



## Протективные технологии современных методов респираторной поддержки в неонатальной практике

В. Е. РЮМИН, С. В. КИНЖАЛОВА, Г. Н. ЧИСТЯКОВА, И. И. РЕМИЗОВА, П. А. КАДОЧНИКОВА

Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества, г. Екатеринбург, Россия

РЕЗЮМЕ

Представлен анализ литературы по применению современных протективных режимов инвазивной респираторной поддержки недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. Рассмотрены положительные и отрицательные стороны используемых методов инвазивной вентиляции легких, которые в настоящее время нашли широкое применение в качестве метода респираторной терапии в акушерских стационарах любого уровня, в том числе у категории детей с экстремально и очень низкой массой тела при рождении. Современная протективная ИВЛ предусматривает два основных направления снижения вентилятор-индуцированного повреждения легких: уменьшение дыхательного объема ( $V_t$ ) и принцип допустимой (пермиссивной) гиперкапнии. Применение методики пермиссивной гиперкапнии и режимов с целевым объемом позволяет снизить вероятность вентилятор-индуцированного повреждения легких у новорожденных детей. Несмотря на ограничение показаний к ИВЛ в современной неонатологии и широкому применению неинвазивной вентиляции, для пациентов, действительно нуждающихся в ИВЛ, применение режимов с целевым объемом дает лучшие шансы на уменьшение осложнений вентиляции.

**Ключевые слова:** респираторный дистресс-синдром новорожденных, биотравма, инвазивная респираторная поддержка

**Для цитирования:** Рюмин В. Е., Кинжалова С. В., Чистякова Г. Н., Ремизова И. И., Кадочникова П. А. Протективные технологии современных методов респираторной поддержки в неонатальной практике // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 69–80. DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-1-69-80.

## Protective technologies of modern methods of respiratory support in neonatal practice

V. E. RYUMIN, S. V. KINZHALOVA, G. N. CHISTYAKOVA, I. I. REMIZOVA, P. A. KADOCHNIKOVA

Ural Scientific Research Institute of Maternity and Infancy Protection, Yekaterinburg, Russia

ABSTRACT

The article presents an analysis of literature data on modern protective regimens for invasive respiratory support in premature newborns with respiratory distress syndrome. We have considered positive and negative aspects of the used methods of invasive ventilation of the lungs, which are currently widely used as a method of respiratory therapy in obstetric hospitals at any level, even in the category of children with extremely and very low birth weight. Modern protective mechanical ventilation provides for 2 main directions for reducing ventilator-induced lung damage: a decrease in tidal volume ( $V_t$ ) and the principle of tolerable (permissive) hypercapnia. The use of the technique of permissive hypercapnia and regimens with a target volume can reduce the likelihood of ventilator-induced lung injury in newborns. Despite the limited indications for mechanical ventilation in modern neonatology and the widespread use of non-invasive ventilation, for patients who really need mechanical ventilation, the use of volume-targeted regimens offers the best chance of reducing ventilation complications.

**Key words:** neonatal respiratory distress syndrome, biotrauma, invasive respiratory support

**For citation:** Ryumin V. E., Kinzhalova S. V., Chistyakova G. N., Remizova I. I., Kadochnikova P. A. Protective technologies of modern methods of respiratory support in neonatal practice. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 1, P. 69–80. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-1-69-80.

Для корреспонденции:

Рюмин Владислав Евгеньевич  
E-mail: vladish2018@mail.ru

Correspondence:

Vladislav E. Ryumin  
E-mail: vladish2018@mail.ru

Современная тенденция выхаживания глубоко недоношенных новорожденных требует внедрения и освоения новых перинатальных технологий, среди которых одно из главенствующих мест занимают респираторные технологии, включающие в себя методики протезирования функции внешнего дыхания посредством искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и неинвазивной респираторной поддержки (кислородотерапия, СРАР-терапия). Вышеуказанные методы респираторной терапии признаны высокоэффективными и очень востребованными при оказании реанимационной помощи новорожденным. Следует подчеркнуть, что в качестве стартового метода в современной неонатологии предпочитают использовать неинвазивную респираторную поддержку (НРП), которая, наряду с ИВЛ, требует правильного выполнения методик и четкого обоснования назначения данного вида лечения на всех этапах взаимодействия «врач – пациент» [5, 33].

Преимуществом между респираторной стратегией на этапе родильного зала и отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТн) способствует снижению частоты осложнений, связанных с данной составляющей комплексной интенсивной терапии. В последнее время появилось достаточно доказательств того, что, по возможности следует избегать ИВЛ у недоношенных детей, а если вентиляция необходима – свести к минимуму продолжительность ее использования [46]. Несмотря на это, многим детям изначально требуется применение инвазивной ИВЛ для достижения «оптимальных» значений оксигенации. Идеальные целевые значения насыщения кислородом окончательно не установлены, но, согласно данным исследования NeOProM (Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis), насыщение артериальной крови  $O_2$  в пределах от 90 до 94% считается достаточным для недоношенных новорожденных [7].

Невзирая на повсеместное внедрение стартовой НРП, часть новорожденных из числа глубоко недоношенных довольно часто нуждаются в проведении ИВЛ, что, как правило, связано с неэффективностью спонтанного дыхания. В результате возможно развитие нежелательных осложнений, связанных с инвазивностью данной методики. Однако при некоторых врожденных состояниях, сопровождающихся синдромом полиорганной недостаточности, длительная ИВЛ может стать необходимой для спасения жизни таких новорожденных [32, 36, 46].

В повседневной клинической практике врачи-специалисты регулярно сталкиваются с парадоксальной ситуацией: чем дольше ребенок требует респираторной поддержки, тем больше проблем возникает с восстановлением жизненно важных функций. При длительной ИВЛ у части пациентов формируется бронхолегочная дисплазия и другие осложнения неонатального периода (ретинопатия недоношенных, лейкомаляционные изменения головного мозга и т.д.). Легочные осложнения, возникающие при длительной ИВЛ в периоде новорожденности, носят сочетанный мультифакториальный характер. Они известны специалистам под терминами «вентилятор-ассоциированное повреждение легких» и «вентилятор-индуцированное повреждение легких» (VALI и VILI).

С целью сокращения частоты формирования VALI совершенствуются и развиваются протективные технологии респираторной терапии, включающие в себя щадящие режимы искусственной вентиляции легких, происходит повсеместное распространение ранних и преемственных методик НРП, неинвазивное введение препаратов сурфактанта новорожденным детям с респираторным дистресс-синдромом [9, 17, 21, 23, 25, 44].

**Вентилятор-индуцированное повреждение легких. Основные повреждающие факторы.** Внедрение протективных технологий респираторной поддержки с применением пациент-триггерных режимов ИВЛ в ОРИТн повысило степень безопасности при лечении дыхательных расстройств у детей, относящихся к группам высокого риска, уменьшило количество органных и системных осложнений, сократило суммарную продолжительность ИВЛ. Однако это до конца не устранило проблему возникновения ИВЛ-ассоциированных повреждений легких. Необходимо отметить, что существует принципиальное отличие спонтанного дыхания без респираторной поддержки от аппаратных дыхательных циклов при проведении ИВЛ, заключающееся в том, что самостоятельное дыхание происходит при атмосферном давлении. Давление, поток, дыхательный объем и минутная вентиляция легких формируются благодаря работе диафрагмы и дыхательных мышц грудной клетки по созданию отрицательного давления в плевральной полости, а сам дыхательный цикл и его ключевые параметры контролируются дыхательным центром. При аппаратном дыхании методом принудительного «вдува-

ния» газовой смеси через эндотрахеальную трубку пациент всегда дышит при давлении несколько выше атмосферного. Степень превышения естественного атмосферного давления зависит от выбранного режима ИВЛ. Все ключевые параметры аппаратной ИВЛ, устанавливаемые специалистом (частота дыхательных циклов, поток, давление на вдохе и выдохе, время вдоха, дыхательный объем), могут оказаться недостаточными, нормальными или избыточными для пациента в конкретной клинической ситуации, особенно при наличии у него самостоятельных попыток дыхания. Кроме протезирующего и возможного протективного компонента такого типа дыхания, нередко эти параметры могут нести повреждающий ятрогенный потенциал как на пораженные (скомпрометированные), так и на неизмененные легкие. Какой из этих параметров или их сочетание превалирует в развитии повреждения легких при длительной вентиляции при различной легочной и внелегочной патологии у разных групп целевых пациентов, широко дискутируется до сих пор [12, 21].

При проведении новорожденным традиционной вентиляции легких с контролем по давлению (PCV) наиболее критичным параметром, помимо концентрации кислорода, долгое время считалось высокое инспираторное давление ( $P_{in}$ ), точнее, высокая амплитуда положительного давления  $\Delta P$  [ $P_{in} - PEEP$  ( $PEEP$  или ПДКВ – положительное давление в конце выдоха)], которой приписывалось развитие одного из важных компонентов вентилятор-индуцированного повреждения легких (VILI) – баротравмы. Так, формирующийся в результате баротравмы синдром утечки воздуха чаще связывали именно с избыточным инспираторным давлением, точнее, с высокой разницей между альвеолярным и плевральным давлениями (транспульмонарным градиентом) [12, 21].

Избыточному дыхательному объему ( $V_t$ ), вызывающему возможное развитие другого компонента VILI – волюмотравмы, отводилось вторичное значение в повреждении легких, до тех пор, пока не был уточнен безопасный диапазон для различных групп целевых вентилируемых пациентов. После ряда экспериментальных и клинических исследований было показано, что не изолированное воздействие того или иного изучаемого параметра вентиляции, а сочетание различных респираторных комбинаций, и в первую очередь «давление-объем», приводит к ИВЛ-ассоциированному повреждению легких.

Доказано, что комбинация неблагоприятных эффектов механической вентиляции вызывает все изученные ятрогенные повреждения легких (баротравма, волюмотравма, ателектатическая травма, биотравма), сопровождающиеся перераздутием легочной ткани, ателектазами, отеком легких, синдромом утечки воздуха, провоспалительными реакциями и др. Из изученных комбинаций, таких как «высокое давление – большой объем», «низкое давление – большой объем», «высокое давление –

низкий объем», первые две комбинации обладают наибольшим повреждающим потенциалом и, по многочисленным данным, приводят к развитию VILI и VALI [9, 18, 30, 47].

Напротив, при комбинации «высокое давление – низкий объем» большинством исследователей не было выявлено патологических реакций со стороны легких. Это позволило сделать предварительный вывод, что не высокое давление в дыхательных путях, а высокий  $V_t$  несет ответственность за возникновение VILI. В последующих исследованиях анализ комбинации «низкое давление – низкий объем» показал гетерогенность влияния на легкие у разных групп пациентов. Такая комбинация в ряде случаев тоже вызывала VILI. Однако степень поражения легких зависела от того, какие легкие (пораженные или интактные) вентилировались, а также от РЕЕР. В дальнейшем было показано, что при выраженных нарушениях вентиляции низкая  $\Delta P$  [низкая амплитуда между инспираторным давлением ( $P_{in}$ ) и давлением на выдохе (РЕЕР)] при  $V_t=4-6$  мл/кг имеет удовлетворительный клинический эффект с наименьшим повреждающим эффектом при респираторном дистресс-синдроме новорожденных у недоношенных детей. Таким образом, именно  $V_t$  на сегодняшний день является ключевым параметром, определяющим безопасность вентиляции [12, 29, 50]. В последующих исследованиях было показано, что традиционная вентиляция как с очень низкими, так и с очень высокими объемами всегда приводит к повреждению легких. В первом случае – к ателектатической травме с возможным развитием каскада патологических органных и системных реакций, во втором случае – к баротравме с запуском возможных мультиорганных поражений [19, 44].

У новорожденных, в первую очередь у недоношенных, такие патологические изменения могут усугублять первичное поражение легких и, в конечном итоге, приводить к хроническим заболеваниям легких, в частности к бронхолегочной дисплазии. Это характерно в первую очередь для пациентов с первичным дефицитом сурфактанта – недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела (ОНМТ и ЭНМТ).

**Концепция «биологической травмы».** Концепция биотравмы – это совокупность биохимических процессов высвобождения про- и противовоспалительных медиаторов вследствие механической вентиляции. Цитокины являются низкомолекулярными белками – трансмиттерами сигнала между клетками, участвующими в воспалительном ответе, и продуцируются клетками бронхиального и альвеолярного эпителия. Баланс между провоспалительными цитокинами (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8) и противовоспалительными (IL-4, IL-10, TGF $\beta$ ) является существенным для формирования иммунного ответа. В экспериментальных работах выявлены значительные различия концентрации воспалительных цитокинов в бронхоальвеолярном лаваже при проведении ИВЛ в различных режимах, что

обуславливает теоретическую базу изучения вентилятор-индуцированного повреждения легких. Выброс медиаторов в кровоток рассматривается как системная воспалительная реакция организма в ответ на механическое повреждение легких [23, 25]. В результате клинических исследований установлено, что цитокины, эндотоксины, бактериальные возбудители, проникая в системную циркуляцию при проведении ИВЛ, запускают вентилятор-ассоциированное системное воспаление и могут приводить к прогрессированию полиорганной недостаточности у пациентов с острым повреждением легких [44].

Основным фактором успеха профилактики и лечения VILI у новорожденных с РДС, безусловно, является адекватная респираторная поддержка. Именно некорректная вентиляция больных с поврежденными легкими является основной причиной развития дальнейших повреждений, полиорганной недостаточности, летальности и развития инвалидирующих хронических заболеваний легких, к которым следует отнести бронхолегочную дисплазию. В зарубежной литературе рядом авторов освещена роль матриксных металлопротеиназ (ММП-9, GS-CSF) и IL-8, IL-16, IL-18 в формировании иммунного ответа у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом и бронхолегочной дисплазией классической и новой форм. Установлено, что степень тяжести исходного состояния коррелирует с уровнем про- и противовоспалительных цитокинов, кроме того, уровни матричных металлопротеиназ находятся в прямой зависимости от степени поражения легочной ткани [6, 37].

Все вышеперечисленное закономерно приводит к увеличению реанимационного и общегоспитального койко-дня и долгосрочным респираторным, церебральным и системным потерям и ограничениям [44]. Совместно с ключевыми параметрами вентиляции, вызывающими VILI, рассматривается также токсическое действие повышенных концентраций кислорода у новорожденных с неустойчивым оксидативным статусом [1].

Часть осложнений, возникающих при проведении механической вентиляции легких, вызваны объективными причинами, часть связаны с субъективными факторами. К объективным причинам можно отнести: ИВЛ респираторами с ограниченными функциональными возможностями, отсутствие оборудования для полноформатного респираторного мониторинга (графического и мониторинга легочной механики), недостаточную ресурсную базу конкретного отделения, дефицит медицинского персонала и недостаточно высокий уровень его обученности. К субъективным – использование в практике устаревших принципов респираторной поддержки, некорректный выбор вентиляционной стратегии без учета реальных потребностей пациента, недооценка/переоценка врачом-специалистом легочных и внелегочных дисфункций, связанных с процессом ИВЛ.

Важными элементами являются отсутствие общепринятых в отделении алгоритмов респиратор-

ной поддержки пациентов с различной врожденной и перинатальной патологией, недооценка данных респираторного мониторинга, недостаточное увлажнение дыхательной смеси, избыточная кислородотерапия, низкое качество медицинского ухода. На фоне изменения подходов к респираторной поддержке, реализации новых технических возможностей и оптимизации алгоритмов в неонатологию внедряются новые оригинальные режимы и респираторные программы, повышающие безопасность и эффективность традиционной вентиляции легких и направленные на увеличение выживаемости новорожденных и снижение инвалидизации недоношенных детей [44].

**Развитие ИВЛ и респираторной поддержки у новорожденных.** Все аппараты ИВЛ возможно поделить по способности формирования основного контролируемого параметра аппаратных вдохов на две группы: генераторы объема (VCV/ VLV – Volume Controlled Ventilation/ Volume Limited Ventilation – вентиляция с контролем по объему/ вентиляция с лимитируемым объемом) и генераторы давления (PCV/ PLV – Pressure Controlled Ventilation/ Pressure Limited Ventilation – вентиляция с контролем по давлению / вентиляция с лимитируемым давлением). Некоторые производители выделяют респираторы, работающие как генераторы потока (FCV – Flow Controlled Ventilation – вентиляция с контролем по потоку) в отдельную группу, хотя, по существу, ее можно считать вентиляцией как с контролем по давлению, так и с контролем по объему. С начала клинического использования автоматических аппаратов ИВЛ и до настоящего времени VCV по-прежнему считается традиционной вентиляцией взрослых и детей в анестезиологической и реанимационной практике. У новорожденных и младенцев исторически PCV считалась традиционным типом вентиляции, используемой в основном при лечении тяжелых форм неонатального респираторного дистресс-синдрома, а VCV остается альтернативным типом вентиляции в редких клинических ситуациях. Опыт применения объемной вентиляции новорожденных в 1960–1970-е годы с использованием «уменьшенных копий» респираторов для взрослых показал, что многих новорожденных с острой дыхательной недостаточностью можно спасти [3].

Однако в процессе эксплуатации были выявлены серьезные проблемы с рутинным использованием данного типа вентиляции у новорожденных детей и младенцев. Отслеживание малых дыхательных объемов и низких скоростей потока в те годы еще не было точным, поэтому при утечке газа между эндотрахеальной трубкой и трахеей было невозможно отследить истинный дыхательный объем ( $V_t$ ). У части пациентов отмечалась неравномерность пневматизации в первую очередь в гетерогенно «поврежденных» легких. Время вдоха невозможно было установить вручную, так как оно зависело от установленной скорости потока и установленного отношения вдоха к выдоху – частота аппаратных

дыхательных циклов была вторичной и зависела от указанных установок (анестезиологический принцип регулировки частоты аппаратных дыханий). Выраженные колебания давления на вдохе ( $P_{in}$ ) от неоправданно низких до недопустимо высоких цифр с быстро изменяющимися биомеханическими свойствами легких новорожденных в различных патологических состояниях неизбежно приводили к объемной и баротравме легких. Установление «нормального» в те годы и технически доступного  $V_t=12$  мл/кг с однородно пораженными легкими и сохраненными спонтанными попытками дыхания могло привести к непреднамеренно высокому значению  $P_{in}$  и, соответственно, высокому и нестабильному среднему значению давления в дыхательных путях (MAP). Повышение уровня постоянного положительного давления на выдохе (PEEP), когда этот параметр был введен в практику на постоянной основе, всегда приводило к повышению  $P_{in}$  с теми же последствиями [11].

В 70-е годы прошлого столетия был предложен принцип постоянного потока (Continuous Flow) в дыхательном контуре как на вдохе, так и на выдохе, что позволило перейти на более безопасный и эффективный для новорожденных с респираторным дистресс-синдромом тип вентиляции – PCV [28]. В данном типе вентиляции был использован принцип установленного лимита  $P_{in}$  в формировании аппаратного цикла дыхания на основе постоянного потока при выдохе, что достигалось мануальной регуляцией постоянного потока, который изменял нарастание давления в дыхательных путях не выше предела установленного  $P_{in}$ . В сочетании с циклированием вдоха по времени (Time Cycling) такой тип вентиляции (TCPL-вентиляция) позволил более равномерно распределять газовую смесь как в гомогенно, так и в гетерогенно пораженных легких у новорожденных с тяжелыми дыхательными расстройствами [20, 40, 41]. При использовании такого типа ИВЛ колебания инспираторного давления (вне заданного лимита) невозможны из-за особенностей работы клапана выдоха, так как открытие клапана выдоха происходит по окончании установленного времени вдоха, а также после достижения лимита давления. Внедрение в клиническую практику TCPL-вентиляции существенно улучшило показатели выживаемости и заболеваемости новорожденных с ОНМТ [20, 52].

В досурфактантный период стабильное  $P_{in}$  и стабильное постоянное время вдоха ( $T_i$ ) расценивались как максимально благоприятные параметры для эффективного расправления спавшихся альвеол и передачи давления на мембрану легочных капилляров, улучшающих газообмен. Выраженные изменения дыхательного объема не отслеживались, технические возможности его качественного мониторинга отсутствовали, а «монотонность» вентиляции расценивалась как преимущество. При этом клинические эффекты во многом зависели от правильности и обоснованности установки

необходимого предела потока, а рекомендации по его регулировке нередко носили упрощенный характер. При низком потоке может возрастать риск развития неравномерной пневматизации легких, при слишком высоком – риск формирования турбулентности газа и развитие феномена autoPEEP. Тем не менее, TSP-вентиляция, называемая иногда «неонатальная вентиляция», до сих пор популярна у многих производителей и врачей-специалистов. Несмотря на очевидные преимущества такого типа вентиляции перед VCV, у новорожденных с острой дыхательной недостаточностью на начальном этапе развития неонатальной респираторной техники не удалось избежать всех вентиляционных осложнений и снижения вентиляционной активности (продолжительности вентиляции). Долгое время считалось, что одной из причин развития у недоношенных бронхолегочной дисплазии является сама вентиляция легких, и, в частности, «монотонно высокий» уровень  $P_{in}$  с фиксированным временем вдоха при неизменной (фиксированной) частоте дыхательных циклов и выраженных колебаниях  $V_t$  [17]. Во многом это зависело не столько от типа вентиляции (VCV или PCV), сколько от выбора режимов и «респираторного драйва пациента». Доступные в те годы режимы вентиляции – принудительная вентиляция (CMV) и перемежающаяся принудительная вентиляция (IMV, IPPV) могли быть эффективны в плане коррекции гиповентиляции и гипоксемии при гомогенно пораженных легких только в идеальных условиях. Это отсутствие спонтанных попыток пациента или отсутствие «конфликтов» при спонтанных дыхательных попытках с аппаратными дыхательными циклами, при адекватно установленных параметрах. Однако при гетерогенном поражении легких или при способности пациента самостоятельно генерировать и сохранять определенную частоту дыхания, «конфликты» пациента с респиратором и заданными врачом параметрами вентиляции, «не устраивающими» ребенка, приводили к десинхронизации с аппаратом ИВЛ, нередко сопровождающейся «борьбой» пациента с респиратором и «респираторным изнурением» пациента. При этом не учитывались колебания дыхательного объема, зависящие от динамически изменяющихся биомеханических свойств легких, например, при улучшении вентиляционно-перфузионного соотношения. Все это приводило к усугублению легочного «повреждения» и серьезным пролонгированным легочным и системным осложнениям в том случае, если сам пациент не адаптируется к проводимой ему ИВЛ. Единственной мерой решения данной проблемы в те годы являлась медикаментозная синхронизация (седация и/или миоплегия), что, по данным многочисленных исследований, увеличивало зависимость пациента от респираторной поддержки, а также способствовало увеличению длительности пребывания детей с респираторным дистресс-синдромом новорожденных в ОРИТн и их летальности [52].

Усовершенствование неонатальной респираторной техники в 1980–1990-е годы позволило успешно применить новый принцип вентиляции – синхронизацию аппаратных дыхательных циклов с дыхательными попытками пациента – триггерные системы различных систем. Данные системы позволили улавливать спонтанные попытки пациента и синхронизировать все или часть из них с аппаратными дыхательными циклами с заранее установленными параметрами. Режимы, использующие такие принципы вентиляции, были объединены общим термином – «пациент-триггерная вентиляция» (PTV). С внедрением в неонатальную вентиляцию периферических датчиков потока, наиболее чутко улавливающих спонтанную дыхательную активность даже у глубоко недоношенных новорожденных, появилась возможность не только повышения комфортности вентиляции за счет уменьшения работы дыхания пациента, но и более точной калькуляции расширенных показателей легочной механики даже при низкочастотной вентиляции с очень маленькими дыхательными объемами. После внедрения в эти же годы нового типа регуляции потоков – отдельные регулируемые инспираторный и экспираторный потоки, а также введения в программы ИВЛ ряда производителей триггерных систем, появилась возможность синхронизации аппаратного дыхания в любой фазе с учетом потребностей пациента. Появление микропроцессорных аппаратов ИВЛ привело к возможности создания профиля потока, близкого к профилю здорового человека, программой нелимитируемого («вариабельного») потока.

При использовании нисходящего потока происходит быстрое увеличение давления в дыхательных путях и удержание его (инспираторное давление выглядит как давление плато) – это и есть вентиляция с управляемым давлением (pressure-controlled ventilation или pressure support ventilation) [3, 4, 11, 35]. Таким образом, появилась возможность отказа от классической лимитируемой PLV и, соответственно, регулируемого потока в пользу более безопасной контролируемой PCV, существенно упрощающей установку и регулировку отдельных параметров вентиляции.

Благодаря быстрым изменениям скорости потока в автоматическом режиме в различных клинических ситуациях (в зависимости от потребности пациента) при таком типе инспираторного потока требуемое давление вдоха может быть достигнуто без установленного предела, с использованием других принципов циклирования с максимальной «герметизацией» при возможных утечках помимо интубационной трубки. Отдельная регуляция экспираторного потока позволяет, в том числе, более тонко настраивать чувствительность и время отклика триггерных систем при использовании датчиков потока. Особенно актуален этот вариант регуляции инспираторного и экспираторного потоков при гомогенно пораженных легких с высоким (патологическим) сопротивлением [51].

В объемной вентиляции появилась аналогичная программа регуляции потока – «поток по потребности» (Demand Flow), которая позволила ряду производителей вновь внедрить ее в стандартные программы неонатальной вентиляции, а в дальнейшем существенно усовершенствовать. Этот же период времени ознаменовался широким внедрением в клиническую практику неонатального графического и цифрового респираторного мониторинга, позволяющего отслеживать и визуализировать многие константы и переменные легочной механики в реальном масштабе времени [13].

Эти опции позволили провести ряд фундаментальных исследований, радикально изменивших многие принципы и алгоритмы традиционной вентиляции легких [11, 22, 24, 29]. С течением времени новые направления в инвазивной респираторной поддержке были объединены под общим термином «протективная вентиляция» как совокупность мер, направленных на профилактику легочных и системных повреждений при проведении вышеуказанной методики. В концепцию «протективной вентиляции» вошли концепции: «открытых легких», «гетерогенных легких», «малых дыхательных объемов» и тактика применения перmissive гиперкапнии [18].

Перmissive (допустимая) гиперкапния (ПГ) – это стратегия ИВЛ, при которой допускается высокий уровень парциального напряжения углекислого газа ( $\text{CO}_2$ ) в крови для предотвращения повреждения легких, вызванного высокими дыхательными объемами. Несмотря на ограниченность знаний о физиологических эффектах перmissive гиперкапнии, имеются клинические данные, демонстрирующие его преимущества в нескольких клинических сценариях. Так, к примеру, у новорожденных детей данный метод получил широкое распространение, особенно в группе экстремально недоношенных новорожденных, сформировавших бронхолегочную дисплазию к концу неонатального периода. Особенности данной тактики респираторной терапии освещены в зарубежной литературе и применяются в ОРИТн. Допустимый уровень  $\text{PaCO}_2$  артериализированной крови, по многим исследованиям, составляет 60–93 мм рт. ст. при  $\text{pH} > 7,2$ , что позволяет избежать высоких дыхательных объемов и чрезмерного растяжения легких при проведении ИВЛ. В крупном многоцентровом исследовании «permissive гиперкапния и дексаметазон у новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении» только 1% детей с permissive гиперкапнией нуждался в проведении ИВЛ на 36-й неделе гестационного возраста в сравнении с 16% детей в группе нормокапнии ( $p < 0,01$ ). Использование малых дыхательных объемов и ПГ кажется безопасным и снижает повреждение легких у недоношенных детей [43].

**Современный этап развития респираторных технологий.** В контексте современных респираторных стратегий работу каждого респиратора по

обеспечению адекватного газообмена и, соответственно, все существующие режимы традиционной конвективной вентиляции рационально разделить на несколько групп по принципу взаимодействия системы «респиратор-пациент» [3].

*Первый принцип работы вентилятора* – принудительная вентиляция, вентилятор действует самостоятельно от пациента, полностью замещая функции легких при отсутствии спонтанной дыхательной активности. Принудительная вентиляция – идеальный вариант вентиляции легких в анестезиологической практике. Респиратор подает дыхательные циклы исключительно с показателями, установленными специалистом с лимитируемым (неизменным) потоком вне зависимости от того, есть у пациента самостоятельная дыхательная активность или нет. Это режим CMV с постоянным количеством аппаратных вдохов с циклированием по времени, установленным специалистом, для поддержания приемлемой или оптимальной минутной вентиляции. Второй режим – IMV, используемый при появлении спонтанных дыхательных попыток пациента, в котором реализуется уменьшенное количество аппаратных вдохов, с циклированием по времени, между которыми пациент может дышать самостоятельно, в режиме CPAP (Continuous Positive Airway Pressure – положительное постоянное давление в дыхательных путях). Протезирующие функции такой вентиляции несомненны, но протективные функции при появлении спонтанных попыток пациента малоэффективны или крайне сомнительны. Для этого режима характерны выраженные колебания  $V_t$ , выраженные нарушения оксигенации крови, воздушные ловушки, синдром утечки воздуха, высокий риск развития внутричерепных кровоизлияний и др. [31, 33].

Второй принцип – вентилятор берет часть «работы» пациента на себя и замещает все или часть его дыхательных функций, синхронизируя самостоятельные дыхательные попытки с аппаратными дыхательными циклами и уменьшая часть работы пациента по инициации самостоятельного дыхания. Этот принцип обеспечивают традиционные пациент-триггерные режимы – синхронизированно-принудительной вентиляции A/C (Assist Control) и SIMV (Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation).

В режиме A/C (aCMV) при отсутствии спонтанных попыток пациента респиратор работает в принудительной части режима (Control Mode) как режим CMV, с частотой и параметрами, установленными специалистом. При появлении спонтанных попыток пациента, уловленных триггерной системой, активируется вторая часть режима (Assist Mode). Каждая попытка пациента будет поддержана аппаратными циклами ровно с теми же параметрами, что и в принудительной части этого режима. Принципы работы – управление по давлению (или объему), ограничение (лимит) по давлению (или объему), циклирование по времени – первичная

переменная (или потоку и/или давлению) зависит от конкретного аппарата ИВЛ и его программного обеспечения. Протезирующие функции такой вентиляции несомненны. Протективные – достаточно высокие, но зависят от ряда факторов: частоты аппаратных дыхательных циклов, темпа и частоты самостоятельных дыхательных попыток, чувствительности и отклика триггерной системы, выбранных специалистом параметров, в первую очередь  $T_i$  (время вдоха) и  $P_{in}$ , – риск гипер- или гиповентиляции, гипер- или гиповентиляции с возможными легочными и органными повреждениями. Второй режим – синхронизированно-прерывистая принудительная вентиляция – SIMV. По существу, это тот же А/С, только с уменьшенным числом аппаратных (резервных) вдохов (в идеале меньше, чем число спонтанных попыток вдоха пациента), с установкой так называемого резервного (базового) количества аппаратных вдохов и несколько иным принципом синхронизации. В этом режиме не все попытки вдоха пациента поддерживаются респиратором с теми же параметрами, которые установил врач-специалист. Часть времени пациент может дышать самостоятельно (как в режиме СРАР) без инициации аппаратных дыхательных циклов (без дополнительной активной поддержки респиратора), а часть дыхательных попыток будет синхронизироваться, избегая «конфликтов» благодаря программе «триггерных окон», и почти всегда будет соответствовать базовому количеству, установленному специалистом. При этом принудительные вдохи могут быть иницированы как пациентом (Assisted-вдохи), так и аппаратом (Controlled-вдохи) в случае, когда попытка вдоха пациентом не обнаружена за заданный период дыхания. В режиме стандартной синхронизированной вентиляции (SIMV) в отличие от А/С возможно кратковременное снижение частоты вентиляции ниже установленного значения аппаратных вдохов. Например, если пациент инициирует принудительный вдох в момент начала цикла дыхания, а следующий вдох не инициирует по истечении времени «триггерного окна», то мониторируемое значение частоты вентиляции может быть меньше установленного значения. Таким образом, в режиме SIMV реальная частота принудительных вдохов может быть меньше либо равна установленной частоте. Принципы работы управления те же, что и в режиме А/С. Протезирующие функции такой вентиляции эффективны, если имеется достаточный темп самостоятельного дыхания, а количество аппаратных вдохов удовлетворяет потребности пациента в минутной вентиляции легких, поэтому данный вид вентиляции считается более адаптивным в сравнении с А/С при подготовке ребенка к самостоятельному дыханию. В ряде исследований, освещающих сравнение пациент-триггерных режимов А/С и SIMV с принудительными режимами CMV (IMV), показывают, что режим А/С и SIMV в сравнении с IMV ассоциируется с сокращением зависимости пациента от аппарата ИВЛ [16, 35, 49].

*Третий принцип работы* – пациент распределяет самостоятельно «работу» дыхания с респиратором. При этом автономность пациента определяется тем, что часть параметров вентиляции он может не только самостоятельно инициировать, но и регулировать их без вмешательства врача-специалиста с поддержкой респиратора (relatively stable support). В него входит группа синхронизированных режимов респираторной поддержки – Respiratory Support. Классический пример – это поддержка давления – PSV – Pressure Support Ventilation. Данный режим реализован на основе PCV-вентиляции и относится к группе пациент-триггерных режимов. Он отличается от традиционных синхронизированных режимов в первую очередь поток-циклическим принципом управления дыханием, а также тем, что время вдоха на графиках разное, и поток кончается, не достигая изолинии, раньше окончания потока вдоха. Доказано, что поток-циклический принцип вентиляции в сравнении с циклированием по времени имеет определенные преимущества в плане безопасности вентиляции и сокращении общего количества дней на ИВЛ по сравнению с традиционной пациент-триггерной вентиляцией [27, 42].

Пациент в режиме PSV способен самостоятельно регулировать частоту и темп дыхания, а также скорость необходимого потока и, самое важное, определять время вдоха. Более того, пациент может прекратить вдох самостоятельно в любой момент, прекратив поток вдоха, и не зависеть от предустановленного времени вдоха, что зависит от его респираторной активности. Таким образом, дыхательный объем и, соответственно, минутная вентиляция легких являются результатом совместного усилия респиратора и пациента в различной пропорции, что в конечном итоге способствует формированию респираторной автономности пациента (уменьшению его зависимости от респиратора). Данный режим можно считать комбинацией режима СРАР с аппаратной поддержкой самостоятельного дыхания в пропорциях, определяемых уровнем спонтанной дыхательной активности и уровнем поддержки давления от респиратора. Протезирующие функции данного режима ограничены, протективные – очень хорошие, если темп, частота самостоятельного дыхания и уровень поддержки давления адекватны для поддержания оптимальной минутной вентиляции легких. Очевидно, что перевод новорожденного на данный режим может быть хорошим маркером готовности новорожденного к переходу на полностью самостоятельное дыхание без респираторной поддержки. Поскольку данный режим работает по принципу «прямой пропорциональности» – чем сильнее дыхательная попытка, тем больше скорость потока и скорость нарастания давления, и наоборот, – имеются определенные ограничения его использования, например, при недостаточном уровне поддержки давления, церебральном угнетении, апноэ или слабости дыхательной мускулатуры. Показано, что, получая значительную свободу

и самостоятельность при изолированной PSV-вентиляции, пациент все же не может обойтись без относительной разгрузки выполняемой самостоятельно работы дыхания, особенно на начальной стадии вентиляции [9, 44].

При респираторном изнурении и очень высокой работе дыхания данный режим в изолированном варианте (CPAP/PSV) может приводить к гиперкапнии, гипоинфляции и респираторному угнетению, если не будут приняты определенные меры, например, активация апной вентиляции или перевод на другой, более «жесткий», контролируемый режим вентиляции. Следует помнить, что для повышения эффективности и безопасности PSV-режима необходимо правильно отрегулировать чувствительность инспираторной триггерной системы и экспираторного триггера и обязательно проводить постоянный мониторинг легочной механики и реальных показателей вентиляции. Это необходимо для подбора комфортного  $V_t$  и адекватной минутной вентиляции легких, особенно в стартовой фазе использования этого режима респираторной поддержки [9].

Отметим, что у каждого производителя имеются собственные программные версии режима PSV с различными регулируемыми и контролирующими опциями, нивелирующие часть ограничений и способствующие повышению эффективности данного режима респираторной поддержки. Учитывая особенности данного режима, описанные выше, рядом производителей был предложен блестящий компромиссный вариант – совмещение (комбинация) данного режима с режимом SIMV. Комбинация SIMV+PSV может использоваться вне зависимости от выбора типа вентиляции – VCV или PCV.

Именно SIMV-сегмент такой комбинированной вентиляции может предоставить пациенту относительную разгрузку при высоких энергетических затратах при формировании самостоятельных PSV-циклов. В такой комбинации профилактикой возможного респираторного угнетения и/или тахипноэ может служить базовое количество предустановленных SIMV-циклов с более жесткой конфигурацией параметров, чем PSV-циклы. Такая комбинация синхронизированных режимов оказалась максимально эффективной: сочетание протезирующих и протективных свойств с формированием так называемой зоны респираторного комфорта в планировании подготовки ребенка к переводу на самостоятельное дыхание.

Исследования, посвященные комбинированному режиму SIMV/PSV в когорте новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ, выглядят оптимистично, поскольку предполагают включение PS как дополнение к SIMV в течение первых 28 дней, что, в свою очередь, может играть существенную роль в снижении продолжительности механической вентиляции у детей с ЭНМТ и ОНМТ, и это может привести к снижению зависимости от кислорода [8, 26, 34, 39].

*Четвертый принцип* – принцип респираторной терапии гибридными режимами ИВЛ / принцип

«защиты легких». Он ограничивает повреждающее действие физических факторов искусственной вентиляции на организм пациента, комбинируя в себе вышеперечисленные режимы ИВЛ, основываясь на современном тренде – стратегии оптимизации «целевого дыхательного объема». Так, в неонатальной вентиляции были предложены и в дальнейшем реализованы два основных направления протективной вентиляции.

*Первое направление* – вентиляция со сверхвысокими частотами дыхания и очень низким дыхательным объемом (0,5–2,0 мл/кг), то есть High-Frequency Oscillatory Ventilation / Высокочастотная осцилляционная искусственная вентиляция легких (HFOV/ВЧИВЛ), позволившая использовать рекрутирование альвеол и реализовать концепцию «открытого легкого» при тяжелых интерстициальных поражениях легких [28, 29].

*Второе направление* – протективная вентиляция в традиционных комбинированных принудительных и синхронизированных режимах вентиляции и респираторной поддержки. Использование данного направления продолжает совершенствоваться и реализуется посредством сложного аппаратного управления всем респираторным циклом пациента. Основным отличием от классической пациент-триггерной вентиляции при таком подходе является ограничение целевого дыхательного объема ( $V_t=4-6$  мл/кг массы тела в зависимости от гестационного возраста новорожденного) одного аппаратного вдоха с подбором индивидуальных давлений вдоха/выдоха и инспираторного времени. Учитывая использование в разных клинических ситуациях различных параметров ИВЛ с индивидуальным подбором под пациента, данная методика требует высокоточного непрерывного графического и цифрового мониторинга, включающего в себя, в том числе, мониторинг капнографии (экскреторной либо транскутанной) и оксигенации [9, 10, 14, 33, 38, 44, 45].

Как правило, проводимый тип вентиляции соответствует комбинации режима A/C с ограничением  $V_t$  и выступает как альтернатива традиционному VCV, широко используемому в практике взрослых и педиатрических ОРИТ. Однако VCV может гарантировать постоянный контроль и доставку требуемого дыхательного объема лишь в идеальных условиях при полной синхронизации пациента с аппаратом ИВЛ, что в современных реалиях у новорожденных неприменимо. Многочисленные исследования указывают на то, что рутинная синхронизация с аппаратом ИВЛ новорожденным не рекомендована, так как увеличивает негативные отдаленные неврологические исходы.

ИВЛ посредством режима VCV ассоциирована с рисками развития баротравмы и волюмотравмы при появлении спонтанных дыхательных попыток, вследствие изменения комплаенса и резистентности легочной ткани. Также стоит отметить, что в неонатальной практике для проведения ИВЛ используются безманжетные интубационные труб-

ки, что увеличивает риск формирования утечки газовой смеси вдоль нее и, соответственно, уменьшает эффективность объемной вентиляции легких [14, 15].

Учитывая вышеописанные риски, объемная вентиляция в классическом варианте нечасто используется в неонатологии, считаясь альтернативным вариантом несмотря на совершенствование качества респираторного мониторинга с включением раздельного измерения дыхательного объема вдоха и выдоха ( $V_{ti}$  и  $V_{te}$ ), включением микропроцессорного контроля потока и дополнительных пневматических компенсационных систем в современных респираторах последних поколений. Именно поэтому было предложено данное направление протективной вентиляции – концепция «целевого дыхательного объема», использующая комбинированные принудительные и синхронизированные режимы вентиляции, которые являются одними из самых востребованных и используемых в настоящее время [37, 46]. Многие исследователи и специалисты используют различные аббревиатуры, объединяющие все хорошее, что может дать это направление вентиляции, но не всегда отражающие сущность указанного алгоритма. Наиболее часто употребляются аббревиатуры VT (volume targeted), VL (volume limit), VC (volume control), VP (volume preset), TV (tidal volume), VG (volume guaranty). Их применение варьирует в зависимости от компьютерных версий респираторов разных производителей и поколений, толкований и собственных представлений авторов о морфологии данных респираторных программ. Еще большая путаница наблюдается в названиях «фирменных» аббревиатур новых режимов и респираторных программ, использующих алгоритм «целевого дыхательного объема». Нередко мы имеем дело со смешиванием ключевых дефиниций, объединяя типы контроля вентиляции и режимы вентиляции или дублируя «фирменные» версии, что в терми-

нологическом плане нельзя считать приемлемым [39, 40]. На самом деле все гибридные режимы с двойным контролем либо по-прежнему работают в классическом TSP1 - типе вентиляции (вариант PCV), либо используют флоу-циклический (Flow cycling) тип вентиляции, как в режиме респираторной поддержки PSV. Итак, новые режимы и респираторные программы «целевого дыхательного объема», объединяющие несколько семейств режимов и вентиляционных программ, таких как VAPS, PRVC и VG, объединены основной целью – достижение оптимального заданного дыхательного объема с целью снижения риска баро- и волюмотравмы легких новорожденного, что активно применяется в современной неонатальной практике [2].

### Заключение

Несмотря на все разнообразие режимов, типов, аппаратов ИВЛ, выбор оптимального метода и режима ИВЛ является одной из центральных клинических задач, решение которой имеет большое значение в интенсивной терапии новорожденных. Основной задачей ИВЛ является поддержание оптимального (приемлемого) газообмена и недопущение или снижение вентилятор-ассоциированного повреждения легких. Выбор метода респираторной поддержки требует дифференцированного подхода с учетом анатомо-физиологических особенностей организма новорожденного, морфо-функциональных отличий легких при различных патологических состояниях, которые приводят к дыхательной недостаточности. Метод инвазивной ИВЛ продолжает повсеместно использоваться в стационарах любого уровня даже в категории крайне незрелых детей, что является неотъемлемой частью лечебно-диагностического процесса, совершенствование которого за последние десятилетия существенно продвинулось и продолжает развиваться.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Аверин А. П., Романенко К. В. Внедрение нового алгоритма управления оксигенацией при интенсивной респираторной терапии новорожденных «Автоматическая регуляция кислорода по показателям пульсоксиметрии» в неонатологическую практику // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2014. – Т. 3, № 5. – С. 99–104.
2. Аверин А. П., Романенко К. В., Романенко В. А. Эволюция подходов к протективной вентиляции легких в неонатологии (обзор литературы). Часть 2 // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2016. – Т. 3, № 13. – С. 85–98.
3. Афуков И. И., Степаненко С. М., Михельсон В. А. Искусственная вентиляция легких методом управляемого давления и гарантированного объема у новорожденных // Общая реаниматология. – 2005. – Т. 1, № 6. – С. 33–37. Doi:10.15360/1813-9779-2005-6-33-37.
4. Гриппи М. А. Патофизиология легких. 2-е изд., испр. М.: Бином, 2014. – 304 с.
5. Рюмин В. Е., Кинжалова С. В., Чистякова Г. Н. и др. Использование неинвазивной респираторной поддержки в лечении респираторного дистресс-синдрома новорожденных // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 5. – С. 71–79. Doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-71-79.

### REFERENCES

1. Averin A. P., Romanenko K. V. Introduction of a new algorithm for managing oxygenation in intensive respiratory therapy of newborns “Automatic regulation of oxygen by pulse oximetry” in neonatal practice. *Neonatology: news, opinions, training*, 2014, vol. 3, no. 5, pp. 99-104. (In Russ.)
2. Averin A. P., Romanenko K. V., Romanenko V. A. Evolution of approaches to protective ventilation in neonatology (literature review). Part 2. *Neonatology: News. Opinions. Training*, 2016, vol. 3, no. 13, pp. 85-98. (In Russ.)
3. Afukov I. I., Stepanenko S. M., Mikhelson V. A. Artificial lung ventilation by controlled pressure and guaranteed volume in newborns. *General resuscitation*, 2005, vol. 1, no. 6, pp. 33-37. Doi:10.15360/1813-9779-2005-6-33-37. (In Russ.)
4. Grippie M. A. Pathophysiology of the lungs. 2nd edition. Moscow, Binom, 2014, pp. 304. (In Russ.)
5. Ryumin V. E., Kinzhlova S. V., Chistyakova G.N. et al. The use of non-invasive respiratory support in the treatment of respiratory distress syndrome of newborns. *Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, vol. 17, no. 5, pp. 71-79. (In Russ.)

6. Aggarwal A., Baker C. S., Evans T. W. et al. G-CSF and IL-8 but not GM-CSF correlate with severity of pulmonary neutrophilia in acute respiratory distress syndrome // *European Respiratory Journal*. – 2000. – Vol. 15, № 5. – P. 895–901. Doi:10.1034/j.1399-3003.2000.15e14.x.
7. Askie L. M., Darlow B. A., Finer N. et al. Association between oxygen saturation targeting and death or disability in extremely preterm infants / Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis Collaboration // *JAMA*. – 2018. – Vol. 319, № 21. – P. 2190–2201. Doi: 10.1001/jama.2018.5725.
8. Auer-Hackenberg L., Haselmann C., Brandner J. et al. When synchronized isn't synchronous- an experimental benchmarking study on the efficiency of SIMV in very-low-birth weight premature infants // *Minerva Pediatr (Torino)*. – 2021. – Advance online publication. Doi: 10.23736/S2724-5276.21.06538-1.
9. Baker C. D. Mechanical ventilation during chronic lung disease // *Clinics in perinatology*. – 2021. – Vol. 48, № 4. – P. 881–893. Doi: 10.1016/j.clp.2021.08.004.
10. Blazek E. V., East C. E., Jauncey-Cooke J. et al. Lung recruitment manoeuvres for reducing mortality and respiratory morbidity in mechanically ventilated neonates // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2021. – Vol. 3, № 3. – CD009969. Doi: 10.1002/14651858.CD009969.pub2.
11. De Monte V., Bufalari A., Grasso S. et al. Respiratory effects of low versus high tidal volume with or without positive end-expiratory pressure in anesthetized dogs with healthy lungs // *American journal of veterinary research*. – 2018. – Vol. 79, № 5. – P. 496–504. Doi: 10.2460/ajvr.79.5.496.
12. De Prost N., Ricard J. D., Saumon G. et al. Ventilator-induced lung injury: historical perspectives and clinical implications // *Annals of intensive care*. – 2011. – Vol. 1, № 1. – P. 28. Doi: 10.1186/2110-5820-1-28.
13. Donn S. M. Neonatal pulmonary graphics / A Clinical Pocket Atlas. // Springer-Verlag New York. – 2015. – ISBN 13. – 9781493920167.
14. Donn S. M., Sinha S. K. Volume guarantee ventilation // *Manual of Neonatal Respiratory Care*. 5nd ed. – 2022. – P. 305–310. Doi: 10.1007/978-3-319-39839-6.
15. Donn S. M., Sinha S. K. Can mechanical ventilation strategies reduce chronic lung disease? // *Seminars in neonatology*. – 2003. – Vol. 8, № 6. – P. 441–448. Doi: 10.1016/S1084.
16. Dowse G., Perkins E., Thomson J. et al. Synchronized Inflations Generate Greater Gravity-Dependent Lung Ventilation in Neonates // *The Journal of pediatrics*. – 2021. – Vol. 228. – P. 24–30. Doi: 10.1016/j.jpeds.2020.08.043.
17. Dreyfuss D., Saumon G. Barotrauma is volutrauma but which volume is the one responsible? // *Intensive Care Med*. – 1992. – Vol. 18, № 3. – P. 139–141. Doi: 10.1007/BF01709236.
18. Edmark L., Auner U., Hallén J. et al. A ventilation strategy during general anaesthesia to reduce postoperative atelectasis // *Upsala journal of medical sciences*. – 2014. – Vol. 119, № 3). – P. 242–250. Doi: 10.3109/03009734.2014.909546.
19. Ehrenkranz R. A., Walsh M. C., Vohr B. R. et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia // *Pediatrics*. – 2005. – Vol. 116, № 6). – P. 1353–1360. Doi: 10.1542/peds.2005-0249.
20. Fanaroff A. A., Stoll B. J., Wright L. L. et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2007. – Vol. 196, № 2). – P. 147. Doi: 10.1016/j.ajog.2006.09.014.
21. Firestone K. S., Beck J., Stein H. Neurally adjusted ventilatory assist for non-invasive support in neonates // *Clinics in perinatology*. – 2016. – Vol. 43, № 4. – P. 707–724. Doi: 10.1016/j.clp.2016.07.007.
22. Gattinoni L., Caironi P., Pelosi P. et al. What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2001. – Vol. 164, № 9. – P. 1701–1711. Doi: 10.1164/ajrccm.164.9.2103121.
23. Gattinoni L., Carlesso E., Cadringer P. et al. Physical and biological triggers of ventilator-induced lung injury and its prevention // *The European respiratory journal. Supplement*. – 2003. – Vol. 47. – P. 15–25. Doi: 10.1183/09031936.03.00021303.
24. Gattinoni L., Pesenti A. The concept of «baby lung» // *Intensive care medicine*. – 2005. – Vol. 31, № 6. – P. 776–784. Doi: 10.1007/s00134-005-2627-z.
25. Gattinoni L., Protti A. Ventilation in the prone position: For some but not for all? // *Canadian Medical Association journal*. – 2008. – Vol. 178, № 9. – P. 1174–1176. Doi: 10.1503/cmaj.080359.
26. González-López A. Inflammation and matrix remodeling during repair of ventilator-induced lung injury // *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology*. – 2011. – Vol. 301, № 4. – P. 500–509. Doi: 10.1152/ajplung.00010.2011.
27. Greenough A., Rossor T., Sundaresan A. et al. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants // *Cochrane database of systematic reviews*. – 2016. – Vol. 9, № 9. Doi: 10.1002/14651858.CD000456.pub5.
28. Gregory G. A., Kitterman J. A., Phibbs R. H. et al. Treatment of the idiopathic respiratory-distress syndrome with continuous positive airway pressure // *The New England journal of medicine*. – 1971. – Vol. 284, № 24. – P. 1333–1340. Doi: 10.1056/NEJM197106172842401.
29. Hickling K. G., Henderson S. J., Jackson R. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in se-
6. Aggarwal A., Baker C. S., Evans T. W. et al. G-CSF and IL-8 but not GM-CSF correlate with severity of pulmonary neutrophilia in acute respiratory distress syndrome. *European Respiratory Journal*, 2000, vol. 15, no. 5, pp. 895–901. Doi: 10.1034/j.1399-3003.2000.15e14.x.
7. Askie L. M., Darlow B. A., Finer N. et al. Association between oxygen saturation targeting and death or disability in extremely preterm infants / Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis Collaboration. *JAMA*, 2018, vol. 319, no. 21, P. 2190–2201. Doi: 10.1001/jama.2018.5725.
8. Auer-Hackenberg L., Haselmann C., Brandner J. et al. When synchronized isn't synchronous- an experimental benchmarking study on the efficiency of SIMV in very-low-birth weight premature infants. *Minerva Pediatr (Torino)*, 2021. Doi: 10.23736/S2724-5276.21.06538-1.
9. Baker C. D. Mechanical ventilation during chronic lung disease. *Clinics in perinatology*, 2021, vol. 48, no. 4, pp. 881–893. Doi: 10.1016/j.clp.2021.08.004.
10. Blazek E. V., East C. E., Jauncey-Cooke J. et al. Lung recruitment manoeuvres for reducing mortality and respiratory morbidity in mechanically ventilated neonates. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, vol. 3, no. 3, CD009969. Doi: 10.1002/14651858.CD009969.pub2.
11. De Monte V., Bufalari A., Grasso S. et al. Respiratory effects of low versus high tidal volume with or without positive end-expiratory pressure in anesthetized dogs with healthy lungs. *American journal of veterinary research*, 2018, vol. 79, no. 5, pp. 496–504. Doi: 10.2460/ajvr.79.5.496.
12. De Prost N., Ricard J. D., Saumon G. et al. Ventilator-induced lung injury: historical perspectives and clinical implications. *Annals of intensive care*, 2011, vol. 1, no. 1, pp. 28. Doi: 10.1186/2110-5820-1-28.
13. Donn S. M. Neonatal pulmonary graphics / A Clinical Pocket Atlas. New York, Springer-Verlag, 2015.
14. Donn S. M., Sinha S. K. Volume guarantee ventilation. *Manual of Neonatal Respiratory Care*. 5nd ed, 2022, pp. 305–310. Doi: 10.1007/978-3-319-39839-6.
15. Donn S. M., Sinha S. K. Can mechanical ventilation strategies reduce chronic lung disease? *Seminars in neonatology*, 2003, vol. 8, no. 6, pp. 441–448. Doi: 10.1016/S1084.
16. Dowse G., Perkins E., Thomson J. et al. Synchronized Inflations Generate Greater Gravity-Dependent Lung Ventilation in Neonates. *The Journal of pediatrics*, 2021, vol. 228, pp. 24–30. Doi: 10.1016/j.jpeds.2020.08.043.
17. Dreyfuss D., Saumon G. Barotrauma is volutrauma but which volume is the one responsible? *Intensive Care Med*, 1992, vol. 18, no. 3, pp. 139–141. Doi: 10.1007/BF01709236.
18. Edmark L., Auner U., Hallén J. et al. A ventilation strategy during general anaesthesia to reduce postoperative atelectasis. *Upsala journal of medical sciences*, 2014, vol. 119, no. 3, pp. 242–250. Doi: 10.3109/03009734.2014.909546.
19. Ehrenkranz R. A., Walsh M. C., Vohr B. R. et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*, 2005, vol. 116, no. 6, pp. 1353–1360. Doi: 10.1542/peds.2005-0249.
20. Fanaroff A. A., Stoll B. J., Wright L. L. et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2007, vol. 196, no. 2, pp. 147. Doi: 10.1016/j.ajog.2006.09.014.
21. Firestone K. S., Beck J., Stein H. Neurally adjusted ventilatory assist for non-invasive support in neonates. *Clinics in perinatology*, 2016, vol. 43, no. 4, pp. 707–724. Doi: 10.1016/j.clp.2016.07.007.
22. Gattinoni L., Caironi P., Pelosi P. et al. What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2001, vol. 164, no. 9, pp. 1701–1711. Doi: 10.1164/ajrccm.164.9.2103121.
23. Gattinoni L., Carlesso E., Cadringer P. et al. Physical and biological triggers of ventilator-induced lung injury and its prevention. *The European respiratory journal. Supplement*, 2003, vol. 47, pp. 15–25. Doi: 10.1183/09031936.03.00021303.
24. Gattinoni L., Pesenti A. The concept of «baby lung» *Intensive care medicine*, 2005, vol. 31, no. 6, pp. 776–784. Doi: 10.1007/s00134-005-2627-z.
25. Gattinoni L., Protti A. Ventilation in the prone position: For some but not for all? *Canadian Medical Association journal*, 2008, vol. 178, no. 9, pp. 1174–1176. Doi: 10.1503/cmaj.080359.
26. González-López A. Inflammation and matrix remodeling during repair of ventilator-induced lung injury. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology*, 2011, vol. 301, no. 4, pp. 500–509. Doi: 10.1152/ajplung.00010.2011.
27. Greenough A., Rossor T., Sundaresan A. et al. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants. *Cochrane database of systematic reviews*, 2016, vol. 9, no. 9, CD000456. Doi: 10.1002/14651858.CD000456.pub5.
28. Gregory G. A., Kitterman J. A., Phibbs R. H. et al. Treatment of the idiopathic respiratory-distress syndrome with continuous positive airway pressure. *The New England journal of medicine*, 1971, vol. 284, no. 24, pp. 1333–1340. Doi: 10.1056/NEJM197106172842401.
29. Hickling K. G., Henderson S. J., Jackson R. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe

- vere adult respiratory distress syndrome // *Intensive care medicine* – 1990. – Vol. 16, № 6. – P. 372–377. Doi: 10.1007/BF01735174.
30. HiFO study group. Randomized study of high frequency oscillatory ventilation in infants with severe respiratory distress syndrome // *The Journal of pediatrics*. – 1993. – Vol. 122, № 4. – P. 609–19. Doi: 10.1016/s0022-3476(05)83548-6.
31. Hummler H., Gerhardt T., Gonzalez A. et al. Influence of different methods of synchronized mechanical ventilation on ventilation, gas exchange, patient effort, and blood pressure fluctuations in premature neonates // *Pediatric pulmonology*. – 1996. – Vol. 22, № 5. – P. 305–313. Doi: 10.1002/(SICI)1099-0496(199611)22:5<305:AID-PPUL3>3.0.CO;2-J.
32. Isayama T, Iwami H., McDonald S. et al. Association of Noninvasive Ventilation Strategies With Mortality and Bronchopulmonary Dysplasia Among Preterm Infants / A Systematic Review and Meta-analysis // *JAMA*. – 2016. – Vol. 316, № 6. P. 611–624. Doi: 10.1001/jama.2016.10708.
33. Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open // *Intensive care medicine*. – 1992. – Vol. 18, № 6. – P. 319–321. Doi: 10.1007/BF01694358.
34. Lazoff S. A., Bird K. Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation. – StatPearls Publishing. – 2022.
35. Lin X., Yang C. A comparison of the effect of bi-level positive airway pressure and synchronized intermittent mandatory ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome // *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*. – 2021. Vol. 11. – P. 1–7. Doi: 10.1080/14767058.2021.1881059.
36. Mahmoud R. A., Roehr C. C., Schmalisch G. Current methods of noninvasive ventilatory support for infants // *Paediatric respiratory reviews*. – 2011. – Vol. 12. – P. 196–205. Doi: 10.1016/j.prrv.2010.12.001.
37. Morty R. E. Recent advances in the pathogenesis of BPD // *Seminars in perinatology*. – 2018. – Vol. 42, № 7. – P. 404–412. Doi: 10.1053/j.semperi.2018.09.001.
38. Platen P. V., Pomprapa A., Lachmann B. et al. The dawn of physiological closed-loop ventilation—a review // *Critical care*. – 2020. – Vol. 24, № 1. – P. 121–122. Doi: 10.1186/s13054-020-2810-1.
39. Reyes Z. C., Claire N., Tauscher M. K. et al. Randomized, controlled trial comparing synchronized intermittent mandatory ventilation and synchronized intermittent mandatory ventilation plus pressure support in preterm infants // *Pediatrics*. – 2006. – Vol. 118, № 4. – P. 1409–1417. Doi: 10.1542/peds.2005-2923.
40. Reynolds E. O. Pressure wave-form and ventilator settings for mechanical ventilation in very severe hyaline membrane disease // *International anesthesiology clinics*. – 1974. – Vol. 12, № 4. – P. 259–280. Doi: 10.1097/00004311-197412040-00015.
41. Reynolds E. O., Taghizadeh A. Improved prognosis of infants mechanically ventilated for hyaline membrane disease // *Archives of disease in childhood*. – 1974. – Vol. 49, № 7. – P. 505–515. Doi: 10.1136/adc.49.7.505.
42. Schulzke S., Pillow J., Ewald B. et al. Flow-cycled versus time-cycled synchronized ventilation for neonates // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2010. – Vol. 7. – CD008246. Doi: 10.1002/14651858.
43. Silvestre C., Vyas H. Is permissive hypercapnia helpful or harmful? // *Paediatrics and Child Health*. – 2014. – Vol. 25, № 4. Doi:10.1016/j.paed.2014.10.014. ПРОВЕРИТЬ ССЫЛКУ, ТАКОГО НОМЕРА НЕТ
44. Slutsky A. S., Ranieri M. Ventilator-induced lung injury // *The New England journal of medicine*. – 2019. – Vol. 369, № 22. – P. 2126–2136. Doi: 10.1056/NEJMra1208707.
45. Sweet D. G., Carnielli V., Greisen G. et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome // *Neonatology*. – 2019. – Vol. 115, № 4. – P. 432–450. Doi: 10.1159/000499361.
46. Tehrani F. T. Automatic control of mechanical ventilation. Pt 1: Theory and history of the technology // *Journal of clinical monitoring and computing*. – 2008. – Vol. 22, № 6. – P. 409–415. Doi: 10.1007/s10877-008-9150-z.
47. Terragni P, Ranieri V. M., Brazzi L. Novel approaches to minimize ventilator-induced lung injury // *Current Opinion in Critical Care*. – 2015. – Vol. 21, № 1. – P. 20–25. Doi: 10.1097/MCC.0000000000000172.
48. Tobin M. J. Ventilator monitoring, and sharing the data with patients // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2001. – Vol. 163. – P. 810–811. Doi: 10.1164/ajrccm.163.4.ed0201e.
49. Verveniotti A., Fouzas S., Tzifas S. et al. Work of Breathing in Mechanically Ventilated Preterm Neonates // *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. – 2020. – Vol. 21, № 5. – P. 430–436. Doi:10.1097/PCC.0000000000002277.
50. Yehya N. Lessons learned in acute respiratory distress syndrome from the animal laboratory // *Annals of translational medicine*. – 2019. – Vol. 7, № 19. – P. 503. Doi: 10.21037/atm.2019.09.33.
51. Zimmerman K. O., Smith P. B., Benjamin D. K. et al. Sedation, Analgesia, and Paralysis during Mechanical Ventilation of Premature Infants // *The Journal of pediatrics*. – 2017. – Vol. 180. – P. 99–104. Doi: 10.1016/j.jpeds.2016.07.001.
52. Zou J., Sun T., Song X. et al. Distributions and trends of the global burden of COPD attributable to risk factors by SDI, age, and sex from 1990 to 2019: a systematic analysis of GBD 2019 data // *Respiratory research*. – 2022. – Vol. 23, № 1. – P. 90. Doi: 10.1186/s12931-022-02011-y.
- adult respiratory distress syndrome. *Intensive care medicine*, 1990, vol. 16, no. 6, pp. 372-377. Doi: 10.1007/BF01735174.
30. HiFO study group. Randomized study of high frequency oscillatory ventilation in infants with severe respiratory distress syndrome. *The Journal of pediatrics*, 1993, vol. 122, no. 4, pp. 609-19. Doi: 10.1016/s0022-3476(05)83548-6.
31. Hummler H., Gerhardt T., Gonzalez A. et al. Influence of different methods of synchronized mechanical ventilation on ventilation, gas exchange, patient effort, and blood pressure fluctuations in premature neonates. *Pediatric pulmonology*, 1996, vol. 22, no. 5, pp. 305-313. Doi: 10.1002/(SICI)1099-0496(199611)22:5<305:AID-PPUL3>3.0.CO;2-J.
32. Isayama T, Iwami H., McDonald S. et al. Association of Noninvasive Ventilation Strategies With Mortality and Bronchopulmonary Dysplasia Among Preterm Infants / A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 2016, vol. 316, no. 6, pp. 611-624. Doi: 10.1001/jama.2016.10708.
33. Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive care medicine*, 1992, vol. 18, no. 6, pp. 319-321. Doi: 10.1007/BF01694358.
34. Lazoff S. A., Bird K. Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation. StatPearls Publishing, 2022.
35. Lin X., Yang C. A comparison of the effect of bi-level positive airway pressure and synchronized intermittent mandatory ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*, 2021. vol. 11, pp. 1-7. Doi: 10.1080/14767058.2021.1881059.
36. Mahmoud R. A., Roehr C. C., Schmalisch G. Current methods of noninvasive ventilatory support for infants. *Paediatric respiratory reviews*, 2011, vol. 12, pp. 196-205. Doi: 10.1016/j.prrv.2010.12.001.
37. Morty R. E. Recent advances in the pathogenesis of BPD. *Seminars in perinatology*, 2018, vol. 42, no. 7, pp. 404-412. Doi: 10.1053/j.semperi.2018.09.001.
38. Platen P. V., Pomprapa A., Lachmann B. et al. The dawn of physiological closed-loop ventilation – a review. *Critical care*, 2020, vol. 24, no. 1, pp. 121-122. Doi: 10.1186/s13054-020-2810-1.
39. Reyes Z. C., Claire N., Tauscher M. K. et al. Randomized, controlled trial comparing synchronized intermittent mandatory ventilation and synchronized intermittent mandatory ventilation plus pressure support in preterm infants. *Pediatrics*, 2006, vol. 118, no. 4, pp. 1409-1417. Doi: 10.1542/peds.2005-2923.
40. Reynolds E. O. Pressure wave-form and ventilator settings for mechanical ventilation in very severe hyaline membrane disease. *International anesthesiology clinics*, 1974, vol. 12, no. 4, pp. 259-280. Doi: 10.1097/00004311-197412040-00015.
41. Reynolds E. O., Taghizadeh A. Improved prognosis of infants mechanically ventilated for hyaline membrane disease. *Archives of disease in childhood*, 1974, vol. 49, no. 7, pp. 505-515. Doi: 10.1136/adc.49.7.505.
42. Schulzke S., Pillow J., Ewald B. et al. Flow-cycled versus time-cycled synchronized ventilation for neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010, vol. 7, CD008246. Doi: 10.1002/14651858.
43. Silvestre C., Vyas H. Is permissive hypercapnia helpful or harmful? *Paediatrics and Child Health*, 2014, vol. 25, no. 4. Doi:10.1016/j.paed.2014.10.014. ПРОВЕРИТЬ ССЫЛКУ, ТАКОГО НОМЕРА НЕТ
44. Slutsky A. S., Ranieri M. Ventilator-induced lung injury. *The New England journal of medicine*, 2019, vol. 369, no. 22, pp. 2126-2136. Doi: 10.1056/NEJMra1208707.
45. Sweet D. G., Carnielli V., Greisen G. et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome. *Neonatology*, 2019, vol. 115, no. 4, pp. 432-450. Doi: 10.1159/000499361.
46. Tehrani F. T. Automatic control of mechanical ventilation. Pt 1: Theory and history of the technology. *Journal of clinical monitoring and computing*, 2008, vol. 22, no. 6, pp. 409-415. Doi: 10.1007/s10877-008-9150-z.
47. Terragni P, Ranieri V. M., Brazzi L. Novel approaches to minimize ventilator-induced lung injury. *Current Opinion in Critical Care*, 2015, vol. 21, no. 1, pp. 20-25. Doi: 10.1097/MCC.0000000000000172.
48. Tobin M. J. Ventilator monitoring, and sharing the data with patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2001, vol. 163, pp. 810-811. Doi: 10.1164/ajrccm.163.4.ed0201e.
49. Verveniotti A., Fouzas S., Tzifas S. et al. Work of Breathing in Mechanically Ventilated Preterm Neonates. *Pediatric critical care medicine*, 2020, vol. 21, no. 5, pp. 430-436. Doi: 10.1097/PCC.0000000000002277.
50. Yehya N. Lessons learned in acute respiratory distress syndrome from the animal laboratory. *Annals of translational medicine*, 2019, vol. 7, no. 19, pp. 503. Doi: 10.21037/atm.2019.09.33.
51. Zimmerman K. O., Smith P. B., Benjamin D. K. et al. Sedation, Analgesia, and Paralysis during Mechanical Ventilation of Premature Infants. *The Journal of pediatrics*, 2017, vol. 180, pp. 99-104. Doi: 10.1016/j.jpeds.2016.07.001.
52. Zou J., Sun T., Song X. et al. Distributions and trends of the global burden of COPD attributable to risk factors by SDI, age, and sex from 1990 to 2019: a systematic analysis of GBD 2019 data. *Respiratory research*, 2022, vol. 23, no. 1, pp. 90. Doi: 10.1186/s12931-022-02011-y.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1  
Тел.: (343) 371-87-68; (343) 371-10-57,  
Факс: 371-87-73, E-mail: omm@niiomm.ru

**Рюмин Владислав Евгеньевич**

очный аспирант отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных ФГБУ «НИИ ОММ»  
E-mail: vladish2018@mail.ru

**Кинжалова Светлана Владимировна**

доктор медицинских наук, доцент, руководитель отделения интенсивной терапии и реанимации ФГБУ «НИИ ОММ»  
E-mail: sveking@mail.ru

**Чистякова Гузель Нуховна**

доктор медицинских наук, профессор, руководитель научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики ФГБУ «НИИ ОММ»  
E-mail: 7@niiomm.ru

**Ремизова Ирина Ивановна**

кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики ФГБУ «НИИ ОММ»  
E-mail: RemizovaII@yandex.ru

**Кадочникова Полина Андреевна**

заочный аспирант отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных ФГБУ «НИИ ОММ»  
E-mail: polinakadochnikova@gmail.com

**INFORMATION ABOUT AUTHORS:**

Ural Research Institute of Maternity and Infancy Protection  
1, Repina str., Yekaterinburg, 620028, Russia  
Phone: (343) 371-87-68; (343) 371-10-57,  
Fax 371-87-73, E-mail: omm@niiomm.ru

**Ryumin Vladislav E.**

Full-time Postgraduate Student of the Neonatal Intensive Care Unit of the Ural Scientific Research Institute of Maternity and Infancy Protection  
E-mail: vladish2018@mail.ru

**Kinzhlova Svetlana V.**

Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Intensive Care Unit of the Ural Scientific Research Institute of Maternity and Infancy Protection  
E-mail: sveking@mail.ru

**Chistyakova Guzel N.**

Dr. of Sci. (Biol.), Professor, Head of the Scientific Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnostics of the Ural Scientific Research Institute of Maternity and Infancy Protection  
E-mail: 7@niiomm.ru

**Remizova Irina I.**

Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Scientific Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnostics of the Ural Scientific Research Institute of Maternity and Infancy Protection  
E-mail: RemizovaII@yandex.ru

**Kadochnikova Polina A.**

Part-time Postgraduate Student of the Neonatal Intensive Care Unit of the Ural Scientific Research Institute of Maternity and Infancy Protection  
E-mail: polinakadochnikova@gmail.com