чіткі діагностичні критерії;
- 3). Значне місце в клінічній картині надається проявам вегетативної дисфункції, а саме її «великим» ознакам (стану зіниць, серцебиттю, бронхіальної і слинної секреції, перистальтиці кишківника);
- 4). Дані ЕЕГ є невід'ємною складовою частиною діагнозу;

На думку Martinello K., Шкала Sarnat є досить статичною і не може рутинно використовуватись для динамічної оцінки змін неврологічного статусу [44].

А.С. Іова та співавт. (2005) вважають, що оцінка по Sarnat дієва тільки для визначення ступені тяжкості ГІЕ. Для оцінки рівня свідомості в динаміці необхідно і загальноприйнято використовувати модифіковану шкалу ком Глазго (GCS) для немовлят і дітей (Шкала "Глазго – Санкт-Петербург") [45]. Проте ґрунтовних досліджень, які би пов'язували оцінку свідомості за шкалою коми Глазго – Санкт-Петербург з наслідками ГІЕ у новонароджених немає.

Для оцінки ступеня тяжкості гіпоксично – ішемічної енцефалопатії існує клінічна шкала Томпсона (Thompson encephalopathy score, TS). Попередні дослідження підтвердили високу чутливість і специфічність шкали енцефалопатії Томпсона щодо несприятливих наслідків таких як смерть або тяжка інвалідність [46, 47]. Dalip Kumar (2016) також стверджує, що існує статистично значуща кореляція між захворюваністю та оцінкою за шкалою Томпсона на 1 – й день життя ($p = 0,024$), а також оцінка ступеня тяжкості ГІЕ за шкалою Томпсона корелює зі смертністю ($p = 0,001$) в перший день від народження [48]. Mendler M. R (2018) у своєму дослідженні робить висновок, що шкала Томпсона є прогностичним інструментом для прогнозування віддалених результатів у доношених новонароджених з асфіксією, які перенесли контрольовану гіпотермію. Більш високий бал, в значній мірі пов'язаний з несприятливим прогнозом [49].

Виділяють три стадії ГІЕ: легку, помірну та тяжку. Більшість авторів дотримуються думки, що при легкій ГІЕ (I ступеня) гіперзбудливість, симпатикотонія (тахікардія, тахіпноє, розширені зіниці та ін.), пожвавлені сухожильні рефлекси, мінущі поведінкові порушення, такі як слабке смоктання, дратівливість, неспокій або сонливість, тримаються зазвичай не більше 1–2 діб [3, 4, 6, 50]. Згідно спостережень М. С. Fahey (2016) помірне збудження виникає у доношених новонароджених, пригнічення – у недоношених і може тривати не більше 5 – 7 діб. Симптоми легкої ГІЕ, зазвичай, минають без необхідності в специфічному лікуванні протягом 1 – 3 діб. Прогноз у переважної більшості таких дітей – сприятливий [6, 50].

Згідно літературних даних при ГІЕ середньої тяжкості (II ступінь) новонароджений знаходиться в стані летаргії: млявий, сонливий, з симптомами м'язової гіпотонії і значним зниженням сухожильних рефлексів. Рефлекси новонародженого, такі як хапальний, смоктальний, рефлекс Моро можуть бути різко зниженими або відсутніми. У новонародженого можуть відзначатися періоди короткочасних апное, патологічні типи дихання типу Гаспе або періодичне дихання типу Чейн – Стокса, напади брадіпноє або

брадикардії, зниження спонтанної рухової активності [3, 4, 21, 36]. На другу добу життя може але може з'явитися високо тональний, пронизливий крик, тремор, зригування, клонічні судоми.

Судоми можуть з'явитися в першу добу життя [1, 4]. М. С. Fahey (2016) зазначає, що для доношених новонароджених характерні мультифокальні клонічні судоми. У недоношених судоми частіше тонічні або атипові (судомне апное, стереотипні спонтанні оральні автоматизми, посмикування повік, міоклонії очних яблук, спонтанні «рухи плавця» руками, «рухи велосипедиста» ногами). Напади зазвичай короткочасні, однократні, рідше – повторні та зазвичай задовільно контролюються протисудомною терапією. Внутрішньочерепна гіпертензія транзиторна, виникає частіше у доношених новонароджених [6, 50]. Sweetman D (2019) зазначає, що при ГІЕ II ступеню, після початкового періоду благополуччя, може послідувати раптове погіршення, що зазвичай свідчить про розвиток реперфузійних порушень. Протягом цього періоду може збільшитися інтенсивність судом [25]. Симптоми помірної ГІЕ можуть зберігатися протягом декілька тижнів [4].

Дані багатьох вітчизняних та зарубіжних авторів збігаються щодо проявів важкої ГІЕ (III ступеню). При цьому свідомість перші 12 годин життя відсутня, далі може слідувати помилкове поліпшення, але потім свідомість знову втрачається в проміжок між 48 – 72 годинами життя. Напади зупинок дихання у таких дітей з'являються вже в другій половині першої доби життя, а судоми навіть у першій половині. Судоми носять характер мультифокальних клонічних або тонічних, можливий епілептичний статус [3, 4, 25, 50]. Hannah C. Glass наголошує, що ранній початок судом у новонародженого асоціюється зі ступенем тяжкості ушкодження головного мозку. Разом з тим кількість днів з триваючими судомами корелює з подальшою неврологічною дисфункцією [51]. Прояви тяжкої гіпоксично – ішемічної енцефалопатії можуть тривати протягом декількох місяців життя [4].

Діагностичні критерії помірної й тяжкої ГПЕ викладені в Наказі МОЗ від 28.03.2014 № 225, яким затверджено уніфікований клінічний протокол «Початкова, реанімаційна і післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні».

1.3.1 Інструментальна діагностика гіпоксично – ішемічної енцефалопатії

На думку багатьох науковців підтвердити наявність гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у новонародженого можливо також за допомогою додаткових інструментальних обстежень: магнітнорезонансна томографія (МРТ), магнітнорезонансна спектроскопія (МРС), нейросонографія (НСГ), безперервний моніторинг мозкового кровообігу (NeoDoppler), амплітудна електроенцефалографія (аЕЕГ), які потрібно проводити в перші дні життя дитини [50–52].

Ряд науковців вважають, що відкрите велике тім'ячко у немовлят дає змогу широко використовувати нейросонографію в поєднанні з доплерівським вимірюванням швидкостей кровотоку в мозкових судинах та робить цей метод зручним, неінвазивним та дешевим скринінговим дослідженням церебральної гемодинаміки нестабільного новонародженого в режимі реального часу. Дослідження також передбачає відсутність радіаційного впливу та необхідну кількість повторень. Проведення НСГ під час надходження дитини до відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених (ВАІТн) дає інформацію щодо морфологічної структури мозку, наявності набряку мозкових тканин, ступеня їх диференційованості, симетричності, наявності осередків ішемії, наявності геморагій, перивентрикулярної лейкомаляції (ПВЛ), внутрішньошлуночкового крововиливу (ВШК), а також гідроцефалії [53 – 58].

Зазвичай при проведенні доплерометрії вимірюються максимальна систолічна швидкість (V_s), см/с; максимальна діастолічна швидкість (V_d),

см/с; середня швидкість (V_m); см/с) у передній мозковій артерії (Arteria Cerebri Anterior, ACA) [59] з подальшим розрахунком індексу резистентності (RI) мозкових судин Пурсело (Pourcelot Resistive Index) за формулою $RI = (V_s - V_d)/V_s$; та пульсаційного індексу (PI) Гослінга мозкового кровотоку (Gosling Pulsatility Index) за формулою $PI = (V_s - V_d)/V_m$, де $V_m = (V_s + 2V_d)/3$. Слід зазначити, що формули для розрахунку центрального перфузійного тиску (ЦПТ) R. Aaslid (1986) [60]: $ЦПТ = 1,1 \times (V_s - V_d)/PI - 5$ мм рт.ст. та формула M. Czosnyka (1998) [61]: $ЦПТ = САТ \times (V_d / V_m) + 14$, де САТ — середній артеріальний тиск, мм рт.ст. є емпіричними та не існує достовірних даних, що вони відображають істинний церебральний перфузійний тиск у новонароджених. Треба зазначити, що на теперішній час доведена прогностична цінність тільки індексів RI та PI [62].

Проте Kumar I. та співавтори довели, що наявність зниженого IR є критерієм порушення церебральної ауторегуляції тону мозкових судин. Динаміка IR в передній мозковій артерії збігається з клінічними фазами перебігу набряку мозку. Тривала асфіксія з подальшим розвитком внутрішньочерепного крововиливу або дифузного церебрального набряку та втратою антеградного діастолічного кровотоку, призводить до підвищення IR, що також є показником поганого результату [63]. Проте, Badurdeen S. вважає нейросонографію оператор-залежним методом, і менш чутливим до структурних аномалій конвексимальних поверхонь мозку і стовбура головного мозку [64].

В останніх дослідженнях багато інформації про ультразвукову систему NeoDoppler з імпульсним доплером, датчиком, який фіксується до великого тім'ячка новонародженого за допомогою ковпачка, що може вимірювати безперервну швидкість церебрального кровотоку. Sigrid Dannheim Vik вважають, що NeoDoppler дозволяє розширити знання про церебральної гемодинаміці у недоношених і хворих новонароджених [63, 65].

Проте, нейросонографію й доплерометрію мозкового кровотоку взагалі не можна вважати моніторингом у широкому сенсі, оскільки вони являють собою дискретні вимірювання.

V. Chock та співавтори, а також вітчизняні науковці, пропонують застосовувати неінвазивний метод транскраніальної параінфрачервоної церебральної оксиметрії, так званий, вимір регіональної сатурації змішаної крові в головному мозку (Near Infrared Spectroscopy, NIRS), підкреслюючи її важливість стосовно інформативності гіпоксії головного мозку. Принцип методу заснований на детекції змін параінфрачервоного випромінювання, що пройшов через тканини мозку. Дані церебральної оксиметрії відображають як $rScO_2$, тобто регіональне насичення киснем головного мозку, що включає змішану величину артеріальної, венозної і тканинної сатурації. Метод забезпечує цілодобове та безперервне моніторингове спостереження за станом регіональної сатурації мозку киснем у новонароджених з ГІЕ [66 - 68].

Dix L.M у своєму дослідженні визначив, що у віці від 24 до 48 годин життя показник $rScO_2$ був значно вищим у новонароджених, що мали більш важкі наслідки ГІЕ ніж ті, що мали позитивні результати, що вказує на зниження споживання кисню мозком під час вторинної фази церебральної енергетичної недостатності й розвитку апоптозу [69]. Експериментальною моделлю асфіксії новонароджених були підтверджені ці висновки [70].

Застосування нейровізуалізуючих технологій дало змогу не лише визначити принципово нові підходи до лікування різних патологій головного мозку у новонароджених, а й розширити можливості прогнозування наслідків захворювання і тим самим впливати на частоту інвалідності психоневрологічного характеру [68]. Так, магнітно – резонансна томографія (МРТ) головного мозку є методом для отримання більш докладної і точної інформації [62]. В мета – аналізі та рандомізованих дослідженнях показана достовірна кореляція між ризиком смерті або тяжким ураженням нервової

системи в 18 – 24 місяця з даними МРТ, виконаної у новонароджених з ГІЕ [71, 72].

За даними рандомізованих досліджень, використання дифузно – зваженого зображення (Diffusion Weighted Imaging, DWI) значно покращує можливість ранньої структурної діагностики ушкоджень мозку в перші 24 – 48 годин. При проведенні DWI прояви ішемічного ушкодження виявляються вже через 5-10 хвилин після перенесеного епізоду ішемії і візуалізуються протягом двох тижнів [73 – 75].

Стандартом ранньої діагностики та прогнозування наслідків ГІЕ у новонароджених прийнято вважати амплітудно – інтегровану електроенцефалографію (аЕЕГ). Основними перевагами цього методу є неінвазивність, доступність і простота проведення та інтерпретації отриманих даних, а також діагностування, та попередження клінічних судом у новонароджених, шляхом призначення протисудомної терапії під контролем аЕЕГ [76 – 78].

Відхилення патернів аЕЕГ, що спостерігаються у дітей із помірно й тяжкою ГІЕ: — Discontinuous tracing – непостійний характер кривої, який характеризується відхиленням нижньої межі вольтажу менше від 5 мВ і верхньої межі — понад 10 мВ; — Burst suppression pattern — паттерн «спалах – пригнічення» характеризується фоном з мінімальною амплітудою (0 – 2 мВ) без мінливості й випадковими вибухами з високим вольтажем (> 25 мВ); — Continuous low voltage — паттерн з постійним низьким вольтажем, що характеризується безперервним фоном < 5 мВ; — Flat, або Inactive pattern — неактивний паттерн без ознак кортикальної активності; — судоми, як правило, розглядаються як різке підвищення як нижньої, так і верхньої кривої, нагадують так звані «зуби пилки».

У зарубіжних виданнях акцентовано увагу на прогностичній цінності наслідків ГІЕ у доношених новонароджених з перших годин життя. Так, позитивна прогностична цінність амплітудної електроенцефалографії (аЕЕГ) за даними, зафіксованими різними авторами, становить 86–88%. Патерни

амплітудної ЕЕГ корелюють із стандартною ЕЕГ, крім того, за допомогою вищевказаного методу можна проводити корекцію протисудомної терапії [79 – 83].

S.R. Mathieson та співавтори (2016) та E. Ergenekon (2016) наголошують, що зміни відзначаються у дітей як при важкій, так і при помірній ГІЕ. Крім того, аЕЕГ в даний час використовується в якості одного з критеріїв початку лікувальної гіпотермії в ранньому постасфіктичному періоді [78, 81]. Хоча нормальні значення аЕЕГ не обов'язково означають, що мозок є "здоровим". Важкі або середньотяжкі порушення на аЕЕГ можуть свідчити про пошкодження головного мозку і несприятливий прогноз. Проте швидке регресування (в межах 24 годин) аномальних результатів аЕЕГ пов'язують з успішним результатом у 60% дітей. Нарешті, в мета – аналізі Ouwehand S (2020) прийшли до висновку, що аЕЕГ може передбачити несприятливий результат з чутливістю до 91% [84].

1.3.2 Лабораторні маркери гіпоксично –ішемічної енцефалопатії

E. R. Allanson (2017) вказав на важливість таких параметрів, як дефіцит основ і рівень лактату в крові, в якості прогностичних ознак неврологічних порушень після перенесеної інтранатальної асфіксії у новонародженого на 30 – й хв. після пологів. Рівень лактату менше 5 ммоль/л або дефіцит основ менш 10 ммоль/л не приводили до неврологічних ускладнень. Підвищення лактату більше 9 ммоль/л прогностично було пов'язано з помірною або важкою ГІЕ з чутливістю до 84% і специфічністю до 67% [86]. Проте підвищення рівню лактату крові не є специфічним маркером ішемії саме головного мозку, його підвищений рівень визначається при розвитку будь – якого шоку [85, 87, 88].

Багатьма науковцями доведено, що додаткові відомості дають такі маркери пошкодження головного мозку, як специфічні для мозку білки S – 100, убіквітин – карбоксітермінальна гідролаза – L1 (UCH – L1), гліальний

фібрилярний кислий протеїн (Glial Fibrillary Acidic Protein, GFAP) загальний тау – протеїн (Tau protein), нейронспецифічна енолаза (NSE), цитокіни (інтерлейкін IL – 1 β , IL – 6, IL – 8, IL – 10, IL – 12, IL – 13, інтерферон – гамма (IFN- γ), фактор некрозу пухлини альфа (TNF- α), нейротрофічний фактор головного мозку (BDNF), лактат–дегідрогеназа (LDH), мозкова креатинкіназа (СК–ВВ), мікро – РНК (miRNA) [89 – 91]. Майже для всіх цих маркерів не визначені нормативні референтні концентрації в сироватці крові для неонатального періоду, а також не відомо, які порогові величини дозволяють визначити тяжкість ішемічного ураження головного мозку в перші години життя та прогностично корелювали б із наслідками ГІЕ.

В діагностиці деструктивних змін головного мозку у новонароджених Chararro – Huerta V (2017) та Massaro A.N (2014) важливу роль відводять, зокрема, NSE та протеїну S – 100 які є цінним індикатором деструкції нейронів внаслідок гіпоксичного впливу [92, 93]. На сьогоднішній день доведений зв'язок NSE й протеїну S–100 з клінічними проявами й віддаленими наслідками неонатальної ГІЕ [94–96], проте не досліджена й досі відповідність абсолютних сироваткових концентрацій ступеню тяжкості ГІЕ за шкалою Sarnat і показникам мозкової та центральної гемодинаміки.

Rocha – Ferreira E. Та співавтори стверджують про те, що рівні цитокінів та хемокінів можуть бути специфічними для кожної фази пошкодження та відновлення, змінюючи ролі протягом відносно короткого часу після перенесеної гіпоксії–ішемії. Дослідження на моделі перинатальної гіпоксії–ішемії новонароджених поросят показало системний прозапальний сплеск цитокінів після відновлення в групі гіпотермії, що суперечить теоретичним нейропротекторним ефектам гіпотермії. Автори припустили, що роль цитокінів під час та після охолодження може змінюватися, і що гіпотермія повинна доповнюватися протизапальною терапією для максимальної користі [97].

У дослідженні Ahearne C. E. та групи науковців (2017) було виявлено, що інтерлейкін ІЛ – 6 та ІЛ – 16 у пуповинній крові достовірно пов'язані з

електроенцефалографічною і клінічною тяжкістю ГІЕ при дослідженні у доношених дітей, проте не виявлено жодної кореляції рівня ІЛ – 6 з неврологічними наслідками у дітей, що перенесли ГІЕ у віці 3 років [98]. В іншому дослідженні, проведеному раніше Chalak, L.F. з іншими науковцями (2014) рівні ІЛ – 6, ІЛ – 8 в плазмі були пов'язані не тільки з тяжкістю ГІЕ, але і з прогнозованими аномальними неврологічними наслідками [99].

Celik Y. (2015) в своєму проспективному рандомізованому пілотному дослідженні, що проводилось серед доношених немовлят, яким була проведена лікувальна гіпотермія, показав, що ЛГ не впливала на біомаркери. Він також виявив, що значення рівня ІЛ – 6 у сироватці може бути корисним для прогнозування інвалідності та смертності у новонароджених з ГІЕ [100].

З огляду на різноманітність причин і симптомів при ГІЕ, малоймовірно, що єдиний ранній біомаркер зможе передбачити тяжкість ураження ЦНС та клінічні наслідки в перинатальному періоді. Також, слід зазначити, що на сьогодні дослідження біомаркерів ушкодження головного мозку при гіпоксично – ішемічній енцефалопатії новонароджених перебуває на дуже ранньому етапі розвитку і для значного прогресу ще мають бути проведені масштабні клінічні дослідження.

1.4 Лікування гіпоксично – ішемічної енцефалопатії у доношених новонароджених

Лікувальна тактика новонароджених з ГІЕ визначається вираженістю неврологічної симптоматики та важкістю загального стану дитини. [4, 6, 7].

Важливим на початку лікування є – ефективна реанімація та інтенсивна терапія в перші години життя дитини, яка спрямована на корекцію метаболічних порушень і протезування вітальних функцій. В Україні чіткий алгоритм надання допомоги регламентовано наказом №225 МОЗ України від 28.03.2014 Уніфікований клінічний протокол «Початкова, реанімаційна і післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні» [101].

Згідно рекомендацій Американської академії педіатрії (2016) [102] та ВООЗ 2012 року [103], а також клінічних рекомендацій Queensland Clinical Guidelines, (2018) основними напрямками інтенсивної терапії новонароджених з помірною та тяжкою ГІЕ, які спрямовані на стратегію втручання, основною метою яких є попередження подальшого пошкодження мозку у дітей, народжених в асфіксії, а саме респіраторна підтримка, контроль за газовим складом крові; корекція гемодинамічних порушень Підтримка достатнього серцевого викиду та середнього артеріального тиску щонайменше 35–40 мм рт.ст. для забезпечення церебральної перфузії; Рестриктивна інфузійна терапія, корекція дизелектролітних порушень; Контроль і запобігання гіпоглікемії та гіперглікемії ; Запобігання гіпертермії; Завчасне діагностування і лікування судом; При важкій ГІЕ проведення терапевтичної гіпотермії (33° – 35°) протягом 72 годин після народження [104].

1.4.1 Терапевтична гіпотермія в лікуванні гіпоксично –ішемічної енцефалопатії

На сьогодні доведено ефективність лікувальної гіпотермії (ЛГ) при важкій і помірній ГІЕ. В літературі багато експериментальних даних свідчать про те, що помірна гіпотермія (на 3 – 4°С нижче базового рівня температури), що застосовується протягом декількох годин (оптимально протягом перших 6 год.) після перенесеної гіпоксії/ішемії, має нейропротекторну дію, достовірно знижує рівень летальності та інвалідності при ГІЕ [105 – 109].

Також доведений той факт, що існує так зване коротке терапевтичне вікно протягом перших 6 годин життя, протягом яких лікувальні втручання найбільш ефективні щодо зменшення тяжкості вторинного пошкодження головного мозку [107,109], проте у рандомізованому дослідженні Laptook A.R. (2017) в якому вивчалась ефективність лікувальної гіпотермії розпочатої після 6–24 годин від народження встановлено, що в порівнянні з групою

новонароджених, яким вона не проводилась, вірогідно знизилась летальність та важка інвалідизація на 76% [109].

Нейропротективний механізм терапевтичної гіпотермії на теперішній час досконало не вивчений. Існує думка, що гіпотермія впливає на глутамат – кальцієві каскади клітин, які ініціюють пошкодження нейронів під час вторинної фази постішемичного ураження [110]. Cotten S.M. вважає, що основна нейропротективна дія терапевтичної гіпотермії зумовлена її впливом на активацію каспази – 3 [111]. Каспаза-3 – це цистеїнова протеаза, яка присутня в нейроцитах. При активації каспази-3 відбувається розщеплення ендогенних субстратних протеїнів, таких як інгібуючий білок активованої каспазою ДНК-ази, що в свою чергу викликає деградацію хромосомної ДНК, характерну для апоптозу. В експериментальній гіпоксично-ішемично-індукованій загибелі нейронів виявлена активація каспази-3 [112].

Клінічна оцінка терапевтичної гіпотермії у новонароджених від помірної до важкої ГІЕ була оцінена в 5 великих рандомізованих мультицентрових контрольованих дослідженнях: CoolCap Trial (243 новонароджені з ГІЕ), NICHD Neonatal Research Network Study (208 спостережень), TOBY Study (325 малюків), ICE Trial (221 новонароджений) і neo.nEURO.network Trial (129 дітей). Лікувальна гіпотермія, що починалась в перші 6 годин з моменту народження і застосовувалась протягом 72 годин з наступним повільним періодом зігрівання (протягом не менше 6 годин) не швидше від 0,5 °C за годину. Швидкий неконтрольований період зігрівання може призвести до гемодинамічних порушень і провокуванню судом [109 – 114].

За результатами всіх досліджень усі науковці дійшли висновку про вірогідну нейропротективну дію терапевтичної гіпотермії, незалежно від технічного методу забезпечення температури тіла. Терапевтична гіпотермія значно покращує виживання і нейрокогнітивний результат та знижує ризик розвитку церебрального паралічу у доношених дітей з помірною та важкою ГІЕ [113, 114].

Результати мета – аналізу, в якому порівнювали селективну краніоцеребральну і загальну гіпотермію, демонструють аналогічні ефекти, проте автори зазначають, що контролювати температуру всього тіла легше, ніж проводити селективне охолодження голівки [109, 110].

У 2014 році було досліджено застосування більш тривалої (120 годин) та глибокої гіпотермії (32 °C), але результати не продемонстрували ніяких переваг цієї методики порівняно з традиційною помірною (33,5 °C) гіпотермією протягом 72 годин [115].

На думку Douglas-Escobar M, (2015) і Riljak та співавторів (2016), на жаль, цей метод ефективний лише частково, багато немовлят страждають тяжким ураженням головного мозку, церебральним паралічем і нейрокогнітивними розладами навіть після лікування гіпотермією [112, 116].

Тож зважаючи на те, що церебральна гемодинаміка залежить від хвилинного серцевого викиду, то найважливішою метою інфузійної терапії є збільшення внутрішньосудинного об'єму [117, 63], проте питання про вибір інфузійних розчинів залишається невирішеним. Також залишається дискусійним питання про об'єм розчинів для інфузійної терапії.

Міжнародні керівництва зазвичай рекомендують при підозрі на гіповолемічний шок, по можливості, в екстрених випадках вводити кров з резус – негативним фактором, якщо така є [119]. В іншому випадку слід призначати ізотонічні кристалоїдні розчини. Колоїдні інфузії, такі як альбумін, більше не рекомендуються в якості варіанту лікування під час реанімації [120, 121]. Традиційно в неонатальній інтенсивній практиці використовуються розчини 10%–20% альбуміну [122]. З одного боку, інфузія альбуміну призводить до підвищення середнього артеріального тиску та збільшення серцевого викиду при введенні його в меншій дозі, ніж кристалоїдів, з іншого – підвищена проникність гематоенцефалічного бар'єра обмежує його використання у новонароджених із тяжким ГПЕ через відносний ризик збільшення набряку мозку [123].

Для лікування артеріальної гіпотензії у новонароджених з метою досягнення інотропного й вазопресорного ефектів препаратами першої лінії є симпатоміметичні аміни, такі як допамін і добутамін. У випадку рефрактерної до допаміну та добутаміну артеріальної гіпотензії використовують препарати другої лінії – норадреналін (норепінефрин) та адреналін (епінефрин) [76].

Залишається дискусійним питання щодо впливу допаміну та добутаміну на стан мозкового кровотоку у новонароджених із тяжкою ГІЕ. Доведена беззаперечна ефективність застосування допаміну, але у недоношених немовлят. Проте, Bhayat S.I та співавтори наголошують саме на перевазі добутаміну над допаміном стосовно контролю системної гемодинаміки у новонароджених [125].

1.4.2 Контроль судом у немовлят з гіпоксично-шемічною енцефалопатією

Судоми є найбільш частим неврологічним ускладненням ГІЕ новонароджених. Фенобарбітал залишається протиепілептичним препаратом першої лінії при неонатальних судамах, незважаючи на відому нейротоксичність [126]. Проте фенобарбітал часто не контролює судомні напади. У багатоцентровому рандомізованому сліпому контрольованому дослідженні вивчалась ефективність і безпека леветірацетама в порівнянні з фенобарбіталом в якості терапії першої лінії при неонатальних судамах. За результатами цього дослідження, фенобарбітал був більш ефективним, ніж леветірацетам, для лікування судом у новонароджених, але спостерігалась більш висока частота побічних ефектів при лікуванні фенобарбіталом [127].

На теперішній час проводиться багато клінічних досліджень, які вивчають можливість застосування леветірацетама при лікуванні судом у новонароджених, проте питання про його безпечність і ефективність

залишається відкритим і потребує підтвердження за допомогою подальших рандомізованих контрольованих досліджень [128 – 130].

У неонатальній практиці з метою седації та адаптації до штучної вентиляції легень (ШВЛ) новонародженим з ГІЕ традиційно використовують опіати, хоча також розглядаються лікарські засоби інших груп, а саме: бензодіазепіни, барбітурати, пропофол [131]. Останніми роками, увагу науковців привернули седативні засоби – клонідин і його похідне — дексмедетомідин [132, 133]. Згідно результатів декількох мультицентрових контрольованих досліджень використання дексмедетомідину у дітей є ефективним і безпечним. Проте дані стосовно новонароджених дітей, як передчасно народжених так і доношених, залишаються обмеженими [134].

Як уже зазначалось вище, лікувальна гіпотермія має доведені переваги, але залишається значний відсоток небажаних наслідків перенесеної ГІЕ, що вважається неприйнятним. На сьогоднішній день пошук нових підходів для подальшого скорочення шкідливих ефектів ГІЕ все ще є актуальним. Багато перспективних методів та засобів були ретельно розроблені і постійно досліджуються. Кілька з цих стратегій лікування наведено нижче.

З прагненням досягти більшої кількості терапевтичних цілей при лікуванні ГІЕ існує можливість комбінованої та додаткової терапії з препаратами, які можуть впливати на патофізіологічний процес на різних її стадіях. Крім того, досліджується можливість використання ЛГ при легкій ГІЕ, оскільки неврологічний дефіцит був відзначений і у цих немовлят [135]. Способи поєднання фармакологічних та клітинних методів терапії у вторинній та третинній фазах пошкодження були б особливо корисними для немовлят з ГІЕ, яка прогресувала, та з часом було втрачене терапевтичне вікно для проведення ЛГ.

1.4.3 Перспективні напрямки медикаментозної терапії гіпоксично-шемічної енцефалопатії

Клінічні випробування, що оцінюють еритропоетин (ЕПО) [136, 137, 138] у дітей з ГІЕ, показали багатообіцяючі результати, як препарати доповнення до охолоджуючої терапії. У I фазі випробування, що оцінює ефективну і безпечну дозу [139] продемонстровано, що помірно висока доза 1000 Од/кг досягла рівнів (на основі досліджень на тваринах), які надали б максимальну нейропротекцію. У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні II фази у дітей, яким була проведена лікувальна гіпотермія, багаторазові дози ЕПО (1000 Од/кг) приводили до меншої кількості МРТ – картини уражень головного мозку внаслідок перенесеної гіпоксії/ішемії [140]. В даний час проводиться III фаза дослідження, в якій оцінюється вплив еритропоетину на загальний результат смертності або порушення неврологічного розвитку [141].

Дарбепоедин являє собою аналог еритропоетину тривалої дії, який дає додаткову перевагу при одноразовому введенні. Baserga, M.C з командою науковців провели невелике рандомізоване дослідження, в якому оцінювали використання дарбепоедину в якості додаткової терапії при гіпотермії в перші 12 годин життя і повторювалося через тиждень, продемонструвало хороший профіль безпеки цього препарату [142].

Перспективним напрямком в лікуванні ГІЕ є вивчення мелатоніну – ендогенного нейроендокринного фрагменту, який секретується епіфізом і добре відомий своєю роллю в модуляції циркадного ритму. Окрім цього, мелатонін має ще кілька механізмів, які передбачають важливу роль у відновленні та реабілітації після травми головного мозку. Мелатонін відіграє важливу роль у нормальному розвитку глії і має антиапоптичний, протизапальний та антиоксидантний ефекти [143,144].

У рандомізованому контрольованому пілотному дослідженні оцінювали застосування мелатоніну під час проведення лікувальної

гіпотермії у доношених немовлят з ГІЕ. За результатами цього дослідження в групі використання мелатоніну реєструвалось менше судомних нападів та менше доказів пошкодження білої речовини за результатами МРТ, а також менший рівень смертності без відхилень у розвитку чи неврологічних патологій [145, 146].

Hendaus, M.A. стверджує, що мелатонін має хороший профіль безпеки з низьким ризиком токсичності, отже, має величезну перспективу при лікуванні немовлят із ГІЕ [147].

Вивчаються посилюючі нейропротекторні ефекти гіпотермії ксенону [148] та аргону [149]. Azzopardi, D. у клінічному випробуванні у 92 новонароджених дійшов висновку, що ксенон малоймовірний для посилення нейропротекторних ефектів охолодження після асфіксії при народженні. [150].

Broad et al. показав посилення гіпотермічного нейрозахисту із застосуванням аргону. Вони продемонстрували зниження загибелі клітин мозку, поліпшення МРТ – картини та результатів аЕЕГ за допомогою комбінування аргонової терапії та лікувальної гіпотермії. Крім того, як ксенон, так і аргон мають добре проникнення через гематоенцефалічний бар'єр [151,152].

Доклінічні дослідження на моделях ішемічного інсульту виявили, що азитроміцин має нейропротекторну дію [153]. Нещодавно з'явилися дані останніх досліджень, що вивчали можливість використання азитроміцину у новонароджених ГІЕ та як доповнення до переохолодження [154]. Це препарат, який має встановлений профіль безпеки і вже використовується у новонароджених, отже, перспективні доклінічні дослідження можуть швидко призвести до клінічних випробувань, що оцінюють азитроміцин як доповнення до терапії гіпотермії.

Це основні перспективні види нейропротективної терапії ГІЕ, які знаходяться на стадії клінічних випробувань, спрямовані на оцінку їх вірогідної ефективності. Проте в практиці неонатолога не існує жодного

фармакологічного препарату з доведеним нейропротективним ефектом, який би був безпечним, ефективним, доступним і недорогим. [4, 10].

1.5 Особливості та стандарти респіраторної підтримки у новонароджених з гіпоксично – ішемічною енцефалопатією

Як було зазначено вище, всі діти з важкою і помірною ГІЕ потребують проведення респіраторної підтримки з перших годин життя.

ШВЛ є однією з найбільш важливих первинних терапевтичних заходів для забезпечення успішного результату. Респіраторну підтримку необхідно застосовувати у всіх новонароджених, як тільки діагностовано дихальні розлади або відзначалася низька оцінка по Апгар – 3 бали і нижче на 1-й хвилині, оцінка по Sarnat II–III, або оцінка за модифікованою шкалою коми Глазго нижче 9 балів. До того ж, багато дослідників наголошують на необхідності обов'язкового проведення ШВЛ протягом 3 – 5 днів не тільки під час лікувальної гіпотермії, а й після періоду зігрівання [155].

Респіраторну підтримку потребують новонароджені, які мають помірну ГІЕ. Ці немовлята можуть мати розлади дихання за типом апное або тахіпное на тлі поразки стовбура мозку або дихального центру. Отже, їм також показано проведення допоміжної ШВЛ як при наявності явної дихальної недостатності, так і при наростанні неврологічних розладів [4].

Допоміжна ШВЛ є найбільш ефективним методом впливу на системний транспорт кисню. Отже, доцільним є визначення таких параметрів і режимів вентиляції, при яких церебральний перфузійний тиск у новонароджених з тяжкою ГІЕ буде підтримуватися в межах, що попереджають або зменшують вторинні пошкодження головного мозку [156].

Таким чином, роль механічної вентиляції зводиться до підтримки газів крові та кислотно – лужного стану в фізіологічному діапазоні і запобіганню гіпоксії, гіпероксії, гіперкапнії і гіпокапнії. За даними S. Shankaran, гіпокапнія може призвести до важкої гіперперфузії головного мозку і

клітинному алкалозу та пов'язана з поганими неврологічними наслідками [115].

Douglas–Escobar M. зазначає, що гіпоксемія неприпустима через можливе посилення гіпоксично – ішемічного ушкодження, а гіпероксії необхідно уникати для зниження продукції вільних радикалів і потенціювання церебрального пошкодження [116].

Більшість вчених вважає, що вентиляція у новонароджених з ГІЕ при відсутності гострого респіраторного дистресу або персистуючої легеневої гіпертензії, спрямована на підтримку газів артеріальної крові в нормальних межах. Необхідно уникати гіповентиляції і гіпервентиляції через залежність церебрального кровотоку від P_aCO_2 [100–104, 107, 111].

Zanelli S.A та співавт. вважають доречними режими з частотою вентиляції 30–45 в хвилину і низьким піковим тиском (12 – 15 см водн. ст.) фізіологічним PEEP (5 водн см. ст.) та мінімальним FiO_2 . Ці режими повинні підтримувати цільову сатурацію в коридорі 93 – 96% при умові, що спонтанні респіраторні зусилля відсутні або є мінімальними (через наявність енцефалопатії або застосування високих доз антиконвульсантів) [4].

Також Pfister R.H разом із співавторами звертає увагу на важливість підтримки нормокапнії з адекватною оксигенацією, отже, підходи з використанням гіпервентиляції, алкалоза або пермісивною гіперкапнією неприпустимі при лікуванні новонароджених з ГІЕ [8].

В своїй роботі Vilmaris Quinones Cardona (2019), довели, що необхідність застосування екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕСМО) асоціюють з клінічно важкими легневими ушкодженнями у доношених новонароджених [157].

Однак, в ряді досліджень наводяться дані про негативний вплив "жорстких" параметрів вентиляції на серцевий викид і відповідно мозковий кровоток і на перебіг гіпоксично – ішемічної енцефалопатії [158].

Так Д.М.Сурков та співавт. (2014) вказують на те, що не знайдено негативного впливу респіраторних параметрів на церебральну перфузію у

доношених новонароджених після перинатальної гіпоксії–ішемії, та стверджують, що подовжена ШВЛ у даної категорії хворих є первинним терапевтичним заходом в комплексі з інтенсивною терапією гострого періоду ГІЕ [159].

Однак, є достатня кількість досліджень, що вказують на безсумнівні переваги неінвазивної вентиляції у недоношених новонароджених в порівнянні з традиційною ШВЛ [160].

Застосування CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) в якості первинної респіраторної підтримки можливо лише у немовлят з легкою ГІЕ, а у новонароджених з помірною та важкою ГІЕ лише після екстубації [161, 162].

На відміну від дорослих, у яких традиційно більш поширена вентиляція, контрольована об'ємом, у новонароджених застосовується вентиляція з контролем тиску в дихальних шляхах. Широке застосування ШВЛ з контролем тиску (Pressure Control ventilation, PC) обґрунтоване насамперед рівномірним розподілом газу в неоднорідних легенях немовлят, в яких ателектазовані ділянки чергуються з легеневою тканиною з низьким комплаєнсом та високою резистентністю [163].

Основним негативним феноменом є те, що дихальний об'єм стає похідною величиною, яка може призводити до значних коливань рівня CO₂, що, в свою чергу, негативно впливає на церебральну перфузію, а також асоціюється у новонароджених з великою кількістю вентилятор-асоційованих ускладнень [164, 165, 166].

Досить ефективними при поєднанні ушкодження мозку і розвитку гострого ураження легень Goldsmith J.P. (2016), Luca Moresco (2020) вважають так звані "гібридні» режими – це режим контрольованого обсягу, регульованого тиском (Pressure Regulated Volume Control – PRVC) і режим вентиляції, заснований на електричній активності діафрагми (Neurally Adjusted Ventilatory Assist — NAVA). Однак, застосування цих режимів

можливо тільки при наявності стійкого самостійного респіраторного патерну [167, 168].

Д.М. Сурковим (2019) було проведене проспективне рандомізоване дослідження, в якому автор порівнював вплив різних режимів вентиляції легень та інших режимів контрольної групи на доплерівські індекси мозкового кровотоку та зроблений висновок про те, що режим вентиляції NAVA має кращий вплив на індекси церебральної перфузії у доношених новонароджених в гострому періоді ГЕ, порівняно з традиційними режимами PC, SIMV/PSV та PRVC [169]. Недоліком цього методу є те, що він доступний лише з одним типом апаратів ШВЛ.

В мета – аналізі, проведеному Brigitte Lemyre (2017) були включені рандомізовані та квазірандомізовані дослідження, що порівнювали використання NIPPV проти NCPAP у екстубованих недоношених дітей. Дослідники дійшли висновків, що NIPPV знижує частоту невдалих екстубацій та знижує потребу в повторній інтубації протягом одного тижня ефективніше, ніж NCPAP, однак, це не впливає ні на розвиток хронічних захворювань легенів, ні на смертність [170].

На сьогодні в літературі існує багато досліджень, які вказують на те, що неінвазивна вентиляція легень може бути використана для зниження ендотрахеальної вентиляції, збільшення кількості успішних екстубацій, зменшення частоти апное і бронхолегеневої дисплазії недоношених немовлят та скорочення летальності у цієї категорії хворих [170 – 178].

Серед різних режимів неінвазивної ШВЛ носова інтермітуюча вентиляція з позитивним тиском (NIPPV) продемонструвала значні переваги порівняно з назальним постійним позитивним тиском у дихальних шляхах (NCPAP) [177].

Для проведення неінвазивної ШВЛ можливо використання канюль різної конструкції. А.В. Мостовий стверджує, що короткі назальні канюлі ефективніші, ніж довгі назофарингеальні, а біназальні ефективніші, ніж моно назальні [179]. На сьогоднішній день не існує досліджень, що вивчали різні

параметри неінвазивної ШВЛ, які б виявилися найбільш ефективними, а також не існує досліджень, що порівнюють ефективність назальних канюль або назальних масок для проведення неінвазивної ШВЛ.

Слід зазначити, що літературні дані, хоча і демонструють позитивні ефекти та переваги NIPPV, проте майже всі ці висновки базуються на дослідженнях, які були проведені серед передчасно народжених немовлят. На сьогодні кількість наявних літературних даних, які присвячені застосуванню та ефектам NIPPV у доношених новонароджених з проявами ГІЄ, є недостатньою.

Резюме

Асфіксія при народженні сприяє значно вищому рівню смертності та захворюваності новонароджених у всьому світі, тим більше в країнах, що розвиваються. Крім того, ГІЄ новонароджених, крім збільшення смертності, призводить до руйнівних неврологічних наслідків, таких як ДЦП, епілепсія та розумова відсталість. Проте, на сьогодні результати лікування ГІЄ є лише задовільними. Не дивлячись на сучасні досягнення перинатальної медицини, смертність та інвалідизація новонароджених, які перенесли асфіксію під час пологів, є великою.

Питання покращення надання допомоги малюкам з ГІЄ є дуже актуальним, а пошук нових шляхів лікування є перспективним для науки та практики. Одним із напрямків може бути оптимізація ланки респіраторної підтримки хворих. Все вищевикладене свідчить про доцільність одночасної оцінки стану центральної гемодинаміки та мозкового кровотоку у доношених новонароджених з гіпоксично – ішемічною енцефалопатією на тлі проведення пролонгованої респіраторної підтримки методом традиційної ШВЛ, в порівнянні з проведенням неінвазивної ШВЛ у режимі назальної вентиляції з переміжним позитивним тиском (NIPPV) та виявлення між ними кореляційних зв'язків.

РОЗДІЛ 2

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ З ГІПОКСИЧНО – ІШЕМІЧНОЮ ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ, МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика дітей, які перебували під спостереженням

Робота заснована на аналізі особистих спостережень, а також аналізі медичних карт пацієнтів, які проводились протягом 2017 – 2021 років на базі КНП «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня» Запорізької обласної ради (ЗОР). Робота виконувалась на кафедрі дитячої хірургії та анестезіології Запорізького державного медичного університету МОЗ України.

Для отримання достовірних результатів дослідження визначали об'єм вибірки за допомогою стандартних номограм із заданими значеннями статистичної потужності та рівнем значимості. Для досягнення статистичної значущості 0,05 і потужності 0,7 – необхідний об'єм вибірки склав 50 – 60 спостережень.

В основу дисертаційної роботи взяті результати власних спостережень за етапами лікування новонароджених з ГІЕ, а також дані проведеного аналізу клінічних, інструментальних та лабораторно – біохімічних методів дослідження хворих.

Проведено проспективне когортне, рандомізоване дослідження. Обов'язковими, початковими критеріями залучення у дослідження були:

- 1) термін гестації новонародженого ≥ 37 тижнів;
- 2) новонароджені в гострому періоді гіпоксично – ішемічної енцефалопатії;
- 3) оцінка за шкалою Sarnat – II–III ступінь;
- 4) вік ≤ 72 годин від народження;
- 5) згода батьків на участь у дослідженні.

Критеріями виключення з дослідження були:

- 1) прояви затримки внутрішньоутробного розвитку;

- 2) наявність вродженого інфекційного процесу;
- 3) наявність вроджених вад розвитку, які призводили до органної недостатності;
- 4) смерть дитини у перші 72 години після народження;
- 5) відмова батьків від участі в дослідженні.

Так, на початку у дослідження було залучено 67 немовлят, але в процесі дослідження вибули зі спостереження 7 новонароджених, у зв'язку з розвитком станів які не відповідали дизайну клінічного експерименту, рис 2.1.

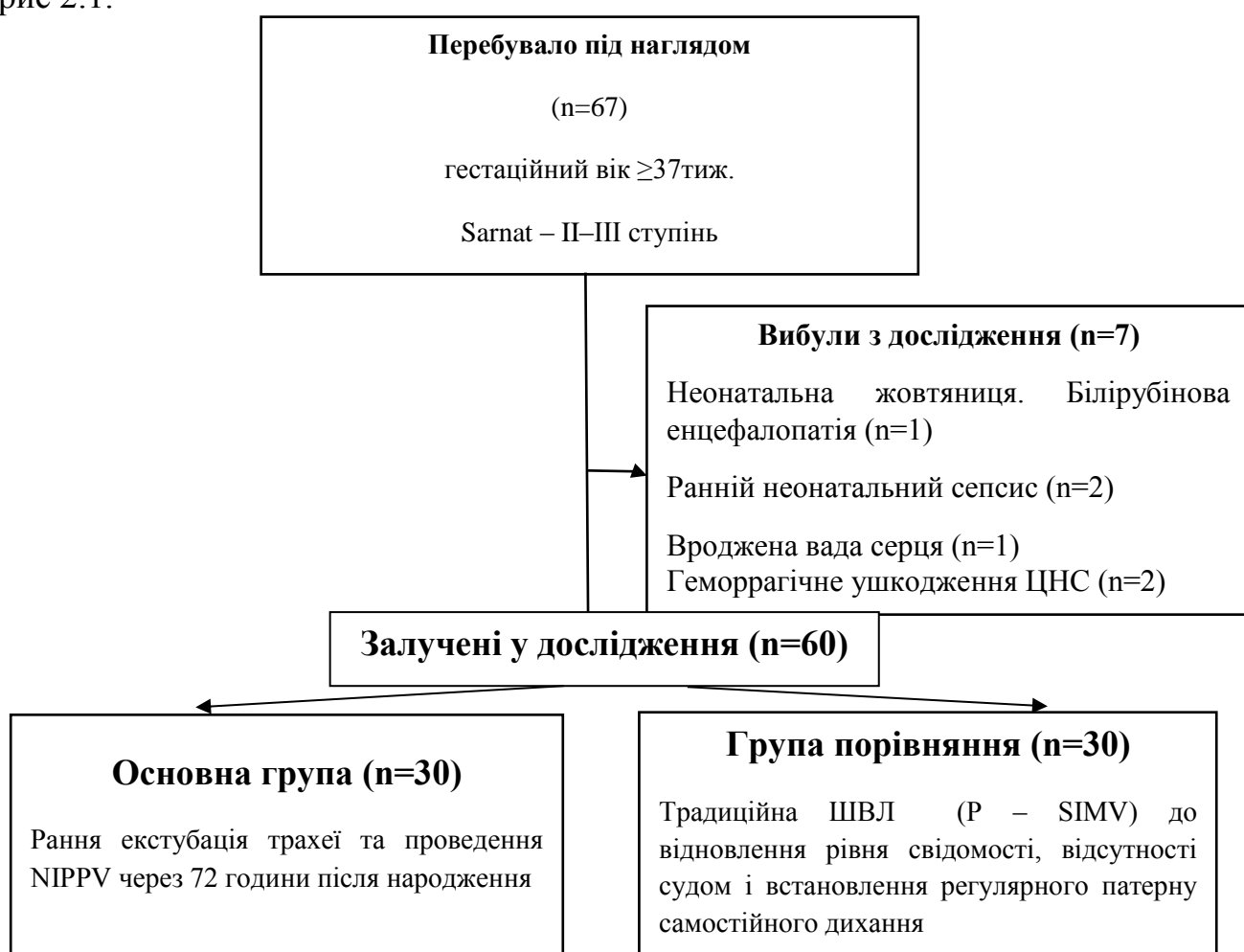


Рисунок 2.1 – Критерії включення пацієнтів у дослідження

Під наглядом перебувало 60 новонароджених, які лікувались у відділенні інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) КНП «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня» ЗОР. Згідно затверджених маршрутів пацієнтів, новонароджених транспортували виїзною неонатальною бригадою

до лікувального закладу з пологових будинків і госпіталів другого рівня надання допомоги у віці до 72 годин від народження.

Всі хворі, які були залучені у дослідження, були рандомізовані на 2 групи за допомогою таблиці випадкових чисел, яку згенеровано в програмі Statistica. Основні характеристики груп дослідження представлено в табл. 2.1.

Отримані дані демонструють відсутність суттєвої різниці між групами за статтю пацієнтів: кількість хлопців в основній і групі порівняння – 23 (76,70 %) та 16 (53,33 %) відповідно, дівчат – 7 (23,30 %) і 14 (46,67 %) відповідно, $p = 0,1434$. Немовлята репрезентативні за способом народження: в основній групі шляхом вагінальних пологів народжені 20 (66,70 %) немовлят, шляхом кесаревого розтину – 10 (33,30 %); у групі порівняння – 17 (56,70 %) і 13 (43,30 %) відповідно, $U = 366,50$; $p = 0,3025$.

Оцінка за шкалою Апгар на першій хвилині в основній групі становила 7 (3; 7) балів, у групі порівняння – 7 (5; 7) балів, $U = 382,50$; $p = 0,4305$. На п'ятій хвилині – 7 (6,00; 9,00) та 7 (5; 7) балів відповідно, $U = 335,50$; $p = 0,1334$. Не була встановлена вірогідна різниця між групами за стадією ГІЕ, яку визначали за шкалою Sarnat. В основній групі та групі порівняння вона становила 2,0 (2,0; 2,0) та 2,0 (2,0; 3,0) відповідно; $U = 335,50$; $p = 0,1334$. За шкалою Томпсона в обох групах виявили статистично вірогідну різницю на першу добу життя, проте загальна оцінка відповідала межах помірної ГІЕ в усіх дітей. Показники для основної групи становили 12,0 (12,0; 14,0), для групи контролю – 14,0 (13,0; 16,0), $U = 256,00$; $p = 0,0068$. Така різниця пов'язана з тим, що шкала Томпсон володіє часткою суб'єктивності, а також більшість пацієнтів за цією шкалою були оцінені в лікарнях другого рівня надання допомоги, щоб визначити подальшу тактику щодо початку лікувальної гіпотермії. Кількість меконіальних аспірацій у групах не мала суттєвої різниці – 3 (10,00 %) в основній і 5 (16,67 %) у групі порівняння, $U = 420,00$; $p = 0,6627$.

Таблиця 2.1 – Загальна характеристика основної групи та групи порівняння

Показник	Основна група (n = 30)	Група порівняння (n = 30)	p
Термін гестації, тижні	39,38 ± 1,52	38,93 ± 1,34	0,1114
Вага тіла, кг	3,60 ± 0,61	3,38 ± 0,53	0,2110
Вік т при надходженні, години	15,00 (9,00; 28,00)	10,50 (5,00; 32,00)	0,2619
Оцінка за шкалою Апгар 1 хв., бали	7,00 (3,00; 7,00)	6,00 (3,00; 7,00)	0,4305
Оцінка за шкалою Апгар 5хв., бали	7,00 (6,00; 9,00)	7,00 (5,00; 7,00)	0,1334
Ступінь тяжкості ГІЕ за шкалою Sarnat, бали	2,00 (2,00; 2,00)	2,00 (2,00; 3,00)	0,1334
Ступінь тяжкості ГІЕ за шкалою Томпсона	12,0 (12,0; 14,0)	14,0 (13,0; 16,0)	0,0068
Лікувальна гіпотермія, n (%)	6 (20,00%)	11 (36,67)	0,2055
Хлопчики, n (%)	23 (76,70 %)	16 (53,30 %)	0,1434
Дівчатка, n (%)	7 (23,30 %)	14 (46,70 %)	
Вагінальні пологи, n (%)	20 (66,70 %)	17 (56,70 %)	0,3025
Кесарів розтин, n (%)	10 (33,30 %)	13 (43,30 %)	
Меконіальна аспірація, n (%)	3 (10,00 %)	5 (16,67 %)	0,4026

Суттєвою універсальною вимогою залучення до дослідження була обов'язкова наявність діагностичних критеріїв асфіксії, а також клінічних ознак помірної або важкої гіпоксично – ішемічної енцефалопатії, яка потребувала у частини малюків проведення програми системної лікувальної гіпотермії, згідно Наказу МОЗ України від 28.03.2014р. №225 (Уніфікований

клінічний протокол «Початкова, реанімаційна і післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні»). Кількість проведених лікувальних гіпотермій у групах вірогідно не відрізнялась – 6 (20,00 %) в основній та 11 (36,67 %) у групі порівняння, $U = 351,00$; $p = 0,2055$.

Основу дітей, залучених до роботи, склали новонароджені з терміном гестації 38 – 40 тижнів, (96,6 % групи спостереження). Найменша вага немовлят при народженні склала 2,67 кг, найбільша – 5,10 кг. В середньому цей показник був на рівні $3,49 \pm 0,57$ кг.

Досліджувані пацієнти переводились до обласної дитячої клінічної лікарні з пологових будинків в терміні до 3 діб після народження, тому вік постнатального життя на момент обстеження та лікування склав в середньому $20,14 \pm 3,67$ днів.

Майже однакова кількість дітей була народжена як від першої вагітності – 25 (41,7 %), так і від другої – 35 (38,3 %). В 37 (61,7 %) випадках пологи велись через природні пологові шляхи, в 23 (38,3 %) випадках шляхом операції кесарева розтину. Ці показники підтверджують важкість перебігу вагінальних пологів та інтранатальні ризики виникнення ГІЕ у новонародженого.

В цілому, до початку оцінки впливу різних видів респіраторної підтримки на перебіг ГІЕ – групи малюків виявилися рівнозначними та співставними за основними показниками.

2.2 Загальна характеристика методів дослідження

2.2.1 Алгоритм обстеження та лікування пацієнтів

Післяпологова адаптація у досліджуваних новонароджених мала важкий перебіг. Всі новонароджені потребували заходів первинної реанімації та отримували догляд і інтенсивну терапію відповідно до Наказу МОЗ України № 225 від 28.03.2014р. "Уніфікований клінічний протокол. Початкова, реанімаційна і післяреанімаційна допомога новонародженим в

Україні". До того ж всі потребували респіраторної підтримки різного ступеню, відповідно до Наказу МОЗ України № 484 від 21.08.2008р. "Про затвердження клінічного Протоколу надання допомоги новонародженій дитині з дихальними розладами".

Стан дітей при надходженні до відділення розцінювався як важкий. Провідна симптоматика включала неврологічні розлади та необхідність проведення респіраторної та інотропної підтримки.

Для оцінки ступеня тяжкості ГПЕ при надходженні використовувалась шкала Sarnat в модифікації А. Hill, J.J. Volpe (1994). Динамічне спостереження за рівнем свідомості у новонароджених проводилось за шкалою Томпсона та модифікованою шкалою ком Глазго для немовлят та дітей (шкала "Глазго-Санкт-Петербург", Іова А.С. зі співавт., 2005 р.).

Всі діти мали прояви помірної та важкої гіпоксично – ішемічної енцефалопатії, та дихальних розладів, які потребували апаратної респіраторної підтримки.

В подальшому у немовлят проводилася оцінка системної та церебральної гемодинаміки на підставі клінічних та ультразвукових методів дослідження, що включали в себе доплерографічне картування серцевої діяльності, нейросонографію. Для оцінки біоелектричної активності мозку проводили амплітудно – інтегровану енцефалографію (аЕЕГ).

В процесі обстеження всі діти оглядалися неврологом та офтальмологом. З метою діагностики та лікування уражень легень всім новонародженим виконували рентгенографію органів грудної порожнини до початку спостереження, та в подальшому після призначення лікування по необхідності.

В комплексі обстеження доношеним новонародженим проводили ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та нирок. Під час дослідження визначали анатомічні розміри внутрішніх органів та їх структурних ділянок, описували характер паренхіми та відхилення від норми, якщо такі були виявлені. Всім доношеним новонародженим, які знаходились

під спостереженням проведено ряд лабораторних досліджень, клінічний аналіз крові, клінічний аналіз сечі, біохімічне дослідження крові, лабораторне визначення маркерів ГІЕ в сироватці крові, а також проведений бактеріологічний моніторинг.

Серед клінічних показників оцінювались: вага дитини, динаміка ваги, темп діурезу. Всім досліджуваним немовлятам проводився безперервний моніторинг частоти серцевих скорочень (ЧСС, за 1 хв.), систолічного та діастолічного артеріального тиску (САТ та ДАТ, мм.рт.ст.), середнього артеріального тиску (САТ, мм.рт.ст.), використано електрокардіоскопічний моніторинг (ЕКС). Всі ці параметри реєструвалися в режимі реального часу за допомогою приліжкових багатоканальних моніторів спостереження. АТ та САТ вимірювалися неінвазивним методом за допомогою осциляторних технологій.

Основними напрямками інтенсивної терапії новонароджених з ГІЕ були: респіраторна та гемодинамічна підтримка, інфузійна терапія, контроль та підтримання нормоглікемії, а також діагностика та лікування судом.

Дослідження було проведено в 4 етапи: перший – на момент надходження до відділення; другий – через 72 год від народження (тобто на 3 добу життя); третій – на 4 добу від народження; четвертий – через добу після переведення дитини на самостійне дихання.

В перші 72 години від народження дітям обох груп проводили ендотрахеальну допоміжну триговану за потоком вентиляцію легень із контролем тиску в дихальних шляхах (P – SIMV), згідно Наказу МОЗ України від 21.08.2008, № 484. В основну групу залучено 30 (50 %) пацієнтів, котрим через 72 годин після народження виконали ранню екстубацію трахеї та перевели на неінвазивну назальну вентиляцію легень із переміжним позитивним тиском (NIPPV) апаратами штучної вентиляції легень експертного класу Avea (CareFusion®, Viasys Healthcare, США) та SLE 6000 (SLE®, Велика Британія) за допомогою силіконових довгих назофарингеальних канюль (VYGON®, ЄС), якщо під час їх встановлення

виникали технічні труднощі, що пов'язані з вузькістю носових ходів, то встановлювали короткі кисневі носові канюлі (Neotech RAM Cannula®, США). Моніторинг вентиляційних параметрів здійснювався апаратами ШВЛ, якими проводилась респіраторна підтримка із використанням стандартних протоколів розрахунку статичних та динамічних показників респіраторної механіки.

Група порівняння – 30 (50,0 %) новонароджених, пролікована за традиційним підходом до респіраторної підтримки в випадках гострого ураження ЦНС. Новонародженим проведена традиційна ендотрахеальна ШВЛ у режимі P-SIMV до відновлення рівня свідомості, відсутності судом і встановлення регулярного патерну самостійного дихання.

Для переведення на самостійне дихання дітям обох груп дослідження використовували дитячі кисневі намети або кисневі носові канюлі.

Для підтвердження тяжкості перенесеної гіпоксії проводили порівняльний контроль рівня нейронспецифічної енолази, (NSE, нг/мл) та лактатдегідрогенази (ЛДГ, ОД/л) у плазмі крові, як індикаторів деструкції нейронів.

З метою діагностики інфекційно – запальних процесів легеневої тканини пов'язаних з вентиляційною підтримкою, та можливим вентилятор – асоційованим ураженням легень, досліджували рівні інтерлейкінів (ІЛ): ІЛ – 6, ІЛ – 8 в сироватці крові.

Гемодинамічна підтримка полягала в волемічному навантаженні та контролі артеріального тиску та серцевого викиду з наступною корекцією інотропами та вазопресорами. Стратегія була спрямована на підтримку нормоволемії, нормотензії та адекватного хвилинного об'єму серця.

Після проведеного лікування, за наявності покращення стану, новонароджені, що знаходились під спостереженням, були переведені в інші педіатричні відділення (патології новонароджених або дітей раннього віку). У 2 (4,2 %) випадках діти були переведені до відділення інтенсивної терапії

та реанімації дітей старшого віку, у зв'язку з потребою в подальшій інтенсивній терапії.

2.3 Методи дослідження

Схема обстеження доношених новонароджених після виявлення ГІЕ полягала в наступному: вивчення анамнезу вагітності, пологів, та післяпологового періоду; об'єктивне обстеження хворого, вимірювання темпу діурезу; біохімічні дослідження рівня креатиніну, сечовини у плазмі крові, лактатдегідрогенази у плазмі крові, нейронспецифічної енолази у плазмі крові, рівня ІЛ – 6, ІЛ – 8; інструментальні дослідження показників артеріального тиску, рівня частоти серцевих скорочень, насичення киснем капілярної крові, за допомогою доплерометрії вимірювання показників системної, мозкової гемодинаміки, проведення амплітудно – інтегрованої електроенцефалографії. Наприкінці проведена статистична обробка матеріалу.

2.3.1 Загальноклінічні методи дослідження

Всі діти, які знаходилися під спостереженням, підлягали ретельному клінічному обстеженню. Щоденно проводили оцінку соматичного та неврологічного статусу, вивчали зміни маси тіла.

Особливу увагу приділяли респіраторному статусу та способу респіраторної підтримки та її параметрам (FiO_2 – вміст кисню в дихальній суміші; PIP – Peak Inspiratory Pressure (піковий тиск на вдиху); PEEP – Positive End Expiratory Pressure (позитивний тиск в кінці вдиху); Ti – Time of Inspiration(час вдиху).

Визначали добовий об'єм сечі і на підставі отриманих даних розраховували погодинний темп діурезу (мл/кг/год.).

2.3.2 Лабораторні методи дослідження

Поряд з клінічними методами обстеження, новонародженим обох груп дослідження проводили комплекс лабораторних досліджень, що включав аналіз периферичної крові, аналізи сечі.

Біохімічний контроль передбачав дослідження у плазмі крові азотистих шлаків: сечовини (ммоль/л) та креатиніну (мкмоль/л), лактатдегідрогенази (Од/л). Застосовували автоматичний біохімічний аналізатор Mindray BS-200 (Китай). Відповідно до стандартів лабораторії референтними показниками вважались діапазони норми від 225 – 450 Од/л.

Контроль рівня NSE (нг/мл) у плазмі крові, вивчався як індикатор деструкції нейронів. З метою визначення вентилятор-асоційованих ускладнень при ГЕ різного ступеня всім новонародженим визначали концентрацію ІЛ – 6 (Invitrogen, США) та ІЛ – 8 (Elabscience[®], Китай) у сироватці крові методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням імуноферментного аналізатора SIRIO S SEAC (RADIM GROUP, Італія) на якому було зчитано оптичну щільність NSE, ІЛ – 6 та ІЛ – 8, а розрахунок концентрацій даних маркерів проводили по калібрувальній кривій побудованій на основі стандартних зразків інтерлейкінів та NSE.

Загальний обсяг необхідної для аналізу крові становив 0,5 мл. Зразки крові для дослідження набирались на першу та 10 добу перебування в стаціонарі.

Стабільність респіраторного статусу підтверджували результатами аналізу газів капілярної крові та КЛС, який проводили на аналізаторі ABL 835 FLEX (Radiometer Medical ApS, Данія).

2.3.3 Інструментальні методи дослідження

Оцінку гемодинаміки проводили за допомогою поліфункціональних моніторів "Colin BP-88" (Японія), з застосуванням електродів та манжеток, відповідних до ваги дітей розмірів. Визначали частоту серцевих скорочень (ЧСС) (ударів за 1 хв), неінвазивним шляхом артеріальний тиск вимірювався

на плечовій або стегновій артерії (систоличний та діастолічний) (мм рт.ст.).

Середній артеріальний тиск (САТ) розраховували за формулою Хікема: САТ = пульсовий тиск/3+діастолічний тиск. Відсотковий вміст оксигемоглобіну в капілярній крові вимірювали за допомогою датчиків типу "Nellcor" та "Masimo" – SpO₂ (%).

Провідним способом отримання об'єктивних показників змін гемодинаміки був ультразвуковий імпульсний та імпульсно-хвильовий доплер з кольоровим картуванням.

2.3.4 Метод оцінки центральної гемодинаміки

Допплерографічне картування серцевої діяльності виконували на переносному ультразвуковому сканері «SONOACE PICO» (виробництва Кореї), мікроконвексним датчиком частотою 2–4 МГц.

Враховуючи підвищену повітряність легеневої тканини, дослідження частіше виконували з субкостальної позиції або з стандартної парастернальної позиції. Огляд новонароджених зазвичай проводили в спокійному стані, тому введення гіпнотиків не було потрібно.

Морфологічні параметри серця та його скорочувальну функцію оцінювали за такими показниками: кінцеводіастолічний розмір (КДР) та кінцевосистоличний розмір (КСР) лівого шлуночка (ЛШ), кінцеводіастолічний об'єм (КДО) та кінцевосистоличний об'єм (КСО) лівого шлуночка, ударний об'єм (УО).

Для об'єктивної оцінки зазначених показників, розраховували відповідні до площі поверхні тіла індекси. Розрахунок площі поверхні тіла (BSA, m²) немовлят, проводили за формулою: $BSA (m^2) = (0,05 \times kg) + 0,05$, де kg–вага дитини [180].

2.3.5 Метод оцінки біоелектричної активності мозку

Амплітудно-інтегровану електроенцефалографію проводили на 8-канальному комп'ютерному електроенцефалографі "Нейрон- Спектр – 1"

(Росія). ЕЕГ-сигнал реєстрували з двох відведень від чотирьох симетричних фронто-парієтальних електродів. Були використані стандартні чашкові електроди. Міжелектродна дистанція була розрахована за системою "10 – 20", що дозволяє точно розташувати електроди. У відповідності до цієї системи, у кожного пацієнта точно вимірювали відстань між серединою перенісся і твердим кістковим горбком на потилиці, а також, між лівим і правим вушними ямками.

Точки розташування електродів розділені інтервалами, що становлять 10% або 20% цих відстаней на черепі. При цьому для зручності реєстрації весь череп розбитий на області, позначених літерами: F – лобова, С – центральна, Р – тім'яна, О – потилична, Т – скронева область.

Визначення точок накладення електродів проводилось за допомогою спеціальної лінійки, з нанесеними горизонтальними лініями, кожна з котрої має літерне позначення.

Після накладення електродів оцінювали опір (імпеданс) шкіри під електродами. Реєстрацію починали при наявності достатнього для отримання інформації імпедансу.

2.3.6 Метод оцінки мозкової гемодинаміки

Допплерографічне картування мозкового кровотоку виконували на ультразвуковому сканері «Medisson Pico» (виробництва Кореї), мікроконвексним датчиком частотою 5 МГц. Дослідження проводили в коронарній, сагітальній, а для більш чіткої візуалізації судин мозку – в аксіальній площині. Огляд виконували через велике тім'ячко.

Після візуалізації анатомічних структур мозку, при дуплексном скануванні, вмикали режим кольорового картування, що допомагало швидко знаходити передню мозкову артерію (ПМА) у всіх випадках. Мозковий кровоток вимірювали в передній мозковій артерії. Права та ліва передні мозкові артерії анастомозують між собою, тому їх не відрізняли як окремі судини.

Вимірювання кровотоку в цій судині застосовували виходячи з анатомо-фізіологічних особливостей мозкового кровообігу новонародженого, згідно яких на басейн передньої мозкової артерії припадає до 70%.

Для отримання найбільш раціонального кута нахилу датчика, корекцію здійснювали в автоматичному режимі. Вимірювали систолічну швидкість кровотоку – V_{max} (см./сек.) , середню швидкість кровотоку протягом серцевого циклу – V_{mean} (см./сек.), діастолічну швидкість кровотоку – V_{min} (см./сек.). В автоматичному режимі визначали індекс резистентності R_i , як найбільш вживаний в неонатології.

2.3.7 Оцінка ступеня тяжкості гіпоксично – ішемічної енцефалопатії новонародженого

Об'єктивізацію неврологічного статусу та оцінку ступеня тяжкості ГІЕ проводили за шкалою Н. В. Sarnat и М. S. Sarnat (1976 р.) у модифікації Hill A., Volpe I.I., 1994., як на момент надходження так і на всіх етапах дослідження, всім пацієнтам основної та групи порівняння.

Шкала Sarnat є досить статичною тому для динамічної оцінки змін неврологічного статусу використовували клінічну шкалу Томпсона також на всіх етапах дослідження.

Шкала включає в себе 9 критеріїв, кожний з яких оцінюється в балах від 1 до 3, в залежності від ступеня тяжкості ураження ЦНС. Якщо кількість складає від 1 до 10 балів, це свідчить про легку ГІЕ, від 11 до 14 балів- про помірну ГІЕ, якщо ж кількість набраних балів сягає 15 та більше – це свідчить про важку ГІЕ.

2.3.8 Статистичні методи обробки матеріалу

Статистичноопрацювання результатів дослідження виконали, використовуючи пакети прикладних комп'ютерних програм Statistica 13.0, TIBCO Software Inc. (№ ліцензії JPZ804I382130ARCN10-J) та Microsoft Excel 2013 (№ ліцензії 00331 – 10000 – 00001 – AA404). В залежності від виду

розподілу даних та типу ознак, які досліджувались, проводили вибір методів статистичного аналізу (параметричні та непараметричні). Аналіз показників, які відповідали закону нормального розподілення проводився з використанням критерія Шапіро – Уїлка (W). У тексті і таблицях дані наведені як $M \pm SD$ (середнє арифметичне \pm стандартне відхилення) у разі нормального розподілу ознаки, Me (Q25; Q75) (медіана вибірки із зазначенням та нижнього (25 %) та верхнього (75 %) квантилів) – при розподілі, що відрізнявся від нормального. Для оцінки вірогідності різниці абсолютних значень середніх величин використовували непараметричні методи статистичного аналізу: критерій Манна – Вітні (U) для непов'язаних груп і критерій знаків Вілкоксона (T) для пов'язаних груп. Оцінювання відносного ризику (RR) із визначенням 95 % довірчого інтервалу (ДІ) здійснили за допомогою таблиць спряження та за відомими формулами.

Рівень $p < 0,05$ визначили як вірогідний у всіх тестах.

Основним методом діагностики в даній роботі були доплерографічні дослідження серця, системної та мозкової гемодинаміки у доношених новонароджених з проявами ГПЕ, а також оцінка параметрів респіраторної підтримки. Результати оцінювались в сукупності з даними клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень.

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ КЛІНІЧНИХ ОЗНАК ТА ДІАГНОСТИКА ГІПОКСИЧНО – ІШЕМІЧНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ У НОВОНАРОДЖЕНИХ

3.1 Клінічні прояви гіпоксично – ішемічної енцефалопатії

Клінічні прояви ГІЕ спостерігали протягом всього часу дослідження пацієнтів. Наявність клінічних проявів була обумовлена трьома причинами: по-перше – безпосереднім розвитком дихальних розладів; по-друге – симптомами порушення свідомості; третя група симптомів пов'язана з розвитком неонатальних судом. Клінічні симптоми, в залежності від частоти спостережень, узагальнені в табл. 3.1.

Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія в більшості випадків супроводжувалась дихальною недостатністю з клінічними проявами дихальних розладів: у вигляді неритмічного дихання – 19 (31,67 %) спостережень, тахіпное – у 29 (48,3 %) випадках та брадіпное у 12 (20,0 %) немовлят. Їх виявляли при об'єктивному обстеженні після народження та в перші години життя.

Дихальна недостатність потребувала інтенсивної терапії, її спостерігали у всіх досліджуваних, а 53 (88,3%) новонароджених при надходженні до відділення потребували інтубації трахеї ще на етапі пологового будинку та отримували інвазивну респіраторну підтримку. В 7 (11,7 %) випадках досліджувані були доставлені до відділення виїзною неонатальною бригадою на спонтанному диханні, але в перші години перебування у відділенні інтенсивної терапії переведені на ШВЛ, у зв'язку з прогресуванням дихальних розладів.

Основними специфічними симптомами ГІЕ виявлено розлади з боку ЦНС у вигляді порушення свідомості, які оцінювались за модифікованою шкалою ком Глазго для новонароджених та дітей молодшого віку (ОШКГ). У 21 (35,0 %) немовляти діагностовано кому, вони мали 4 – 8 балів за ОШКГ, 26 (43,3 %) малюків мали 9 – 12 балів за ОШКГ, тобто перебували в стані

сопору, у 26 (43,3 %) випадках немовлята перебували в стані оглушення, що відповідає 13 – 14 балам за ОШКГ.

Таблиця 3.1 – Перші клінічні прояви ГІЕ

Клінічні симптоми	Кількість спостережень, (n=60)	%
Дихальні розлади		
Неритмічне дихання	19	31,67
Тахіпноє	29	48,33
Брадипноє	12	20,00
Оцінка за модифікованою шкалою ком Глазго для немовлят і дітей		
13-14 балів	13	21,67
9-12 балів	26	43,33
4-8 балів	21	35,00
Неонатальні судоми:		
Тонічна девіація очей/ повільне ритмічне висовування язика	7	11,70
Генералізовані тоніко – клонічні судоми	8	13,30
Велорухи та плавальні рухи	15	25,00

Найбільш важливою серед неврологічної симптоматики була наявність судом та їх еквівалентів у вигляді тонічної девіації очей та повільного висовування язика- у 7 (11,7 %) випадках, в 15 (25,0 %) випадках спостерігались велорухи та плавальні рухи, генералізовані тоніко – клонічні судоми мали 8 (13,3 %) новонароджених. Загалом, в перші години життя судоми спостерігались у 30 (50,0 %) новонароджених. Ці дані вказують на значне ураження ЦНС у цих малюків, що можна пояснити швидким

розвитком набряку головного мозку протягом перших діб життя, що свідчить про важкість перебігу ГІЕ.

Відповідно, загальний стан дітей одразу після народження розцінювався як важкий, 25 (41,7 %) немовлят мали на першій хвилині життя менше 5 балів за шкалою Апгар, на п'ятій хвилині менше 5 балів за шкалою Апгар мали 15 (25 %) немовлят.

Таблиця 3.2 – Оцінка ступеня тяжкості ГІЕ

	Кількість спостережень, (n=60)	%
Оцінка за модифікованою шкалою Sarnat.		
легка (I ступень)	0	0
помірна (II ступінь)	44	73,3
важка (III ступінь)	16	26,7
Оцінка за шкалою Thompson		
легка (0 – 9 балів);	0	0
помірна (10 – 14 балів);	40	66,7
важка (≥ 15)	20	33,3
Оцінка за шкалою Апгар (на першій хвилині)		
≤ 5 балів	25	41,7
≥ 6 балів	35	58,3
Оцінка за шкалою Апгар (на п'ятій хвилині)		
≤ 5 балів	15	25
≥ 6 балів	45	75

Для більш детальної оцінки ступеня тяжкості ГІЕ та прийняття подальшого рішення щодо проведення лікувальної гіпотермії всі діти оцінювались за шкалою Sarnat та шкалою Thompson.

Звертає на себе увагу той факт, що жодна дитина, яка перебувала під наглядом, не мала легку ГІЕ, що свідчить про те, що легка ГІЕ не потребує

інтенсивної терапії. Так, за шкалою Sarnat, помірну ГІЕ мали 44 (73,3 %) дитини, а за шкалою Thompson – 40 (66,7%). Важку ГІЕ за Sarnat мали 16 (26,7 %) новонароджених, за шкалою Thompson – 20 (33,3 %), табл. 3.2

3.2 Клініко – інструментальна оцінка респіраторного статусу новонароджених з гіпоксично - ішемічною енцефалопатією

Згідно критеріїв включення, на момент початку дослідження всі 60 (100%) новонароджених, як основної групи так і групи порівняння, потребували інвазивної штучної вентиляції легень (ШВЛ) в режимі синхронізованої переміжної примусової вентиляції з контролем по тиску, необхідність в якій була зумовлена важкими дихальними розладами центрального генезу після перенесеної перинатальної гіпоксії-ішемії.

Апаратна респіраторна підтримка проводилась для забезпечення адекватного газообміну та оксигенації крові (цільова сатурація > 90%). Стартові режими та параметри інвазивної ШВЛ достовірно не відрізнялись у новонароджених з помірною та важкою ГІЕ, що можна пов'язати з відсутністю легеневої патології. Показники насичення крові киснем (SpO₂, %) та параметри інвазивної ШВЛ в групах представлені в табл. 3.3.

При аналізі ступеню "інвазивності" респіраторної підтримки, що проводилась в перші 72 години від народження, не виявлено суттєвої різниці між групами дослідження.

Так, частота дихання (ЧД) за 1 хвилину в основній групі склала 30,00 (26,50; 35,00), в групі порівняння - 35,00 (30,00; 35,00), $U = 394,50$; $p = 0,5442$. Не було знайдено відмінностей і між показниками тиску вдиху (PIP) – 18,00 (17,00; 18,00) см вод. ст., проти 18,00 (17,00; 18,00) см вод. ст. відповідно, $U = 398,50$; $p = 0,5852$. Рівень ПТКВ (PEEP), як в основній так і в групі порівняння склав 5,00 (5,00; 5,00) см вод. ст., $U = 397,5$; $p = 0,5748$. В обох групах застосовано репрезентативні показники фракції кисню (FiO₂): в основній групі – 30,00 (25,00; 30,00) %, в групі порівняння –

30,00 (25,00; 35,00) %, $U = 338,50$; $p = 0,1455$. Респіраторна підтримка, яка застосовувалась, забезпечувала задовільні показники сатурації капілярної крові, які протягом всього періоду дослідження зберігалися в межах норми.

Таблиця 3.3 – Параметри інвазивної респіраторної підтримки та респіраторного статусу дітей груп дослідження

Досліджувані показники	Основна група (n = 30)	Група порівняння (n = 30)	p
Частота примусових вдихів(ЧД), за 1 хвилину	30,00 (26,50; 35,00)	35,00 (30,00; 35,00)	0,5442
Тиск вдиху (PIP), см вод.ст.	18,00 (17,00; 18,00)	18,00 (17,00; 18,00)	0,5852
Рівень ПТКВ (PEEP), см вод.ст.	5,00 (5,00; 5,00)	5,00 (5,00; 5,00)	0,5748
Фракція кисню(FiO_2), %	30,00 (25,00; 30,00)	30,00 (25,00; 35,00)	0,1455
Насичення крові киснем (SpO_2), %	99,00(97,00; 100,00)	98,00 (97,00; 99,00)	0,9931
PO_2 , мм рт. ст.	53,10 (49,30; 58,80)	62,75 (59,40; 76,90)	0,0004
PCO_2 , мм рт. ст.	45,95 (41,30; 53,60)	39,80 (31,60; 44,90)	0,0023
pH	7,31 (7,23; 7,36)	7,35 (7,31; 7,38)	0,0340
Індекс оксигенації	131,13 (117,71; 154,44)	229,97 (205,43; 290,40)	0,0002

Відносну стабільність респіраторного статусу демонструє показник SpO_2 , який в основній групі при проведенні первинної респіраторної підтримки склав 99,00 (97,00; 100,00) %, в групі порівняння – 98,00 (97,00; 99,00) %, $U = 369,00$; $p = 0,9931$.

При аналізі газів капілярної крові та КЛС звертає на себе увагу те, що в першу добу надання допомоги малюки основної групи мали

субкомпенсовану дихальну недостатність. Про це свідчать дані газів капілярної крові та вірогідно нижчий індекс оксигенації, який в основній групі становив 131,13 (117,71; 154,44), а в групі порівняння 229,97 (205,43; 290,40), $U = 130,00$; $p = 0,0002$.

Так, у хворих основної групи рівень pO_2 був вірогідно нижчий, ніж в групі порівняння – 53,10 (49,30; 58,80) мм рт.ст. та 62,75 (59,40; 76,90) мм рт.ст. відповідно, $U = 775,00$; $p = 0,0004$. Також достовірно більшим був рівень PCO_2 в основній групі 45,95 (41,30; 53,60) мм рт. ст., ніж в групі порівняння 39,80 (31,60; 44,90) мм рт. ст., $U = 165,00$; $p = 0,0023$.

Величина рН у дітей в групі порівняння знаходилась на нижній межі норми – 7,35 (7,31; 7,38) і була вірогідно вищою, ніж величина рН у дітей основної групи – 7,31 (7,23; 7,36) ніж у дітей $U = 215,00$; $p = 0,0340$.

Тенденція до субкомпенсованого респіраторного ацидозу пояснює необхідність проведення вентиляції легень з підвищеною фракцією кисню до 0,3. Саме з такою дотацією кисню ми пов'язуємо низький респіраторний індекс в обох групах. Вищевказаний показник дає привід розцінювати легеневі проблеми, як гострий респіраторний дистрес. Але, враховуючи нормальне насичення крові киснем та вік малюків, низький респіраторний індекс ми пояснюємо можливою транзиторною легеневою гіпертензією новонароджених, яка посилювалась впливом гіпоксії під час пологів.

3.3 Стан серцево-судинної системи у новонароджених з помірною та важкою гіпоксично - ішемічної енцефалопатією

Клінічна діагностика проявів перенесеної гіпоксії з боку серцево – судинної системи, складалася з вимірювання частоти серцевих скорочень (ЧСС) і неінвазивного артеріального тиску (АТ) на кінцівках, що здійснювалось в трендовому режимі. Порівняння показників АТ та ЧСС у групах представлено в табл. 3.4.

Показник частоти серцевих скорочень вірогідно не відрізнявся у дітей груп спостереження і відповідав віковій нормі.

На момент надходження у стаціонар у новонароджених, як основної так і групи порівняння, систолічний АТ при аналізі вимірювань достовірно не відрізнявся та відповідав референтним значенням для віку та терміну гестації при народженні 76,00 (69,50; 84,00) мм рт. ст. та 76,50 (71,00; 93,00) мм рт. ст, $U = 346,00$; $p = 0,1265$ відповідно.

Таблиця 3.4 – Порівняння показників артеріального тиску та частоти серцевих скорочень у новонароджених з ГЕ в основній групі та групі порівняння на момент надходження

Досліджуваний показник	Основна група (n = 30)	Група порівняння (n = 30)	p
Частота серцевих скорочень, (ударів за 1хв.)	130,00 (116,00; 143,00)	127,50 (117,00; 143,00)	0,9335
САТ, (мм рт.ст.)	76,00 (69,50; 84,00)	76,50 (71,00; 93,00)	0,1265
ДАТ, (мм рт.ст.)	43,00 (39,75; 47,00)	47,50 (39,00; 56,00)	0,4431
Пульсовий тиск, (мм рт.ст.)	35,00 (27,75; 38,00)	30,00 (31,00; 38,00)	0,2369
АТ середній, (мм рт. ст.)	54,00 (50,00; 57,67)	56,67 (49,67; 69,00)	0,1821
Доза дофаміну (мкг/кг/хв)	5,00 (5,00; 10,00)	5,00 (5,00; 7,50)	0,6879

Рівень діастолічного АТ в основній та в групі порівняння становив 43,00 (39,75; 47,00) мм рт.ст та 47,50 (39,00; 56,00) мм рт.ст, відповідно, $U = 440,00$; $p = 0,4431$.

Не знайдено вірогідної різниці між показниками пульсового тиску в досліджуваних групах – 35,00 (27,75; 38,00) мм рт.ст. та 30,00 (31,00; 38,00) мм рт.ст. в основній та в групі порівняння відповідно, $U = 440,00$; $p = 0,2369$.

Хоча рівень середнього АТ знаходився в межах припустимого для даного віку та терміну гестації, слід зазначити, що для стабілізації гемодинамічних порушень проводилась інотропна підтримка дофаміном дітям обох груп.

В основній групі, на момент надходження 10 (33,3 %) новонароджених отримували гемодинамічну підтримку дофаміном в дозі 5,00 (5,00; 10,00) мкг/кг/хв, в групі дослідження – 16 (53,00 %) в дозі 5,00 (5,00; 7,50) мкг/кг/хв, $U = 76.50$; $p = 0,6879$.

На третю добу життя в основній групі лише одна дитина отримувала дофамін в дозі 5 мкг/кг/хв., а в групі порівняння – 3 (10,00 %) новонароджених в дозі 3,00 (3,00; 5,00) мкг/кг/хв., $U = 40,50$; $p = 0,9326$.

3.4 Стан центральної гемодинаміки у новонароджених з різним ступенем гіпоксично - ішемічної енцефалопатії

З метою визначення стану центральної гемодинаміки та її варіабельності у малюків з ГЕ використовували приліжкову двомірну доплерехокардіографію з кольоровим картуванням. Дане дослідження виконували у всіх пацієнтів групи дослідження на етапах діагностичного пошуку, вибору респіраторної підтримки та подальшої оцінки результатів терапії. Важливість оцінки систолічної функції ЛШ зумовлена існуючими даними щодо негативного впливу ШВЛ на серцеву роботу, що, в свою чергу, може погіршувати церебральну перфузію.

Початкова ехокардіографія виконувалась в В - та М - режимах, за допомогою останнього вимірювали показники центральної гемодинаміки. При огляді зі стандартної позиції виникали технічні труднощі, пов'язані з підвищеною повітряністю легень на тлі їх механічної вентиляції. В цих випадках огляд з субкостальної позиції дозволяв отримати необхідні дані.

При дослідженні центральної гемодинаміки у дітей обох груп дослідження на момент надходження до стаціонару не було виявлено достовірної різниці серед показників систолічної функції лівого шлуночка

(ЛШ). У купі з клінічними ознаками це свідчить про відсутність серцевої недостатності.

Дослідження кінцевого діастолічного розміру ЛШ не виявило достовірної різниці цього показника у дітей, які перебували на традиційній ШВЛ, він склав – 1,50 (1,40; 1,70) см. а також у дітей, що були переведені на неінвазивну штучну вентиляцію легень – 1,50 (1,35; 1,70) см, $U = 396,50$; $p = 0,885$.

Не відрізнялись також показники кінцевого систолічного розміру ЛШ в основній групі та групі порівняння – 0,95 (0,8; 1,00) см та 0,90 (0,80; 1,00) см, відповідно, $U = 404,00$; $p = 0,980$.

Дослідження показників кінцевого систолічного об'єму та кінцевого діастолічного об'єму лівого шлуночку у немовлят основної групи, яким була проведена рання екстубація та переведення на неінвазивну ШВЛ, не виявило їх відхилення в порівнянні з новонародженими контрольної групи, яким проводилась пролонгована традиційна ШВЛ.

КСО основної групи дослідження та групи порівняння відповідно склав 2,00 (2,00; 2,00) мл та 2,00 (1,00; 2,00) мл, $U = 404,50$; $p = 0,987$. КДО груп, що були під наглядом відповідно склав 6,00 (5,00; 8,00) мл та 6,00 (5,00; 8,00) мл, $U = 390,00$; $p = 0,810$.

Відповідні індекси вищевказаних показників також не відрізнялись. Індекс КДР у немовлят основної групи, що перебували на нШВЛ, склав 27,58 (21,22; 33,50) $\text{см}/\text{м}^2$, у дітей групи порівняння – 27,42 (23,64; 34,48) $\text{см}/\text{м}^2$, $U = 400,00$; $p = 0,600$.

Індекс КСР основної та групи порівняння склав – 8,37 (4,61; 9,01) $\text{см}/\text{м}^2$ та 8,11 (4,55; 9,47) $\text{см}/\text{м}^2$ відповідно, $U = 414,50$; $p = 0,761$.

Індекс КСО в основній групі склав 8,69 (6,07; 9,34) $\text{мл}/\text{м}^2$, в групі порівняння – 9,09 (6,53; 12,50) $\text{мл}/\text{м}^2$, $U = 400,00$; $p = 0,954$.

Аналогічно не відрізнявся і індекс КДО в досліджуваних групах: в основній він склав – 26,08 (21,34; 34,02) $\text{мл}/\text{м}^2$, в групі порівняння – 27,27 (21,61; 30,60) $\text{мл}/\text{м}^2$, $U = 298,00$; $p = 0,751$.

Особливості змін систолічної функції ЛШ у новонароджених з гіпоксично – ішемічною енцефалопатією надані в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5 – Початкова оцінка систолічної функції ЛШ у новонароджених з ГІЕ

Досліджуван ий показник	Основна група (n = 30)	Група порівняння (n = 30)	p
КДР ЛШ, см	1,50 (1,35; 1,70)	1,50 (1,40; 1,70)	0,885
Індекс КДР ЛШ, см/м ²	27,58 (21,22; 33,50)	27,42 (23,64; 34,48)	0,600
КСР ЛШ, см	0,95 (0,8; 1,00)	0,90 (0,80; 1,00)	0,980
Індекс КСР ЛШ, см/м ²	8,37 (4,61; 9,01)	8,11 (4,55; 9,47)	0,761
КДО ЛШ, мл	6,00 (5,00; 8,00)	6,00 (5,00; 8,00)	0,810
Індекс КДО ЛШ, мл/м ²	26,08 (21,34; 34,02)	27,27 (21,61; 30,60)	0,751
КСО ЛШ, мл	2,00 (2,00;2,00)	2,00 (1,00; 2,00)	0,987
Індекс КСО ЛШ, мл/м ²	8,69 (6,07; 9,34)	9,09 (6,53; 12,50)	0,954
УО ЛШ, мл	5,00 (4,00; 6,00)	5,00 (4,00; 6,00)	0,825
Індекс УО ЛШ, мл/м ²	21,50 (15,68; 25,13)	21,31 (17,02; 26,11)	0,574
СІ, л/хв/м ²	2886,36 (2101,96; 3268,81)	2581,7 (2094,34; 3681,81)	0,939
ФВ ЛШ, %	75,00 (68,33; 80,00)	75,00 (66,67; 80,00)	0,743

При аналізі даних серцевого та ударного індексів не знайдено різниці між цими показниками у досліджуваних групах. Так, показник СІ в основній групі склав – 2886,36 (2101,96; 3268,81) л/хв/м², в групі порівняння –

2581,7 (2094,34; 3681,81) л/хв/м², $U = 429,50$; $p = 0,939$. Показник ударного індексу у дітей основної групи склав – 21,50 (15,68; 25,13) мл/м², у немовлят групи порівняння – 21,31 (17,02; 26,11) мл/м², $U = 440,00$; $p = 0,574$

Дослідження фракції викиду лівого шлуночку виявило відсутність достовірного відхилення цього показника відносно групи порівняння 75,00 (68,33; 80,00) %, та 75,00 (66,67; 80,00) % відповідно, $U = 385,00$; $p = 0,743$.

Таким чином, проведені дослідження центральної гемодинаміки вказують на те, що у доношених новонароджених з помірною та важкою ГІЕ на момент надходження у стаціонар в перші години життя не було ознак серцевої недостатності, обумовленої гіпоксичним ураженням серця.

3.5 Оцінка стану мозкової гемодинаміки у новонароджених з гіпоксично-шемічною енцефалопатією

Аналіз церебральної перфузії проводили в передній мозковій артерії (ПМА) всім доношеним новонародженим з ознаками ГІЕ. Після сканування мозкової тканини в В – режимі виконували візуалізацію судин мозку за допомогою дуплексного методу. При вимірюванні кровотоку застосовували ручне та автоматичне вимірювання швидкостей. Найчастіше, вже при візуальній оцінці характеру кривої кровотоку, було відмічене суттєве зниження кровотоку в ПМА під час діастолі.

На момент надходження в основній групі 18 (60,0 %) немовлят мали ультразвукові ознаки ішемії тканин та набряку головного мозку, а в групі порівняння – 23 (76,66%).

При аналізі отриманих даних, у дітей в основній групі максимальна систолічна швидкість кровотоку склала 40,58 (29,40; 44,53) см/сек та 35,87 (30,07; 45,67) см/сек. у новонароджених групи порівняння $U = 361,00$; $p = 0,7812$.

Також не було відмічено змін діастолічної перфузії головного мозку доношених новонароджених з ГПЕ. Її швидкість в групах дослідження на момент надходження в стаціонар також не відрізнялась і становила 9,32 (6,85; 15,00) см/сек. в основній групі та 8,66 (6,54; 12,91) см/сек в групі порівняння, $U = 363,00$; $p = 0,8071$. Не відрізнялась і середня швидкість мозкового кровотоку в ПМА в групах дослідження $-19,13$ (16,94; 23,22) см/сек. та $19,08$ (17,25; 22,64) см/сек. в основній та в групі дослідження, $U = 330,00$; $p = 0,7121$.

Відповідно до показників максимальної та мінімальної швидкості кровотоку в ПМА, спостерігали тенденцію до підвищення індексу резистентності, що вказувало на збереження тону судин головного мозку та збереження авторегуляції на тлі ГПЕ.

Отриманий показник індексу резистентності (IR) склав $0,74$ (0,64; 0,80) в основній групі та $0,74$ (0,68; 0,78) в групі порівняння, $U = 377,00$; $p = 0,9933$. При аналізі пульсового індексу на тлі ГПЕ не відмічено вірогідної різниці між цим показником в досліджуваних групах: в основній він становив $-1,47$ (1,12; 1,73), в групі порівняння $-1,49$ (1,25; 1,62), $U = 389,00$; $p = 0,9673$.

Таким чином, проведене дослідження мозкової гемодинаміки доношених новонароджених з ГПЕ вказує на розвиток гіперперфузії в судинах головного мозку при наявності вазоспазму у новонароджених.

Найбільш вірогідними та вагомими в діагностиці вищевказаних порушень є зміни показників мінімальної швидкості кровотоку та тісно пов'язаного з ним індексу резистентності судин.

Кількісна характеристика показників мозкової перфузії хворих груп дослідження на момент надходження у ВІТН представлена в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6 – Показники кровотоку в басейні передньої мозкової артерії у доношених новонароджених з ГІЕ

Досліджуваний показник	Основна група (n = 30)	Група порівняння (n = 30)	p
Систолічна швидкість, ПМА– V_{\max} см/с.	40,58 (29,40; 44,53)	35,87 (30,07; 45,67)	0,7812
Діастолічна швидкість, ПМА– V_{\min} см/с.	9,32 (6,85; 15,00)	8,66 (6,54; 12,91)	0,8071
Середня швидкість, ПМА– V_{mean} см/сек.	19,13 (16,94; 23,22)	19,08 (17,25; 22,64)	0,7121
Індекс резистентності, ПМА–IR	0,74 (0,64; 0,80)	0,74 (0,68; 0,78)	0,9933
Пульсовий індекс, ПМА– P_i	1,47 (1,12; 1,73)	1,49 (1,25; 1,62)	0,9673

3.6 Аналіз функціонального стану ЦНС у новонароджених з гіпоксично - ішемічною енцефалопатією

З метою дослідження біоелектричної активності головного мозку новонародженим обох груп дослідження одразу після надходження у ВІТН проводили амплітудно-інтегровану електроенцефалографію (аЕЕГ) протягом перших 72 годин життя, оцінюючи амплітуду патерну та його постійність. Визначені такі фонові патерни: «постійний патерн нормальної амплітуди» (continuous normal voltage – CNV) з мінімальною амплітудою (5) –7 – 10 мкВт і максимальною 10–25– (50) мкВт; «переривчастий патерн» (discontinuous normal voltage – DNV), при якому нижній край менше 5 мкВ, а верхній не піднімається вище 10 мкВ; «постійний низькоамплітудний патерн»

(continuous low voltage – CLV) – постійна активність з амплітудою близько або нижче 5 мкВт, «спалах–пригнічення»(burst-suppression– BS) непостійна активність з відсутністю варіабельності мінімальної амплітуди, вольтаж якої становить 0 – 1 (2) мкВт, і спалахами з амплітудою ≥ 25 мкВт, «ізоляція» (inactive, flat trace – FT) – відсутність активності, «біоелектричне мовчання», з амплітудою ≤ 5 мкВт.

Епілептична судомна активність на аЕЕГ виражалась раптовим підйомом рівня мінімальної і одночасно максимальної амплітуди, часто з подальшим зниженням рівня запису.

За результатами проведення аЕЕГ на першу добу життя в основній групі переважав постійний патерн нормальної амплітуди – у 20 (66,67%) новонароджених. Переривчастий патерн був зареєстрований у 4 (3,33%) новонароджених основної групи на першу добу життя і лише у 1 (3,33 %) дитини був зареєстрований цей патерн на третю добу.

Отримані патерни узагальнені в залежності від частоти спостережень в таблиці 3.7.

Такі патологічні патерни, як спалах–пригнічення та судомний статус, були зареєстровані одноразово у кожної окремої дитини основної групи. Поодинокі судоми на тлі нормального вольтажу на момент надходження мали 4 (13,33 %) немовлят основної групи. Слід зазначити, що вже на третю добу перебування в стаціонарі біоелектрична активність головного мозку у 29 (96,67%) дітей основної групи дослідження відновились і відбулась зміна цих патологічних патернів на постійний патерн з нормальною амплітудою.

За результатами проведення аЕЕГ в першу добу життя у 15 (50,00 %) новонароджених в групі порівняння реєструвався постійний патерн з нормальною амплітудою, у 6 (20,00 %) переривчастий патерн з нормальною амплітудою (DNV).

Таблиця 3.7 – Основні фонові патерни у новонароджених з ГІЕ
впродовж реєстрації протягом 72 годин

Фоновий патерн	Основна група (n = 30)		Група порівняння (n = 30)	
	1 доба життя	3 доба життя	1 доба життя	3 доба життя
“Постійний патерн нормальної амплітуди” (CNV)	20 (66,67 %)	29 (96,67 %)	15 (50,0 %)	25 (83,33 %)
«Переривчастий патерн» (DNV)	4 (13,33%)	1 (3,33 %)	6 (20,00 %)	0 (0,0 %)
“спалах–пригнічення (BS)	1 (3,33 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Поодинокі судоми	4 (13,33%)	0 (0,0 %)	4 (13,33 %)	1 (3,33 %)
Судомний статус	1 (3,33 %)	0 (0,0 %)	5 (16,67 %)	0 (0,0 %)

Основні патологічні патерни, які найчастіше спостерігалися в основній групі та групі порівняння, представлені на рис. 3.1.

Поодинокі судоми були зареєстровані у 4 (13,33 %) немовлят, судомний статус у 5 (16,67 %), рис. 3.2.

Вже на третю добу від народження нормальна біоелектрична активність головного мозку реєструвалась у 25 (83,33 %) новонароджених. У 5 дітей продовжували реєструватись патологічні патерни :переривчастий патерн з нормальною амплітудою у 4 (13,33 %) та поодинокі судоми у 1 (3,33 %) малюка.

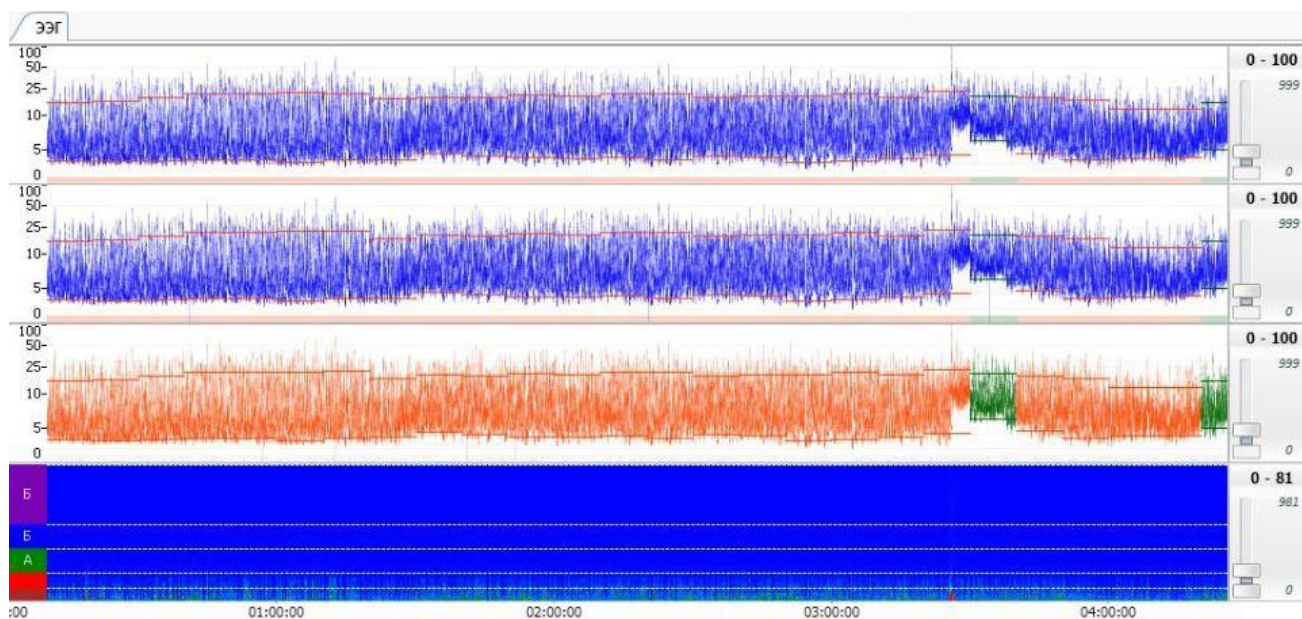


Рисунок 3.1 – Хворий С. 1 доба життя. Діагноз: Помірна гіпоксично – ішемічна енцефалопатія. Переривчастий патерн з нормальною амплітудою (DNV). Важливий предиктор нормального неврологічного прогнозу

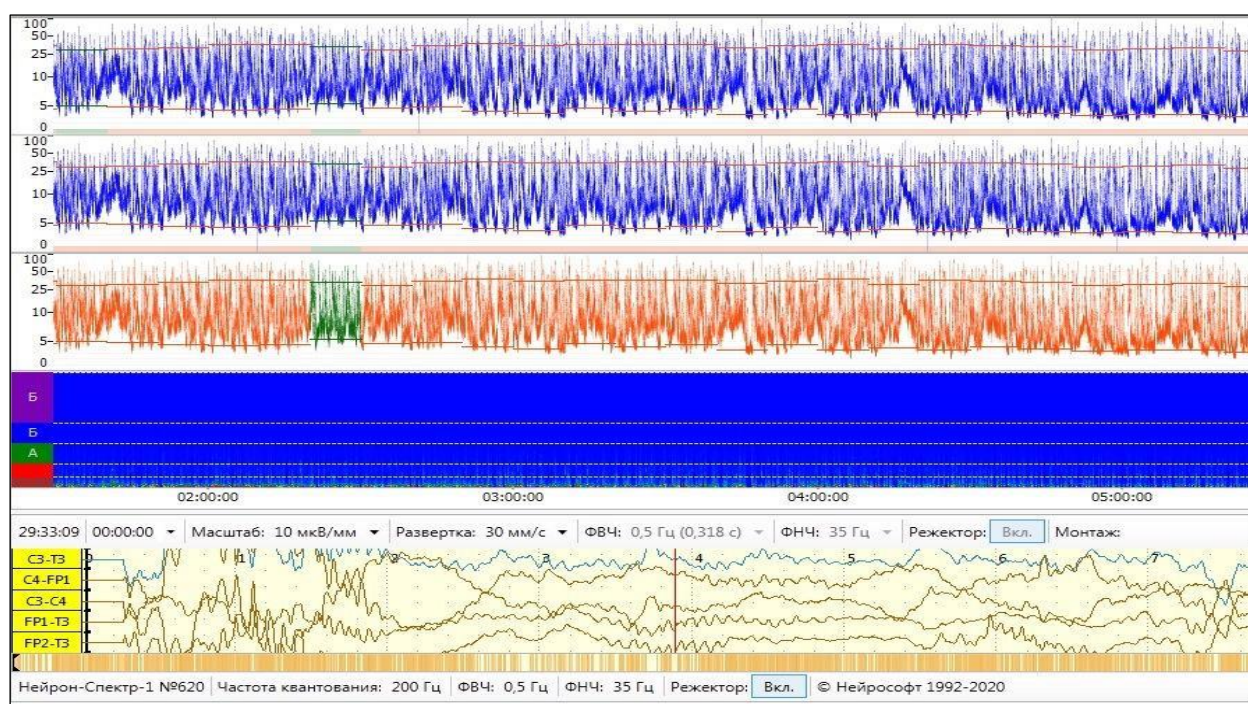


Рисунок 3.2 – Хвора Р. 1 доба життя. Діагноз: Важка гіпоксично – ішемічна енцефалопатія. Судомний синдром. Напади судом, патерн «судомний статус»

Таким чином, клінічні дані неврологічного обстеження малюків з ураженням ЦНС підтверджено даними аЕЕГ. Наявність патологічних

патернів використовували для прийняття рішення щодо проведення лікувальної гіпотермії у малюків з ГЕ. Слід зазначити, що не було відмічено пригнічення електричної активності головного мозку при використанні седативних, опіоїдних та протиепілептичних засобів.

Резюме до Розділу 3

Виходячи з вищевказаного, вважаємо, що перебіг ГЕ у новонароджених з Sarnat II та III ступеню характеризувався пригніченням свідомості. У 21 (35,0 %) немовляти діагностовано кому, 26 (43,3 %) малюків перебували в стані сопору, у 26 (43,3 %) випадках немовлята перебували в стані оглушення. Судоми розвинулись у 30 (50,0 %) новонароджених, які було діагностовано як клінічно так і електроенцефалографічно. На момент надходження 41 (68,33 %) дітей мали ультразвукові ознаки ішемії тканин та набряку головного мозку, знижений мозковий кровоток: (IR) склав 0,74 (0,64; 0,80) в основній групі та 0,74 (0,68; 0,78) в групі порівняння, $p = 0,9933$., наявністю дихальних розладів у 60 (100 %) досліджуваних пацієнтів, внаслідок чого всі діти потребували проведення інвазивної респіраторної підтримки.

Початкова респіраторна підтримка забезпечувала субкомпенсацію респіраторного статусу новонароджених в обох групах без вірогідних відмінностей. Частково це можливо пов'язати з фізіологічною легеневою гіпертензією новонароджених, але з початковими явищами гострого респіраторного дистрес- синдрому на тлі перенесеної в пологах гіпоксії.

Відсутність свідомості протягом 72 годин після перенесеної гіпоксії під час пологів потребувала пролонгованої респіраторної підтримки у всіх малюків, включених у дослідження.

Неврологічна симптоматика не супроводжувалась клінічними та інструментальними ознаками серцевої недостатності. Отримані доплерометричні ознаки порушення мозкової перфузії, у вигляді

збільшення індексу судинного опору, вказують на втрату ауторегуляції кровотоку.

В цілому малюки досліджуваних груп виявилися співставними за ступенем ГЕ та дихальними розладами, що виникали на тлі основного захворювання, що дозволило продовжити дослідження.

Матеріали розділу відображені в 2 статтях [182, 183].

РОЗДІЛ 4

ЗАСТОСУВАННЯ НЕІНВАЗИВНОЇ ШТУЧНОЇ ВЕНТИЛЯЦІЇ ЛЕГЕНЬ У ДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ З ГІПОКСИЧНО – ШЕМІЧНИМ УРАЖЕННЯМ ЦНС

4.1 Порівняння респіраторного статусу немовлят при проведенні традиційної ШВЛ та застосуванні неінвазивної ШВЛ в режимі NIPPV

Через $3,03 \pm 0,50$ доби з моменту народження немовлят основної групи дослідження екстубували та переводили на неінвазивну назальну вентиляцію легень з переміжним позитивним тиском (NIPPV) за допомогою силіконових довгих назофарингеальних канюль, у випадку якщо під час їх встановлення з'являлись технічні труднощі, пов'язані з вузькістю носових ходів, то встановлювались короткі кисневі носові канюлі.

Новонародженим групи порівняння продовжували проводити традиційну ШВЛ в режимі P – SIMV через інтубаційну трубку до моменту відновлення рівня свідомості, відсутності судом та встановлення регулярного патерну самостійного дихання.

Слід зазначити, що застосовані основні параметри неінвазивної ШВЛ у режимі NIPPV відповідали параметрам стандартної ендотрахеальної вентиляції. Забезпечення та підтримку адекватного насичення крові киснем (SpO_2) у хворих, які перебували на NIPPV забезпечували, не використовуючи параметри респіраторної підтримки більш "жорсткі" в порівнянні з ШВЛ інтубованих немовлят.

При детальному аналізі показників сатурації капілярної крові, визначили, що протягом усього періоду дослідження вони були в межах норми. Рівень SpO_2 основної групи через добу після застосування режиму NIPPV вірогідно не змінився та становив $99,0 (97,0; 100,0) \%$ на 3 добу лікування та $98,0 (97,0; 99,0) \%$ на 4 добу, $U = 88,00; p = 0,0765$.

Після екстубації та переведення новонароджених на неінвазивну ШВЛ сатурація в основній групі вірогідно не відрізнялась, та становила 98,0 (97,0; 99,0) %, проти 97,0 (95,0; 100,0) %, $U = 411,50$; $p = 0,3487$ у групі порівняння, табл. 4.1

Таблиця 4.1 – Порівняння параметрів NIPPV основної групи та параметрів інвазивної вентиляції легень групи дослідження в першу добу після екстубації (4 доба життя)

Параметри ШВЛ	Основна група NIPPV (n = 30)	Група порівняння P – SIMV (n = 30)	p
ЧД апаратне, за 1 хв.	25,00 (25,00; 30,00)	30,00 (25,00; 35,00)	0,1644
PIP, см вод. ст.	18,00 (17,00; 18,00)	18,00 (17,00; 18,00)	0,6765
ПТКВ, см вод. ст.	5,00 (5,00; 5,00)	5,00 (5,00; 5,00)	0,6843
FiO ₂	0,30 (0,21; 0,30)	0,30 (0,25; 0,35)	0,2895
SpO ₂ , %	98,00 (97,00; 99,00)	97,00 (95,00;100,00)	0,3487

Неінвазивна вентиляція легень не потребувала вірогідно більшої частоти апаратних дихань 25,00 (25,00; 30,00) за 1 хв., проти 30,00 (25,00; 35,00) за 1 хв., $U = 186,00$; $p = 0,1644$.

Також для забезпечення адекватного газообміну в легенях в основній групі не виникало потреби використовувати вірогідно підвищені рівні інспіраторного тиску (PIP) 18,00 (17,00; 18,00) см вод. ст. в порівнянні з групою немовлят, що перебували на ендотрахеальній ШВЛ 18,00 (17,00; 18,00) мм вод. ст., $U = 253,00$; $p = 0,6765$.

Рівні ПТКВ (PEEP) в обох групах також виявилися співставними: при проведенні неінвазивної ШВЛ в основній групі 5,00 (5,00; 5,00) мм вод.ст, в порівнянні з групою на традиційній ШВЛ – 5,00 (5,00; 5,00) мм вод.ст., $U = 253,50$; $p = 0,6843$.

Інспіраторна фракція кисню (FiO_2) в обох групах дослідження не відрізнялась – 0,30 (0,21; 0,30) в основній та 0,30 (0,25; 0,35) в групі порівняння, $U = 223,00$; $p = 0,2895$.

Стабільність респіраторного статусу підтверджують результати аналізу газів капілярної крові та КЛС на тлі проведення NIPPV, табл. 4.2

Таблиця 4.2 – Порівняння результатів аналізу капілярної крові та КЛС пацієнтів на тлі проведення NIPPV

Показник	Основна група (n = 30)	Група порівняння (n = 30)	p
PO_2 , мм рт.ст.	74,25 (66,40; 78,60)	79,45 (72,30; 82,60)	0,1538
PCO_2 , мм рт.ст.	38,20 (33,60; 43,10)	32,25 (29,70; 36,90)	0,0041
pH	7,41 (7,36; 7,43)	7,42 (7,39; 7,45)	0,1288
Індекс оксигенації	176,17 (149,43; 291,71)	279,83 (220,29; 318,40)	0,1220

На четверту добу життя, після екстубації, новонароджені на нШВЛ мали задовільні показники газообміну, які не відрізнялись від показників в групі порівняння. PO_2 в основній групі склав – 74,25 (66,40; 78,60) мм.рт.ст., в групі порівняння – 79,45 (72,30; 82,60) мм.рт.ст., $U = 252,50$; $p = 0,1538$.

Рівень PCO_2 склав 38,20 (33,60; 43,10) мм рт.ст. в основній групі та 32,25 (29,70; 36,90) мм рт.ст в групі порівняння, $U = 150,00$; $p = 0,0041$. Хоча рівень парціального тиску вуглецю в основній групі достовірно відрізнявся від показника групи традиційної ШВЛ, він знаходився в межах нормальних референтних значень.

Не знайдено достовірної різниці між показниками індексу оксигенації в досліджуваних групах. В основній групі він склав – 176,17 (149,43; 291,71), в групі порівняння – 279,83 (220,29; 318,40), $U = 246,00$; $p = 0,1220$.

Треба відмітити, що на четверту добу життя відмічено нормалізацію показників газового складу крові та pH в обох групах. Гіпоксемія та субкомпенсований респіраторний ацидоз не потребував додаткового

лікування, що можливо пояснити усуненням фізіологічної легеневої гіпертензії, яка мала більш явні прояви на тлі впливу перинатальної гіпоксії.

Таким чином, при проведенні неінвазивної ШВЛ в режимі NIPPV нормальний газообмін досягнуто мінімальними параметрами, які потенційно, при їх збільшенні, сприяють пошкодженню легень, та можуть негативно впливати на серцевий викид.

4.2 Вплив неінвазивної ШВЛ в режимі NIPPV на стан серцево-судинної системи у новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією

З метою вивчення впливу неінвазивної ШВЛ на стан центральної та периферичної гемодинаміки проводили порівняльний аналіз стану серцево-судинної системи у немовлят обох груп після 72 години.

Моніторинг ЧСС виявив, що показник залишався в межах вікової норми після екстубації та переведення дітей основної групи на нШВЛ і складав 138,00 (122,75; 148,25) за хвилину, вірогідно не відрізнявся від цього показника в першу добу перебування в стаціонарі – 130,00 (116,00; 143,00) за хвилину, $T = 157,50$; $p = 0,1944$

Після екстубації немовлят основної групи систолічний АТ при аналізі вимірювань достовірно не відрізнявся від показників систолічного АТ в групі порівняння та відповідав референтним значенням для віку та терміну гестації при народженні 87,00 (79,75; 93,00) мм рт. ст. та 79,50 (77,00; 92,00) мм рт. ст., $U = 351,00$; $p = 0,7216$ відповідно, табл. 4.3.

Рівень діастолічного АТ в основній та в групі порівняння становив 50,00 (45,25; 54,00) мм рт.ст та 47,00 (44,00; 56,00) мм рт. ст, відповідно, $U = 460,00$; $p = 0,4922$.

Не знайдено вірогідної різниці між показниками пульсового тиску в досліджуваних групах – 39,00 (32,65; 41,50) мм рт. ст. та 31,00 (31,50; 40,00) мм рт. ст. в основній та в групі порівняння відповідно, $U = 451,00$; $p = 0,3645$.

Показники середнього артеріального тиску відповідно також не відрізнялись в досліджуваних групах, так в основній групі середній АТ склав –63,33 (57,42; 67,50) мм рт. ст., а в групі порівняння – 57,83 (54,33; 65,67) мм рт. ст., $U = 306$; $p = 0,0513$.

Таблиця 4.3 – Порівняння показників артеріального тиску та частоти серцевих скорочень у новонароджених з ГІЕ в основній групі та групі порівняння на 4 добу життя

Досліджуваний показник	Основна група (n = 30)	Група порівняння (n = 30)	p
ЧСС за 1 хв	138,00 (122,75; 148,25)	133,50 (127,00; 146,00)	0,7216
САТ, (мм рт.ст.)	87,00 (79,75; 93,00)	79,50 (77,00; 92,00)	0,8251
ДАТ, (мм рт.ст.)	50,00 (45,25; 54,00)	47,00 (44,00; 56,00)	0,4922
Пульсовий тиск, (мм рт.ст.)	39,00 (32,65; 41,50)	31,00 (31,50; 40,00)	0,3645
АТ середній, (мм рт. ст.)	63,33 (57,42; 67,50)	57,83 (54,33; 65,67)	0,0513

Звертає на себе увагу той факт, що після переведення дітей основної групи на неінвазивній ШВЛ рівень середнього АТ достовірно збільшувався 63,33 (57,42; 67,50) мм рт. ст. в порівнянні зі значеннями цього показника в першу добу перебування у стаціонарі – 54,00 (50,00; 57,67) мм рт. ст., $T = 96,00$; $p = 0,0086$.

При цьому, слід зазначити, що на 4 добу життя, після переведення на неінвазивну ШВЛ, лише 1 (3,30 %) дитина основної групи потребувала введення симпатоміметиків, тоді як в групі порівняння 3 (10,00 %) дітей потребували гемодинамічної підтримки.

Новонароджені основної групи на першу добу життя потребували введення дофаміну в дозі 5 (5; 10) мкг/кг/хв., на другу добу – 5 (5; 7,5) мкг/кг/хв., $T = 3,00$; $p = 0,4652$. На третю добу життя лише одна дитина в групі отримувала дофамін в дозі 5 мкг/кг/хв.

Доза дофаміну, яка знадобилась для гемодинамічної підтримки новонародженим в групі порівняння на першу добу перебування в стаціонарі, склала 5,00 (5,00; 10,00) мкг/кг/хв., на другу добу дофамін вводили в більшій дозі – 7,00 (5,00; 10,00) мкг/кг/хв., $T = 2,50$; $p = 0,0519$.

Не було відмічено вірогідної різниці між застосованими дозами в групах дослідження на першу добу життя: в основній – 5 (5; 10) мкг/кг/хв., в групі порівняння – 5,00 (5,00; 10,00) мкг/кг/хв., $U = 76,50$; $p = 0,6879$. На другу добу перебування у ВІТН також не відрізнялись в групах дози дофаміну, в основній – 5 (5; 7,5) мкг/кг/хв., в групі порівняння – 7,00 (5,00; 10,00) мкг/кг/хв., $U = 40,50$; $p = 0,9326$.

4.3 Аналіз впливу неінвазивної ШВЛ в режимі NIPPV на стан центральної гемодинаміки у новонароджених з різним ступенем гіпоксично-ішемічної енцефалопатії

При аналізі впливу неінвазивної ШВЛ на стан центральної гемодинаміки зміни були в обох групах однакові та не відрізнялись.

При дослідження скоротливої функції лівого шлуночку новонароджених через добу після використання неінвазивної ШВЛ в режимі NIPPV не виявило достовірної різниці серед показників систолічної функції лівого шлуночка (ЛШ).

Дослідження кінцевого діастолічного розміру ЛШ не виявило достовірної різниці цього показника у дітей, які перебували на традиційній ШВЛ, він склав – 1,56 (1,35; 1,75) см. а також у дітей, що були переведені на неінвазивну штучну вентиляцію легень – 1,60 (1,4; 1,8) см, $U = 387,50$; $p = 0,9671$.

Не відрізнялись також показники кінцевого систолічного розміру ЛШ в основній групі та групі порівняння – 1,00 (1,00; 1,00) см та 0,95 (0,85; 1,10) см, відповідно, $U = 296,50$; $p = 0,1247$.

Дослідження показників кінцевого систолічного об'єму лівого шлуночку у немовлят основної групи, яким була проведена рання екстубація

та переведення на неінвазивну ШВЛ, не виявило їх відхилення в порівнянні з новонародженими контрольної групи, яким проводилась пролонгована традиційна ШВЛ.

Показник КСО ЛШ в основній групі дослідження та групи порівняння відповідно склав 2,00 (2,00;2,00) мл та 2,00 (2,00; 2,00) мл, $U = 404,50; p = 0,4448$.

Аналіз показників КДО в групах, що були під наглядом вірогідно відрізнявся і відповідно склав 8,00 (7,00; 8,00) мл та 7,00 (6,55; 7,00) мл, $U = 343,00; p = 0,0131$.

Відповідні індекси вищевказаних показників також не відрізнялись. Індекс КДР у немовлят основної групи, що перебували на нШВЛ, склав 31,81 (26,96; 34,03) $\text{см}/\text{м}^2$, у дітей групи порівняння – 27,86 (25,61; 28,51) $\text{см}/\text{м}^2$, $U = 400,00; p = 0,7735$.

Індекс КСР основної та групи порівняння склав – 8,88 (7,14; 9,30) $\text{см}/\text{м}^2$ та 8,97 (7,21; 9,03) $\text{см}/\text{м}^2$ відповідно, $U = 396,50; p = 0,8855$.

Індекс КСО в основній групі склав 8,89 (7,51; 9,43) $\text{мл}/\text{м}^2$, в групі порівняння – 9,25 (7,96; 10,20) $\text{мл}/\text{м}^2$, $U = 350,00; p = 0,5114$.

Аналогічно не відрізнявся і індекс КДО в досліджуваних групах: в основній він склав – 35,20 (33,54; 39,60) $\text{мл}/\text{м}^2$, в групі порівняння – 34,88 (29,56; 37,15) $\text{мл}/\text{м}^2$, $U = 305,00; p = 0,3412$.

При аналізі даних серцевого та ударного індексів не знайдено різниці між цими показниками у досліджуваних групах.

Так, показник СІ в основній групі склав – 3152,94 (2721,31; 3627,27) $\text{мл}/\text{хв}/\text{м}^2$, в групі порівняння – 3196,42 (2629,03;4087,59) $\text{мл}/\text{хв}/\text{м}^2$, $U = 400,00; p = 0,6007$.

Показник ударного індексу у дітей основної групи склав – 22,72 (20,20; 26,66) $\text{мл}/\text{м}^2$, у немовлят групи порівняння – 20,24 (16,08; 25,51) $\text{мл}/\text{м}^2$, $U = 440,00; p = 0,9097$.

Дослідження фракції викиду лівого шлуночку виявило відсутність достовірного відхилення цього показника відносно групи порівняння 75,00 (71,42; 75,00) % та 75 (66,6; 80,00) %; $U = 372,50$; $p = 0,7800$ відповідно.

Таблиця 4.4 – Порівняльна оцінка систолічної функції ЛШ у новонароджених з ГІЕ на тлі проведення нШВЛ

Досліджуван ий показник	Основна група (n = 30)	Група порівняння (n = 30)	p
КДР ЛШ, см	1,60 (1,4; 1,8)	1,56 (1,35; 1,75)	0,9671
Індекс КДР ЛШ, см/м ²	31,81 (26,96; 34,03)	27,86 (25,61; 28,51)	0,7735
КСР ЛШ, см	1,00 (1,00; 1,00)	0,95 (0,85; 1,10)	0,1247
Індекс КСР ЛШ, см/м ²	8,88 (7,14; 9,30)	8,97 (7,21; 9,03)	0,8855
КДО ЛШ, мл	8,00 (7,00; 8,00)	7,00 (6,55; 7,00)	0,0131
Індекс КДО ЛШ, мл/м ²	35,20 (33,54; 39,60)	34,88 (29,56; 37,15)	0,3412
КСО ЛШ, мл	2,00 (2,00; 2,00)	2,00 (2,00; 2,00)	0,4448
Індекс КСО ЛШ, мл/м ²	8,89 (7,51; 9,43)	9,25 (7,96; 10,20)	0,5114
УО ЛШ, мл	5,00 (4,00; 6,00)	5,00 (4,00; 6,00)	0,7212
Індекс УО ЛШ, мл/м ²	22,72 (20,20; 26,66)	20,24 (16,08; 25,51)	0,9097
СІ, мл/хв/м ²	3152,94 (2721,31; 3627,27)	3196,42 (2629,03; 4087,59)	0,6007
ФВ ЛШ, %	75,00 (71,42; 75,00)	75,00 (66,67; 80,00)	0,7800

В цілому діти в обох групах також не демонстрували клінічних ознак серцевої недостатності.

4.4 Оцінка впливу неінвазивної ШВЛ в режимі NIPPV на стан мозкової гемодинаміки у новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією

Оскільки частина досліджуваних дітей за даними нейросонографії на момент надходження мали розвиток гострого періоду набряку головного мозку, проте підвищений рівень показника індексу резистентності (IR) та пульсового індексу вказував на збереження ауторегуляції у дітей обох груп.

На 4 добу життя в основній групі дослідження, коли діти були екстубовані та переведені на нШВЛ достовірно підвищилась максимальна систолічна швидкість кровотоку в МПА (V_{\max}) – 50,27 (1,30; 56,29) см/с. проти 43,08 (35,30; 52,78) см/с, $T = 73,00$; $p = 0,0013$. Також вірогідно вищою виявилась і діастолічна швидкість кровотоку в ПМА (V_{\min}) – 18,32 (12,04; 22,64) см/с в порівнянні з цими показниками на 3 добу – 13,58 (8,04; 21,52), $T = 38,00$; $p = 0,0008$, табл.4.5.

Таблиця 4.5 – Порівняльний аналіз показників мозкової перфузії на 3 та 4 добу життя на тлі зміни способу респіраторної підтримки в основній групі ($n = 30$)

Досліджуваний показник в основній групі	3 доба (при проведенні традиційної ШВЛ)	4 доба (NIPPV після екстубації трахеї)	p
Систолічна швидкість, V_{\max} см/с.	43,08 (35,30; 52,78)	50,27 (1,30; 56,29)	0,0013
Діастолічна швидкість V_{\min} см/с.	13,58 (8,04; 21,52)	18,32 (12,04; 22,64)	0,0008
Індекс резистентності, IR	0,67 (0,61; 0,77)	0,64 (0,55; 0,70)	0,0020
Пульсовий індекс, IP	1,22 (1,25; 1,57)	1,12 (0,87; 1,32)	0,0020

Відповідно до швидкісних показників знизився і IR 0,64 (0,55; 0,70), проти цього показника на 3 добу, коли діти ще перебували на традиційній інвазивній ШВЛ – 0,67 (0,61; 0,77), $T = 48,00$; $p = 0,0020$. Аналогічно вірогідно нижчим став IP через добу після екстубації – 1,12 (0,87; 1,32), на відміну від цього показника на 3 добу – 1,22 (1,25; 1,57), $T = 48,00$; $p = 0,0020$.

На відміну від немовлят основної групи в групі порівняння на 4 – ту добу ще зберігалось порушення перфузії головного мозку, табл 4.6.

Таблиця 4.6 – Аналіз показників мозкової перфузії на 3 та 4 добу життя на тлі проведення традиційної ШВЛ в групі порівняння ($n = 30$)

Досліджуваний показник	3 доба (традиційна ШВЛ)	4 доба (традиційна ШВЛ)	p
Систолічна швидкість, V_{\max} см/с.	35,87 (30,07; 45,67)	47,50 (42,36; 53,83)	0,0132
Діастолічна швидкість, V_{\min} см/с.	9,17 (7,04; 11,54)	13,62 (11,97; 19,35)	0,0057
Індекс резистентності, IR	0,70 (0,68; 0,74)	0,69 (0,61; 0,74)	0,1414
Пульсовий індекс, IP	1,31 (1,24; 1,42)	1,28 (1,04; 1,46)	0,1650

Так, максимальна систолічна швидкість кровотоку в ПМА на 4 добу склала – 47,50 (42,36; 53,83) см/с., а на 3-тю – 35,87 (30,07; 45,67) см/с., $T = 112,00$; $p = 0,0132$, а максимальна діастолічна швидкість перфузії – 13,62 (11,97; 19,35) см/с., проти 9,17 (7,04; 11,54) см/с., $T = 98,00$; $p = 0,0057$.

IR на третю і четверту добу залишався високим 0,70 (0,68; 0,74) та 0,69 (0,61; 0,74) відповідно, $T = 161,00$; $p = 0,1414$. Пульсовий індекс також був підвищеним 1,31 (1,24; 1,42) – на третю добу, та 1,28 (1,04; 1,46)– на четверту, $T = 165,00$; $p = 0,1650$.

Хоча максимальна систолічна та максимальна діастолічна швидкості кровотоку в МПА збільшилися вірогідно на 4 добу життя в порівнянні з третьою, проте IR та IP зберігався підвищеним, що свідчить про наявність вазоспазму.

Для вивчення впливу неінвазивної вентиляції в режимі NIPPV на церебральний кровоток доцільно було порівняти показники мозкової перфузії між групами на 4 добу життя, коли немовлятам основної групи вже впродовж доби застосовувалась нШВЛ, а дітям групи порівняння продовжували проводити ендотрахеальну ШВЛ.

При порівняльному аналізі не виявлено достовірних відхилень і істотних змін з боку досліджуваних швидкісних показників кровотоку в ПМА між групами, табл. 4.7.

Таблиця 4.7 – Показники кровотоку в басейні передньої мозкової артерії у доношених новонароджених з ГІЕ на 4 добу життя

Досліджуваний показник	Основна група (n = 30)	Група порівняння (n = 30)	p
Систолічна швидкість, V_{\max} см/с.	50,27 (41,30; 56,29)	47,50 (42,36; 53,83)	0,9363
Діастолічна швидкість, V_{\min} см/с.	18,32 (12,04; 22,60)	13,62 (11,97; 19,35)	0,1806
Середня швидкість, – V_{mean} см/с.	23,69 (19,61; 25,40)	23,91 (19,76; 26,13)	0,8423
Індекс резистентності, – IR	0,64 (0,55; 0,70)	0,69 (0,61; 0,74)	0,0477
Пульсовий індекс, – IP	1,12 (0,87; 1,30)	1,28 (1,04; 1,46)	0,0385

Так у дітей в основній групі максимальна систолічна швидкість кровотоку склала 50,27 (41,30; 56,29) см/с. та 47,50 (42,36; 53,83) см/с. у новонароджених групи порівняння $U = 399,50$; $p = 0,9363$.

Також не було відмічено змін діастолічної перфузії головного мозку у доношених новонароджених з ГПЕ. Її швидкість в групах дослідження не відрізнялась і становила 18,32 (12,04; 22,60) см/с. в основній групі та 13,62 (11,97; 19,35) см/с. в групі порівняння, $U = 308,00$; $p = 0,1806$.

Не відрізнялась і середня швидкість мозкового кровотоку в ПМА в групах дослідження – 23,69 (19,61; 25,40) см/с. та 23,91 (19,76; 26,13) см/с. в основній та в групі дослідження відповідно, $U = 365,00$; $p = 0,8423$.

Проте індекс резистентності та пульсовий індекс в групах вірогідно відрізнявся. Так в групі порівняння ІР залишався підвищеним 0,69 (0,61; 0,74), а в основній групі цей показник відновився і вже відповідав нормальному для цієї вікової категорії дітей – 0,64 (0,55; 0,70), $U = 269,00$; $p = 0,0477$.

При аналізі пульсового індексу також відмічені вірогідні відмінності цього показника в досліджуваних групах: в основній він становив – 1,12 (0,87; 1,30), в групі порівняння – 1,28 (1,04; 1,46), $U = 238,00$; $p = 0,0385$.

Характерною особливістю було те, що індекс резистентності та пульсовий індекс протягом дослідження в обох групах мала достовірну динаміку до зниження і це було ознакою відсутності негативного впливу як неінвазивної ШВЛ так і традиційної ендотрахеальної ШВЛ, а також стабілізації стану хворих.

4.5 Динамічна оцінка рівня відновлення неврологічного статусу в групах дослідження на тлі застосування неінвазивної ШВЛ в режимі NIPPV

На момент надходження всі діти мали ознаки порушення свідомості. Для динамічної оцінки ступеню неврологічних порушень використовували шкалу Томпсона.

Діти основної групи на першу добу життя мали 12,00 (12,00; 14,00) балів за даною шкалою, діти групи порівняння – 14,00 (13,00; 16,00) балів, $U = 269,00$; $p = 0,0477$. І хоча є вірогідна різниця між кількістю балів в групах

дослідження, середня їх кількість в обох групах відповідає помірній гіпоксично – ішемічній енцефалопатії.

На 5 – ту добу життя у немовлят обох груп спостерігалось відновлення неврологічного статусу, рівня свідомості, яка в обох групах оцінено як летаргія. Динамічна оцінка за шкалою Томпсона виявила зменшення загальної кількості балів до 5 (4,00; 6,00) в основній та до 7 (5,00; 8,00), $U = 183,50$; $p = 0,0001$, в групі дітей на пролонгованій інтубації, що мало статистичну різницю. Хоча медіана оцінки неврологічного статусу за шкалою Томпсона відрізнялась та виявилась кращою у дітей групи неінвазивної вентиляції, ми не пов'язуємо результат саме з запропонованою методикою.

Отримані дані вказують на безпеку та ефективність використання ранньої (до повного відновлення рівня свідомості) неінвазивної підтримки саме в групі малюків з ГІЕ.

Резюме до Розділу 4

При проведенні неінвазивної ШВЛ в режимі NIPPV, були використані параметри, які відповідали параметрам стандартної ендотрахеальної вентиляції: апаратна ЧД – 25 за 1 хв, PIP – 18 см вод. ст., ПТКВ – 5 см вод. ст., FiO₂ – 30, $p = 0,1644$. Досягнення та підтримка адекватного насичення крові киснем (SpO₂) у хворих, які знаходились на NIPPV, забезпечувалася без використання більш високих параметрів респіраторної підтримки.

Після екстубації, новонароджені на неінвазивній вентиляції мали відновлення показників кислотно–лужного стану, так рівень PO₂ склав –74,25 (66,40; 78,60) мм рт.ст. ($p = 0,1538$), рівень PCO₂ – 38,20 (33,60; 43,10) мм рт.ст. ($p = 0,0041$) і хоч достовірно відрізнявся від цього показника в групі у дітей на традиційній ШВЛ, він знаходився в межах нормальних референтних значень. Рівень рН становив 7,41 (7,36; 7,43) і не відрізнявся від показника рН в групі порівняння ($p = 0,1288$).

Враховуючи те, що нами не виявлено негативного впливу неінвазивної назальної вентиляції легень з переміжним позитивним тиском (NIPPV) на центральну гемодинаміку: CI – 3152,94 (2721,31; 3627,27) мл/хв/м² (p = 0,6007) та церебральну перфузію, про що свідчить більш швидке відновлення IR 0,64 (0,55; 0,70), ніж в групі порівняння, IR в якій залишався підвищеним 0,69 (0,61; 0,74), (p = 0,0477), можна стверджувати, що неінвазивна ШВЛ в режимі NIPPV може бути використана у цієї категорії новонароджених, як вторинна респіраторна підтримка після ранньої екстубації трахеї внаслідок меншої "інвазивності".

Матеріали розділу відображені в 1 статті [181], та 1 наукових тезах [188].

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ПРОЗАПАЛЬНИХ МАРКЕРІВ У НОВОНАРОДЖЕНИХ З ГІПОКСИЧНО–ІШЕМІЧНОЮ ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ НА ТЛІ ВИКОРИСТАННЯ РІЗНИХ СТРАТЕГІЙ ВЕНТИЛЯЦІЇ ЛЕГЕНЬ

5.1 Аналіз сироваткової концентрації інтерлейкіну – 6 у немовлят з помірною та важкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією

На тлі застосування апаратної ШВЛ існують ризики розвитку вентилятор – асоційованих пневмоній, які займають особливе місце серед інфекційно – запальних захворювань у новонароджених дітей та можуть призводити до розвитку системної запальної відповіді. Це, в свою чергу, призводить до збільшення тривалості перебування хворих у відділеннях інтенсивної терапії та у стаціонарі в цілому.

З метою визначення впливу неінвазивної ШВЛ на розвиток інфекційного процесу та діагностичної цінності інтерлейкінів, як маркерів вентилятор-асоційованого ушкодження легень на тлі проведення ШВЛ, у тому числі запальних, визначали концентрацію ІЛ – 6 та ІЛ – 8 у сироватці крові на 1 та 10 добу перебування в стаціонарі.

Сироваткова концентрація ІЛ – 6 у здорових людей коливається в межах від 0 – 7 пг/мл. При аналізі вмісту зазначеного цитокіну у сироватці новонароджених основної групи як на першу добу життя так і на десятю залишалась в межах зазначених норм.

Максимальна концентрація його фіксувалась на момент надходження у стаціонар, тобто на першу добу життя 6,38 (5,46; 6,80) пг/мл, проте вона достовірно знижувалась к десятій добі 2,84 (1,18; 5,12) пг/мл, $T = 1,00$; $p = 0,0002$.

При аналізі сироваткової концентрації ІЛ – 6 на першу добу життя у дітей групи порівняння також не виявлено підвищення її рівня в порівнянні з референтними показниками і в середньому вона склала 5,54 (3,12; 6,28) пг/мл.

Також не було визначено підвищення вмісту даного цитокіну у сироватці новонароджених цієї групи і на 10 – ту добу життя, який склав 3,62 (2,04; 5,36) пг/мл, але слід зазначити, що його рівень також знижувався, проте темпи його зниження були значно нижчими, $T = 55,00$; $p = 0,1075$, рис.5.1

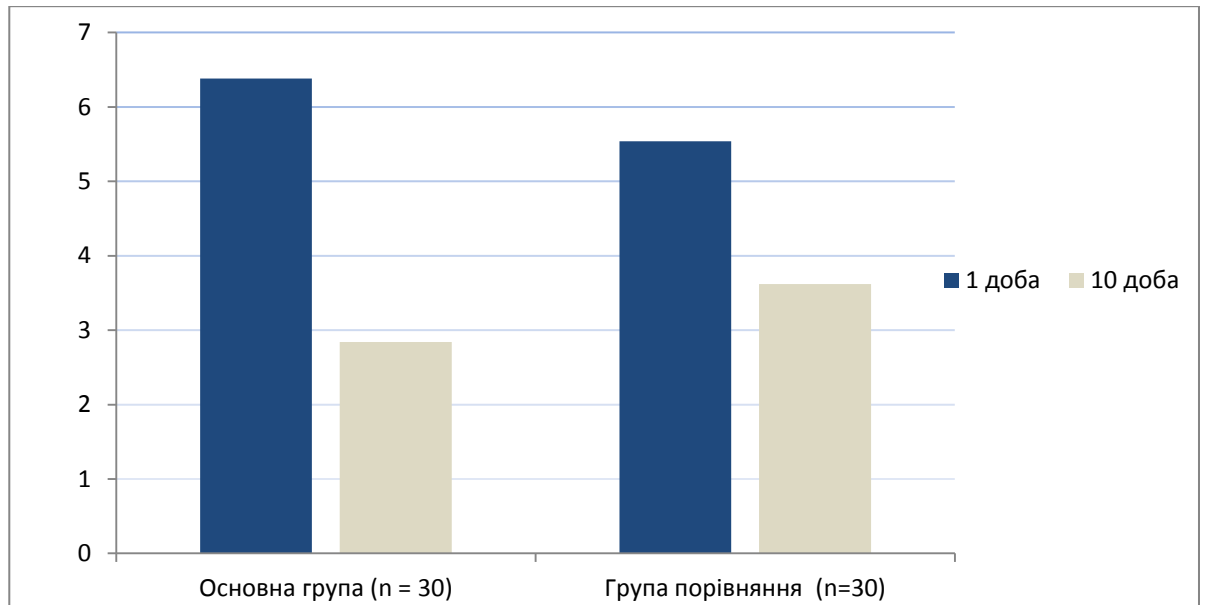


Рисунок 5.1 – Динаміка зміни рівня сироваткової концентрації ІЛ – 6 в групах дослідження на 1 – шу та на 10 – ту добу життя

Не виявлено суттєвої різниці між концентрацією ІЛ – 6 як на першу добу життя в основній групі – 6,38 (5,46; 6,80) пг/мл та в групі порівняння – 5,54 (3,12; 6,28) пг/мл, $U = 345,50$; $p = 0,1772$, так і на десяту добу життя, в основній групі цей показник склав – 2,84 (1,18; 5,12) пг/мл, в групі порівняння – 3,62 (2,04; 5,36) пг/мл, $U = 419,50$; $p = 0,8142$.

5.2 Аналіз сироваткової концентрації інтерлейкіну – 8 у немовлят з помірною та важкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією

У здорових людей сироваткова концентрація ІЛ – 8 коливається в межах від 0 – 62 пг/мл.

Аналіз вмісту ІЛ – 8 в сироватці крові новонароджених основної групи як на першу добу життя так і на десяту залишався значно підвищеним, так на

першу добу життя його рівень склав 657,00 (327,69; 1372,50) пг/мл, а на десяту – 126,68 (26,38; 458,53) пг/л, $T = 25,00$; $p = 0,0049$ і, хоча, концентрація цього цитокіну в динаміці вірогідно зменшилась майже в 6 разів, вміст його перевищував нормативні показники вдвічі.

Аналогічна картина спостерігалась і в групі порівняння. На першу добу життя вміст ІЛ – 8 склав – 358,06 (133,40; 684,96) пг/мл, а на десяту – 149,19 (84,18; 246,30) пг/мл, $T = 34,00$; $p = 0,0249$. Слід зазначити, що темп зниження сироваткової концентрації цього цитокіну був значно повільніший у дітей на традиційній ШВЛ, ніж у дітей що перебували на нШВЛ, рис. 5.2.

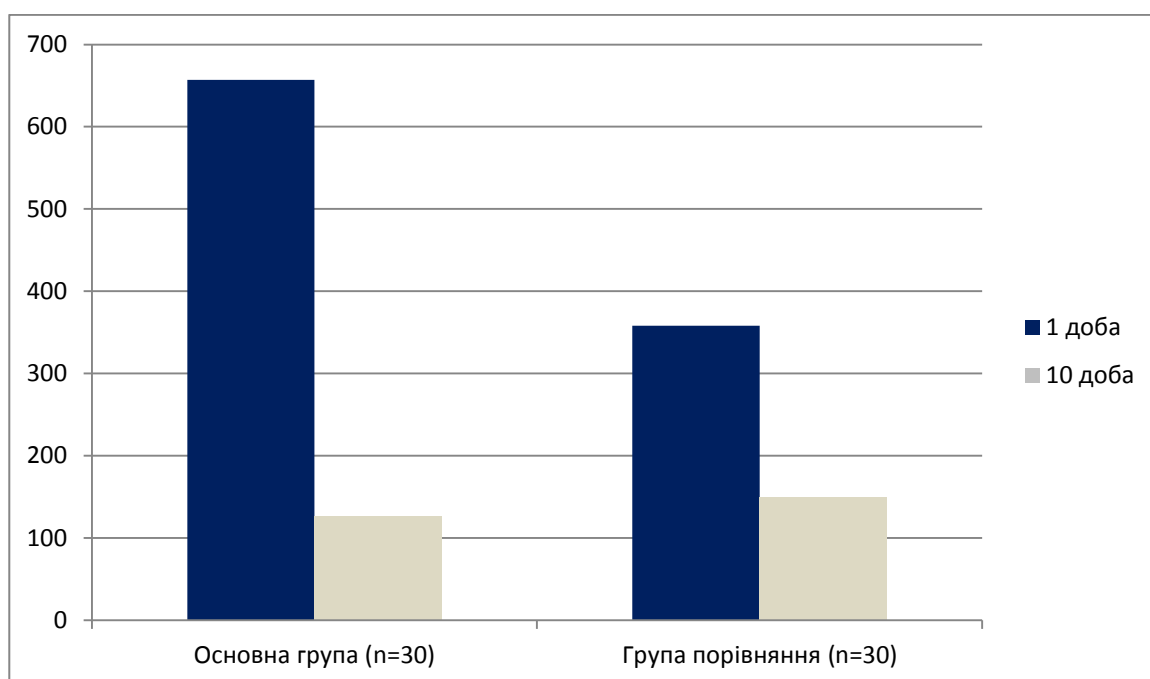


Рисунок 5.2 – Динаміка зміни рівня сироваткової концентрації ІЛ – 8 в групах дослідження на 1- шу та на 10- ту добу життя

Попри це, на 10 добу життя новонароджені основної групи не мали достовірно нижчого вмісту ІЛ – 8 – 126,68 (26,38; 458,53) пг/мл в порівнянні з показниками групи порівняння – 149,19 (84,18; 246,30) пг/мл, $U = 155,00$; $p = 0,4655$.

Також порівнюючи вміст ІЛ – 8 на першу добу життя не виявлено суттєвої різниці між цим показником в групах дослідження. В основній він

склав – 657,00 (327,69; 1372,50) пг/мл, в групі порівняння – 358,06 (133,40; 684,96) пг/мл, $U = 136,00$; $p = 0,1989$.

5.3 Аналіз сироваткової концентрації лактатдегідрогенази у немовлят з помірною та важкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією

Рівень лактатдегідрогенази (ЛДГ) різко зростає при пошкодженні органів під час асфіксії і, таким чином, його підвищені рівні відображують важкість гіпоксичного пошкодження та можуть бути використаними як доступний та безпечний маркер у новонароджених з ГІЕ, в якості інструменту для діагностики уражень головного мозку новонароджених та відслідковування ефективності їх лікування.

З метою вивчення впливу респіраторної підтримки на ступінь ураження ЦНС, досліджували рівень ЛДГ у сироватці крові новонароджених.

Референтні показники рівня ЛДГ у здорових дітей до 1 року – < 451 Од/л. При аналізі вмісту ЛДГ в сироватці немовлят обох груп дослідження спостерігався збільшений рівень ЛДГ на 1 добу життя, який вірогідно не відрізнявся в групах. В основній групі він склав – 995,10 (865,45; 1121,80), Од/л проти – 1178,10 (843,10; 1801,35) Од/л в групі порівняння, $U = 194,00$; $p = 0,0539$.

Концентрація ЛДГ на 10 добу, в основній групі та в групі порівняння не відрізнялась суттєво, в основній групі цей показник склав – 528,65 (442,75; 645,25) Од/л, в групі порівняння – 591,15 (442,25; 711,60) Од/л, $U = 243,00$; $p = 0,3588$.

На 10 добу рівні ЛДГ в основній групі достовірно знизились вдвічі в порівнянні з першою – 995,10 (865,45; 1121,80) Од/л до 528,65 (442,75; 645,25) Од/л, $T = 11,00$; $p = 0,0001$, проте залишались підвищеними і на момент дослідження ще повністю не відновились.

Аналогічно і в групі порівняння спостерігалась вірогідна тенденція до зниження рівня ЛДГ впродовж 10 діб. Так на першу добу цей показник був –

1178,10 Од/л, на 10 – 591,15 (442,25; 711,60) Од/л, $T = 5,00$; $p = 0,00003$ і також ще не перевищували нормативні показники.

Таблиця 5.1 – Порівняння вмісту ЛДГ у сироватці крові у новонароджених с помірною та важкою ГПЕ

Досліджувані показники	Основна група (n = 30)	Група порівняння (n = 30)	p
Перша доба життя			
ЛДГ, Од/л	995,10 (865,45; 1121,80)	591,15 (442,25; 711,60)	0,0539
Десята доба життя			
ЛДГ, Од/л	528,65 (442,75; 645,25)	591,15 (442,25; 711,60)	0,3588

5.4 Аналіз сироваткової концентрації нейронспецифічної енолази (NSE) у немовлят з помірною та важкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією

Індикатором деструкції нейронів є нейронспецифічна енолаза. З метою вивчення впливу застосування різних видів дихальної підтримки на ступінь ураження ЦНС визначали рівень NSE в сироватці крові новонароджених на першу і десятю добу життя. Сироваткова концентрація цього маркера у здорових людей не повинна перевищувати 17,0 ug/L.

На першу добу від народження не знайдено вірогідної різниці між рівнями зазначеного показника, в основній групі рівень NSE сягав – 21,05 (17,26; 37,06) ug/L, в групі порівняння – 18,64 (12,45; 19,63) ug/L, $U = 311,00$; $p = 0,0611$.

Також не було відмінностей і на 10 добу перебування, в основній групі він склав 15,67 (9,57; 23,68) ug/L, в групі порівняння 14,30 (8,98; 19,63) ug/L, $U = 384,50$; $p = 0,4484$.

На 10 добу життя рівень NSE достовірно знизився до нормального і був межах референтних показників. В основній групі концентрація цього маркера

була – 15,67 (9,57; 23,68) ug/L, проти 21,05 (17,26; 37,06) ug/L на першу добу, $T = 116,00$; $p = 0,0282$.

В групі порівняння рівень NSE знизився з 18,64 (12,45;24,52) ug/L на першу добу до 14,30 (8,98; 19,63) ug/L на десяту добу, $T = 91,00$; $p = 0,0036$.

Резюме до Розділу 5

Ізольоване визначення вмісту ІЛ – 6 у сироватці крові доношених новонароджених з помірною та важкою ГПЕ як маркера розвитку інфекційно – запальних ускладнень є малоінформативним. Проведений аналіз не виявив відмінностей між рівнями прозапального маркера у групах, як на першу добу життя, в основній групі він був – 6,38 (5,46; 6,80) пг/мл, а в групі порівняння – 5,54 (3,12; 6,28) пг/мл, ($p = 0,1772$), так і на десяту добу життя, в основній групі цей показник склав – 2,84 (1,18; 5,12) пг/мл, в групі порівняння – 3,62 (2,04; 5,36) пг/мл, ($p = 0,8142$) та варіабельності рівню ІЛ – 6 в групах протягом лікування під впливом різних видів респіраторної підтримки.

Концентрація ІЛ – 8 у новонароджених з ГПЕ різко підвищена як на першу добу життя так і через десять днів від народження, що дає змогу стверджувати, що перинатальна гіпоксія значно впливає на вміст ІЛ – 8. Можливо вплив гіпоксії сприяє розвитку ланцюгу неспецифічної запальної реакції у немовлят з ГПЕ. Обидва способу респіраторної підтримки не відрізняються за рівнями ІЛ – 8 в сироватці крові, що вказує на відсутність істотного пошкодження легень на тлі ШВЛ.

Визначення рівня ЛДГ у сироватці крові відображає рівень тяжкості ГПЕ та може бути використаний для оцінки ступеня ураження ЦНС, проте в подальшому необхідно вивчити чутливість та специфічність цього маркера, що в подальшому дасть можливість використання цього показника, як специфічного маркера ураження ЦНС у новонароджених з ГПЕ. Узагальнюючі дані проведеного дослідження можливо дістатися висновку, що запропоновані способи респіраторної підтримки не впливають на рівень

ЛДГ і відповідно на швидкість відновлення після гіпоксичного пошкодження.

Визначення рівня NSE в сироватці крові новонароджених з ГІЕ є малоінформативним, адже на момент надходження сироваткова концентрація цього маркера була незначно підвищена, в основній групі рівень NSE сягав – 21,05 (17,26; 37,06) ug/L, в групі порівняння – 18,64 (12,45; 19,63) ug/L, ($p = 0,0611$) і швидко відновились на 10-ту добу життя, в основній групі концентрація NSE склала 15,67 (9,57; 23,68) ug/L, в групі порівняння 14,30 (8,98; 19,63) ug/L, та не відрізнялась під впливом різних видів ШВЛ ($p = 0,4484$).

Вищевказане з одного боку може свідчити про ступінь ураження ЦНС, а з іншого боку що спосіб ШВЛ не впливає на стан відновлення головного мозку.

Матеріали розділу відображені в 2 статтях та 2 наукових тезах [181, 184, 187, 188].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ ЗАСТОСУВАННЯ РАННЬОЇ ЕКСТУБАЦІЇ З НАСТУПНОЮ НЕІНВАЗИВНОЮ ВЕНТИЛЯЦІЄЮ ЛЕГЕНЬ У ДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ З ВАЖКОЮ ТА ПОМІРНОЮ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОЮ ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ

6.1 Порівняльний аналіз інфекційно – запальних ускладнень легень при проведення ранньої екстубації та застосування ШВЛ в групах порівняння

Для аналізу впливу ШВЛ на розвиток вентилятор – асоційованих пневмоній, які займають особливе місце серед інфекційно – запальних захворювань у новонароджених дітей, та можуть призводити до розвитку системної запальної відповіді, що, в свою чергу, призводить до збільшення тривалості перебування хворих у відділеннях інтенсивної терапії та у стаціонарі в цілому, вивчали дані рентгенограм грудної клітини на момент надходження дітей у стаціонар і на п'яту добу перебування у ВІТН.

На момент надходження в основній групі у 9 (30,00 %) немовлят виявлені зміни на рентгенограмах грудної клітини, з них: прикоренева інфільтрація виявлена у 3 (10%) дітей, бронхообструктивний синдром у 4 (13,33%) немовлят, у 2 (6,67%) новонароджених був виявлений двобічний апікальний пневмоторакс, який не потребував пункцій або дренивання плевральної порожнини.

Можливо, виявлені зміни пов'язані з наслідками реанімації в пологовій залі, та супутнім синдромом неонатальної аспірації. Також, виявлені відхилення можливо обумовлювали більш виражені прояви дихальної недостатності у немовлят даної групи (індекс оксигенації – 131,13 (117,71; 154,44)), на що звернено увагу в 3 главі. У 21 (70,00%) немовлят досліджуваної групи не було виявлено вогнищевих та інфільтративних змін легеневої тканини.

На першу добу перебування у ВІТН структура легеневої патології в групі порівняння представлена бронхообструктивний синдромом – 3 (10,00 %), прикореневою інфільтрацією у 1 (3,33 %), пневмонією – 7 (23,33 %). У 19 (63,33%) немовлят не було виявлено вогнищевих та інфільтративних змін легеневої тканини. Виявлені проблеми на початку лікування ми також пояснюємо з перинатальними чинниками. Також виявлені ураження легеневої паренхіми можуть пояснити причину низького показника респіраторного індексу в групі – 229,97 (205,43; 290,40).

Загальний рівень легеневої патології на момент надходження в групи не відрізнявся і був виявлений у 9 (30%) новонароджених основної групи та у 11 (33,67%) новонароджених групи порівняння, $U = 354,00$; $p = 0,1375$.

В подальшому порівняльний аналіз рентгенологічних змін в легенях проводили на 5 добу лікування.

За даними рентгенологічного дослідження на п'яту добу в основній групі дослідження виявлено 6 (20,00 %) новонароджених з патологічними змінами на рентгенограмах легень, з яких у 1 (3,33%) немовляти виявлений бронхообструктивний синдром, у 3(10,00%) немовлят – прикоренева інфільтрація, у 2 (6,67%) дітей виявлена пневмонія.

Слід зазначити, що після ранньої екстубації та переведення на неінвазивну ШВЛ у режимі NIPPV реінтубацій не було.

На п'яту добу лікування за даними рентгенологічним знімків у 14 (46,67 %) новонароджених мали місце зміни легеневої тканини на рентгенограмі, серед яких було 3 (10,00 %) бронхообструктивний синдром, 5 (16,67 %) прикореневих інфільтрацій, 6 (20,00 %) пневмоній, рис. 6.1.

Загальний рівень ускладнень на п'яту добу в основній групі становив 6 (20,00 %), в групі порівняння – 14 (46,67 %), $U = 322,00$; $p = 0,0375$.

Аналіз ризиків розвитку ускладнень виявив, що відносний ризик розвитку бронхообструктивного синдрому (95 % ДІ: 0,33; 27,23 %, $p = 0,3290$) та пневмоній (95 % ДІ: 0,66; 1,70, $p = 0,1561$) в групі в якій застосовувалась

ендотрахеальна ШВЛ в 3 рази вищий, ніж в групі з використанням неінвазивної ШВЛ через назальні канюлі.

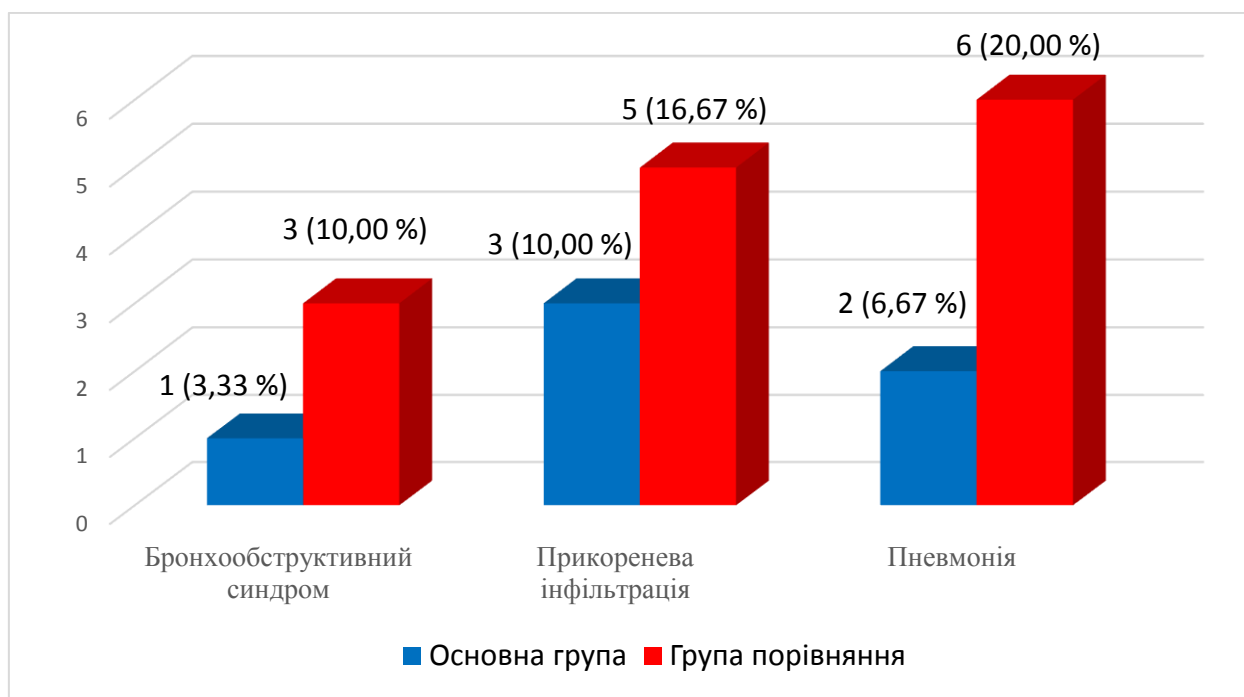


Рисунок 6.1 – Рівень ускладнень, які розвинулися на 5 добу лікування

Також в групі порівняння в 1,67 разів вищий ризик розвитку прикореневої інфільтрації (95 % ДІ: 0,44; 6,36, $p = 0,4546$), табл.6.1

Таблиця 6.1 – Відносний ризик розвитку ускладнень при проведенні традиційної ШВЛ в порівнянні з неінвазивною ШВЛ

Ускладнення	RR	95% ДІ	p
Прикоренева інфільтрація	1,67	(0,44; 6,36)	0,4546
Пневмонія	3,00	(0,66; 1,70)	0,1561
Бронхообструктивний синдром	3,00	(0,33; 27,23)	0,3290
Всього	2,33	(1,03; 5,25)	0,0407

І хоча достовірних відмінностей кожного окремого ускладнення між групами не виявлено, відносний ризик розвитку ускладнень в цілому, достовірно вищий в 2,33 рази у дітей яким проводилась ендотрахеальна ШВЛ, ніж у дітей, яким проводилась неінвазивна ШВЛ в режимі NIPPV (95 % ДІ: 1,03; 5,25 %, $p = 0,0407$).

6.2 Аналіз ефективності неінвазивної ШВЛ в режимі NIPPV

Аналіз тривалості перебування на ШВЛ виявив, що середня тривалість вентиляції легень в основній групі склала 5,90 (4,60; 6,80) днів, в групі порівняння – 9,00 (6,60; 11,80) днів, $U = 199,50$; $p = 0,0004$. Слід зазначити, що тривалість штучної вентиляції легень не залежала від інтерфейсу яким немовлята були підключені до апарату дихальної підтримки. Таким чином, середня тривалість перебування немовлят основної групи на ендотрахеальній ШВЛ склала 2,95 (2,54; 3,95) днів, а тривалість неінвазивної ШВЛ в режимі NIPPV становила 3,05 (2,63; 6,19) днів.

Після відновлення самостійного патерну дихання, адекватної спроби самостійного дихання та позитивного тесту на відключення від ШВЛ, штучна вентиляція легень була припинена в обох групах, а діти в подальшому отримували інсуфляцію киснем через назальні канюлі потоком 0,5 – 1 літр на хвилину.

Важливим фактором для пацієнтів відділень інтенсивної терапії є тривалість лікування у відділенні інтенсивної терапії. Час лікування хворих у ВІТН, до моменту переведення у відділення другого етапу виходжування, склав $9,45 \pm 2,46$ днів та $14,27 \pm 4,83$ днів відповідно, в групі дослідження та порівняння, $U = 151,00$; $p = 0,0002$, табл. 6.2

Таблиця 6.2 – Порівняння тривалості лікування новонароджених з ГІЕ в основній та групі порівняння

Досліджуваний показник	Основна група (n = 30)	Група порівняння (n = 30)	p
Тривалість ШВЛ, днів	5,90 (4,60; 6,80)	9,00 (6,60; 11,80)	0,0004
Тривалість лікування у ВІТН, днів	$9,45 \pm 2,46$	$14,27 \pm 4,83$	0,0002
Тривалість перебування у стаціонарі, днів	19,00 (18,00; 22,00)	29,00 (24,00; 33,00)	0,0001

Відповідно, швидший регрес неврологічної симптоматики в основній групі зумовлював те, що середня тривалість перебування хворих у стаціонарі в групі нШВЛ склала 19,00 (18,00; 22,00) днів, в групі порівняння – 29,00 (24,00; 33,00) днів, $U = 155,0$; $p < 0,0001$.

Резюме до Розділу 6

Раннє застосування неінвазивної ШВЛ в гострому періоді ГІЕ вірогідно впливає на зниження загальної кількості ускладнень асоційованих з пролонгованою ендотрахеальною ШВЛ, загальний відносний ризик ускладнень дорівнював 2,33 (95 % ДІ: 1,03; 5,25 %, $p = 0,0407$), що в свою чергу скорочувало перебування дітей на ШВЛ ($p = 0,0004$), відповідно достовірно скорочується термін госпіталізації немовлят та їх батьків в цілому ($p < 0,0001$).

Кількість інфільтративних змін на рентгенограмах грудної клітини немовлят обох груп виявилась нерівнозначною. Загальний рівень ускладнень на п'яту добу в основній групі становив 6 (20,00 %), у групі порівняння – 14 (46,67 %), $U = 322,00$; $p = 0,0375$. Однак кількість окремих проблем асоційованих з ШВЛ виявилась однаковою.

Матеріали розділу відображені в 1 статті [182].

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Важкі гіпоксично-ішемічні ураження головного мозку залишаються гострою та актуальною проблемою у практиці неонатальної інтенсивної терапії як в Україні так і в усьому світі.

Не дивлячись на сучасні досягнення інтенсивній терапії новонароджених, смертність та інвалідизація немовлят, які перенесли асфіксію під час пологів, залишаються високими. Питання покращення надання допомоги малюкам з ГІЄ є дуже актуальним, а пошук нових шляхів лікування є перспективним для науки та практики. Одним із напрямків може бути оптимізація ланки респіраторної підтримки хворих з ГІЄ.

Штучна вентиляція легень є однією із найважливіших ланок в терапії ГІЄ, як найбільш ефективним методом забезпечення оксигенації крові. Однак у ряді досліджень приводяться дані про негативний вплив «жорстких» параметрів вентиляції на серцевий викид і, відповідно, мозковий кровоток.

Все вищевикладене свідчить про доцільність одночасної оцінки стану центральної гемодинаміки та мозкового кровотоку у доношених новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією. Також існує потреба в порівнянні проведення пролонгованої респіраторної підтримки методом традиційної ШВЛ та неінвазивної, у режимі назальної вентиляції з переміжним позитивним тиском (NIPPV).

З метою покращення результатів інтенсивної терапії доношених новонароджених з гіпоксично – ішемічною енцефалопатією шляхом удосконалення способу респіраторної підтримки протягом 2017–2020 років проведено обстеження та лікування 67 доношених новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією, що знаходились на лікуванні в відділенні інтенсивної терапії новонароджених. Всі діти народжені в терміні від 38 до 42 тижнів гестації.

Діти з проявами затримки внутрішньоутробного розвитку, проявами вродженого інфекційного процесу, вродженими вадами серця та діти з терміном гестації менше 37 тижнів були виключені з дослідження. В подальшому, після рандомізації, з дослідження виключено 7 малюків у зв'язку з невідповідністю до дизайну.

Кількість хлопчиків та дівчаток, що були під наглядом не відрізнялась кількістю хлопців в основній і групі порівняння – 23 (76,70 %) та 16 (53,33 %) відповідно, дівчат – 7 (23,30 %) і 14 (46,67 %) відповідно, $U = 338,00$; $p = 0,1434$. В основній групі оцінка за шкалою Апгар на першій хвилині в склала 7 (3; 7) балів, у групі порівняння – 7 (5; 7) балів, $U = 382,50$; $p = 0,4305$, на п'ятій хвилині – 7 (6,00; 9,00) та 7 (5; 7) балів відповідно, $U = 335,50$; $p = 0,1334$.

Серед дітей основної групи у 3 (10,00 %) була діагностована меконіальна аспірація, в групі порівняння – 5 (16,67 %), $U = 420,00$; $p = 0,6627$.

Післяпологова адаптація у досліджуваних новонароджених проходила важко. Стан дітей при надходженні до відділення розцінювався як важкий. Провідна симптоматика включала неврологічні розлади та необхідність проведення респіраторної та інотропної підтримки.

Для оцінки ступеня тяжкості ГІЕ при надходженні використовувалась шкала Sarnat в модифікації A. Hill, J.J. Volpe (1994). Не встановили вірогідну різницю між групами за стадією ГІЕ, яку визначали за цією шкалою. В основній групі та групі порівняння вона становила 2,0 (2,0; 2,0) та 2,0 (2,0; 3,0) відповідно; $U = 335,50$; $p = 0,1334$.

Динамічне спостереження неврологічного статусу у новонароджених проводилось за модифікованою шкалою Thompson (1997). Хоча згідно цієї шкали в обох групах виявили статистично вірогідну різницю на першу добу життя, однак загальна бальна оцінка відповідає межах помірної ГІЕ в усіх дітей. Показники для основної групи становили 12,0 (12,0; 14,0), для групи порівняння – 14,0 (13,0; 16,0), $U = 256,00$; $p = 0,0068$.

Так, за шкалою Sarnat помірну ГІЕ мали 44 (73,3 %) дитини, а за шкалою Thompson – 40 (66,7%). Важку ГІЕ за Sarnat мали 16 (26,7 %) новонароджених, за шкалою Thompson – 20 (33,3 %).

В подальшому у немовлят проводилася оцінка системної та церебральної гемодинаміки на підставі клінічних та ультразвукових методів дослідження, що включали в себе доплерографічне картування серцевої діяльності, нейросонографію, доплерографію судин головного мозку. Для оцінки біоелектричної активності мозку проводили амплітудно – інтегровану енцефалографію, а також проведено ряд лабораторних досліджень. Визначали рівні лактатдегідрогенази та нейронспецифічної енолази, як маркерів ураження ЦНС, а також визначали сироваткову концентрацію таких прозапальних цитокінів як ІЛ – 6, та ІЛ– 8 з метою визначення впливу неінвазивної ШВЛ на розвиток інфекційного процесу асоційованого з ШВЛ, оцінювали параметри газового складу крові та КЛС.

Основним методом діагностики в даній роботі були доплерографічні дослідження системної та мозкової гемодинаміки у доношених новонароджених з проявами ГІЕ, а також оцінка параметрів респіраторної підтримки. Результати оцінювались в сукупності з даними клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень.

Гіпоксично – ішемічна енцефалопатія в більшості випадків супроводжувалась дихальною недостатністю з клінічними проявами дихальних розладів: у вигляді неритмічного дихання – 19 (31,7 %) спостережень, тахіпное – у 29 (48,3 %) випадках та брадіпное у 12 (20,0 %) немовлят. Їх виявляли при об'єктивному обстеженні після народження та в перші години життя.

Основними специфічними симптомами ГІЕ виявлено розлади з боку ЦНС у вигляді порушення свідомості, які оцінювались за модифікованою шкалою ком Глазго для новонароджених та дітей молодшого віку (ОШКГ). У 21 (35,0 %) немовляти діагностовано кому, вони мали 4 – 8 балів за ОШКГ, 26 (43,3 %) малюків мали 9 – 12 балів за ОШКГ, тобто перебували в стані

сопору, у 26 (43,3 %) випадках немовлята перебували в стані оглушення, що відповідає 13 – 14 балам за ОШКГ.

Найбільш важливою серед неврологічної симптоматики була наявність судом та їх еквівалентів у вигляді тонічної девіації очей та повільного висовування язика – у 7 (11,7 %) випадках, в 15 (25,0 %) випадках спостерігались велорухи та плавальні рухи, генералізовані тоніко – клонічні судоми мали 8 (13,3 %) новонароджених. Загалом, в перші години життя судоми спостерігались у 30 (50,0 %) новонароджених. Ці дані вказують на значне ураження ЦНС у цих малюків, що можна пояснити швидким розвитком набряку головного мозку протягом перших днів життя, що свідчить про важкість перебігу ГПЕ.

За результатами проведення аЕЕГ на першу добу життя в основній групі переважав постійний патерн нормальної амплітуди – у 20 (66,67%) новонароджених. Переривчастий патерн був зареєстрований у 4 (3,33%) новонароджених основної групи на першу добу життя і лише у 1 (3,33 %) дитини був зареєстрований цей патерн на третю добу.

Такі патологічні патерни, як спалах–пригнічення та судомний статус, були зареєстровані одноразово у кожної окремої дитини основної групи. Поодинокі судоми на тлі нормального вольтажу на момент надходження мали 4 (13,33 %) немовлят основної групи.

Слід зазначити, що вже на третю добу перебування в стаціонарі 29 (96,67%) дітей основної групи дослідження мали постійний патерн з нормальною амплітудою.

За результатами проведення аЕЕГ в першу добу життя у 15 (50,00 %) новонароджених в групі порівняння реєструвався постійний патерн з нормальною амплітудою, у 6 (20,00 %) переривчастий патерн з нормальною амплітудою (DNV).

Поодинокі судоми були зареєстровані у 4 (13,33 %) немовлят, судомний статус у 5 (16,67 %).

Вже на третю добу від народження нормальна біоелектрична активність головного мозку реєструвалась у 25 (83,33 %) новонароджених. У 5 дітей продовжували реєструватись патологічні патерни: переривчастий патерн з нормальною амплітудою у 4 (13,33 %) та поодинокі судоми у 1 (3,33 %) малюка.

Слід зауважити, що всі діти основної групи і групи порівняння, потребували інвазивної штучної вентиляції легень (ШВЛ) в режимі синхронізованої переміжної примусової вентиляції з контролем по тиску, необхідність в якій була обумовлена важкими дихальними розладами центрального генезу після перенесеної перинатальної гіпоксії-ішемії.

Апаратна респіраторна підтримка проводилась для забезпечення адекватного газообміну та оксигенації крові (цільова сатурація > 90%). Стартові режими та параметри інвазивної ШВЛ достовірно не відрізнялись у новонароджених основної та групи порівняння і відповідали параметрам нормовентиляції, що можна пов'язати з відсутністю легеневої патології.

Відносну стабільність респіраторного статусу демонструє показник SpO_2 , який в основній групі при проведенні первинної респіраторної підтримки склав 99,00 (97,00; 100,00) %, в групі порівняння – 98,00 (97,00; 99,00) %, $U = 369,00$; $p = 0,9931$.

При аналізі газів капілярної крові та КЛС звертає на себе увагу те, що в першу добу надання допомоги малюки основної групи мали субкомпенсовану дихальну недостатність. Про це свідчать дані газів капілярної крові та вірогідно нижчий індекс оксигенації, який в основній групі становив 131,13 (117,71; 154,44), а в групі порівняння 229,97 (205,43; 290,40), $U = 130,00$; $p = 0,0002$.

Так, у хворих основної групи рівень pO_2 був вірогідно нижчий, ніж в групі порівняння – 53,10 (49,30; 58,80) мм рт. ст. та 62,75 (59,40; 76,90) мм рт. ст. відповідно, $U = 775,00$; $p = 0,0004$. Також достовірно більшим був рівень PCO_2 в основній групі 45,95 (41,30; 53,60) мм рт. ст., ніж в групі порівняння 39,80 (31,60; 44,90) мм рт. ст., $U = 165,00$; $p = 0,0023$.

Величина рН у дітей в групі порівняння знаходилась на нижній межі норми – 7,35 (7,31; 7,38) і була вірогідно вищою, ніж величина рН у дітей основної групи – 7,31 (7,23; 7,36) ніж у дітей $U = 215,00$; $p = 0,0340$.

Тенденція до субкомпенсованого респіраторного ацидозу пояснює необхідність проведення вентиляції легень з підвищеною фракцією кисню до 0,3. Саме з такою дотацією кисню ми пов'язуємо низький респіраторний індекс в обох групах. Вищевказаний показник дає привід розцінювати легеневі проблеми, як гострий респіраторний дистрес. Але, враховуючи нормальне насичення крові киснем та вік малюків, низький респіраторний індекс, припускаємо, пов'язаний з транзиторною легеневою гіпертензією новонароджених, яка посилювалась впливом гіпоксії під час пологів.

Клінічна діагностика проявів перенесеної гіпоксії з боку серцево – судинної системи, складалася з вимірювання частоти серцевих скорочень (ЧСС) і неінвазивного артеріального тиску (АТ) на кінцівках, що здійснювалось в трендовому режимі. Показник частоти серцевих скорочень вірогідно не відрізнявся у дітей груп спостереження і відповідав віковій нормі.

Хоча рівень середнього АТ знаходився в межах припустимого для даного віку та терміну гестації, слід зазначити, що для стабілізації гемодинамічних порушень проводилась інотропна підтримка дофаміном дітям обох груп. В основній групі, на момент надходження 10 (33,3 %) новонароджених отримували гемодинамічну підтримку в дозі 5,00 (5,00; 10,00) мкг/кг/хв, в групі дослідження – 16 (53,0 %) в дозі 5,00 (5,00; 7,50) мкг/кг/хв, $U = 76,50$; $p = 0,6879$. На третю добу життя в основній групі лише одна дитина отримувала дофамін в дозі 5 мкг/кг/хв., а в групі порівняння – 3 (10,0 %) новонароджених в дозі 3,00 (3,00; 5,00) мкг/кг/хв., $U = 40,50$; $p = 0,9326$.

При проведенні дослідження центральної гемодинаміки у доношених новонароджених з помірною та важкою ГІЕ на момент надходження у стаціонар в перші години життя не було ознак серцевої недостатності,

обумовленої гіпоксичним ураженням серця на що вказує відсутність достовірної різниці серед таких показників, як кінцевий систолічний та діастолічний розміри ЛШ, кінцевий систолічний та діастолічний об'єми ЛШ., а також відповідні індекси вказаних показників. Так, показник СІ в основній групі склав – 2886,36 (2101,96; 3268,81) мл/хв/м², в групі порівняння – 2581,7 (2094,34; 3681,81) мл/хв/м², $U = 429,50$; $p = 0,939$. Показник ударного індексу у дітей основної групи склав – 21,50 (15,68; 25,13) мл/м², у немовлят групи порівняння – 21,31 (17,02; 26,11) мл/м², $U = 440,00$; $p = 0,574$.

На момент надходження в основній групі 18 (60.00 %) немовлят мали ультразвукові ознаки ішемії тканин та набряку головного мозку, а в групі порівняння – 23 (76,66 %).

Дослідження церебральної гемодинаміки проводили в передній мозковій артерії (ПМА), яке вказує на розвиток гіпоперфузії в судинах головного мозку при наявності вазоспазму у новонароджених, про що свідчать зміни показників мінімальної швидкості кровотоку, яка становила 9,32 (6,85; 15,00) см/сек. в основній групі та 8,66 (6,54; 12,91) см/сек в групі порівняння, $U = 363,00$; $p = 0,8071$, а також тісно пов'язаний з ним індекс резистентності судин, який буд підвищений і склав.

Через $3,03 \pm 0,50$ діб з моменту народження немовлят основної групи дослідження екстубували та переводили на неінвазивну назальну вентиляцію легень з переміжним позитивним тиском (NIPPV) за допомогою силіконових довгих назофарингеальних канюль.

Новонародженим групи порівняння продовжували проводити традиційну ШВЛ в режимі P – SIMV через інтубаційну трубку до моменту відновлення рівня свідомості, відсутності судом та встановлення регулярного патерну самостійного дихання.

Забезпечення та підтримку адекватного насичення крові киснем (SpO_2) у хворих, які перебували на NIPPV забезпечували, не використовуючи параметри респіраторної підтримки більш "жорсткі" в порівнянні з ШВЛ інтубованих немовлят.

При детальному аналізі показників сатурації капілярної крові, визначили, що протягом усього періоду дослідження вони були в межах норми. Рівень SpO_2 основної групи становив 99,0 (97,0; 100,0) % на 3 добу лікування та 98,0 (97,0; 99,0) % на 4 добу, $U = 88,00$; $p = 0,0765$.

Після екстубації та переведення новонароджених на нШВЛ сатурація в основній групі вірогідно не відрізнялась, та становила 98,0 (97,0; 99,0) %, проти 97,0 (95,0; 100,0) %, $U = 411,50$; $p = 0,3487$ у групі порівняння.

Також для забезпечення адекватного газообміну в легенях в основній групі не виникало потреби використовувати вірогідно підвищені рівні інспіраторного тиску ($p = 0,6765$), рівнів ПТКВ ($p = 0,6843$), інспіраторної фракції кисню (FiO_2) ($p = 0,2895$) ніж в групі порівняння.

Треба відмітити, що на четверту добу життя відмічено нормалізацію показників газового складу крові та рН в обох групах. Гіпоксемія та субкомпенсований респіраторний ацидоз не потребував додаткового лікування, що можливо пояснити усуненням фізіологічної легеневої гіпертензії, яка мала більш явні прояви на тлі впливу перинатальної гіпоксії.

Так через добу після екстубації, новонароджені на нШВЛ мали задовільні показники газообміну, які не відрізнялись від показників в групі порівняння. PO_2 в основній групі склав $-74,25$ (66,40; 78,60) мм.рт.ст., в групі порівняння $-79,45$ (72,30; 82,60) мм.рт.ст., $U = 252,50$; $p = 0,1538$.

Рівень PCO_2 склав 38,20 (33,60; 43,10) мм.рт.ст. в основній групі та 32,25 (29,70; 36,90) мм.рт.ст в групі порівняння, $U = 150,00$; $p = 0,0041$. Хоча рівень парціального тиску вуглецю в основній групі достовірно відрізнявся від показника групи інвазивної ШВЛ, він знаходився в межах нормальних референтних значень. Не знайдено достовірної різниці між показниками індексу оксигенації в досліджуваних групах. В основній групі він склав $-176,17$ (149,43; 291,71), в групі порівняння $-279,83$ (220,29; 318,40), $U = 246,00$; $p = 0,1220$.

Таким чином, при проведенні неінвазивної ШВЛ в режимі NIPPV нормальний газообмін досягнуто мінімальними параметрами, які потенційно,

при їх збільшенні, сприяють пошкодженню легень, та можуть негативно впливати на серцевий викид.

При дослідження скоротливої функції лівого шлуночку новонароджених через добу після використання нШВЛ в режимі NIPPV не виявило достовірної різниці серед показників систолічної функції лівого шлуночка (ЛШ). Такі показники як кінцевий діастолічний розмір ЛШ, кінцевий систолічний розмір ЛШ, кінцевий систолічний об'єм ЛШ не відрізнялись в досліджуваних групах. Аналіз показників кінцевого діастолічного об'єму в групах, що були під наглядом вірогідно відрізнявся і відповідно склав 8,00 (7,00; 8,00) мл та 7,00 (6,55; 7,00) мл, $U = 343,00$; $p = 0,0131$. Відповідні індекси вищевказаних показників також не відрізнялись.

Так, показник СІ в основній групі склав – 3152,94 (2721,31; 3627,27) мл/хв/м², в групі порівняння – 3196,42 (2629,03; 4087,59) мл/хв/м², $U = 400,00$; $p = 0,6007$. Показник ударного індексу у дітей основної групи склав – 22,72 (20,20; 26,66) мл/м², у немовлят групи порівняння – 20,24 (16,08; 25,51) мл/м², $U = 440,00$; $p = 0,9097$.

В цілому діти в обох групах також не демонстрували клінічних ознак серцевої недостатності.

Оскільки частина досліджуваних дітей за даними нейросонографії на момент надходження мали розвиток гострого періоду набряку головного мозку, проте підвищений рівень показника індексу резистентності (R_i) та пульсового індексу вказував на збереження ауторегуляції у дітей обох груп.

На 4 добу життя в основній групі дослідження, коли діти були екстубовані та переведені на нШВЛ достовірно підвищилась максимальна систолічна швидкість кровотоку в МПА (V_{max}) – 50,27 (1,30; 56,29) см/с. проти 43,08 (35,30; 52,78) см/с, $T = 73,00$; $p = 0,0013$. Також вірогідно вищою виявилась і діастолічна швидкість кровотоку в ПМА (V_{min}) – 18,32 (12,04; 22,64) см/с в порівнянні з цими показниками на 3 добу – 13,58 (8,04; 21,52), $T = 38,00$; $p = 0,0008$.

Відповідно до швидкісних показників знизився і IR 0,64 (0,55; 0,70), проти цього показника на 3 добу, коли діти ще перебували на традиційній інвазивній ШВЛ – 0,67 (0,61; 0,77), $T = 48,00$; $p = 0,0020$. Аналогічно вірогідно нижчим став IP через добу після екстубації – 1,12 (0,87; 1,32), на відміну від цього показника на 3 добу – 1,22 (1,25; 1,57), $T = 48,00$; $p = 0,0020$.

На відміну від немовлят основної групи в групі порівняння на 4 – ту добу ще зберігалось порушення перфузії головного мозку.

Так, максимальна систолічна швидкість кровотоку в ПМА на 4 добу склала – 47,50 (42,36; 53,83) см/с., а на 3-тю – 35,87 (30,07; 45,67) см/с., $T = 112,00$; $p = 0,0132$, а максимальна діастолічна швидкість перфузії – 13,62 (11,97; 19,35) см/с., проти 9,17 (7,04; 11,54) см/с., $T = 98,00$; $p = 0,0057$.

IR на третю і четверту добу залишався високим 0,70 (0,68; 0,74) та 0,69 (0,61; 0,74) відповідно, $T = 161,00$; $p = 0,1414$. Пульсовий індекс також був підвищеним 1,31 (1,24; 1,42) – на третю добу, та 1,28 (1,04; 1,46) – на четверту, $T = 165,00$; $p = 0,1650$.

Хоча максимальна систолічна та максимальна діастолічна швидкості кровотоку в МПА збільшилися вірогідно на 4 добу життя в порівнянні з третьою, проте IR та IP зберігався підвищеним, що свідчить про збереження вазоспазму.

Для вивчення впливу неінвазивної вентиляції в режимі NIPPV на церебральний кровоток доцільно було порівняти показники мозкової перфузії між групами на 4 добу життя, коли немовлятам основної групи вже впродовж доби застосовувалась нШВЛ, а дітям групи порівняння продовжували проводити ендотрахеальну ШВЛ.

При порівняльному аналізі не виявлено достовірних відхилень і істотних змін з боку досліджуваних швидкісних показників кровотоку в ПМА між групами. Проте індекс резистентності та пульсовий індекс в групах вірогідно відрізнявся. Так в групі порівняння IR залишався підвищеним 0,69 (0,61; 0,74), а в основній групі цей показник відновився і вже відповідав

нормальному для цієї вікової категорії дітей – 0,64 (0,55; 0,70), $U = 269,00$; $p = 0,0477$.

При аналізі пульсового індексу також відмічені вірогідні відмінності цього показника в досліджуваних групах: в основній він становив – 1,12 (0,87; 1,30), в групі порівняння – 1,28 (1,04; 1,46), $U = 238,00$; $p = 0,0385$.

Характерною особливістю було те, що індекс резистентності та пульсовий індекс протягом дослідження в обох групах мали достовірну динаміку до зниження і це було ознакою відсутності негативного впливу як неінвазивної ШВЛ так і традиційної ендотрахеальної ШВЛ, а також стабілізації стану хворих.

Також Chang H. Y. та співавтори вивчали гемодинамічні ефекти NIPPV у проспективному дослідженні клінічно стабільних, але недоношених немовлят, і вважають, що неінвазивна ШВЛ не впливає на системну гемодинаміку та мозковий кровоток, але зазначають, що для більш детального вивчення гемодинамічних ефектів цього виду ШВЛ необхідні більш масштабні дослідження з використанням NIPPV протягом більш тривалого періоду часу [177].

На момент надходження всі діти мали ознаки порушення свідомості. Для динамічної оцінки ступеню неврологічних порушень використовували шкалу Томпсона.

Діти основної групи на першу добу життя мали 12,00 (12,00; 14,00) балів за даною шкалою, діти групи порівняння – 14,00 (13,00; 16,00) балів, $U = 269,00$; $p = 0,0477$. І хоча є вірогідна різниця між кількістю балів в групах дослідження, середня їх кількість в обох групах відповідає помірній гіпоксично – ішемічній енцефалопатії.

На 5 – ту добу життя у немовлят обох груп спостерігалось відновлення неврологічного статусу, рівня свідомості, яка в обох групах оцінено як летаргія. Динамічна оцінка за шкалою Томпсона виявила зменшення загальної кількості балів до 5 (4,00; 6,00) в основній та до 7 (5,00; 8,00), $U = 183,50$; $p = 0,0001$, в групі дітей на пролонгованій інтубації, що мало

статистичну різницю. Хоча медіана оцінки неврологічного статусу за шкалою Томпсона відрізнялась та виявилась кращою у дітей групи неінвазивної вентиляції, ми не пов'язуємо результат саме з запропонованою методикою.

Отримані дані вказують на безпеку та ефективність використання ранньої (до повного відновлення рівня свідомості) неінвазивної підтримки саме в групі малюків з ГІЕ.

Подібні висновки зробили науковці в результаті проведеного одноцентрового ретроспективного дослідження, в якому вивчали можливість застосування неінвазивної респіраторної підтримки, але після незапланованої екстубації немовлят різного гестаційного віку та ваги, які мали дихальну недостатність різного генезу. Повторно заінтубовані були 10 новонароджених із 30 залучених до дослідження. Також як і в нашому дослідженні не виникло потреби у підвищенні параметрів вентиляції, крім потреби у вищому рівні FiO_2 у хворих, яким проведена повторна інтубація [156].

З метою визначення впливу неінвазивної ШВЛ на розвиток інфекційного процесу та діагностичної цінності інтерлейкінів, як маркерів вентилятор-асоційованого ушкодження легенів на тлі проведення ШВЛ, у тому числі запальних, визначали концентрацію ІЛ – 6 та ІЛ – 8 у сироватці крові на 1 та 10 добу перебування в стаціонарі.

При аналізі вмісту ІЛ – 6 у сироватці новонароджених основної групи як на першу добу життя так і на десяту залишалась в межах зазначених норм.

Аналіз вмісту ІЛ – 8 в сироватці крові новонароджених основної групи як на першу добу життя так і на десяту залишався значно підвищеним, так на першу добу життя, його рівень склав 657,00 (327,69; 1372,50) пг/мл, а на десяту – 126,68 (26,38; 458,53) пг/л, $T = 25,00$; $p = 0,0049$ і, хоча, концентрація цього цитокіну в динаміці вірогідно зменшилась майже в 6 разів, вміст його перевищував нормативні показники вдвічі.

Аналогічна картина спостерігалась і в групі порівняння. На першу добу життя вміст ІЛ – 8 склав – 358,06 (133,40; 684,96) пг/мл, а на десяту – 149,19 (84,18; 246,30) пг/мл, $T = 34,00$; $p = 0,0249$.

Слід зазначити, що темп зниження сироваткової концентрації цього цитокіну був значно повільніший у дітей на традиційній ШВЛ, ніж у дітей що перебували на нШВЛ. Та попри це, на 10 добу життя новонароджені основної групи не мали достовірно нижчого вмісту ІЛ – 8 в порівнянні з показниками групи порівняння ($p = 0,4655$).

З метою вивчення впливу респіраторної підтримки на ступінь ураження ЦНС, досліджували рівень ЛДГ та NSE у сироватці крові новонароджених на першу і десяту добу життя.

При аналізі вмісту ЛДГ в сироватці немовлят обох груп дослідження спостерігався збільшений рівень ЛДГ на 1 добу життя, який не відрізнявся в групах ($p = 0,0539$). На 10 добу рівні ЛДГ в основній групі достовірно знизились вдвічі в порівнянні з першою – з $1016,20 \pm 369,16$ Од/л до $540,86 \pm 157,75$ Од/л, $T = 11,00$; $p = 0,0001$, проте залишались підвищеними і на момент дослідження ще повністю не відновились

Концентрація ЛДГ на 10 добу, в основній групі та в групі порівняння не відрізнялась суттєво ($p = 0,3588$). Аналогічно і в групі порівняння спостерігалась вірогідна тенденція до зниження рівня ЛДГ впродовж 10 діб. Так на першу добу цей показник був – $1451,29 \pm 782,96$ Од/л, на 10 – ту – $587,0 \pm 192,1$ Од/л, $T = 5,00$; $p = 0,00003$ і також ще перевищував нормативні показники.

Визначення рівня NSE в сироватці крові новонароджених з ГПЕ є малоінформативним, адже на момент надходження сироваткова концентрація цього маркера була незначно підвищена і швидко відновились.

Для аналізу впливу ШВЛ на розвиток вентилятор – асоційованих пневмоній, які займають особливе місце серед інфекційно – запальних захворювань у новонароджених дітей та можуть призводити до розвитку системної запальної відповіді, що, в свою чергу, призводить до збільшення

тривалості перебування хворих у відділеннях інтенсивної терапії та у стаціонарі в цілому, вивчали дані рентгенограм грудної клітини на момент надходження дітей у стаціонар і на п'яту добу перебування у ВІТН.

На момент надходження в основній групі у 9 (30,0 %) немовлят виявлені зміни на рентгенограм грудної клітини, з них: прикоренева інфільтрація виявлена у 3 (10,0 %) дітей, бронхообструктивний синдром у 4 (13,3 %) немовлят, у 2 (6,7 %) новонароджених був виявлений двобічний апікальний пневмоторакс, який не потребував пункцій або дренивання плевральної порожнини.

На першу добу перебування у ВІТН структура легеневої патології в групі порівняння представлена бронхообструктивний синдромом – 3 (10,0 %), прикореневою інфільтрацією у 1 (3,3 %), пневмонією – 7 (23,3 %). У 19 (63,3 %) немовлят не було виявлено вогнищевих та інфільтративних змін легеневої тканини.

Загальний рівень легеневої патології на момент надходження в групах не відрізнявся і був виявлений у 9 (30%) новонароджених основної групи та у 11 (33,67%) новонароджених групи порівняння ($p = 0,1375$).

За даними рентгенограм на п'яту добу в основній групі дослідження виявлено 6 (20,00 %) новонароджених з патологічними змінами, з яких у 1 (3,3 %) немовляти виявлений бронхообструктивний синдром, у 3 (10,0 %) – прикоренева інфільтрація, у 2 (6,7 %) дітей виявлена пневмонія.

На п'яту добу лікування за даними рентгенологічним знімків у 14 (46,7 %) новонароджених мали місце зміни легеневої тканини на рентгенограмі, серед яких було 3 (10,0 %) бронхообструктивний синдроми, 5 (16,7 %) прикореневих інфільтрацій, 6 (20,0 %) пневмоній.

Загальний рівень ускладнень на п'яту добу в основній групі становив 6 (20,00 %), у групі порівняння – 14 (46,7 %) ($p = 0,0375$). Аналіз ризиків розвитку ускладнень виявив, що відносний ризик розвитку бронхообструктивного синдрому ($p = 0,3290$) та пневмоній ($p = 0,1561$) в групі в якій застосовувалась ендотрахеальна ШВЛ в 3 рази

вищий, ніж в групі з використанням неінвазивної ШВЛ через назальні канюлі. Також в групі порівняння в 1,67 разів вищий ризик розвитку прикореневої інфільтрації ($p = 0,4546$). Відносний ризик розвитку ускладнень в цілому, достовірно вищий в 2,33 рази у дітей яким проводилась ендотрахеальна ШВЛ, ніж у дітей, яким проводилась неінвазивна ШВЛ в режимі NIPPV ($p = 0,0407$).

Раннє застосування неінвазивної ШВЛ в гострому періоді ГІЕ вірогідно впливає на зниження загальної кількості ускладнень асоційованих з пролонгованою ендотрахеальною ШВЛ ($p = 0,0407$), що в свою чергу скорочує перебування дітей на ШВЛ ($p = 0,0004$), відповідно достовірно скорочується термін госпіталізації немовлят та їх батьків в цілому ($p < 0,0001$).

За результатами дослідження Brigitte Lemyre, NIPPV істотно скорочує час респіраторної підтримки в недоношених новонароджених, але не скорочує тривалість перебування у стаціонарі, знижує кількість невдалих спроб екстубації, але це дослідження включає тільки дітей із низькою вагою [171].

Отримані дані лягли в основу розробки оптимальної тактики та визначення способу респіраторної підтримки у новонароджених які перенесли перинатальну асфіксію, з подальшим розвитком гіпоксично-ішемічної енцефалопатії різного ступеню. Результати узагальнено в вигляді алгоритму вибору способу респіраторної підтримки та подальшого менеджменту немовлят з помірною та важкою ГІЕ за шкалою Sarnat (додаток А). Таким чином, застосування неінвазивної вентиляції легень у новонароджених з гіпоксично – ішемічним ураженням ЦНС, є безпечною методикою яка дозволяє зменшити час перебування малюків у відділенні інтенсивної терапії, та знизити ризики ускладнень, які зазвичай супроводжують штучну вентиляцію легень через інтубаційну трубку.

Матеріали розділу відображені в 3 статтях та 1 наукових тезах [181, 182, 183, 185].

ВИСНОВКИ

Смертність та інвалідизація дітей, які перенесли асфіксію під час пологів, не зважаючи на сучасні досягнення інтенсивної терапії новонароджених залишаються високими. Питання покращення надання допомоги малюкам з ГІЄ є дуже актуальним, а пошук нових шляхів лікування є перспективним для науки та практики. Одним із таких напрямків є оптимізація ланки респіраторної підтримки хворих з ГІЄ.

У дисертаційному дослідженні представлені теоретичне обґрунтування та практичне вирішення наукового завдання щодо поліпшення результатів інтенсивної терапії доношених новонароджених з гіпоксично – ішемічною енцефалопатією шляхом удосконалення способу респіраторної підтримки.

1. Доношені новонароджені з помірною та важкою ГІЄ не мали проявів серцевої недостатності – СІ основній групі склав – 2886,36 (2101,96; 3268,81) л/хв/м², в групі порівняння – 2581,71 (2094,34; 3681,81) л/хв/м², $U = 429,50$; $p = 0,939$, проте ГІЄ провокувала зниження діастолічної перфузії в ПМА, на що вказує мінімальна швидкість кровотоку – 9,32 (6,85; 15,00) см/сек. в основній групі та 8,66 (6,54; 12,91) см/с в групі порівняння, $U = 363,00$; $p = 0,8071$, та наявність вазоспазму, доказом чого є підвищений індекс резистентності IR – 0,74 (0,64; 0,80) в основній групі та 0,74 (0,68; 0,78) в групі порівняння, $U = 377,00$; $p = 0,9933$, який свідчить про збереження ауторегуляції судинного тону.

2. Неінвазивна ШВЛ в режим NIPPV не впливає на центральну гемодинаміку доношених новонароджених з помірною та важкою ГІЄ в порівнянні з традиційною ендотрахеальною ШВЛ, на що вказує показник СІ 3152,94 (2721,31; 3627,27) л/хв/м², в групі порівняння – 3196,42 (2629,03; 4087,59) л/хв/м² ($U = 400,00$; $p = 0,600$) та показник УІ – 22,72 (20,20; 26,66) мл/м², у немовлят групи порівняння – 20,24 (16,08; 25,51) мл/м², $U = 440,00$; $p = 0,9097$. На тлі проведення нШВЛ IR

відновився швидше ніж при застосування ендотрахеальної ШВЛ ($U = 269,00$; $p = 0,0477$).

3. Вид респіраторної підтримки не впливав на ступінь ураження ЦНС, про що свідчить відсутність різниці між досліджуваними групами на 10 добу постнатального життя рівнів концентрації ЛДГ ($p = 0,3588$) та NSE ($p = 0,4484$).

4. Ізольоване визначення вмісту ІЛ – 6 у сироватці крові доношених новонароджених з помірною та важкою ГПЕ як маркера розвитку інфекційно – запальних ускладнень є малоінформативним. Вміст ІЛ – 6 у сироватці новонароджених основної групи як на першу добу життя так і на десяту залишалась в межах зазначених норм і не змінювався в залежності від застосованого виду респіраторної підтримки – 2,84 (1,18; 5,12) пг/мл та 3,62 (2,04; 5,36) пг/мл, $U = 419,50$; $p = 0,8142$. Концентрація ІЛ – 8 у новонароджених з ГПЕ різко підвищена як на першу добу життя, в основній групі – 657,00 (327,69; 1372,50) пг/мл та 358,06 (133,40; 684,96) пг/мл в групі порівняння, $U = 136,00$; $p = 0,1989$, так і через десять діб від народження, що дає змогу стверджувати, що перинатальна гіпоксія значно впливає на вміст ІЛ – 8. Обидва способу респіраторної підтримки не відрізняються за рівнями ІЛ – 8 в сироватці крові ($p = 0,4655$).

5. Застосування розробленого алгоритму вибору респіраторної підтримки у доношених новонароджених з ГПЕ дозволило знизити кількість ускладнень асоційованих з пролонгованою ендотрахеальною ШВЛ з 14 (46,67 %) в групі порівняння до 6 (20,00 %) в основній групі дослідження, що скоротило термін перебування дітей на ШВЛ з 9,00 (6,60; 11,80) днів до 5,90 (4,60; 6,80), $U = 199,50$; $p = 0,0004$, відповідно скоротився термін лікування немовлят у ВІТН з $14,27 \pm 4,83$ днів до $9,45 \pm 2,46$ днів, $U = 151,00$; $p = 0,0002$, та скоротилась тривалість госпіталізації немовлят та їх батьків в цілому з 29,00 (24,00; 33,00) днів до 19,00 (18,00; 22,00) днів, $U = 155,0$; $p < 0,0001$.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Всім доношеним новонародженим з гіпоксично – ішемічною енцефалопатією має бути проведена комплексна оцінка неврологічного статусу з використанням шкали Sarnat та шкали Thompson, з подальшою оцінкою на 72 годину постнатального життя.

2. В комплексному обстеженні немовлят з гіпоксично – ішемічною енцефалопатією обов'язковим компонентом повинно бути визначення церебрального кровотоку та проведення амплітудно – інтегрованої ЕЕГ для оцінки ступеня тяжкості ураження головного мозку.

3. Всім доношеним новонародженим з оцінкою за шкалою Thompson ≥ 10 балів та Sarnat II та III, необхідно проводити апаратну вентиляцію легень, незалежно від наявності або відсутності важких дихальних розладів протягом 72 годин життя.

4. Новонародженим з важкою та помірною ГЕ доцільно проведення ранньої екстубація трахеї та застосування назальної неінвазивної вентиляції легень в режимі NIPPV.

5. В практичній діяльності доцільно користуватись розробленим алгоритмом вибору респіраторної підтримки у новонароджених з гіпоксично – ішемічною енцефалопатією.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Levene M. I., de Vries L. Hypoxic-ischemic encephalopathy. *Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant. 9th edition, St. Louis — Missouri: Elsevier Mosby Inc.* 2011. P. 952-975
2. Biomarkers of brain injury in neonatal encephalopathy treated with hypothermia / Massaro A. N., Chang T., Kadom N. et al. // *Journal of Pediatrics*. 2012. № 161 (3). P. 434-440
3. Посібник з неонатології / Під ред. Дж. Клоерті, Енн Старк; [пер. з англ.] - К.: Фонд допомоги дітям Чорнобиля, 2010. - 752 с
4. Zanelli S. A., Stanley D. P. Hypoxic-ischemic encephalopathy. *Medscape*. 2018. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/973501-overview#a8> (Last accessed 23.05.2021)
5. Hill A., Volpe J. J. Neurologic Disorders. *Neonatology: Pathophysiology and management of the newborn. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven.* 1994. P. 1117-1138
6. Preterm hypoxic-ischemic encephalopathy / Gopagondanahalli K. R., Li J., Fahey M. C. et al. // *Frontiers of Pediatric*. 2016. Vol. 4. P. 114 - 118
7. Understanding the full spectrum of organ injury following intrapartum asphyxia / LaRosa D. A., Ellery S. J., Walker D. W. et al. // *Frontiers of Pediatric*. 2017. Vol. 5. P. 16
8. The Vermont Oxford Neonatal Encephalopathy Registry: rationale, methods, and initial results / Pfister R. H., Bingham P., Edwards E. M. et al. // *BMC Pediatric*. 2012. Vol. 12. P. 84-93
9. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-2013, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis / Liu L., Oza S., Hogan D. et al. // *Lancet*. 2015. Vol. 385. P. 430-440
10. Parikh P., Juul S. E. Neuroprotective strategies in neonatal brain injury. *The Journal of Pediatrics*. 2018. Vol. 192. P. 22-32

11. Системная лечебная гипотермия в терапии тяжёлой асфиксии у новорождённых / Зарубин А. А., Голуб И. Е., Федорова О. С. и др. // *Анестезиология и реаниматология*. 2016. № 4. С. 269–272
12. Neuroprotection for perinatal hypoxic ischemic encephalopathy in low- and middle-income countries / Tagin M., Abdel-Hady H., Rahman S. et al. // *Journal of Pediatrics*. 2015. Vol. 167 (1). P. 25–28
13. Надання медичної допомоги новонародженим у закладах охорони здоров'я, що перебувають у сфері управління МОЗ України. Аналітично – статистичний довідник за 2007–2008 роки. К., 2009. 46 с.
14. Пасієшвілі Н. П. Аналіз перинатальної захворюваності та смертності в умовах Перинатального центру та шляхи її зниження. *Scientific Journal «ScienceRise»*. 2016. №1/3 (18). С. 37-43
15. Millar L. G., Shi L., Hoerder-Suabedissen A., Volnár Z. Neonatal hypoxia ischaemia: mechanisms, models, and therapeutic challenges. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2017. № 11. P. 78
16. Volpe J. J. Perinatal brain injury: from pathogenesis to neuroprotection. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*. 2001. № 7. P. 56-64
17. Antepartum and intrapartum factors preceding neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy / Martinez-Biarge M., Diez-Sebastian J., Wusthoff C. J. et al. // *Pediatrics*. 2013. Vol. 132. P. 952-959
18. Gender differences involved in the pathophysiology of the perinatal hypoxic-ischemic damage / Murden S., Borbélyov Á. V., Laštůvka Z. et al. // *Physiological Research*. 2019. Vol. 68, Suppl. 3. P. 207-217
19. Role of antioxidants in neonatal hypoxic-ischemic brain injury: new therapeutic approaches / Arteaga O., Álvarez A., Revuelta M. et al. // *International Journal of Molecular Sciences*. 2017. № 18. P. 265
20. Neuroprotective strategies after neonatal hypoxic ischemic encephalopathy / Dixon B. J., Reis C., Ho W. M. et al. // *International Journal of Molecular Sciences*. 2015. № 16. P. 22368-22401

21. Gunn A. J., Thoresen M. Neonatal Encephalopathy and Hypoxic–Ischemic Encephalopathy. *Handbook of Clinical Neurology*, Amsterdam: Elsevier. 2019. № 162. P. 217–237
22. The mechanisms and treatment of asphyxial encephalopathy / Wassink G., Gunn E. R., Drury P. P et al. // *Frontiers in Neuroscience*. 2014. № 8. P. 40
23. Hypotension and brain injury in asphyxiated newborns treated with hypothermia / Al Balushi A., Vargas S. B., Maluorni J. et al. // *American Journal of Perinatology*. 2018. № 35. P. 31–38
24. Dopamine therapy does not affect cerebral autoregulation during hypotension in newborn piglets / Eiby Y. A., Shrimpton N. Y., Wright I. M. et al. // *PLoS ONE*. 2017. № 12. e0170738
25. Coagulation profiles are associated with early clinical outcomes in neonatal encephalopathy / Sweetman D., Kelly L. A., Zareen Z. et al. // *Frontiers of Pediatrics*. 2019. № 7. P. 399
26. Neonatal cerebrovascular autoregulation / Rhee C. J., da Costa C. S., Austin T. et al. // *Pediatric Researches*. 2018. № 84. P. 602–610
27. Vesoulis Z. A., Liao S. M., Mathur A. M. Late failure of cerebral autoregulation in hypoxic-ischemic encephalopathy is associated with brain injury: a pilot study. *Physiological Measurement*. 2018. Vol. 39, № 12. P. 500–504
28. Optimizing cerebral autoregulation may decrease neonatal regional hypoxic-ischemic brain injury / Lee J. K., Poretti A., Perin J. et al. // *Developmental Neuroscience*. 2017. № 39. P. 248–256
29. Яценко К. В. Перинатальна гіпоксично-ішемічна енцефалопатія та експериментальні підходи до її корекції. *Український неврологічний журнал*. 2016. № 1. С. 7—11
30. Lai M. C., Yang S. N. Perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2011. Article № 609813

31. Merchant N., Azzopardi D. Early predictors of outcome in infants treated with hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2015. Vol. 57(3). P. 8-16
32. Juul S. E., Ferriero D. M. Pharmacologic neuroprotective strategies in neonatal brain injury. *Clinical Perinatology*. 2014. Vol. 41. P. 119 — 131
33. Yildiz E. P., Ekici B., Tatlı B. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an update on disease pathogenesis and treatment. *Expert Review Neurotherapeutics*. 2017. № 17 (5). P. 449-459
34. Yozawitz E., Stacey A., Pressler R. M. Pharmacotherapy for seizures in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatric Drugs*. 2017. № 19. P. 553–567
35. Сурков Д. М. Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія в доношених новонароджених: сучасний стан проблеми. *Медицина невідкладних станів*. 2019. № 3 (98). С. 32-44
36. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study / Larroque B., Ancel P. Y., Marret S. et al. // *Lancet*. 2008. Vol. 371. P. 813–820
37. Methods for assessing the severity of perinatal asphyxia and early prognostic tools in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia / Walas W., Wilińska M., Bekiesińska-Figatowska M. et al. // *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2020. № 29 (8). P. 1011-1016
38. Predictive Value of Thompson-Score for Long-Term Neurological and Cognitive Outcome in Term Newborns with Perinatal Asphyxia and Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Undergoing Controlled Hypothermia Treatment / Mendler M. R., Mendler I., Hassan M. A. et al. // *Neonatology*. 2018. № 114 (4). P. 341-347
39. The Thompson Encephalopathy Score and Short-Term Outcomes in Asphyxiated Newborns Treated With Therapeutic Hypothermia / Thorsen P.,

- Jansen-van der Weide M. C., Groenendaal F. et al. // *Pediatric Neurology*. 2016. № 60. P. 49-53
40. Papazian O. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Medicina (Buenos Aires)*. 2018. Vol. 78, Suppl.2. P. 36-41
41. Comparison of the Combined versus Conventional Apgar Scores in Predicting Adverse Neonatal Outcomes / Dalili H., Sheikh M., Hardani A. K. et al. // *PLoS One*. 2016. Vol. 11 (2). P. 1494 – 1464
42. Aliyu I., Lawal T., Onankpa B. Hypoxic-ischemic encephalopathy and the Apgar scoring system: The experience in a resource-limited setting. *Journal of Clinical Science*. 2018. Vol. 15 (1). P. 18-21
43. Sarnat H. B., Sarnat M. S. Neonatal encephalopathy following fetal distress: A clinical and electroencephalographic study. *Archives of Neurology*. 1976. Vol. 33. P. 696–705
44. Management and investigation of neonatal encephalopathy: 2017 update / Martinello K., Hart A. R., Yap S. et al. // *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2017. № 102 (4). P. 346-358
45. Иова А. С. Оценка тяжести внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных. 2005. URL: http://www.airspb.ru/persp_31.shtml (Последний доступ: 23.05.2021)
46. The value of the Hypoxic Ischaemic Encephalopathy score in predicting neurodevelopmental outcome / Thompson C. M., Puterman A. S., Linley L. L. et al. // *Acta Paediatrica*. 1997. № 86. P. 757–761
47. The visibility of the periventricular crossroads of pathways in preterm infants as a predictor of neurological outcome and occurrence of neonatal epileptic seizures // Bunoza B., Nina B., Grđan Stevanović P. et al. // *Croatian Medical Journal*. 2021. № 62 (2). P. 165-172
48. Bhagwani D. K., Sharma M., Dolker S., Kothapalli S. Study the Correlation of Thompson Scoring in Predicting Early Neonatal Outcome in Post Asphyxiated Term Neonates. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016. № 10 (11). P. SC16-SC19

49. Predictive Value of Thompson-Score for Long-Term Neurological and Cognitive Outcome in Term Newborns with Perinatal Asphyxia and Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Undergoing Controlled Hypothermia Treatment / Mendler M. R., Hassan M. A., Mayer B. et al. // *Neonatology*. 2018. № 114. P. 341–347
50. Знаменська Т. К., Кирилова Л. Г., Швейкіна В. Б. Діагностика гіпоксично-ішемічного ушкодження головного мозку в недоношених новонароджених у гострому періоді. *Перинатологія та педіатрія*. 2013. № 2 (54). С. 172-177
51. NeoDoppler: New ultrasound technology for continuous cerebral circulation monitoring in neonates / Vik S. D., Torp H., Follestad T. et al. // *Pediatric Research*. 2020. № 87 (1). P. 95–103
52. Glass H. C. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Other Neonatal Encephalopathies. *Child Neurology*. 2018. Vol. 24, № 1. P. 57-71
53. Transfontanellar duplex brain ultrasonography resistive indices as a prognostic tool in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy before and after treatment with therapeutic hypothermia / Gerner G. J., Burton V. J., Poretti A. et al // *Journal of Perinatology*. 2016. Vol. 36 (3). P. 202-206
54. Head ultrasound in neonatal hypoxic-ischemic injury and its mimickers for clinicians: a review of the patterns of injury and the evolution of findings overtime / Salas J., Tekes A., Hwang M. et al. // *Neonatology*. 2018. № 114. P. 185–197
55. Early diagnosis and outcome prediction of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy with color Doppler ultrasound / Guan B., Dai C., Zhang Y. Et al. // *Diagnostic an Interventional Imaging*. 2017. Vol. 98. P. 469–475
56. Wu C. The study of cranial ultrasound to diagnostic value of neonatal hypoxic- ischemic encephalopathy. *Ultrasound Obstetrics and Gynecology*. 2017. Vol. 50. P. 107

57. Barseem N. E., Badr H. S., Abdullah M. S. Color Doppler ultrasonography in full term neonates with hypoxic ischemic encephalopathy and prediction of outcome. *Egypt Pediatric Association Gazette*. 2016. Vol. 64. P. 38–43
58. Lalzad A., Wong F., Schneider M. Neonatal cranial ultrasound: are current safety guidelines appropriate? *Ultrasound in Medicine and Biology*. 2017. Vol. 43 (3). P. 553-560
59. Neonatal cranial sonography: A concise review for clinicians / Gupta P., Sodhi K. S., Saxena A. K. et al. // *Journal of Pediatric Neuroscience*. 2016. Vol. 11 (1). P. 7-13
60. Aaslid R. Transcranial Doppler sonography. Wien: Springer-Verlag, 1986. 39 p
61. Cerebral perfusion pressure in head-injured patients: a noninvasive assessment using transcranial Doppler ultrasonography / Czosnyka M., Matta B. F., Smielewski P. et al. // *Journal of Neurosurgery*. 1998. Vol. 88 (5). P. 802-808
62. Kumar A. S., Chandrasekaran A., Asokan R., Gopinathan K. Prognostic Value of Resistive Index in Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Indian Pediatrics*. 2016. Vol. 53 (12). P. 1079-1082
63. Early postnatal color Doppler changes in neonates receiving delivery room resuscitation with low 5 min Apgar score-a pilot study / Kumar I, Singh S, Kumar A., Aggarwal P., Shukla R. C. et al. // *Journal of Perinatology*. 2021. Vol. 41 (3). P. 486-493
64. Haemodynamic instability and brain injury in neonates exposed to hypoxia-ischaemia / Badurdeen S., Roberts C., Blank D. et al. // *Brain Science*. 2019. Vol. 9. P. 49
65. Jarmund A. H., Ødegård S. S., Torp H., Nyrnes S. A. Effects of tilt on cerebral hemodynamics measured by NeoDoppler in healthy neonates. *Pediatrics Researches*. 2021. URL: <https://www.nature.com/articles/s41390-020-01354-w> (Last accessed 23.05.2021)
66. Chock V. Y., Davis A. S. Bedside cerebral monitoring to predict neurodevelopmental outcomes. *NeoReviews*. 2009. Vol. 10 (3). P. 121-129

67. Gumulak R., Lucanova L. C., Zibolen M. Use of near-infrared spectroscopy (NIRS) in cerebral tissue oxygenation monitoring in neonates. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*. 2017. Vol. 161 (2). P. 128-133
68. Greisen G., Leung T., Wolf M. Has the time come to use near-infrared spectroscopy as a routine clinical tool in preterm infants undergoing intensive care? *Philosophical Transactions of The Royal Society A Mathematical Physical and Engineering Sciences*. 2011. Vol. 369 (1955). P. 4440–4451
69. Dix L. M., van Bel F., Lemmers P. M. Monitoring cerebral oxygenation in neonates: an update. *Frontiers of Pediatrics*. 2017. Vol. 5. P. 46
70. Gumulak R., Lucanova L. C., Zibolen M. Use of nearinfrared spectroscopy (NIRS) in cerebral tissue oxygenation monitoring in neonates. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*. 2017. Vol. 161 (2). P. 128-133
71. Fernández I. S., Morales-Quezada J. L., Law S., Kim P. Prognostic Value of Brain Magnetic Resonance Imaging in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Meta-analysis. *Journal of Child Neurology*. 2017. Vol. 32 (13). P. 1065-1073
72. Breda C. Hayes Brain magnetic resonance imaging and outcome after hypoxic ischaemic encephalopathy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016. Vol. 29 (5). P. 777-782
73. Prognostic utility of magnetic resonance imaging in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: substudy of a randomized trial / Jeanie L. Y., Cheong J. L., Coleman L. et al. // *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 2012. Vol. 166. P. 634-640
74. Assessment of brain tissue injury after moderate hypothermia in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy: a nested substudy of a randomised controlled trial / Rutherford M., Ramenghi L. A., Edwards A. D. et al. // *Lancet Neurology*. 2010. Vol. 9. P. 39-45

75. Shankaran S., Barnes P. D., Hintz S. R. Brain injury following trial of hypothermia for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2012. Vol. 97. P. 398-404
76. Hellström-Westas L. Amplitude-integrated electroencephalography for seizure detection in newborn infants. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2018. Vol. 23 (3). P. 175-182
77. Pruna Influence of etiology on treatment choices for neonatal seizures: A survey among pediatric neurologists / Dilena R., De Liso P., Di Capua M. et al. // *Brain & Development*. 2019. Vol. 41 (7). P. 595-599
78. Validation of an automated seizure detection algorithm for term neonates / Mathieson S. R., Stevenson N. J., Low E. et al. // *Clinical Neurophysiology*. 2016. Vol. 127 (1). P. 156-168
79. Amplitude-Integrated Electroencephalography for Early Recognition of Brain Injury in Neonates with Critical Congenital Heart Disease / Noorlag C. L., Weeke L. C., Toet M. C. et al. // *Journal of Pediatrics*. 2018. Vol. 202. P. 199-205
80. Amplitude Integrated Electroencephalogram as a Prognostic Tool in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Systematic Review / Del Río R., Ochoa C., Alarcon A. et al. // *PLoS One*. 2016. Vol. 11 (11). Article № e0165744
81. Ergenekon E. Therapeutic hypothermia in neonatal intensive care unit: Challenges and practical points. *Journal of Clinical Neonatology*. 2016. Vol. 5. P. 8-17
82. Massey S. L., Jensen F. E., Abend N. S. Electroencephalographic monitoring for seizure identification and prognosis in term neonates *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2018. Vol. 23 (3). P. 168-174
83. Boylan G. B., Kharoshankaya L., Mathieson S. R. Diagnosis of seizures and encephalopathy using conventional EEG and amplitude integrated EEG. *Handbook of Clinical Neurology*. 2019. Vol. 162. P. 363-400

84. Predictors of Outcomes in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy following Hypothermia: A Meta-Analysis / Ouwehand S., Smidt L. C. A., Dudink J. et al. // *Neonatology*. 2020. Vol. 1. P. 1-17
85. Transfontanellar duplex brain ultrasonography resistive indices as a prognostic tool in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy before and after treatment with therapeutic hypothermia / Gerner G. J., Burton V. J., Poretti A. et al. // *Journal of Perinatology*. 2016. Vol. 36 (3). P. 202-206
86. Umbilical lactate as a measure of acidosis and predictor of neonatal risk: a systematic review / Allanson E. R., Waqar T., White C. et al. // *BJOG*. 2017. Vol. 124 (4). P. 584-594
87. Fister P., Grosek Š. Hemodynamic monitoring in neonates. *Selected Topics in Neonatal Care, IntechOpen*. 2018. — P. 27-43. URL: <https://www.intechopen.com/books/selected-topics-in-neonatal-care/hemodynamic-monitoring-in-neonates> (Last accessed 24.05.2021)
88. Cerebral lactate concentration in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: in relation to time, characteristic of injury, and serum lactate concentration / Wu T. W., Tamrazi B., Hsu K. H. et al. // *Frontiers of Neurology*. 2018. Vol. 9. P. 293
89. Plasma Biomarkers of Brain Injury in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy / Massaro A. N., Wu Y. W., Bammler T. K. et al. // *Journal of Pediatrics*. 2018. Vol. 194. P. 67-75
90. Munteanu A. I., Manea A. M., Jinca C. M., Boia M. Basic biochemical and hematological parameters in perinatal asphyxia and their correlation with hypoxic ischemic encephalopathy. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2021. Vol. 21 (3). P. 259
91. Murray D. M. Review Biomarkers in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy-Review of the literature to date and future directions for research. *Handbook of Clinical Neurology*. 2019. Vol. 162. P. 281-293
92. Proinflammatory cytokines, enolase and S-100 as early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy following perinatal asphyxia in newborns /

- Chaparro-Huerta V., Flores-Soto M. E., Merin Sigala M. E. et al. // *Pediatric Neonatology*. 2017. Vol. 58 (1). P. 70-76
93. Biomarkers S100b and NSE predict outcome in hypothermia-treated encephalopathic newborns / Massaro A. N., Chang T., Baumgart S. et al. // *Pediatric Critical Care Medicine*. 2014. Vol. 15 (7). P. 615-622
94. Serum neuron-specific enolase levels in preterm and term newborns and in infants 1–3 months of age / Abbasoglu A., Sarialioglu F., Yazici N. et al. // *Pediatrics and Neonatology*. 2015. Vol. 56 (2). P. 114-119
95. Zaigham M., Lundberg F., Olofsson P. Protein S100B in umbilical cord blood as a potential biomarker of hypoxic-ischemic encephalopathy in asphyxiated newborns. *Early Human Development*. 2017. Vol. 112. P. 48-53
96. Graham E. M., Everett A. D., Delpech J. C., Northington F. J. Blood biomarkers for evaluation of perinatal encephalopathy: state of the art. *Current Opinion in Pediatrics*. 2018. Vol. 30 (2). P. 199-203
97. Systemic pro-inflammatory cytokine status following therapeutic hypothermia in a piglet hypoxia-ischemia model / Rocha-Ferreira E., Kelen D., Faulkner S. et al. // *Journal of Neuroinflammation*. 2017. Vol. 14 (1). P. 44
98. Cord Blood IL-16 Is Associated with 3-Year Neurodevelopmental Outcomes in Perinatal Asphyxia and Hypoxic-Ischaemic Encephalopathy / Ahearne C. E., Chang R. Y., Walsh B. H. et al. // *Developmental Neuroscience*. 2017. Vol. 39 (1–4). P. 59–65
99. Biomarkers for severity of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy and outcomes in newborns receiving hypothermia therapy / Chalak L. F., Sanchez P. J., Adams-Huet B. et al. // *Journal of Pediatrics*. 2014. Vol. 164. P. 468–474
100. The effects of selective head cooling versus whole-body cooling on some neural and inflammatory biomarkers: a randomized controlled pilot study / Celik Y., Atici A., Gulasi S. et al. // *Italian Journal of Pediatrics*. 2015. Vol. 41. P. 79.
101. Уніфікований клінічний протокол «Початкова, реанімаційна і післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні»: Наказ № 225

- МОЗ України від 28.03.2014. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0225282-14#Text> (Останній доступ 23.05.2021 р.)
102. Weiner G.M., Zaichkin J., Kattwinkel J. Textbook of Neonatal Resuscitation - 7th edition. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics and American Heart Association, 2016. 328 p.
103. WHO, Maternal, newborn, child and adolescent health. Guidelines on Basic Newborn Resuscitation. Geneva, Switzerland, 2012. 61 p.
104. Queensland Health, Maternity and Neonatal Clinical Guideline. Queensland Clinical Guideline: Hypoxic ischaemic encephalopathy, 2018. 27 p. URL: www.health.qld.gov.au/qcg (Last accessed 23.05.2021)
105. Management of Multi Organ Dysfunction in Neonatal Encephalopathy / O'Dea M., Sweetman D., Bonifacio S. L. et al. // *Frontiers of Pediatrics*. 2020. № 8. P. 239
106. American College of Obstetricians and Gynecologists. Executive summary: Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. *Obstetrics and gynecology*. 2014. № 123 (4). P. 896
107. Hepatic dysfunction in asphyxiated neonates: prospective case-controlled study / Choudhary M., Sharma D., Dabi D. et al. // *Clinical Medicine Insights: Pediatrics*. 2015. № 9. P. 1-6
108. Sarkar S., Barks J. Management of neonatal morbidities during hypothermia treatment. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2015. № 20 (2). P. 97-102
109. Effect of therapeutic hypothermia initiated after 6 hours of age on death or disability among newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial / Laptook A. R., Shankaran S., Tyson J. E. et al. // *JAMA*. 2017. № 318 (16). P. 1550-1560
110. Silveira R. C., Procianoy R. S. Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *Journal of Pediatrics (Rio De Janeiro)*. 2015. Vol. 91 (6). P. 78-83

111. Cotten S. M., Shankaran S. Hypothermia for hypoxicischemic encephalopathy. *Expert Review of Obstetrics & Gynecology*. 2010. Vol. 5 (2). P. 227-239
112. Post-ischemic hypothermia blocks caspase-3 activation in the newborn rat brain after hypoxia-ischemia / Fukuda H., Tomimatsu T., Watanabe N. et al. // *Brain Research*. 2001. Vol. 910 (1–2). P. 187-191
113. Therapeutic hypothermia in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy / Wassink G., Davidson J. O., Dhillon S. K. et al. // *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2019. Vol. 19. P. 2
114. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis / Tagin M. A., Woolcott C. G., Vincer M. J. et al. // *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 2012. Vol. 166. P. 558-566
115. Effect of depth and duration of cooling on deaths in the NICU among neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial / Shankaran S., Laptook A. R., Pappas A. et al. // *JAMA*. 2014. Vol. 312 (24). P. 2629-2639
116. Douglas-Escobar M., Weiss M. D. Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician. *JAMA Pediatrics*. 2015. Vol. 169. P. 397-403
117. Pathophysiology of perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy - biomarkers, animal models and treatment perspectives / Riljak V., Kraf J., Daryanani A. et al. // *Physiological Research*. 2016. Vol. 65 (Suppl. 5). P. 533-545
118. Polglase G. R., Ong T., Hillman N. H. Cardiovascular alterations and multiorgan dysfunction after birth asphyxia. *Clinical Perinatology*. 2016. Vol. 43 (3). P. 469-483
119. Part 7. Neonatal resuscitation: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with treatment recommendations / Perlman J. M., Wyllie J., Kattwinkel J. et al. // *Pediatrics*. 2015. Vol. 136 (2). P. 120-166

120. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 7. Resuscitation and support of transition of babies at birth / Wyllie J., Bruinenberg J., Roehr C. C. et al. // *Resuscitation*. 2015. Vol. 95. P. 249-263
121. Sex related difference in cardiac output during neonatal transition in term neonates / Baik-Schneditz N., Schwabegger B., Mileder L. et al. // *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2021. Vol. 11 (2). P. 342-347
122. Ambalavanan N. Fluid, electrolyte, and nutrition management of the newborn. *Medscape*. 2018. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/976386-overview> (Last accessed 20.05.2021).
123. Brain barrier properties and cerebral blood flow in neonatal mice exposed to cerebral hypoxiaischemia / Ek C. J., D'Angelo B., Baburamani A. A. et al. // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2015. Vol. 35 (5). P. 818-827
124. Sahni M., Jain S. Hypotension in neonates. *NeoReviews*. 2016. Vol. 17 (10). P. 579-587
125. Bhayat S. I., Gowda H. M., Eisenhut M. Should dopamine be the first line inotrope in the treatment of neonatal hypotension? Review of the evidence. *World Journal of Clinical Pediatrics*. 2016. Vol. 5 (2). P. 212-222
126. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия у новорождённых, рождённых в тяжёлой асфиксии / Зарубин А. А., Михеева Н. И., Филиппов Е. С. и др. // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2017. № 2 (2). С. 95-101
127. [Sharpe C.](#), [Reiner G. E.](#), [Davis S. L.](#), [Nespeca M.](#) Levetiracetam Versus Phenobarbital for Neonatal Seizures: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 2020. Vol. 145 (6). Art. № e20193182
128. Efficacy and safety of levetiracetam in the management of seizures in neonates / [Sedighi M.](#), [Asadi F.](#), [Moradian N. et al.](#) // *Neurosciences (Riyadh)*. 2016. Vol. 21 (3). P. 232-235
129. Efficacy of levetiracetam for neonatal seizures in preterm infants / Han J. Y., Moon C. J., Youn Y. A. et al. // *Pediatrics*. 2018. Vol. 18 (1). P. 131

130. McHugh D. C., Lancaster S., Manganas L. N. A Systematic Review of the Efficacy of Levetiracetam in Neonatal Seizures. *Neuropediatrics*. 2018. Vol. 49 (1). P. 12-17
131. EUROPAIN Survey Working Group. Sedation and analgesia practices in neonatal intensive care units (EUROPAIN): results from a prospective cohort study / Carbajal R., Eriksson M., Courtois E. et al. // *Lancet Respiratory Medicine*. 2015. Vol. 3 (10). P. 796-812
132. Romantsik O., Calevo M. G., Norman E., Bruschetti M. Clonidine for sedation and analgesia for neonates receiving mechanical ventilation. *Cochrane database system review*. 2017. Vol. 5. CD012468
133. Mahmoud M., Mason K. P. Dexmedetomidine: review, update, and future considerations of paediatric perioperative and periprocedural applications and limitations. *British Journal of Anaesthesia*. 2015. Vol. 115 (2). P. 171-182
134. A multinational, drug utilization study to investigate the use of dexmedetomidine (Dexdor®) in clinical practice in the EU / Weatherall M., Aantaa R., Conti G. et al. // *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2017. Vol. 83 (9). P. 2066-2076
135. Early EEG grade and outcome at 5 years after mild neonatal hypoxic ischemic encephalopathy / Murray D. M., O'Connor C. M., Ryan C. A. et al. *Pediatrics*. 2016. Vol. 138. Art № e20160659
136. Wu Y. W., Gonzalez F. F. Erythropoietin: A novel therapy for hypoxic-ischaemic encephalopathy? *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2015. Vol. 57 (Suppl. 3). P. 34–39
137. Erythropoietin improved neurologic outcomes in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy / Zhu C., Kang W., Xu F. et al. // *Pediatrics*. 2009. Vol. 124. P. 218–226
138. Human recombinant erythropoietin in asphyxia neonatorum: Pilot trial / Elmahdy H., I-Mashad A. R., El-Bahrawy H. et al. // *Pediatrics*. 2010. Vol. 125. P. 1135–1142

139. Erythropoietin for neuroprotection in neonatal encephalopathy: Safety and pharmacokinetics / Wu Y. W., Bauer L. A., Ballard R. A. et al. // *Pediatrics*. 2012. Vol. 130. P. 683–691
140. High-dose erythropoietin and hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy: A phase II trial / Wu Y. W., Mathur A. M., Chang T. et al. // *Pediatrics*. 2016. Vol. 137. Art. № e20160190
141. High-dose erythropoietin for asphyxia and encephalopathy (heal): A randomized controlled trial—Background, aims, and study protocol / Juul S. E., Comstock B. A., Heagerty P. J. et al. // *Neonatology*. 2018. Vol. 113. P. 331–338
142. Darbepoetin administration to neonates undergoing cooling for encephalopathy: A safety and pharmacokinetic trial / Beachy J. C., Roberts J. K., Ward R. M. et al. // *Pediatric Researches*. 2015. Vol. 78. P. 315–322
143. Melatonin promotes myelination by decreasing white matter inflammation after neonatal stroke / Villapol S., Fau S., Renolleau S. et al. // *Pediatric Researches*. 2011. Vol. 69. P. 51–55
144. Melatonin protects against common deletion of mitochondrial DNA-augmented mitochondrial oxidative stress and apoptosis / Jou M. J., Peng T. I., Yu P. Z. et al. // *Journal of Pineal Research*. 2007. Vol. 43. P. 389–403
145. Melatonin antioxidative defense: Therapeutical implications for aging and neurodegenerative processes / Pandi-Perumal S. R., BaHammam A. S., Brown G. M. et al. // *Neurotoxic Researches*. 2013. Vol. 23. P. 267–300
146. Melatonin use for neuroprotection in perinatal asphyxia: A randomized controlled pilot study / Aly H., Elmahdy H., El-Dib M. et al. // *Journal of Perinatology*. 2015. Vol. 35. P. 186–191
147. Hendaus M. A., Jomha F. A., Alhammadi A. H. Melatonin in the management of perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy: Light at the end of the tunnel? *Neuropsychiatric Diseases Treatment*. 2016. Vol. 12. P. 2473–2479

148. Xenon augmented hypothermia reduces early lactate/N-acetylaspartate and cell death in perinatal asphyxia / Faulkner S., Bainbridge A., Kato T. et al. // *Annals of Neurology*. 2011. Vol. 70. P. 133–150
149. Xenon enhances hypothermic neuroprotection in asphyxiated newborn pigs / Chakkarapani E., Dingley J., Liu X. et al. // *Annals of Neurology*. 2010. Vol. 68. P. 330–341
150. Moderate hypothermia within 6 h of birth plus inhaled xenon versus moderate hypothermia alone after birth asphyxia (TOBY-Xe): A proof-of-concept, open-label, randomised controlled trial / Azzopardi D., Robertson N. J., Bainbridge A. et al. // *Lancet Neurology*. 2016. Vol. 15. P. 145–153
151. Inhaled 45–50% argon augments hypothermic brain protection in a piglet model of perinatal asphyxia / Broad K. D., Fierens I., Fleiss B. et al. // *Neurobiological Diseases*. 2016. Vol. 87. P. 29–38
152. The protective profile of argon, helium, and xenon in a model of neonatal asphyxia in rats / Zhuang L., Yang T., Zhao H. et al. // *Critical Care Medicine*. 2012. Vol. 40. P. 1724–1730
153. Azithromycin protects mice against ischemic stroke injury by promoting macrophage transition towards m2 phenotype / Amantea D., Certo M., Petrelli F. et al. // *Experimental Neurology*. 2016. Vol. 275 (1). P. 116–125
154. Repurposing Azithromycin for Neonatal Neuroprotection / Barks J. D. E., Liu Y., Wang L. et al. // *Pediatric Researches*. 2019. Vol. 86 (4). P. 444–451
155. Verma P., Kalraiya A. Respiratory compliance of newborns after birth and their short-term outcomes. *International Journal of Contemporary Pediatrics*. 2017. Vol. 4 (2). P. 620-624
156. Unplanned extubation and subsequent trial of noninvasive ventilation in the neonatal intensive care unit. / Nesbitt, G., Guy, et al. // *American journal of perinatology*. 2015. Vol 32. P. 1059-1063.
157. Bancalari, E., Claure, N. Advances in respiratory support for high risk newborn infants. *Matern health, neonatology and perinatology*. 2015. Vol. 1. P.

158. Cardona V. Q., Menkiti O. Management Strategies during a VA ECMO Run in a Neonate with E. Coli Septic Shock Masquerading as Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Journal of Extra-corporeal Technology*. 2019. Vol. 51 (2). P. 88–93
159. Patel B. K. Overview of Mechanical Ventilation. *Merck Manual*. 2020. URL: <https://www.merckmanuals.com/en-pr/professional/critical-care-medicine/respiratory-failure-and-mechanical-ventilation/overview-of-mechanical-ventilation> (Last accessed: 21.05.2021)
160. Сурков Д. Н., Капустина О. Г., Иванов Д. О. Влияние искусственной вентиляции легких на церебральный статус у новорожденных в остром периоде гипоксически-ишемической энцефалопатии. *Вестник современной клинической медицины*. 2014. Том 7, Вып. 6. С. 46-55
161. Ekhaguere O., Patel S., Kirpalani H. Nasal Intermittent Mandatory Ventilation Versus Nasal Continuous Positive Airway Pressure Before and After Invasive Ventilatory Support. *Clinical Perinatology*. 2019. Vol. 46 (3). P. 517-536
162. Nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) for term neonates with respiratory distress / Foster J. P., Buckmaster A., Sinclair L. et al. // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015. Vol. 11. Art. № CD011962
163. Dewez J. E., van den Broek N. Continuous positive airway pressure (CPAP) to treat respiratory distress in newborns in low and middle-income countries. *Tropical Doctor*. 2017. Vol. 47 (1). P. 19-22
164. Brainerd T. L. Assisted ventilation of the neonate. *JAMA*. 2012. Vol. 307 (22). 24-37
165. Hypocarbica and adverse outcome in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy / Pappas A., Shankaran S., Laptook A. R. et al. // *Journal of Pediatrics*. 2011. Vol. 158 (5). P. 752-758
166. Bancalari E., Claure N. Advances in respiratory support for high risk newborn infants. *Matern Health Neonatology and Perinatology*. 2015. Vol. 1. P. 13

167. Gupta S., Janakiraman S. Volume ventilation in neonates. *Paediatrics and Child Health*. 2018. Vol. 8 (1). P. 1-5
168. Goldsmith J. P., Karotkin E., Suresh G., Keszler M. Assisted Ventilation of the Neonate: Evidence-Based Approach to Newborn Respiratory Care - 6th Edition. Elsevier, 2017. — 640 p.
169. Moresco L., Romantsik O., Calevo M. G., Bruschetti M. Non- invasive respiratory support for the management of transient tachypnea of the newborn. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020. Issue 4. Art. No.: CD013231
170. Сурков Д. М. Порівняння впливу різних режимів штучної вентиляції легень на церебральну перфузію у новонароджених із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією. *Zdorov' e Rebenka*. 2019. № 14 (3). С. 182-188
171. Lemyre B., Davis P. G., De Paoli A. G., Kirpalani H. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017. Vol. 2 (2). Art. № CD003212
172. Stein H., Beck J., Dunn M. Non-invasive ventilation with neurally adjusted ventilatory assist in newborns. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2016. Vol. 21 (3). P. 154-161
173. Sabsabi B., Harrison A., Banfield L., Mukerji A. Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation versus Continuous Positive Airway Pressure and Apnea of Prematurity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Perinatology*. 2021. URL: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0040-1722337> (Last accessed: 20.05.2021)
174. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012 / Stoll B. J., Hansen N. I., Bell E. F. et al // *JAMA*. 2015. Vol. 314 (10). P. 1039-1051

175. N-BiPAP vs n-CPAP in term neonate with respiratory distress syndrome / Cimino C., Saporito M. A. N., Vitaliti G. et al. // *Early Human Development*. 2020. Vol. 142. Art. № 104965
176. Non-Invasive Ventilation in Neonatology / Behnke J., Lemyre B., Czernik C. et al. // *Deutsches Ärzteblatt International*. 2019. Vol. 116 (11). P. 177-183
177. Lemyre B., Laughon M., Bose C., Davis P. G. Early nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus early nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016. Vol. 12(12). Art. № CD005384
178. Chang, H., Cheng, K., Lung, H., Li, S., Lin, C., Lee, H., Lee, C., & Hung, H. (2016). Hemodynamic Effects of Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation in Preterm Infants. *Medicine*, 95(6), e2780.
179. Permall D. L., Pasha A. B., Chen X. Q. Current insights in non-invasive ventilation for the treatment of neonatal respiratory disease. *Italian Journal of Pediatrics*. 2019. Vol. 45 (1). P. 105
180. Mostovoy A. V., Karpova A. L. Mechanical ventilation in neonates. Physiological characteristics of gas exchange and respiration mechanics as the basis for the parameters of ventilation. *Detskie Bolezni Serdtsa i Sosudov*. 2016. Vol. 2. P. 79-87
181. High continuous positive airway pressure in neonates: a physiological study / Mukerji A., Wahab M. G. A., Mitra S. et al. // *Pediatric Pulmonology*. 2019. Vol. 54 (7). P. 1039-1044
182. Клевакіна О. Ю., Анікін І. О. Варіабельність лактатдегідрогенази сироватки у доношених новонароджених із помірною та важкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією. *Pain, anaesthesia and intensive care*. 2020. № 1. P. 28–32
183. Клевакіна О. Ю., Анікін І. О. Застосування ранньої неінвазивної штучної вентиляції легень у доношених новонароджених з помірною та важкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією. *Патологія*. 2020. Том 17, № 3. С. 338–343

184. Klevakina E., Anikin I., Mykhalchuk O. Effect of non-invasive ventilation on central and brain hemodynamics in term newborn infants with hypoxic – ischemic encephalopathy. *ScienceRise: Medical Science*. 2020. № 6. P. 36–40
185. Клевакіна О. Ю., Анікін І. О. Дослідження рівню іл – 6 та іл – 8 у новонароджених з гіпоксично–ішемічною енцефалопатією на тлі використання різних стратегій вентиляції легень. *Вісник проблем біології та медицини*. 2021. Вип. 1 (159). С. 346–350
186. Клевакіна О.Ю., Анікін І.О. Диференційований підхід до вентиляції легень у новонароджених з гіпоксично–ішемічною енцефалопатією різного ступеню. *Pain, anaesthesia and intensive care*. 2017. № 3. (80). С.89–90.
187. Клевакіна О. Ю., Анікін І. О. Критерії застосування неінвазивної вентиляції легень у доношених новонароджених із важкою гіпоксично–ішемічною енцефалопатією. *Pain, anaesthesia and intensive care*. 2018. № 3. (84) С. 73
188. Клевакіна О. Ю. Особливості змін рівня лактатдегідрогенази у доношених новонароджених із помірною та важкою гіпоксично–ішемічною енцефалопатією. *VIMCO 2019 – 2019*: зб. тез Буковинського міжнародного медико – фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених. Чернівці, БДМУ, 2019, С. 47
189. Клевакіна О. Ю., Анікін І. О. Сироваткова лактатдегідрогеназа як маркер тяжкості гіпоксично – ішемічної енцефалопатії у новонароджених. *Компас анестезіолога - 2019*. зб. тез науково–практичної конференція з міжнародною участю. Бердянськ, 6–7 вересня, 2019, С. 15–17
190. Спосіб вибору респіраторної підтримки у доношених новонароджених з гіпоксично–ішемічною енцефалопатією різного ступеня тяжкості: пат. № 132493 Україна : МПК (2019.01) G01N 33/497, A61M 16/00, G01N33/497(2006/01). № и 2018 10081; заявл. 09.10.2018; опубл. 25.02.2019, Бюл. № 4. 3 с.

ДОДАТОК А

Додаток А1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор КНП
 "Обласний перинатальний центр"
 ЖОР
 Ю.Р. Вайсберг
 « 01 » 06 2020 р.

АКТ про впровадження в практику охорони здоров'я матеріалів наукових досліджень

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб діагностики гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у доношених новонароджених».
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Клевакіна О.Ю., Анікін І.О.
3. Джерело інформації: Варіабельність лактатдегідрогенази сироватки у доношених новонароджених із помірною та важкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією. Біль знеболення та інтенсивна терапія. № 1 (90) 2020.
4. Впроваджено: в роботу відділення інтенсивної терапії новонароджених КНП "Обласний перинатальний центр" ЖОР.
5. Термін впровадження: з січня 2020 р. по травень 2020 р.
6. Форма впровадження та загальна кількість спостережень: в лікувально-діагностичний процес впроваджено вимірювання рівню ЛДГ у новонароджених з помірною та важкою ГІЕ з метою подальшого прийняття рішень про термін та спосіб респіраторної підтримки у малюків. Загальна кількість 19 спостережень.
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): визначення рівня ЛДГ у сироватці крові має діагностичне значення, використовується для оцінки ступеня ураження ЦНС, що дозволяє покращити діагностику ГІЕ у доношених новонароджених.
8. Зауваження, додатки: не вносились.

« 01 » 06 2020 р.

Завідувач відділення інтенсивної
 терапії новонароджених, к. мед. н.

С. Лапоног

Додаток А2


 Директор КНП
 "Обласний перинатальний центр" ЖОР
 Ю.Р. Вайсберг
 « 06 » 01 2020 р.

АКТ
про впровадження в практику охорони здоров'я
матеріалів наукових досліджень

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб вибору респіраторної підтримки у доношених новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією різного ступеня тяжкості».
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Анікін Іван Олександрович., Клевакіна Олена Юріївна.
3. Джерело інформації: Патент № 132493 Україна, МПК (2019.01) G01N33/497 (2006.01), А61В 5/00, А61М 16/00. Спосіб вибору респіраторної підтримки у доношених новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією різного ступеня тяжкості /Анікін І.О., Клевакіна О.Ю.; власники: Запорізький державний медичний університет (UA), Анікін І.О. (UA), Клевакіна О.Ю. (UA) // Помислова власність. – Опубл.25.02.2019, Бюл. №4
4. Впроваджено в роботу відділення інтенсивної терапії новонароджених КНП " Обласний перинатальний центр " ЖОР.
5. Строки впровадження : з липня 2019р. по січень 2020р.
6. Форма впровадження та загальна кількість спостережень: в лікувально-діагностичний процес впроваджено ранню екстубацію та застосування неінвазивної вентиляції легень у новонароджених з помірною та важкою ГІЕ, що дозволяє знизити кількість ускладнень асоційованих з інвазивною ШВЛ та знизити термін перебування малюків у відділенні інтенсивної терапії. Загальна кількість 17 спостережень.
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): запропонований спосіб дозволяє зменшити тривалість перебування пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії; знизити ризики ускладнень, що супроводжують традиційну штучну вентиляцію легень через інтубаційну трубку; покращити результати лікування у цій групі пацієнтів.
8. Зауваження,додавки:_не вносились.

« 06 » 01 2020 р.

Завідувач відділення інтенсивної
 терапії новонароджених, к. мед. н.


 С. Лапоног

Додаток АЗ



ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

КНП «Міська дитяча лікарня №5» ЗМР

Запорожченко А.Г.

«05» січня 2021 р.

АКТ

про впровадження в практику охорони здоров'я
матеріалів наукових досліджень

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб респіраторної підтримки після ранньої екстубації доношених новонароджених з гіпоксично – ішемічною енцефалопатією».

(назва пропозиції для впровадження)¹

2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Клевакіна О.Ю., Анікін І.О.

(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹

3. Джерело інформації: Застосування ранньої неінвазивної штучної вентиляції легень у доношених новонароджених із помірної та важкою гіпоксично – ішемічною енцефалопатією. Патологія. Том 17 №3 (50) вересень – грудень 2020

(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)

4. Впроваджено в роботу відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених КНП «Міська дитяча лікарня №5» ЗМР.

Строки впровадження з 01.09.20 р. по 31.12.20 р.Загальна кількість спостережень 11 випадків

Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): раннє застосування неінвазивної ШВЛ безпечно та ефективно використовується на практиці для забезпечення дихальної підтримки новонароджених та знижує загальну кількість ускладнень асоційованих з ШВЛ.

Зауваження, додатки: не вносились.

«05» січня 2021 року

Завідувач відділення анестезіології
та інтенсивної
терапії новонароджених дітей

Денисенко І.Г.

Додаток А4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор КНП
 "ДНІПРОПЕТРОВСЬКА ОБЛАСНА
 ДИТЯЧА КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ" ДОР
 О.І. Хитрик
 « 3 » 06 2020р.



АКТ про впровадження в практику охорони здоров'я матеріалів наукових досліджень

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб вибору респіраторної підтримки у доношених новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією різного ступеня тяжкості».
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Анікін Іван Олександрович., Клевакіна Олена Юріївна.
3. Джерело інформації: Патент № 132493 Україна, МПК (2019.01) G01N33/497 (2006.01), А61В 5/00, А61М 16/00. Спосіб вибору респіраторної підтримки у доношених новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією різного ступеня тяжкості /Анікін І.О., Клевакіна О.Ю.; власники: Запорізький державний медичний університет (UA), Анікін І.О. (UA), Клевакіна О.Ю. (UA) // Помислова власність. – Опубл.25.02.2019, Бюл. №4
4. Впроваджено в роботу відділення інтенсивної терапії новонароджених КНП "Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня" ДОР.
5. Строки впровадження : з травня 2019р. по грудень 2019р.
6. Форма впровадження та загальна кількість спостережень : в лікувально-діагностичний процес впроваджено ранню екстубацію та застосування неінвазивної вентиляції легень у новонароджених з помірною та важкою ГЕ, що дозволяє знизити кількість ускладнень асоційованих з інвазивною ШВЛ та знизити термін перебування малюків у відділенні інтенсивної терапії.. Загальна кількість 27 спостережень.
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): запропонований спосіб дозволяє зменшити тривалість перебування пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії; знизити ризики ускладнень, що супроводжують традиційну штучну вентиляцію легень через інтубаційну трубку; покращити результати лікування у цій групі пацієнтів.
8. Зауваження, додатки: не вносились.

« 3 » 06 2020р.

Завідувач відділення інтенсивної
 терапії новонароджених, д. мед. н.

 Д.М. Сурков

Додаток А5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор
 КНП «Чернівецький обласний
 перинатальний центр»
 _____ Д.Г. Манчуленко
 « 13 » _____ 2020р.

АКТ

**про впровадження в практику охорони здоров'я
 матеріалів наукових досліджень**

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб діагностики гіпоксично- ішемічної енцефалопатії у доношених новонароджених».
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Клевакіна О.Ю., Анікін І.О.
3. Джерело інформації: Варіабельність лактатдегідрогенази сироватки у доношених новонароджених із помірною та важкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією. Біль знеболення та інтенсивна терапія. № 1 (90) 2020.
4. Впроваджено: в роботу відділення інтенсивної терапії новонароджених КНП "ЧЕРНІВЕЦЬКИЙ ОБЛАСНИЙ ПЕРИНАТАЛЬНИЙ ЦЕНТР" .
5. Термін впровадження: з січня 2020 р. по червень 2020 р.
6. Форма впровадження та загальна кількість спостережень: в лікувально-діагностичний процес впроваджено вимірювання рівню ЛДГ у новонароджених з помірною та важкою ГІЕ з метою подальшого прийняття рішень про термін та спосіб респіраторної підтримки у малюків. Загальна кількість 22 спостереження.
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): визначення рівня ЛДГ у сироватці крові має діагностичне значення, використовується для оцінки ступеня ураження ЦНС, що дозволяє покращити діагностику ГІЕ у доношених новонароджених.
8. Зауваження, додатки: не вносились.

« 13 » 07 2020р

Завідувач відділення
 неонатального догляду



І. Кошурба

Додаток А6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Генеральний директор
КНП «Чернівецький обласний
перинатальний центр»
 _____ Д.Г. Манчуленко
 « 10 » _____ 2020р.
 АКТ

про впровадження в практику охорони здоров'я
матеріалів наукових досліджень

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб вибору респіраторної підтримки у доношених новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією різного ступеня тяжкості».
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Анікін Іван Олександрович., Клевакіна Олена Юріївна.
3. Джерело інформації: Патент № 132493 Україна, МПК (2019.01) G01N33/497 (2006.01), А61В 5/00, А61М 16/00. Спосіб вибору респіраторної підтримки у доношених новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією різного ступеня тяжкості /Анікін І.О., Клевакіна О.Ю.; власники: Запорізький державний медичний університет (UA), Анікін І.О. (UA), Клевакіна О.Ю. (UA) // Помислова власність. – Опубл.25.02.2019, Бюл. №4
4. Впроваджено в роботу відділення інтенсивної терапії новонароджених КНП "ЧЕРНІВЕЦЬКИЙ ОБЛАСНИЙ ПЕРИНАТАЛЬНИЙ ЦЕНТР" ЧОР.
5. Строки впровадження : з липня 2019 р. по січень 2020р.
6. Форма впровадження та загальна кількість спостережень: в лікувально-діагностичний процес впроваджено ранню екстубацію та застосування неінвазивної вентиляції легень у новонароджених з помірною та важкою ГІЕ, що дозволяє знизити кількість ускладнень асоційованих з інвазивною ШВЛ та знизити термін перебування малюків у відділенні інтенсивної терапії. Загальна кількість 27 спостережень.
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): запропонований спосіб дозволяє зменшити тривалість перебування пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії; знизити ризики ускладнень, що супроводжують традиційну штучну вентиляцію легень через інтубаційну трубку; покращити результати лікування у цій групі пацієнтів.
8. Зауваження, додатки: не вносились.

« 10 » 02 2020р.

Завідувач відділення
неонатального догляду



І. Кошурба

Додаток А7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о директора
КНП «Київська
міська дитяча клінічна лікарня №2»
Воронюк Л.М.

« 19 » 01 2021 р.

АКТ
про впровадження в практику охорони здоров'я
матеріалів наукових досліджень

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб респіраторної підтримки після ранньої екстубації доношених новонароджених з гіпоксично – ішемічною енцефалопатією».

(назва пропозиції для впровадження)'

2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Клевакіна О.Ю., Анікін І.О.

(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)'

3. Джерело інформації: Застосування ранньої неінвазивної штучної вентиляції легень у доношених новонароджених із помірної та важкою гіпоксично – ішемічною енцефалопатією. Патологія. Том 17 №3 (50) вересень – грудень 2020

(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)

4. Впроваджено в роботу відділення анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії новонароджених КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня №2».

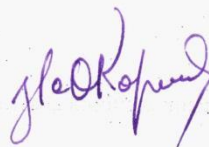
Строки впровадження з 2020 по 2021Загальна кількість спостережень 11

Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): раннє застосування неінвазивної ШВЛ безпечно та ефективно використовується на практиці для забезпечення дихальної підтримки новонароджених та знижує загальну кількість ускладнень асоційованих з ШВЛ.

Зауваження, додатки: не вносились.

« 19 » 01 2021 р.

Завідувач відділення анестезіології
з ліжками для інтенсивної
терапії новонароджених,



Корнійчук О.В.

Додаток А9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
КНП «Херсонська обласна
дитяча клінічна лікарня»
[Підпис] Холодняк І.В.



« 10 » 05 2021 р.

АКТ

про впровадження в практику охорони здоров'я
матеріалів наукових досліджень

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб респіраторної підтримки після
ранньої екстубації доношених новонароджених з гіпоксично – ішемічною
енцефалопатією».

(назва пропозиції для впровадження)

2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26,
69035 Кісвакіна О.Ю., Анікін І.О.

(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)

3. Джерело інформації: Застосування ранньої неінвазивної штучної вентиляції
легень у доношених новонароджених із помірною та важкою гіпоксично –
ішемічною енцефалопатією. Патологія. Том 17 №3 (50) вересень – грудень 2020

(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)

4. Впроваджено в роботу відділення анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії
новонароджених КНП «Херсонська обласна дитяча клінічна лікарня».

Строки впровадження з 01 10 21 по 05 2021

Загальна кількість спостережень 14

Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3):
раннє застосування неінвазивної ШВЛ безпечно та ефективно використовується на
практиці для забезпечення дихальної підтримки новонароджених та знижує загальну
кількість ускладнень асоційованих з ШВЛ.

Зауваження, додатки: не вносились.

« 10 » 05 2021 р

Завідувач відділення анестезіології
з палатами для інтенсивної
терапії новонароджених та недоношених дітей,

Пілярська О.В.

Додаток А10



АКТ
про впровадження в практику охорони здоров'я
матеріалів наукових досліджень

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб діагностики гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у доношених новонароджених».
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Клевакіна О.Ю., Анікін І.О.
3. Джерело інформації: Варіабельність лактатдегідрогенази сироватки у доношених новонароджених із помірною та важкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією. Біль знеболення та інтенсивна терапія. № 1 (90) 2020.
4. Впроваджено: в роботу відділення інтенсивної терапії новонароджених КНП "Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня" ДОР.
5. Термін впровадження: з січня 2020 р. по травень 2020 р.
6. Форма впровадження та загальна кількість спостережень : в лікувально-діагностичний процес впроваджено вимірювання рівню ЛДГ у новонароджених з помірною та важкою ГІЕ з метою подальшого прийняття рішень про термін та спосіб респіраторної підтримки у малюків. Загальна кількість 22 спостереження.
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): визначення рівня ЛДГ у сироватці крові має діагностичне значення, використовується для оцінки ступеня ураження ЦНС, що дозволяє покращити діагностику ГІЕ у доношених новонароджених.
8. Зауваження, додатки: не вносились.

«3» 06 20 20

Завідувач відділення інтенсивної
 терапії новонароджених, д. мед. н.

 Д.М. Сурков

ДОДАТОК Б

Список робіт, опублікованих за темою дисертації

1. Клевакіна О.Ю., Анікін І.О. Варіабельність лактатдегідрогенази сироватки у доношених новонароджених із помірною та важкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією. *Pain, anaesthesia and intensive care*. 2020. № 1. Р. 28–32. (Дисертанту належить ідея статті, проведено відбір та інструментальне обстеження хворих, забір крові для лабораторних досліджень, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання та оформлення статті).
2. Клевакіна О.Ю., Анікін І.О. Застосування ранньої неінвазивної штучної вентиляції легень у доношених новонароджених з помірною та важкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією. *Патологія*. 2020. Т. 17, № 3. С. 338–343. (Здобувачем проведено збір клінічного матеріалу, його аналіз, написання статті).
3. Klevakina E., Anikin I., Mykhalchuk O. Effect of non-invasive ventilation on central and brain hemodynamics in term newborn infants with hypoxic – ischemic encephalopathy. *ScienceRise: Medical Science*. 2020. №6. Р. 36–40. (Здобувачем проведено збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистична обробка, написання статті).
4. Клевакіна О.Ю., Анікін І.О. Дослідження рівню іл – 6 та іл – 8 у новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією на тлі використання різних стратегій вентиляції легень. *Вісник проблем біології та медицини*. 2021. Вип. 1 (159). С. 346–350. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, обстеження та лікуванні, статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).
5. Клевакіна О.Ю., Анікін І.О. Диференційований підхід до вентиляції легень у новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією різного ступеню. *Pain, anaesthesia and intensive care*. 2017. № 3. (80). С.89–90. (Здобувачем проведено збір клінічного матеріалу, його аналіз та написання тез).

6. Клевакіна О.Ю., Анікін І.О. Критерії застосування неінвазивної вентиляції легень у доношених новонароджених із важкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією. *Pain, anaesthesia and intensive care*. 2018. №3. (84) С. 73. *(Здобувачем проведено збір клінічного матеріалу, його аналіз та написання тез)*.
7. Клевакіна О.Ю. Особливості змін рівня лактатдегідрогенази у доношених новонароджених із помірною та важкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією. 2019. *BIMCO Journal*. Збірник матеріалів Буковинського міжнародного медико – фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, BIMCO 2019. С. 47.
8. Клевакіна О.Ю., Анікін І.О. Сироваткова лактатдегідрогеназа як маркер тяжкості гіпоксично – ішемічної енцефалопатії у новонароджених. 2019. Тези доповідей і лекцій. Науково–практична конференція з міжнародною участю «Компас анестезіолога» (м. Бердянськ, 6–7 вересня 2029 р.). С 15–17. *(Здобувачем проведено збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистичну обробку, написання тез)*.
9. Спосіб вибору респіраторної підтримки у доношених новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією різного ступеня тяжкості: пат. № 132493 Україна : МПК (2019.01) G01N 33/497, A61M 16/00, G01N33/497(2006/01). № и 2018 10081; заявл. 09.10.2018; опубл. 25.02.2019, Бюл. № 4.С. 3. *(Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, формулювання формули винаходу, практичну апробацію способу та оформлення заявки)*

ДОДАТОК В

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. Конгрес анестезіологів України 14 – 16.09.2017 р. м. Дніпро (Доповідач).
2. Конгрес анестезіологів України 13 – 15.09.2018 р. м. Київ (Доповідач).
3. Буковинський міжнародний медичний конгрес, ВІМСО, 2019, 2 – 5 квітня 2019 р., Чернівці (Доповідач).
4. Науково-практична конференція з міжнародною участю із актуальних питань анестезіології інтенсивної терапії та медицини болю «Компас анестезіології», 06 – 07 вересня 2019 р., м. Бердянськ. (Доповідач).
5. VII міжнародний конгрес неонатологів «Досягнення і виклики у виходжуванні недоношених дітей в Україні» 26 – 27 вересня 2019 р., м.Київ (Доповідач).

ДОДАТОК Г
Патент на корисну модель

УКРАЇНА



ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ
№ 132493

**СПОСІБ ВИБОРУ РЕСПРАТОРНОЇ ПІДТРИМКИ У
ДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ З ГІПОКСИЧНО
ШЕМІЧНОЮ ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ РІЗНОГО СТУПЕНЯ
ТЯЖКОСТІ**

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі **25.02.2019**.

Заступник Міністра економічного розвитку і торгівлі України



Ю.П. Бровченко



МІНІСТЕРСТВО ЕКОНОМІЧНОГО РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
ІДЕНТИФІКАЦІЙНИЙ КОД 3 7508596
* УКРАЇНА *

мостей

ДОДАТОК Д

Алгоритм вибору респіраторної підтримки у новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією

