

На правах рукописи

ИОНОВ ОЛЕГ ВАДИМОВИЧ

**СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ В СНИЖЕНИИ
ЛЕТАЛЬНОСТИ И ИНВАЛИДИЗИРУЮЩИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У
НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ**

14.01.08 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

доктора медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Байбарина Елена Николаевна

Официальные оппоненты:

Кешишян Елена Соломоновна – доктор медицинских наук, профессор, Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Центр коррекции развития детей раннего возраста и научного отдела неонатологии и патологии детей раннего возраста, руководитель Центра

Кравченко Лариса Вахтанговна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, педиатрический отдел, ведущий научный сотрудник ортдела

Одинаева Нуринисо Джумаевна – доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Детский клинический многопрофильный центр Московской области, главный врач; Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», факультет усовершенствования врачей, кафедра неонатологии, профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Защита состоится «19» апреля 2021г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.09 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте <https://sechenov.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2021г.

Учёный секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования.

В период с 2017 по 2019 гг в России родилось живыми 4 684 612 новорожденных, включая недоношенных детей, родившихся на сроке беременности 22 недели и более (Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020). За эти три года произошло 276 097 преждевременных родов в сроке 22-37 недель беременности, из которых 60-65% в перинатальных центрах страны. Относительно общего количества детей, родившихся живыми, недоношенные новорожденные составляют относительно небольшой процент, однако затраты на их лечение велики. Чем меньше гестационный возраст и масса тела ребенка при рождении, тем выше прямые и косвенные затраты на его выхаживание и, при необходимости, - реабилитацию. Дети с массой тела при рождении менее 1000г представляют наиболее трудный контингент с позиции. Так, с 2017 по 2019 гг в России родилось живыми 17 989 детей с экстремально низкой массой тела, из которых умерли 4 030 новорожденных, в то время как за эти же три года (2017-2019 гг) всего новорожденных умерло в России 9 405 (Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020). Снижающаяся с годами младенческая смертность в России примерно на треть опосредована глубоко недоношенными пациентами. Это говорит о сохранении актуальности проблемы выхаживания недоношенных детей. Кроме того, совершенствование организационных и лечебных аспектов медицинской помощи наиболее тяжелым, глубоко недоношенным детям способствует улучшению результатов лечения менее тяжелых пациентов как доношенных, так и недоношенных (Байбарина Е.Н., 2019). Среди поздних недоношенных новорожденных, то есть родившихся в промежутке между сроками беременности 34+0 и 36+6 дней, примерно 30% также нуждаются в интенсивной терапии в раннем неонатальном периоде. Все это свидетельствует об актуальности определения наиболее эффективных технологий интенсивной терапии недоношенных новорожденных (Тимофеева Л.А., 2016).

Залогом успеха в выхаживании недоношенных новорожденных является использование комплекса перинатальных технологий, доказавших свою эффективность, особенно если они адаптированы к локальным условиям. Фактом является гетерогенность используемых в различных странах (и перинатальных центрах разных стран) методик, приводящих, в целом, к схожим результатам, но, тем не менее, отличающимся в деталях (Shah, 2016). В этой связи крайне актуальным является анализ, оценка эффективности и безопасности тех методик, которые в первую очередь могут позитивно влиять на результат лечения; именно вокруг них ведутся наиболее острые дискуссии. Не менее актуальным является разработка целостной технологической цепочки при выхаживании недоношенных детей: от стабилизации их состояния в родильном зале до вскармливания и своевременной корректной диагностики инфекционных

осложнений в процессе лечения в ОРИТН. Несмотря на регулярную публикацию систематических обзоров и метаанализов, посвященных различным аспектам интенсивной терапии недоношенных новорожденных, научный поиск наиболее эффективных методов лечения и их комбинаций не завершен, и его продолжение является актуальным по таким направлениям, как респираторная терапия недоношенных в родильном зале, профилактика у них анемии путем сцеживания пуповинной крови, неинвазивная дыхательная поддержка, сурфактантная терапия, тактика лечения гемодинамически значимого открытого артериального протока, энтеральное вскармливание, диагностика инфекционных заболеваний в условиях ОРИТН. По каждому из этих направлений имеются исследования с противоречивыми результатами, что диктует необходимость продолжать исследования в области перечисленных аспектов интенсивной терапии (Anna S., 2013; Asma N., 2017; Bai-Horng H., 2016; Bhatt S., 2013; Foglia E., 2017; Chao K., 2019; Clyman R., 2012; Fischer H., 2018; Katheria A., 2019; Lampland A., 2015 и другие). Отдельным актуальным направлением является научный поиск молекулярно-генетических маркеров, определяющих особенности течения одного и того же респираторного заболевания у разных детей, в частности врожденной пневмонии.

Все вышеизложенное определяет актуальность темы, включающей в себя разработку и создание системы интенсивной терапии недоношенных пациентов, снижения летальности и минимизации инвалидизирующих осложнений.

Степень разработанности темы.

Идея исследования базируется на анализе имеющихся в научной литературе работ по использованию современных технологий интенсивной терапии недоношенных новорожденных, выводом из которого является незаконченность, незавершенность проблемы. К респираторным методикам в родильном зале относится маневр продленного вдоха, до сих пор не имеющий в мире унифицированного подхода к режимам и кратности его выполнения (Chao K.Y., 2019). Автор метода применял этот маневр однократно и отмечал его эффективность (te Pas A.B., 2009). Однако в последующем другие исследователи использовали маневр продленного вдоха у недоношенных новорожденных в родильном зале дважды и даже трижды, что, по нашему мнению, может не только эффективно стабилизировать ФОЕ, но и потенциально повреждать легкие. При этом многократное использование продленного вдоха в настоящий момент не рекомендуется (Bruschettini M., 2020). Однократное же его применение в сочетании с методом СРАР остается потенциально перспективным, но мало изученным. Именно такой вариант респираторной стабилизации недоношенных новорожденных исследуется и обсуждается в данной работе.

Сцеживание крови пуповины как альтернатива отсроченному пережатию и пересечению является многообещающей методикой профилактики анемии у недоношенных новорожденных,

эффективность и безопасность которой проверяется исследованиями в последнее десятилетие (Ortiz-Esquinas I., 2020). Однако остаются не до конца решенными вопросы, касающиеся эффективности и безопасности этого метода у недоношенных новорожденных, что требует новых исследований.

Респираторные технологии, используемые у новорожденных в процессе лечения в отделениях реанимации и интенсивной терапии, включают в себя разные методики дыхательной поддержки, сравнительные исследования эффективности которых активно продолжаются. В частности, до сих пор не определены оптимальные режимы и эффективность такого метода неинвазивной респираторной терапии, как двухуровневый СРАР с переменным потоком (BiPhasic) в сравнении с методом СРАР, что требует проведения новых сравнительных исследований определенных режимов, таких как время вдоха и частота респиратора при неинвазивной респираторной поддержке у недоношенных новорожденных.

У глубоко недоношенных детей, родившихся на ранних сроках, основные правила проведения заместительной сурфактантной терапии определены и изложены в протоколах лечения детей с РДС как отечественных, так и зарубежных (Володин Н.Н., 2015; Sweet D.G., 2019). Остается неясным насколько целесообразно использовать заместительную сурфактантную терапию у поздних недоношенных при тяжелых респираторных нарушениях. В литературе имеются данные о достаточно высоком распространении среди поздних недоношенных тяжело протекающих дыхательных нарушениях, требующих проведения респираторной терапии (Тимофеева Л.А., 2016). В то же время частота использования сурфактанта у этой категории пациентов по данным различных авторов сильно варьирует, что является предпосылкой для углубленного изучения этого вопроса в нашем исследовании (Chioukh F.Z., 2014; Carlo M.D., 2017).

В нашей стране и за рубежом имеется достаточное количество работ, посвященных изучению полиморфизма генов при различных респираторных заболеваниях (Петрова, 2005; Хамидуллина, 2010; Poterjoy B.S., 2010; Liu X., 2019) Однако в имеющейся литературе мы не нашли сведений о генетических маркерах степени выраженности дыхательных нарушений при таком нередком заболевании, как врожденная пневмония у новорожденных. Этому вопросу посвящен соответствующий раздел в нашем исследовании.

Тактика ведения детей с гемодинамически значимым артериальным протоком в сравнении с подходами к лечению любой другой патологии у новорожденных является самой широко варьируемой как среди отдельных врачей, так и между отделениями реанимации новорожденных в различных регионах и странах (Lee J.A., 2019). В частности, до настоящего момента не до конца изучены и определены критерии, на основании которых следует в одних случаях занимать выжидательную тактику, а в других оказывать медикаментозное воздействие (Sehgal A., 2018;

Wyllie J.P., 2018). Одновременно с этим безопасность выжидательной тактики требует дальнейшего изучения.

Предметом специального изучения является энтеральное вскармливание глубоко недоношенных пациентов в условиях ОРИТН. В частности, остается не до конца изученным ряд вопросов касательно темпов энтерального кормления, имеет ли преимущество быстрое наращивание объема кормления перед медленным у глубоко недоношенных пациентов (Dorling J., 2020).

Несмотря на имеющиеся данные о том, то лейкоцитоз как самостоятельный критерий при постановке инфекционного диагноза у недоношенных новорожденных имеет ограниченное диагностическое значение, в неонатологической практике врачи нередко перестраховываются и используют лейкоцитоз как единственное показание к назначению или усилению антибактериальной терапии, что может являться полипрагмазией и неблагоприятно влиять как на состояние новорожденных, так и на микробиологический рельеф в ОРИТН. В этой связи требуется уточнение на современном уровне чувствительности, специфичности диагностической эффективности (точности), прогностической ценности этого маркера.

Таким образом, тема, заключающаяся в исследовании комплекса технологий, включающего респираторную терапию недоношенных в родильном зале, профилактику у них анемии путем сцеживания пуповинной крови, неинвазивную дыхательную поддержку, сурфактантную терапию, определение генетических маркеров тяжести течения врожденной пневмонии, тактику лечения гемодинамически значимого открытого артериального протока, энтеральное вскармливание, диагностику инфекционных заболеваний в условиях ОРИТН, а также влияние этого комплекса на результаты выхаживания является перспективной и нуждается в дальнейшей разработке.

Цель исследования:

Разработать и научно обосновать усовершенствованную систему технологий интенсивной терапии недоношенных новорожденных.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность протокола стабилизации состояния недоношенных новорожденных в родильном зале, включающего однократное выполнение продленного вдоха по показаниям в комбинации с методом СРАР.
2. Определить влияние сцеживания пуповины недоношенных новорожденных в родильном зале на частоту развития анемии.
3. Определить влияние методов стабилизации состояния недоношенных в родильном зале на частоту развития у них гемодинамически значимого открытого артериального протока и оценить выжидательный подход к его лечению

4. Выявить наиболее эффективные режимы двухуровневого СРАР (BiPhasic) с переменным потоком у недоношенных новорожденных с дыхательными нарушениями с рождения.
5. Оценить эффективность использования сурфактантной терапии у поздних недоношенных новорожденных.
6. Выявить молекулярно-генетические маркеры, определяющие тяжесть течения врожденной пневмонии у нуждающихся в респираторной терапии новорожденных.
7. Сравнить методики медленного и форсированного наращивания энтерального питания в условиях ОРИТН у недоношенных с очень низкой и экстремально низкой массой тела.
8. Определить диагностическую значимость отдельных критериев, используемых при диагностике инфекционных заболеваний у недоношенных новорожденных в ОРИТН.
9. Оценить влияние комплекса технологий интенсивной терапии на летальность и осложнения у недоношенных новорожденных.

Научная новизна

Расширены представления о патогенезе врожденной пневмонии: выявлены молекулярно-генетические детерминанты тяжести ее течения у новорожденных, нуждающихся в респираторной терапии. Впервые установлено, что тяжелое течение врожденной пневмонии, выражающееся в потребности в «жестких» режимах ИВЛ ($MAP > 12$ см H₂O и $FiO_2 > 0,5$), достоверно ассоциировано с полиморфизмом генов NOS3: 786 T>C, AGTR1:1166 A>C, TLR9:1486 T>C, DRD4:C521T C>T. Впервые было проведено проспективное сравнительное рандомизированное исследование эффективности режимов стартовой неинвазивной респираторной терапии у недоношенных новорожденных с дыхательными нарушениями, в котором было установлено и научно обосновано, что время вдоха при проведении неинвазивной ИВЛ в режиме двухуровневого СРАР с переменным потоком является фактором, определяющим эффективность метода. Использование неинвазивной ИВЛ в качестве стартовой терапии в режиме BiPhasic с временем вдоха 1 секунда является оптимальным. Разработана система оказания помощи, основанная на научно доказанной эффективности технологий интенсивной терапии новорожденных на этапе родильного зала и в неонатальном периоде. Также было впервые продемонстрировано и научно обосновано, что респираторная и гемодинамическая стабилизация глубоко недоношенных новорожденных в первые сутки жизни создает предпосылки для повышения толерантности к увеличению энтеральной нагрузки.

Теоретическая и практическая значимость

Комплексное использование изученных в нашем исследовании методов респираторной, гемодинамической стабилизации как на этапе родильного зала, так и на этапе ОРИТН, а также метода нутритивной поддержки недоношенных новорожденных позволило снизить летальность и уменьшить частоту тяжелых геморрагических поражений ЦНС у глубоко недоношенных

пациентов. Методика сцеживания пуповины в родильном зале позволила сократить потребность в трансфузии эритроцитарной массы у недоношенных пациентов. Исследованные в нашей работе методы стабилизации недоношенных новорожденных в родильном зале позволили сократить потребность в инвазивной ИВЛ, а также снизить необходимость в медикаментозном закрытии ГЗФАП. Выявленные особенности стартовой неинвазивной респираторной поддержки привели к повышению ее эффективности в два раза у недоношенных новорожденных. Анализ эффективности сурфактантной терапии у поздних недоношенных с дыхательными нарушениями позволил отказаться от введения дорогостоящего экзогенного сурфактанта поздним недоношенным без увеличения частоты осложнений и неблагоприятных исходов. Внедрение новой схемы энтеральной нагрузки у недоношенных новорожденных позволило сократить длительность проведения парентерального питания и уменьшить сроки функционирования центральных и периферических венозных катетеров как фактора риска позднего неонатального сепсиса. Анализ значимости лейкоцитоза и нейтрофилии в качестве маркеров инфекционного процесса у недоношенных новорожденных позволил оптимизировать диагностику у них инфекционного заболевания и сузить показания для назначения антибактериальной терапии. На основании полученных данных разработаны и утверждены клинические рекомендации ведения недоношенных детей с РДС, с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком, клинические рекомендации по энтеральному питанию новорожденных в условиях ОРИТН, а также методическое письмо Минздрава России «Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале».

Методология и методы исследования

Методологической основой для проведения диссертационной работы послужили работы зарубежных и отечественных авторов по теме исследования. Объектами исследования являлись недоношенные новорожденные. При проведении исследования использованы клинико-анамнестические, лабораторно-инструментальные методы. Обработка результатов исследования осуществлялась с помощью методов математической статистики. Полученные данные систематизированы, изложены в главе результаты собственных исследований. Сформулированы выводы, практические рекомендации.

Исследование одобрено комиссией по этике биомедицинских исследований при «Национальном медицинском исследовательском центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России (протокол заседания номер 1 от 29.01.2015).

Внедрение результатов исследования в практику здравоохранения

По результатам заседания Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени

академика В.И. Кулакова» Минздрава России, а также по решению Совета Российского общества неонатологов и Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины рекомендованы к использованию на территории Российской Федерации клинические рекомендации по ведению детей с респираторным дистресс-синдромом, по ведению детей с гемодинамически значимым открытым артериальным протоком, с врожденной пневмонией, а также по энтеральному вскармливанию недоношенных детей, основанные в том числе на результатах данного исследования. Указанные протоколы успешно используются с 2015 года в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных им А.Г. Антонова Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Областного перинатального центра ГБУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница №1», Перинатального центра ГУАЗ «Брянская городская больница №1». Министерством здравоохранения Российской Федерации 04.03.2020г рекомендовано для использования при организации оказания медицинской помощи, а также для использования в учебном процессе методическое письмо «Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале». Издано руководство для врачей «Неотложные состояния у новорожденных детей».

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным количеством пациентов, включенных в исследование, а также современными методами статистической обработки.

Апробация работы

Основные положения диссертации и результаты работы представлены, доложены и обсуждены на III Congress of joint European Neonatal Societies (jENS) Маастрихт, 2019; 1st и 2nd World Congress of Maternal Fetal Neonatal Medicine, Лондон, 2018, 2019; ПХ, IX, X, XI, XII Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезиология и реанимация в акушерстве и неонатологии» Москва 2015, 2016, 2017, 2018 и 2019гг; II, III, IV, V и VI Евроазиатском неонатальном форуме, Екатеринбург 2015, 2016, 2017, 2018 и 2019гг; IV школа «Респираторная поддержка в неонатологии», Минск 2019; Междисциплинарные вопросы детского здоровья, Тамбов, 2018; V конференция неонатологов Приволжского Федерального Округа с международным участием в рамках XIV Российского конгресса «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе», Казань, 2018; Региональная образовательная школа РОАГ, УФА, 2017; Конференция «Организация неонатальной помощи в регионах» Якутск, 2017; Neonatal/Perinatal Medical Forum, Vilnius, 2017; XI Ежегодный Конгресс Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ), 2016; XVII Всероссийский научно-образовательный конгресс «Мать и дитя», 2016; Sharing Progress in Neonatology including 31st

International Workshop on Surfactant Replacement, Naples, Italy; Neonatal\Perinatal Medical Forum, 2016, Yerevan, Armenia; X Ежегодный Конгресс Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ), 2015; XVI Всероссийский форум «Мать и дитя», Москва, 2015; Семинар «Респираторная терапия в неонатологии», Москва 2015; Семинар "Преждевременные роды недоношенный ребёнок" Москва, 2015.

Апробация работы проведена на заседании апробационной комиссии Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им Кулакова В.И.» Минздрава России (протокол № 5 от 10.07.2020)

Публикации

По теме диссертации опубликовано 53 научные работы, в том числе 32 научные публикации в рецензируемых журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикаций основных результатов диссертационных исследований. Из них 17 научных работ, опубликованных в журналах, входящих в Web of Science или Scopus.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Разработанный протокол стабилизации состояния недоношенных новорожденных в родильном зале, включающий применение по показаниям продленного вдоха в комбинации с СРАР, позволяет сократить потребность у недоношенных новорожденных в интубации и не приводит к возрастанию осложнений и неблагоприятных исходов, а сцеживание пуповины у новорожденных в родильном зале является эффективным способом профилактики анемии в неонатальном периоде, позволяющим снизить потребность в переливании эритроцитарной массы у недоношенных новорожденных.
2. Сочетание продленного вдоха с методом СРАР в родильном зале приводит к снижению частоты ГЗФАП у недоношенных новорожденных и дает предпосылки для индивидуализированного, выжидательного подхода к медикаментозному его закрытию. Выжидательная тактика при выявлении ГЗФАП в первые сутки жизни пациентов не ассоциирована с повышением частоты осложнений и неблагоприятного исхода у глубоко недоношенных пациентов
3. Респираторная терапия у новорождённых с дыхательными нарушениями имеет важные особенности. Неинвазивная ИВЛ с переменным потоком является эффективнее метода СРАР только в случае установления времени вдоха не менее 1 секунды. Сурфактантная терапия у поздних недоношенных снижает потребность в «жестких» режимах ИВЛ ($MAP > 12$ см H₂O и $FiO_2 > 0,5$), но не влияет на длительность пребывания в ОРИТН, частоту осложнений и неблагоприятных исходов. Тяжелое течение врожденной пневмонии у новорожденных детей,

выражающаяся в потребности в «жестких» режимах вентиляции, достоверно ассоциирована с полиморфизмом генов NOS3: 786 T>C, AGTR1:1166 A>C, TLR9:1486 T>C, DRD4:C521T C>T

4. Форсированное (20мл/кг/сут) наращивание энтерального питания (при отсутствии противопоказаний) является эффективным и безопасным методом энтерального вскармливания недоношенных новорожденных, способствующим сокращению сроков парентерального питания и, как следствие, длительности функционирования центральных и периферических венозных катетеров, что в свою очередь является профилактикой катетер-ассоциированной инфекции.

5. Лейкоцитоз и/или нейтрофилез у недоношенных новорожденных, выявленный в возрасте старше 72 часов жизни, не может служить доказательством инфекционного процесса и основанием для назначения или усиления антибактериальной терапии; это лишь повод для расширенного обследования с целью исключения или подтверждения инфекционного заболевания.

6. Комплексное использование изученных в нашем исследовании методов респираторной терапии, гемодинамической стабилизации (в родильном зале и ОРИТН) в сочетании с нутритивной поддержкой недоношенных новорожденных позволяет существенно повысить выживаемость наиболее уязвимой категории пациентов, родившихся до завершения 30 недели беременности, а именно увеличить вероятность выживания родившихся на сроке беременности с 24-29 недель беременности детей в четыре раза без повышения частоты тяжелых инвалидизирующих ишемически-геморрагических поражений ЦНС и в три раза уменьшить риск развития тяжелых форм геморрагических поражений ЦНС у рожденных на сроке беременности 32 недели и менее.

Личный вклад автора в получении научных результатов.

Автор лично принимал непосредственное участие в организации и проведении лечебно-диагностических мероприятий, сформулировал цель, задачи, дизайн исследования и этапы выполнения работы, осуществлял сбор первичных клиничко-лабораторных данных, проводил обработку, анализ, интерпретацию и обсуждение полученных результатов. Молекулярно-генетические исследования проводились в лаборатории молекулярно-генетических методов исследования ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России (заведующий лабораторией – д.м.н. Трофимов Д.Ю.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.01.08 – педиатрия; формуле специальности – область клинической медицины, изучающая здоровье ребенка в процессе его развития, физиологию и патологию детского возраста, а также разработку методов диагностики, профилактики и лечения детских болезней

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 248 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 214 источников использованной литературы, из которых 25 на русском и 189 на иностранных языках. Работа иллюстрирована 27 рисунками, 59 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе ФГБУ НМИЦ АГП им В.И. Кулакова Минздрава России (директор - академик РАН Г.Т. Сухих). В исследование включено 906 недоношенных новорожденных, родившихся в 2013, 2014 и 2015гг в Центре на сроке беременности 24-36 недель гестации и потребовавших после рождения перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных им. А.Г. Антонова Института неонатологии и педиатрии (заведующий ОРИТН Ионов О.В.; заведующий Институт неонатологии и педиатрии Зубков В.В.). Молекулярно-генетические исследования проводились в лаборатории молекулярно-генетических методов исследования Центра (заведующий лабораторией – д.м.н. Трофимов Д.Ю.). Специальные методы исследования осуществлялись в клинко-диагностической лаборатории (заведующая – д.б.н. Т.Ю. Иванец). Ультразвуковые исследования выполнялись сотрудниками Отдела ультразвуковой диагностики в неонатологии и педиатрии (заведующая лабораторией к.м.н. Филиппова Е.А.) института неонатологии и педиатрии. Данная работа, выполненная в 7 этапов, обобщает результаты девяти исследований, проведенных на указанном массиве новорожденных детей. Девять сравнительных исследований, посвященных оценке эффективности поэтапно внедряемых лечебных и диагностических технологий сразу после рождения на этапе родильного зала, в ранний и поздний неонатальные периоды на этапе лечения в ОРИТН, отражены в задачах. Концепция научной работы заключалась в переходе от частного к общему: в третьей главе последовательно демонстрируются результаты исследования эффективности отдельных технологий, в комплексе повлиявших на результаты выхаживания недоношенных.

Для оценки эффективности протокола стабилизации глубоко недоношенных новорожденных в родильном зале, включающего использование продленного вдоха в комбинации с методом СРАР в рамках первого этапа нашей научной работы был проведен сравнительный анализ историй болезни всех недоношенных новорожденных, родившихся на сроке беременности 24-32 недели включительно в Центре с 2013г по 2015г включительно. Из исследования были исключены дети, родившиеся и транспортированные в Центр из других акушерских стационаров, с отечной формой ГБН, врожденными пороками развития, а также новорожденные, не потребовавшие респираторной терапии в родильном зале. Всего в исследование вошёл 341

новорожденный. Основную группу составили 225 недоношенных пациентов, родившиеся в период использования обновленного протокола респираторной стабилизации в родильном зале (2014 и 2015 гг), а контрольную группу составили 116 пациентов, родившиеся в 2013г, когда применялся традиционный метод респираторной стабилизации, описанный в методическом письме 2010г.

Для оценки эффективности методики сцеживания пуповины нами были проанализированы 46 историй развития новорожденных, родившихся в Центре на сроке беременности 26-32 недели и проходивших лечение в ОРИТН им Антонова А.Г. с ноября 2013г по июль 2015г. Критериями исключения были: монохориальная многоплодная беременность, фето-фетальный синдром, врожденные пороки развития, гемолитическая болезнь новорожденных, отслойка плаценты, разрыв пуповины, гематомы пуповины, разрывы аномальных сосудов пуповины. Все пациенты были рождены путем операции кесарева сечения. Дети, включенные в исследование, были разделены на две группы. Первую (основную) группу составили 23 новорожденных, родившихся в период с ноября 2014г по июль 2015г, которым проводилось сцеживание пуповинной крови. Вторую группу (контрольную) составили 23 ребенка, родившиеся в период с ноября 2013г по май 2014г, у которых пуповина была пережата и пересечена сразу после рождения.

На втором этапе нашей работы мы оценили влияние обновленных методов стабилизации недоношенных новорожденных в родильном зале на развитие ГЗФАП, а также эффективность и безопасность выжидательной тактики ведения детей с ГЗФАП. Сравнивали осложнения и исходы, распространенность ГЗФАП, потребность в медикаментозном закрытии ГЗФАП у 637 новорожденных, родившихся на сроке беременности 24-34 недели, и проходивших лечение в ОРИТН Центра в 2013г (n=225) в сравнении с 2014 (n=193) и 2015гг (n=219).

В рамках третьего этапа данной научной работы - изучение технологий респираторной терапии новорожденных в условиях ОРИТН - было проведено сравнительное проспективное рандомизированное исследование эффективности трех методик стартовой неинвазивной респираторной поддержки недоношенных новорожденных. В исследование было включено 315 недоношенных новорождённых в сроке беременности с 25 по 35 неделю включительно с января 2015г по январь 2017г. Все новорожденные, включенные в исследование, имели дыхательные нарушения с рождения, нуждались в респираторной терапии, были стабилизированы в родильном зале на СРАР и не нуждались в традиционной ИВЛ с рождения. Из исследования были исключены дети с врожденными пороками развития, при которых требовалась респираторная терапия, дети с отечной формой ГБН, а также дети, нуждавшиеся в интубации трахеи и традиционной ИВЛ с рождения. После поступления из родильного зала в ОРИТН дети с гестационным возрастом 28-35 недель были случайным образом (открывалась карточка с номером группы) определены в три когорты. Неинвазивная респираторная терапия

проводилась в трёх вариантах: группа 1 Bipasic с временем вдоха 1 минута и частотой 30 вдохов в минуту (n=97); группа 2 Biphasic с временем вдоха 0,5 и частотой 60 вдохов в минуту (n=86); группа 3 CPAP (n=115). Дети с гестационным возрастом 25-27 недель рандомизировались в группы 1 и 3 и анализировались отдельно в категории детей 25-30 недель (n= 37; n = 31 соответственно).

Проведено ретроспективное сравнительное когортное исследование, целью которого было уточнить, есть ли преимущество использования сурфактантной терапии у поздних недоношенных новорожденных с дыхательными нарушениями при неэффективности у них стартовой неинвазивной респираторной терапии (назального CPAP или неинвазивной ИВЛ): проанализированы все истории развития новорожденных, родившихся на сроке беременности 34 и 35 недель с января 2013г по декабрь 2015г. Нуждавшиеся в респираторной терапии с первых суток жизни 71 новорожденный были стабилизированы на неинвазивной респираторной поддержке при поступлении в ОРИТН, у них на фоне проводимой стартовой неинвазивной респираторной поддержке отмечалось прогрессирование дыхательных нарушений в первые сутки жизни до следующих показателей: $FiO_2 > 0,4$ и/или оценка по шкале Сильверман ≥ 4 баллов. В зависимости от выбранной дальнейшей тактики лечения (с введением экзогенного сурфактанта или без) пациенты, вошедшие в исследование, были разделены на 2 группы в соответствии с принятой в отделении тактикой на момент принятия решения. Новорожденным первой группы (n=32) при возникновении критериев неэффективности стартовой неинвазивной респираторной терапии выполнялась интубация трахеи и введение сурфактанта методом INSURE (интубация-сурфактант-экстубация на назальный CPAP). Новорожденным второй группы (n=39) при возникновении критериев неэффективности стартовой неинвазивной респираторной терапии проводилось ужесточение параметров респираторной терапии без введения сурфактанта. Из исследования были исключены дети с врожденным сепсисом, пороками развития, требующие респираторной терапии; пациенты с ГБН, требующие ОЗПК; были исключены единичные дети, нуждавшиеся в интубации трахеи с рождения, а также все поздние недоношенные, успешно стабилизированные на стартовой неинвазивной респираторной терапии, без критериев ее неэффективности и которым не потребовался перевод на следующий уровень дыхательной терапии.

Биоматериал, собран у 101 новорожденного с подтвержденным диагнозом «врожденная пневмония» в период с октября 2013г по декабрь 2014г. Исследуемые пациенты были разделены на 3 группы. I группа включала 63 новорожденных, потребовавших неинвазивной ИВЛ. II группу составили 25 пациентов, потребовавших проведения традиционной ИВЛ. 13 детей, нуждавшиеся в переводе на ВЧОВ, составили III группу. Это четвертый этап нашей научной работы по выявлению и оценке варибельных участков генома, ассоциированных с крайне тяжелым

течением врожденной пневмонии. Из исследования были исключены дети, матери которых получали антенатальную профилактику стероидами.

Следующий этап - ретроспективное сравнительное когортное исследование с целью оценки эффективности и безопасности быстрого (на 20-30 мл/кг/сутки) наращивания объема энтерального кормления в сравнении с медленным (на 10-20 мл/кг/сутки) у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Исследованию подверглись 53 ребенка, родившиеся с апреля 2014 по апрель 2015 года с массой тела менее 1500г, выхаживание которых проводилось в ОРИТН. Критерии исключения: врожденный сепсис, наследственные болезни обмена веществ, врожденные пороки развития; дети, умершие до начала энтерального питания, а также переведенные из других стационаров. В первую (основную) группу вошли 24 новорожденных, которые наблюдались в ОРИТН с ноября 2014 по апрель 2015 г после внедрения новой схемы форсированного наращивания объема энтерального кормления. Вторую (контрольную) группу составили 29 недоношенных новорожденных, выхаживавшихся в ОРИТН до внедрения новой схемы энтерального вскармливания.

В поисках достоверного диагностического маркера инфекционного процесса для уточнения значимости в качестве такового лейкоцитоза очередным этапом работы проведено ретроспективное когортное исследование, в котором проанализировано 158 историй болезни недоношенных детей в возрасте старше 72 часов жизни, находившихся на лечении в ОРИТН с декабря 2012г. по октябрь 2014г. Из исследования были исключены дети с подозрением на врожденные инфекционные заболевания, реализующиеся в первые 72 часа жизни. Нами учитывались все эпизоды клинического ухудшения новорожденных с подозрением на манифестацию инфекционно-воспалительных заболеваний и все результаты обследования пациентов по подозрению на манифестацию инфекционно-воспалительных заболеваний в возрасте старше 72 часов жизни, включая ситуации нарастания уровня лейкоцитов и нейтрофилов, выявляемые в рамках рутинных обследований пациентов указанной группы, в том числе при отсутствии каких-либо других клинических или лабораторных проявлений инфекционного процесса. За лейкоцитоз принимали содержание в крови детей в возрасте старше 72 часов жизни лейкоцитов, превышающее $20 \times 10^9/\text{л}$. В качестве стандарта диагностики инфекционных заболеваний использовался утвержденный в ОРИТН порядок обследования новорожденных с подозрением на инфекционные заболевания. В результате анализа 158 историй болезни были выявлены 86 эпизодов подозрения на развитие инфекционно-воспалительных заболеваний у 73 недоношенных детей в возрасте старше 3-х суток жизни. Из них у 11 детей указанные эпизоды отмечались дважды и у одного ребенка трехкратно за время пребывания в ОРИТН. Выявленные 86 эпизодов подозрения на развитие инфекционно-воспалительных заболеваний были разделены на 4 группы в зависимости от уровня лейкоцитов в периферической

крови на момент подозрения на инфекционный процесс и наличия или отсутствия подтвержденного впоследствии инфекционного заболевания. В первую группу вошли 24 случая подтвержденных впоследствии инфекционно-воспалительных заболеваний, единственным маркером которых на момент подозрения на инфекционный процесс был лейкоцитоз. Вторую группу составили 17 случаев лейкоцитоза, не сопровождавшегося развитием инфекционно-воспалительного заболевания в интервале 72 часов до или после выявления лейкоцитоза в клиническом анализе крови. В третью группу вошли 23 эпизода ухудшения состояния детей, при которых уровень лейкоцитов был нормальным, однако имелись другие клинико-лабораторные признаки системного воспалительного ответа, в связи с чем была назначена эмпирическая антибактериальная терапия. Четвертую группу составили 22 эпизода подозрения на манифестацию инфекционно-воспалительных заболеваний, когда явлений лейкоцитоза не отмечалось, и инфекционный процесс был исключен в ходе дальнейшего наблюдения и обследования. Таким образом, для расчета статистических операционных характеристик была сформирована таблица сопряженности из 4 групп: истинно положительных случаев, когда лейкоцитоз сопровождался развитием инфекционно-воспалительного заболевания, ложноположительных случаев, при которых выявление лейкоцитоза не было сопряжено с инфекционным процессом, ложноотрицательных случаев, когда течение инфекционно-воспалительного заболевания не сопровождалось повышением уровня лейкоцитов и истинно отрицательные случаи, при которых наличие инфекции не было подтверждено, а уровень лейкоцитов оставался в пределах нормативных значений.

Последним этапом нашей работы выполнено сравнительное ретроспективное когортное исследование динамики выживаемости и осложнений у недоношенных новорожденных в 2013, 2014 и 2015 гг как отражение влияния комплекса изученных, научно обоснованных и внедренных с 2014 года технологий. В исследование были включены 906 недоношенных новорожденных, родившихся на сроке беременности 24-36 недель в ФГБУ НМИЦ АГП им Кулакова В.И и прошедших лечение в ОРИТН в указанные годы: 2013г n=319; 2014г n=288; 2015г n=299. Для корректной оценки сочетанного влияния технологий, используемых на всех этапах лечения, начиная с родильного зала, из нашего исследования были исключены дети, родившиеся в других акушерских стационарах и транспортированные в Центр. В том числе из данного анализа были исключены пациенты, врожденные болезни которых сама по себе детерминировала исход и осложнения, независимо от того использовались ли обновленные или традиционные подходы к лечению: с отечной формой ГБН, а также с врожденными пороками развития, требовавшими респираторную терапию.

В зависимости от поставленных задач исследования оценивались следующие показатели:

1. Антропометрические данные

2. Анамнестические данные

3. Клинические характеристики с анализом исходов: БЛД, НЭК, ВЖК, легочные кровотечения, ПВЛ, РН. Для анализа исходов использовались следующие характеристики:

БЛД– потребность в дополнительной оксигенации и/или респираторной терапии в 36 недель постконцептуального возраста.

При анализе НЭК использовалась классификация по Bell в модификации Walsh

В качестве критерия использовались понятия «тяжелое ВЖК – ВЖК ПБ и более степени

Гемодинамическая значимость ГЗФАП оценивалась в соответствии с протоколом ведения детей с гемодинамически значимым открытым артериальным протоком (2009).

4. Инструментальные и лабораторные методы обследования:

а) Данные инструментального мониторинга: систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление, ЧСС, уровень насыщения гемоглобина кислородом. Для этих целей использовался полифункциональный неонатальный монитор наблюдения Mindray V12 (КНР).

б) Оценка молекулярно-генетических маркеров:

Генотипирование проводили методом ПЦР с анализом кривых плавления модифицированным методом «примыкающих проб» (adjacent probes, kissing probes), в лаборатории молекулярно-генетических методов ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» (заведующий лабораторией д.б.н. Трофимов Д.Ю.) с помощью коммерческих тест-систем ООО «НПО ДНК-Технология», Россия.

При идентификации замен одиночных нуклеотидов вначале проводили ПЦР с праймерами, общими для обоих вариантов нуклеотидной последовательности, затем понижали температуру реакционной смеси для гибридизации полученной матрицы с олигонуклеотидными пробами. Для определения варианта последовательности использовали два типа олигонуклеотидов, гибридизующихся на матрицу рядом. Первый тип олигонуклеотидов метили флуорофором, второй – гасителем флуоресценции.

Для предотвращения неспецифического отжига праймеров и повышения чувствительности тест-систем использовали Taq-полимеразу, блокированную специфическими антителами.

В ходе генотипирования использовали один общий олигонуклеотид с гасителем флуоресценции и два сиквенс-специфичных олигонуклеотида, несущих различные флуорофоры. Олигонуклеотидные пробы, соответствующие тому или иному варианту последовательности, метили различными флуорофорами, что позволило определять оба варианта в одной пробирке. После ПЦР и гибридизации измеряли уровень флуоресценции в ходе температурной денатурации дуплексов олигонуклеотидов и полученных матриц в режиме реального времени. Определение генотипа проводили путем анализа кривых плавления. Если анализируемый образец содержал только один вариант нуклеотидной последовательности гена, т.е. был

гомозиготен по данному полиморфизму, температура плавления для пробы, образующей совершенный дуплекс, была существенно выше, нежели для пробы, образующей несовершенный дуплекс. Если же анализировали гетерозиготный образец, содержащий оба варианта нуклеотидной последовательности, каждый из вариантов проб мог образовать совершенный дуплекс, поэтому температуры их плавления были практически одинаковы.

ДНК для генотипирования выделяли из образцов периферической крови, взятой с ЭДТА в качестве антикоагулянта, с помощью комплекта реагентов «Проба-ГС-генетика» ООО «НПО ДНК-Технология», Россия. Метод основан на использовании для лизиса клеток сильного хаотропного агента с последующей сорбцией нуклеиновых кислот на твердом носителе. последовательных отмывках сорбента и элюции ДНК с сорбента. Объем образцов после выделения составил 100 мкл. Концентрация ДНК, определенная на ДНК-минифлуориметре (Hoefler, США), составляла, в среднем, 50-100 мкг/мл.

ПЦР и определение температуры плавления олигонуклеотидных проб проводили с помощью детектирующего амплификатора ДТ-964 (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). Исследование проводили в лаборатории ПЦР диагностики ФГБУ НМИЦАГП им Кулакова В.И. Минздрава России.

Клинический анализ крови, биохимический анализ крови и исследование гемостаза производилось на базе Научно-диагностической лаборатории ФГБУ НМИЦАГП им Кулакова В.И. Минздрава России. Биохимические показатели определяли фотометрическими и турбидиметрическими методами на автоматических анализаторах А-15, А-25 (Biosystems, Испания) с использованием реагентов производства Biosystems (Испания). Клинический анализ крови выполнялся методом проточной цитометрии на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XS- 800i (Sysmex, Япония) с использованием реагентов той же фирмы. Исследование гемостаза проводилось клоттинговыми и хромогенными методами на автоматическом анализаторе STA Compact (Diagnostica Stago, Франция) с использованием реагентов той же фирмы.

d) Мониторинг газов крови, кислотно-основного состояния, уровня лактата, глюкозы и электролитов производился на базе лаборатории отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных ФГБУ НМИЦАГП им Кулакова В.И. Минздрава России на газовом анализаторе AVL-995 (AVL, Швейцария).

5. Терапия пациентов, включенных в исследование

Искусственная вентиляция легких проводилась на аппаратах ИВЛ AVEA (Viasys, США),

Высокочастотная вентиляция на аппарате ВЧОВ (Sensor Medics, США),

Неинвазивная вентиляция и респираторная терапия методом NCPAP проводилась на аппаратах Infant Flow (Viasys, США).

Респираторная терапия в родильном зале проводилась с помощью респираторного блока с Т-коннектором, встроенного в открытую реанимационную систему Panda i-res (General Electric, США)

Транспортировка детей из родильного зала в ОРИТН осуществлялась в транспортном инкубаторе «ИТН-1» (УОМЗ, Россия) на транспортном аппарате ИВЛ с функцией CPAP Reanimator F120 Mobile (Stephan, Германия).

Заместительная терапия сурфактантом производилась препаратом порактант-альфа (Chiesi, Италия)

Детям с ГЗФАП проводилась терапия закрытия ОАП препаратом Педея (Orphan Europe)

Ультразвуковые методы исследования – нейросонография, УЗИ органов брюшной полости и почек, сердца, - проводились на аппарате «Vivid-q General Electric» (США), работающем в реальном масштабе времени.

Клиническое исследование проводилось на основании записей в истории болезни и листов наблюдений за пациентами. Данные о времени и объеме назначений лекарственных препаратов получены из листов назначений истории болезни новорожденного.

Консультации специалистов: дети, нуждавшиеся в дополнительных консультациях при постановке диагноза, при проведении дифференциальной диагностики консультированы специалистами - окулистом, кардиологом, неврологом, отоларингологом, детским хирургом, детским гинекологом, эндокринологом.

Консультации больным новорожденным детям осуществлялись сотрудниками научно-консультативного отделения педиатрии и неонатологии Института неонатологии и педиатрии ФГБУ НМИЦАГП им Кулакова В.И. Минздрава России (заведующая отделением д.м.н. Пекарева Н.А.)

Математический анализ полученных данных проводился с помощью пакета статистических программ «SPSSStatistic», база данных собиралась с помощью программы «Microsoft Excell 2.0». Для оценки статистической достоверности различий количественных переменных использовался U-критерий Манна–Уитни для независимых выборок. Для оценки статистической достоверности различий качественных переменных использовался критерий χ^2 Пирсона. Для оценки достоверности различий количественных переменных в трех и более выборках использовался непараметрический критерий Краскела-Уоллиса.

Перед проведением сравнительного анализа количественных переменных в исследуемых группах определяли вид распределения данных (тест Колмогорова-Смирнова, графический анализ данных). При нормальном виде распределения данных определяли среднее значение со стандартным отклонением. Для оценки различий в группах применяли методы параметрической статистики (t-тест для сравнения данных в 2-х группах). При ненормальном распределении

данных определяли медиану с интерквартильным размахом, с демонстрацией минимального и максимального значения, а для оценки различий переменных в группах применяли методы непараметрической статистики – тест Манна-Уитни.

Для сравнения бинарных данных как величин, зависящих от времени, мерой сравнения явился уровень опасности в каждой группе пациентов с использованием Кокс-регрессии с оценкой всех возможных конфаундеров и построением кривых дожития (кривые Каплан-Майера). Достоверность данных оценивалась с помощью теста LogRank.

Для оценки вероятности наступления события рассчитывались отношения шансов (ОШ) в ретроспективных исследованиях и относительный риск (ОР) при проспективном сравнительном анализе. Значения ОШ и ОР приводились с 95% доверительным интервалом. Расчет ОШ и ОР проводился с помощью свободно распространяемого программного продукта WINPEPI версии 9.7, а также в рамках статистических программ «SPSS Statistic».

Результаты и их обсуждение

Сравнительное ретроспективное исследование эффективности двух методик респираторной стабилизации недоношенных новорожденных в родильном зале

Наше исследование показало, что вероятность интубации трахеи и перевода на традиционную ИВЛ в родильном зале недоношенных новорожденных, родившихся в сроке беременности 24-32 недели была в 1,9 раза меньше, когда использовался обновленный протокол респираторной стабилизации, включающий однократное применение продленного вдоха с последующим переходом на СРАР (у детей без самостоятельного дыхания с рождения) в сравнении с периодом, когда использовалась традиционная тактика – ИВЛ маской при отсутствии у пациентов дыхания с рождения: ОШ 0,53[0,29;0,95], $p = 0,032$. Внедрение протокола стабилизации недоношенных новорожденных в родильном зале с использованием продленного вдоха привело к снижению в 2 раза риска интубации и перевода с неинвазивной респираторной терапии на традиционную ИВЛ в первые 2 сут жизни: ОШ 0,52[0,28;0,99], $p = 0,047$. С определенной долей осторожности можно сделать вывод о том, что методика респираторной стабилизации в родильном зале, включающая продленный вдох в комбинации с СРАР, ассоциирована с улучшением выживаемости и снижением частоты ГЗФАП у недоношенных новорожденных (таблица 1). Кроме того, можно заключить, что стабилизация легких в родильном зале с помощью продленного вдоха и продленного СРАР не связана с увеличением частоты утечки воздуха и тяжелых форм ВЖК. Статистически недостоверное увеличение частоты БЛД у выживших, по всей видимости, может быть связано с увеличением выживших из наиболее тяжелого контингента глубоко недоношенных новорожденных 24-26 недель гестации в два раза в 2015 и 2014г в сравнении с 2013г: с 43% до 72-86%.

Таким образом, приведенные выше данные свидетельствуют о том, что использование продленного вдоха с последующим переходом на СРАР у недоношенных новорожденных в родильном зале в качестве альтернативы рутинного использования ИВЛ маской при тех же показаниях позволяет сократить потребность в инвазивной ИВЛ в первые 48 часов жизни, снижая при этом частоту неблагоприятных осложнений и летальности.

Таблица 1. Основные осложнения и исход у глубоко недоношенных новорожденных, родившихся в 24-32 недели беременности

Показатель	2013 г. Традиционный метод, n = 116	2014-2015 гг. Исследуемый метод, n = 225	p
Выжили, n (%)	104 (89,7)	216 (96)	0,021
Пневмоторакс, n (%)	7 (6)	6 (2,7)	0,124
БЛД (среднетяжёлая и тяжёлая формы), n (%)	4 (3,4)	13 (5,8)	0,384
ВЖК 2Б-3, n (%)	8 (6,9)	5 (2,2)	0,066
ГЗФАП. n (%)	52 (44,8)	38 (16,9)	< 0,0001

Особенность нашего протокола заключалась в том, что продленный вдох, применяемый после рождения у детей с отсутствием дыхания или с дыханием типа «гаспинг», мы выполняли однократно. Многократные попытки стабилизировать ФОЕ легких с помощью продленного вдоха у глубоко недоношенных новорожденных в первые минуты жизни могут не только эффективно расправлять, но также и повреждать уже расправленные альвеолы со всеми вытекающими последствиями, характерными для волномотравмы легких. В этом принципиальное и самое главное отличие нашей методики от методик, используемых другими исследователями. Именно в этом мы видим причину в различиях между исходами в нашем исследовании и в исследованиях Kirplani и других (Kirpalani H., 2019; Bruschetti M., 2020; Foglia E.E., 2020).

Сцеживание пуповины в родильном зале как метод профилактики анемии у недоношенных. Сравнительное ретроспективное исследование

Проведенный анализ продемонстрировал достоверно более низкую частоту развития анемии в группе новорожденных, которым проводилось сцеживание пуповины в родильном зале 61% vs 87% ($p < 0,5$). При этом вероятность развития анемии в период до 28 дня жизни у новорожденных была в 4,3 раза ниже при использовании методики сцеживания пуповины в сравнении с детьми, которым эта методика не проводилась: ОШ 0,23 [0,05;1,0]. Результаты нашего исследования показали, что концентрация гемоглобина и количество эритроцитов в первые сутки жизни были достоверно выше в группе новорожденных, которым проводилось сцеживание пуповины. Концентрация Hb $171,8 \pm 29,46$ vs $151,9 \pm 36,92$ г/л ($p = 0,049$), а количество эритроцитов $4,77 \pm 4,71$ vs $4,01 \pm 4,01 \times 10^{12}$ /л ($p = 0,025$). Частота гемотрансфузий была достоверно ниже у детей,

которым проводилось сцеживание пуповинной крови - 22% vs 52% ($p < 0,05$). Достоверно установлено, что вероятность трансфузии эритроцитарной массы была в 4 раза ниже, если применялась методика сцеживания пуповины в родильном зале: ОШ 0,25 [0,07;0,92]. Кроме того, гемотрансфузии требовались на 5 дней позднее детям из основной группы: 18 vs 13 ($p = 0,048$). Систолическое давление также было достоверно выше у детей, которым проводилось сцеживание пуповины в родильном зале: $60,3 \pm 4,31$ vs $56,8 \pm 4,8$ mmHg ($p = 0,0132$). Клинически это может являться важной предпосылкой как для гемодинамической стабильности в целом, так и для эффективной перфузии тканей, в частности. В нашем исследовании мы не увидели таких побочных явлений сцеживания пуповины как повышение уровня билирубина, что совпадает с выводами наших японских коллег (S. Hosono, 2008). Кроме того, частота ВЖК также не различалась у детей основной и контрольных групп. Мы не включали в исследование детей менее 26 недель гестации, так как не проводили сцеживание пуповины у экстремально недоношенных пациентов на момент исследования. Таким образом, наше исследование продемонстрировало, что методика сцеживания пуповины у новорожденных в родильном зале является эффективным способом профилактики анемии в неонатальном периоде, позволяющим снизить потребность в переливании эритроцитарной массы недоношенным новорожденным. Кроме того, применение этой методики создает предпосылки для гемодинамической стабильности недоношенных новорождённых и не влияет значимо на развитие у них гипербилирубинемии. Данная методика проста, не требует дополнительных финансовых затрат и может быть использована у новорожденных как альтернатива отсроченному пережатию и пересечению пуповины в случае необходимости оказания ребенку экстренной реанимационной помощи в родильном зале. Учитывая литературные данные, ограничением для данной методики, возможно, является гестационный возраст 23-27 недель - до тех пор, пока не будут проведены и опубликованы новые исследования, сфокусированные на недоношенных пациентах данной возрастной категории.

Влияние методов стабилизации состояния недоношенных новорожденных в родильном зале на частоту развития гемодинамически значимого открытого артериального протока и на изменение тактики его лечения

Нами выявлено снижение более, чем в два раза частоты ГЗФАП у недоношенных 24-34 нед в 2014 и 2015 году, когда стал использоваться обновленный протокол стабилизации состояния новорожденных в родильном зале в сравнении с 2013 годом: 26% vs 10% и vs 9% ($p < 0,0001$). Также отмечалось достоверное сокращение использования препарата «Педея» для медикаментозного закрытия ГЗФАП. По мере внедрения описанных выше технологий необходимость медикаментозного закрытия ГЗФАП снизилась почти в два раза в 2014 году в сравнении с 2013 годом и практически в три раза в 2015г в сравнении с 2013 годом: 16% vs 9%

vs 5%. ($p < 0,002$). Среди недоношенных новорожденных, родившихся на сроке гестации 28 недель и менее, отмечалась аналогичная закономерность: частота ГЗФАП с 86% в 2013г снизилась до 37% в 2014 и 2015гг ($p < 0,001$). Закономерно сократилось использование препарата «Педея» у этой категории пациентов с 59% в 2013г до 26% в 2014 и 2015гг ($p = 0,023$). Мы полагаем, что предпосылки для снижения частоты ГЗФАП у недоношенных новорожденных создались в основном, за счет минимизации использования у них традиционной ИВЛ с рождения в результате перехода на обновленные респираторные технологии как в родильном зале, так и на этапе лечения в ОРИТН. Известно, что традиционная искусственная вентиляция легких может оказывать стрессовое повреждающее воздействие на легочную ткань, на альвеолярные клеточные мембраны, что способствует освобождению арахидоновой кислоты, активации ее каскадного цикла и повышению уровня простагландинов, в свою очередь напрямую влияющих на формирование и поддержание функционирования ОАП у недоношенных новорожденных. Оценена выжидательная тактика при выявлении ГЗФАП в первые сутки жизни. Суть её в том, что медикаментозное закрытие ГЗФАП происходило не сразу по выявлении ГЗФАП, а на основании оценки его гемодинамической значимости в динамике с помощью повторных ЭХО-КГ исследований в течение раннего неонатального периода. Анализ возраста новорожденных, которым проводилось медикаментозное закрытие ГЗФАП, показал достоверное увеличение возраста начала медикаментозной терапии протока. Назначение ибупрофена происходило на 2-е сутки жизни в 2013г, на 3-и - в 2014 и на 4-е - в 2015г (Ме, $p < 0,0001$), что в нашем исследовании не было ассоциировано с повышением частоты осложнений и неблагоприятного исхода (рисунок 1).

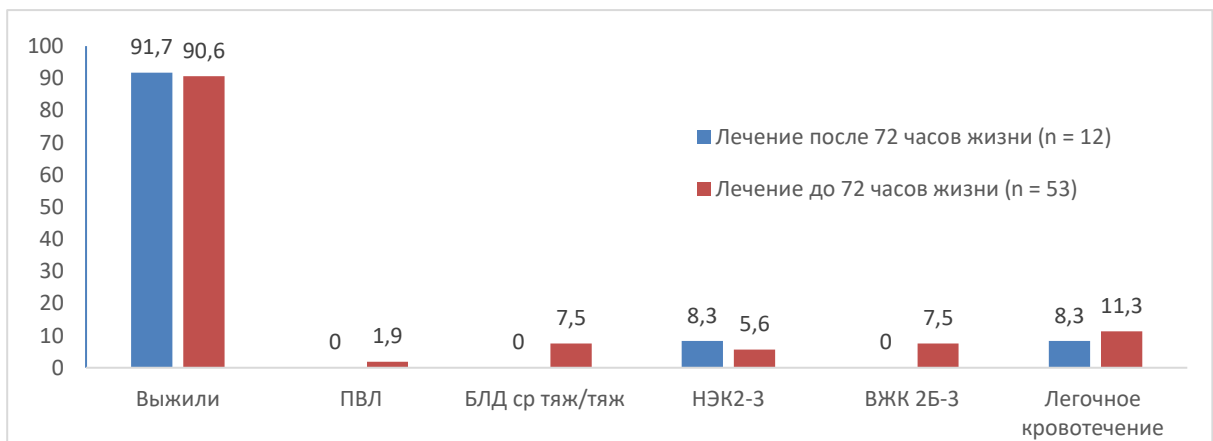


Рисунок 1. Осложнения и исход у новорожденных с ГЗФАП, которым проводилось медикаментозное его закрытие в 2013, 2014 и 2015гг, (%), $p > 0,05$

Таким образом, выжидательная тактика ведения детей с ГЗФАП не ассоциирована с ухудшением результатов их лечения.

Сравнительное проспективное рандомизированное исследование эффективности трех вариантов неинвазивной респираторной поддержки у недоношенных новорожденных с дыхательными нарушениями.

В результате проведенного нами проспективного рандомизированного сравнительного исследования было достоверно установлено, что дети, стартовая неинвазивная терапия которым начиналась методом неинвазивной ИВЛ в режиме двухуровневого CPAP «BiPhasic» с временем вдоха 1 секунда и частотой респиратора 30 вдохов в минуту, в два раза реже декомпенсировались и нуждались в переводе на следующий уровень респираторной поддержки в сравнении с пациентами, которым начальная респираторная терапия осуществлялась методом CPAP и методом неинвазивной ИВЛ «BiPhasic» с более коротким временем вдоха: критерии неэффективности респираторной терапии встречались у 33% vs 65% vs 62% новорожденных соответственно ($p = 0,00003$). Вероятность ужесточения респираторной терапии и перехода на следующий уровень была в два раза ниже у недоношенных, если им осуществлялась неинвазивная дыхательная терапия методом BiPhasic с временем вдоха 1 секунда и частотой 30 вдохов в минуту (таблица 2).

Таблица 2. Относительные риски неэффективности стартовой неинвазивной респираторной терапии

Вариант неинвазивной респираторной терапии	ОР [95% ДИ]
BiPhasic 1.0 / 30 vs CPAP	0,53 [0,39;0,72]*
BiPhasic 1.0 / 30 vs BiPhasic 0.5 / 60	0,50 [0,36;0,70]*
BiPhasic 0,5 / 60 vs CPAP	1,05 [0,85;1,28]

* - $p < 0,0001$

Мы достоверно установили, что метод CPAP с переменным потоком не отличается по эффективности от неинвазивной ИВЛ в режиме двухуровневого CPAP с переменным потоком, проводимой с временем вдоха 0,5 секунды. Таким образом, использование неинвазивной ИВЛ с переменным потоком в режиме «BiPhasic» имеет преимущество перед методом CPAP лишь в том случае, если время вдоха устанавливается 1 секунда, а частота респиратора 30 вдохов в минуту. Такие стартовые параметры позволяют компенсировать утечку при аппаратных вдохах и создать оптимальное и эффективное среднее и пиковое давление в дыхательных путях. Использование неинвазивной ИВЛ с переменным потоком в режиме «BiPhasic» с временем вдоха 0,5 секунды, несмотря на высокую частоту вдохов респиратора (60 в минуту), имеет такую же эффективность, как и метод CPAP и не имеет преимуществ перед методом CPAP.

Влияние заместительной сурфактантной терапии на результаты лечения поздних недоношенных новорожденных при тяжелых дыхательных нарушениях.

В нашем исследовании использование сурфактанта у поздних недоношенных не влияло на их выживаемость, все они выжили. Потребность в инвазивной ИВЛ статистически не отличалась в группах детей, получивших и не получивших сурфактантную терапию при нарастании дыхательных нарушений: 47% vs 59%; ОШ 0,65 [0,23; 1,69], ($p > 0,5$). В то же время поздние недоношенные новорожденные, у которых при нарастании дыхательных нарушений сурфактант не использовался, достоверно чаще нуждались в переводе с традиционной ИВЛ на высокочастотную осцилляторную ИВЛ: 6% vs 28%; ОШ 0,17 [0,034; 0,85] ($p=0,0286$) в связи с ужесточением параметров традиционной ИВЛ: $MAP > 12$ см H₂O и $FiO_2 > 0,5$. Однако это не влияло ни на длительность респираторной терапии: медиана составляла 88 и 114 часов в основной и контрольной группах соответственно ($p > 0,05$), ни на количество проведенных в ОРИТН койко-дней: медиана составляла 6 и 6 дней в основной и контрольной группах соответственно ($p > 0,05$). Не было получено статистически значимых различий в группах в частоте развития ишемически-геморрагических поражений ЦНС, ДВС-синдрома, нозокомиальной пневмонии, НЭК. Детям, не получившим сурфактантную терапию при нарастании дыхательных нарушений, чаще требовалось назначение кардиотонической терапии (допамин): 13% vs 31% ОШ 0,32 [0,091; 1,137] ($p > 0,5$). Однако, как уже было отмечено выше, на исходы и длительность пребывания в ОРИТН это не повлияло.

Таким образом, сурфактантная терапия не влияет на результаты лечения поздних недоношенных новорожденных, на длительность респираторной терапии и пребывания этой категории пациентов в ОРИТН при условии использования высокочастотной ИВЛ.

Молекулярно-генетические маркеры тяжести респираторных нарушений у пациентов с врожденной пневмонией

Тяжесть течения врожденной пневмонии и ее основных клинических проявлений в виде дыхательных нарушений, требующих соответствующей респираторной терапии, обусловлена множеством факторов. Гипотезой явилось наличие полиморфизма генов, ассоциированных с крайне тяжелым течением врожденной пневмонии, выражающейся в необходимости использовать «жесткие» параметры традиционной ИВЛ ($MAP > 12$ см H₂O и $FiO_2 > 0,5$), что, в свою очередь, является показанием для использования высокочастотной ИВЛ. Для проверки этой гипотезы следующим этапом нашей научной работы было проведено сравнительное исследование полиморфизма варибельных участков генома у новорожденных с врожденной пневмонией, которые нуждались в раннем неонатальном периоде в респираторной терапии – неинвазивной (СРАР и неинвазивная ИВЛ), традиционной ИВЛ и высокочастотной ИВЛ.

В проведенном нами исследовании удалось выявить ассоциацию аллеля С полиморфного локуса гена NOS3: -768 с тяжелой степенью дыхательных нарушений и потребностью в «жестких» режимах ИВЛ у пациентов с врожденной пневмонией ($p=0,028$). NOS3, участвуя в реакциях окислительного стресса и синтезе NO, оказывающего релаксирующее действие на эндотелий, по-видимому, влияет на эндотелиальную проницаемость, вызывая изменение вентиляционно-перфузионных соотношений. Это приводит к потребности в жестких параметрах респираторной терапии. Оксид азота (NO) является модулятором апоптоза и воспалительного каскада, влияющего на эндотелиальную проницаемость; он синтезируется с помощью синтазы оксида азота (NOS) из L-аргинина. У человека они представлены тремя изоформами белка: нейрональной NOS (nNOS), кодируемые геном NOS1, индуцируемой NOS (iNOS), кодируемая геном NOS2, и эндотелиальная NOS (eNOS), закодированные NOS3, экспрессируемой преимущественно в эпителии дыхательных путей. NO медирует множество физиологических функций, включая нейротрансмиссию, иммунорегуляцию, ангиогенез, антиагрегантную активность и созревание поверхностно-активных веществ. Многочисленность вариантов физиологических функций, строгий контроль выработки NO, имеет решающее значение для его избирательных действий. Также нам удалось выявить, что, согласно аутосомно-рецессивной модели, генотип NOS3: -786 T/T является протективным: относительный риск (OR) тяжелого течения врожденной пневмонии для таких пациентов составляет 0,24 (0,05-1,14), ($p=0,056$).

В нашем исследовании распределение аллелей полиморфного локуса AGTR1: 1166 A>C статистически значимо различалось между исследуемыми группами ($p=0,009$). Согласно аутосомно-рецессивной модели, генотип C/C ассоциирован с тяжелым течением врожденной пневмонии и потребностью в «жестких» режимах ИВЛ у новорожденных с врожденной пневмонией (OR=19,1 (3,1-119,3), $p<0,001$). Активность ангиотензина II определяется его взаимодействием с рецептором AT1. Лиганд-рецепторный комплекс активирует НАДФН-оксидазу, образующую супероксид, который в свою очередь взаимодействует с вазорелаксирующим фактором NO. В исследовании Chao Y. было показано, что низкое напряжение кислорода индуцирует образование реактивных форм кислорода через активацию каскада AGTR1/eNOS/NO (Chao Y., 2018). Известно, что реактивные формы кислорода образуются в клетке постоянно, однако реализация оксидативного стресса и, как следствие, повреждение липидного слоя клеточных мембран также может зависеть и от плотности рецепторов AGTR1. В свою очередь, массивное клеточное повреждение при врожденной пневмонии может усугублять тяжесть течения заболевания и обуславливать необходимость более жестких параметров респираторной терапии.

При сравнении распределения аллелей полиморфного локуса TLR9: 1486T>C получена статистически значимая ассоциация аллеля С с тяжелым течением врожденной пневмонии, при

котором дети нуждаются в ВЧОВ ($p=0,022$), однако при анализе типа наследования получены погранично значимые результаты, что затрудняет определение модели наследования данного признака.

Toll-подобные рецепторы являются основными рецепторами распознавания чужеродных агентов, связанными с реализацией врожденного иммунитета. Генетические полиморфизмы в генах, кодирующих TLR, были вовлечены в развитие инфекций, злокачественных новообразований и аутоиммунных заболеваний (Yusuf J.H., 2017). При исследовании генетического полиморфизма гена TLR9 и его ассоциации с хорионамниотонитом и вероятностью врожденных инфекций было выявлено, что наличие аллеля варианта T в полиморфном участке (rs352140) гена TLR9, продукт которого распознает бактериальную ДНК, связано с увеличением вероятности плацентарного воспаления. (Karody V., 2016). TLR9, по-видимому, принимая участие в реализации воспалительного ответа, коррелирует с тяжестью течения врожденной пневмонии.

Полиморфизм гена DRD4: 521C>T также продемонстрировал значимую ассоциацию с тяжелой степенью дыхательных нарушений при врожденной пневмонии ($p=0,04$ для распределения аллелей и $p=0,01$ для генотипов C/T и T/T), что косвенно может подтверждать роль системы дофамина в патогенезе тяжести течения заболевания. Ген DRD4 кодирует подтип D4 рецептора дофамина. Подтип D4 представляет собой рецептор, связанный с G-белком, который ингибирует аденилатциклазу. Мутации в этом гене связаны с различными поведенческими фенотипами, включая дисфункцию вегетативной нервной системы. Возможна функциональная связь между рецептором-подтипом D4 и тяжестью течения врожденной пневмонии, что может стать предметом будущих исследований.

Для подтверждения предиктивности выявленного полиморфизма необходимы модельные эксперименты с выявлением таргетных белков и путей взаимодействия продуктов измененного гена.

Форсированное энтеральное вскармливание недоношенных новорожденных с очень и экстремально низкой массой тела

Как уже было продемонстрировано ранее, эффективная респираторная терапия способствует профилактике развития гемодинамически значимого открытого артериального протока у недоношенных новорожденных. Обкрадывание большого круга кровообращения при функционировании ГЗФАП приводит, кроме прочего, к снижению мезентериального кровотока, к ишемии кишечника и, как следствие, к снижению толерантности к энтеральной нагрузке. В свою очередь, нарушения толерантности к энтеральному питанию различной степени выраженности удлиняют сроки парентерального питания, увеличивают длительность

пребывания в ОРИТН, что создает предпосылки для госпитального инфицирования и удорожания лечения недоношенных новорожденных. В условиях, возникших за счет более эффективной ранней стабилизации глубоко недоношенных новорожденных, предпосылок для ишемии кишечной стенки стало предположительно меньше, и рутинное длительное назначение трофического питания всем без исключения глубоко недоношенным новорожденным и медленные темпы наращивания объема вскармливания стали менее актуальными. В этой связи следующим этапом нашей научной работы было ретроспективное сравнительное когортное исследование с целью оценки эффективности и безопасности форсированного наращивания объема энтерального кормления (на 20-30 мл/кг/сутки) в сравнении с медленным (на 10-20 мл/кг/сутки) у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Проведенное нами сравнительное ретроспективное исследование эффективности форсированной схемы наращивания энтерального питания показало безопасность и преимущество быстрого темпа наращивания объема энтерального кормления с рождения по сравнению с медленным (рисунок 2).



Рисунок 2. Основные характеристики энтерального питания, длительность инфузионной терапии, потребность в антибактериальных препаратах резерва, заболеваемость НЭК 1-2

В результате нашего исследования мы выявили преимущества и безопасность использования новой схемы наращивания энтерального питания. Более быстрое наращивание энтерального питания способствовало сокращению сроков парентерального питания и как следствие длительности функционирования центрального и периферического венозного катетеров, что является профилактикой катетер-ассоциированной инфекции. Мы отметили сокращение потребности в антибиотиках резерва на 26% и частоты НЭК 1-2 степени.

Оптимизация диагностики инфекционных заболеваний у пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных

Процесс выхаживания недоношенных новорожденных – поступательный. После стабилизации респираторного, гемодинамического, нутритивного статусов следующим этапом нередко возникает проблема инфекционных осложнений, особенно у недоношенных новорожденных, длительно находящихся в ОРИТН. Гипердиагностика инфекционных заболеваний недоношенных новорожденных в ОРИТН ведет к полипрагмазии: даже повышенный уровень лейкоцитов в крови у пациентов ОРИТН нередко вызывает беспокойство врачей и может приводить к избыточному назначению антибиотиков. Оно, в свою очередь, влияет не только на микробиологический профиль ребенка, но и на экологический рельеф отделений реанимации новорожденных в целом. Избыточный антибактериальный пресс способствует селекции устойчивых штаммов, что требует еще более широкого использования антибиотиков резерва и формирует порочный круг, разорвать который непросто. Но всегда ли лейкоцитоз, даже ассоциированный с другими лабораторными и/или клиническими признаками инфекционного процесса, оправдывает эмпирическое назначение антибактериальной терапии? Тем более недостаточно изучен вопрос, является ли лейкоцитоз, выявленный в качестве единственного маркера воспаления, диагностически значимым и поводом для назначения или коррекции антибактериальной терапии недоношенным новорожденным.

Чтобы ответить на этот вопрос, очередным этапом нашей научной работы проведено ретроспективное когортное исследование, в котором мы провели анализ 158 историй болезни недоношенных детей в возрасте старше 72 часов жизни. Проведенное нами исследование продемонстрировало, что чувствительность лейкоцитоза в качестве единственного лабораторного диагностического критерия инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных в возрасте старше 3 дней жизни составила 53%. Специфичность этого маркера при выявлении инфекционной патологии в указанной группе детей была равна 59%. Показатель диагностической эффективности (точность) лейкоцитоза в качестве критерия инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных детей старше 72 часов жизни, рассчитанный как доля истинных результатов среди общего количества, составил 53,4%. Прогностическая

ценность положительного результата для данного показателя составила 51%. Прогностическая ценность отрицательного результата была равной 56%. Таким образом, статистические операционные характеристики лейкоцитоза как единственного маркера инфекционно-воспалительного заболевания у недоношенных новорожденных в возрасте старше 72 часов жизни, имеют низкие значения, не превышающие 59%. Это свидетельствует о том, что повышение уровня лейкоцитов не является диагностически значимым маркером развития инфекционного заболевания у новорожденных детей в возрасте старше 72 часов жизни. Корреляционный анализ уровня лейкоцитов с уровнем нейтрофилов в исследуемой когорте пациентов выявил сильную положительную достоверную корреляционную связь: $r = 0,853$ ($p = 0,00001$). Низкая диагностическая ценность лейкоцитоза в качестве единственного маркера развития инфекционного процесса позволяет думать и о низкой диагностической ценности нейтрофилеза при отсутствии других клинико-лабораторных маркеров воспаления у новорожденных детей старше 3 суток жизни.

Таким образом, выявленный лейкоцитоз и/или нейтрофилез у недоношенных новорожденных в возрасте старше 72 часов жизни сам по себе не может служить доказательством наличия инфекционного процесса и основанием для назначения или усиления антибактериальной терапии, а является лишь показанием для расширенного обследования с целью исключения или подтверждения инфекционного заболевания.

Влияние комплекса современных технологий интенсивной терапии на летальность и исходы у недоношенных новорожденных

В предыдущих разделах были изучены и продемонстрированы позитивные эффекты отдельных технологий, последовательно используемых у новорожденных детей в условиях ОРИТН. Сцеживание пуповины и обновленный протокол респираторной стабилизации новорожденных в родильном зале привели к трансформации тактики ведения детей с ГЗФАП и сокращению использования инвазивной ИВЛ, что, в свою очередь, позволило усовершенствовать протокол энтерального вскармливания недоношенных новорожденных, минимизировать длительность парентерального питания и сократить риски присоединения госпитальной инфекции. Комплексный подход к профилактике госпитальной инфекции и уменьшение антибактериального пресса в ОРИТН за счет уточнения показаний к назначению и отмене антибактериальной терапии также играли роль в улучшении качества выхаживания новорожденных в ОРИТН. Последним этапом нашего научного труда явилось ретроспективное когортное сравнительное исследование динамики выживаемости и осложнений у недоношенных новорожденных в 2013, 2014 и 2015 гг как отражения влияния комплекса внедренных с 2014 года технологий. В сравнительное исследование было включено 906 недоношенных новорожденных.

Комплекс технологий, описанных в нашей работе, повлиял, прежде всего, на выживаемость наиболее уязвимой категории пациентов, родившихся до завершения 30 недели беременности (рисунок 3).

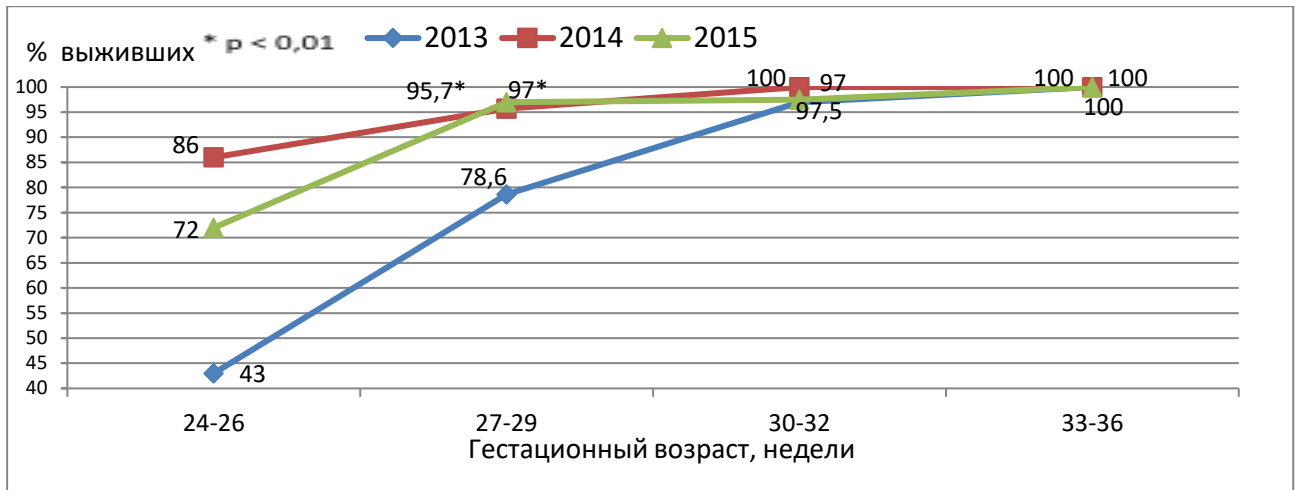


Рисунок 3. Выживаемость недоношенных новорожденных в 2013, 2014 и 2015 гг

Сочетание изученных и описанных в нашей работе технологий интенсивной терапии недоношенных новорожденных достоверно увеличило вероятность выживания детей, родившихся на сроке беременности с 24-29 неделю беременности в четыре раза: ОШ[95%ДИ] 4,00[1,37;11,64], $p = 0,008$. Выживаемость детей, родившихся на 30-й и более неделях беременности, была к моменту проведения исследования достаточно высокой (98-100%), так что позитивно повлиять на этот показатель было затруднительно. Используемый комплекс технологий позволил в нашем исследовании повысить выживаемость детей с массой тела 500-999г с 2013 по 2015г с 77,8% до 92,4% : ОШ 3,48 [0,96;12,61], $p = 0,056$ (рисунок 4)

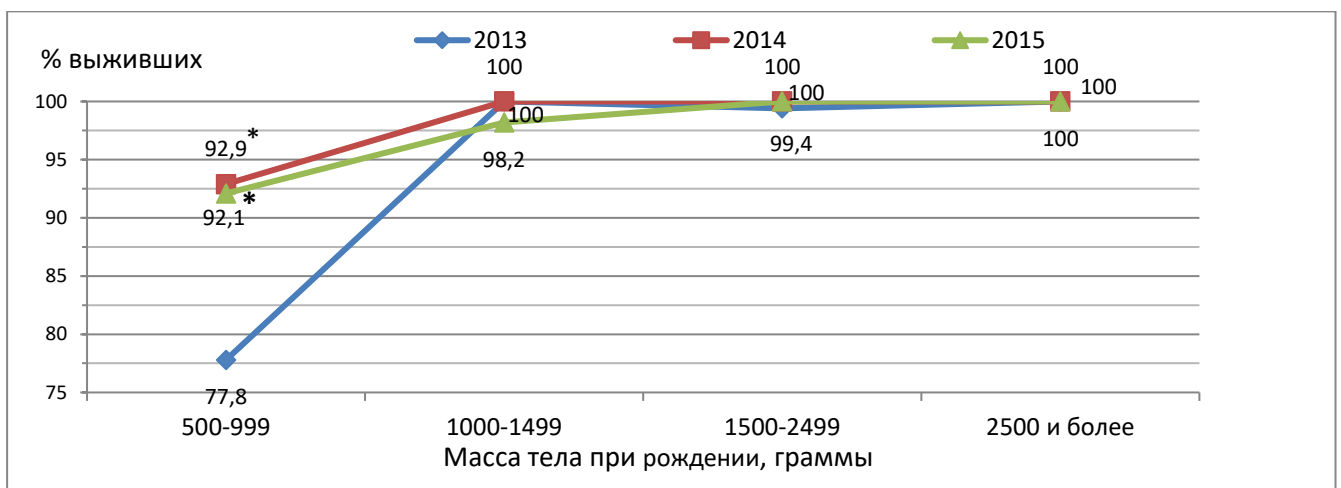


Рисунок 4. Выживаемость недоношенных новорожденных в 2013, 2014 и 2015 гг в зависимости от массы тела при рождении

Наше исследование продемонстрировало, что по мере увеличения выживаемости детей, родившихся на сроке беременности 24-26 недель, ожидаемо возросла частота БЛД у этой категории пациентов. Однако рост выживаемости детей большего гестационного возраста не сопровождался увеличением частоты БЛД. Начиная с гестационного возраста 27 недель бронхолегочная дисплазия у глубоко недоношенных новорожденных, вошедших в исследование, представляла собой единичные случаи (рисунок 5)

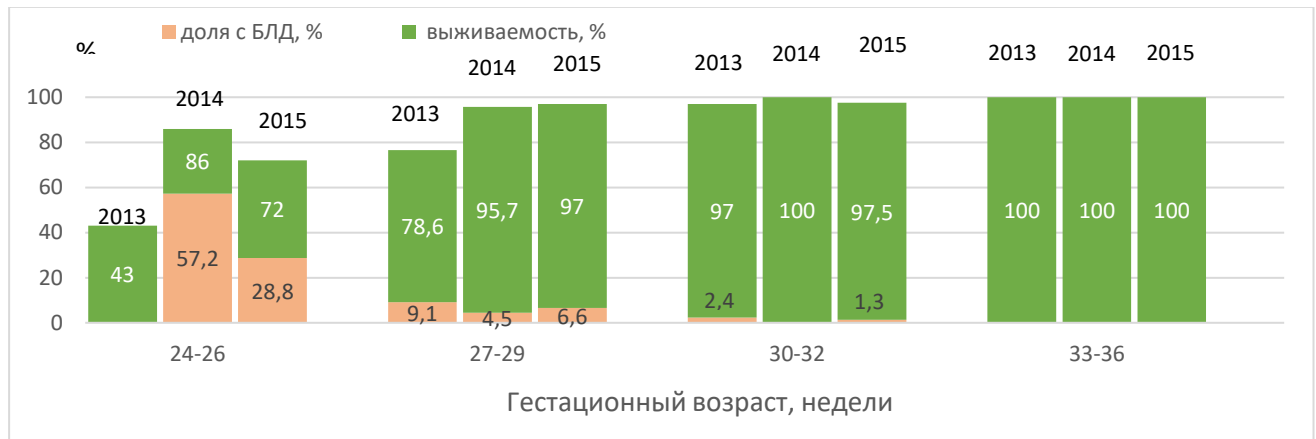


Рисунок 5. Частота БЛД у выживших недоношенных новорожденных в 2013, 2014 и 2015 гг

В нашем исследовании БЛД в основном встречалась у недоношенных новорожденных, родившихся до завершения 27-й недели гестации, что соответствует мировым тенденциям. Аналогичная закономерность отмечается и при анализе частоты ПВЛ у недоношенных новорожденных. В целом отмечают единичные случаи ПВЛ у пациентов, вошедших в исследование. Обращает на себя внимание, что в 2015 году на фоне возросшей выживаемости самой трудно выхаживаемой категории детей частота ПВЛ у глубоко недоношенных пациентов встречалась крайне редко (рисунок 6).

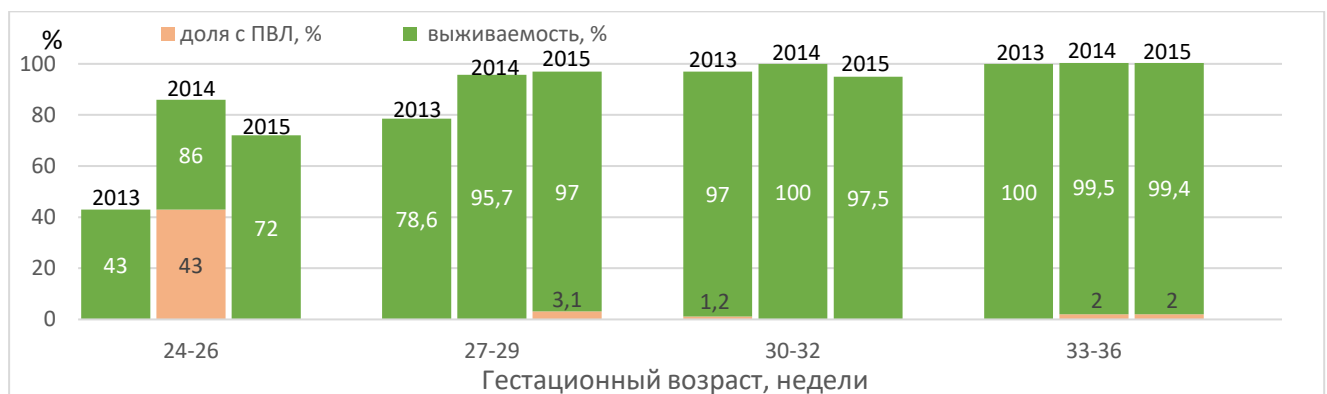


Рисунок 6. Частота ПВЛ у выживших недоношенных новорожденных различного гестационного возраста в 2013, 2014 и 2015 гг

Анализ частоты ВЖК 2Б-3 степени демонстрирует несколько иную закономерность, представленную на рисунках 7 и 8.

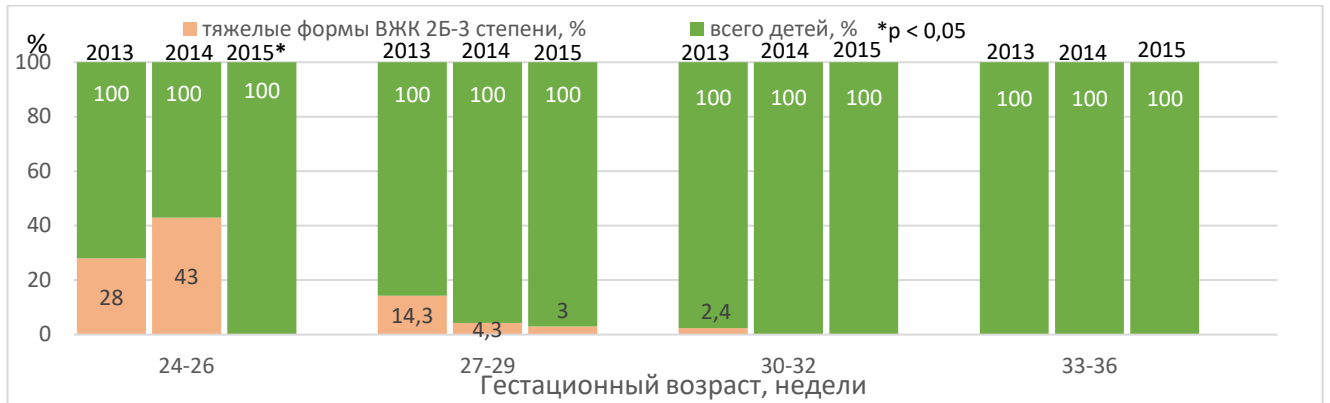


Рисунок 7. Частота тяжелых форм ВЖК 2Б-3 степени у всех недоношенных новорожденных, включая умерших в 2013, 2014 и 2015 гг.

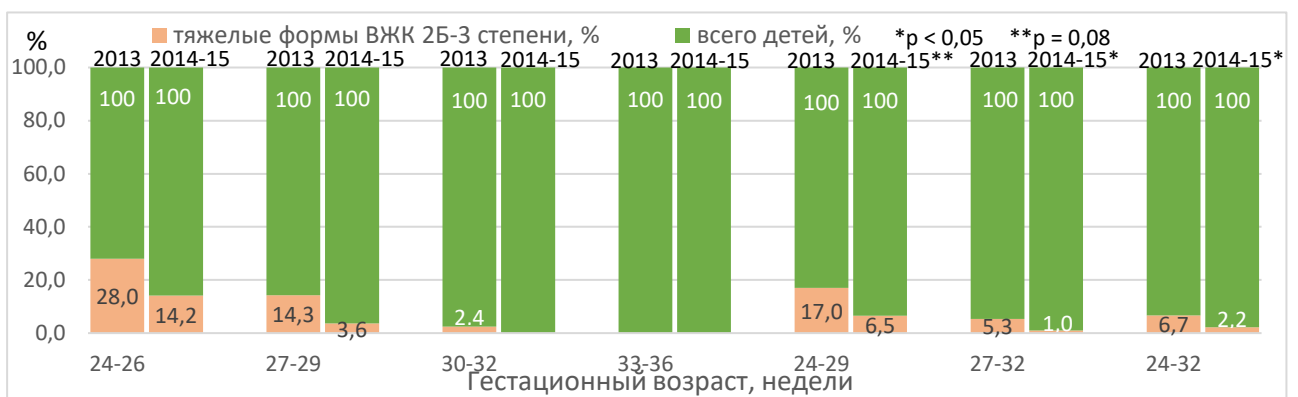


Рисунок 8. Частота тяжелых форм ВЖК 2Б-3 степени у недоношенных новорожденных различного гестационного возраста, включая умерших, в 2013 в сравнении с объединенной группой детей 2014 и 2015 гг

Частота ВЖК тяжелых степеней у недоношенных, вошедших в исследование, включая умерших, уменьшалась по мере внедрения комплекса изученных и научно обоснованных технологий интенсивной терапии, и в 2015 году достиг минимума – всего один ребенок с ВЖК 2Б-3 степени среди всех недоношенных пациентов. Риск развития ВЖК тяжелых степеней у детей, родившихся на сроке беременности 32 недели и менее, снижается в три раза при использовании комплекса изученных и описанных нами технологий (ОШ 0,31 [0,1; 0,98], $p=0,037$). При этом у выживших пациентов частота тяжелых форм ВЖК не увеличивалась по мере увеличения с годами выживших, и оставалась на низких значениях (рисунок 9).

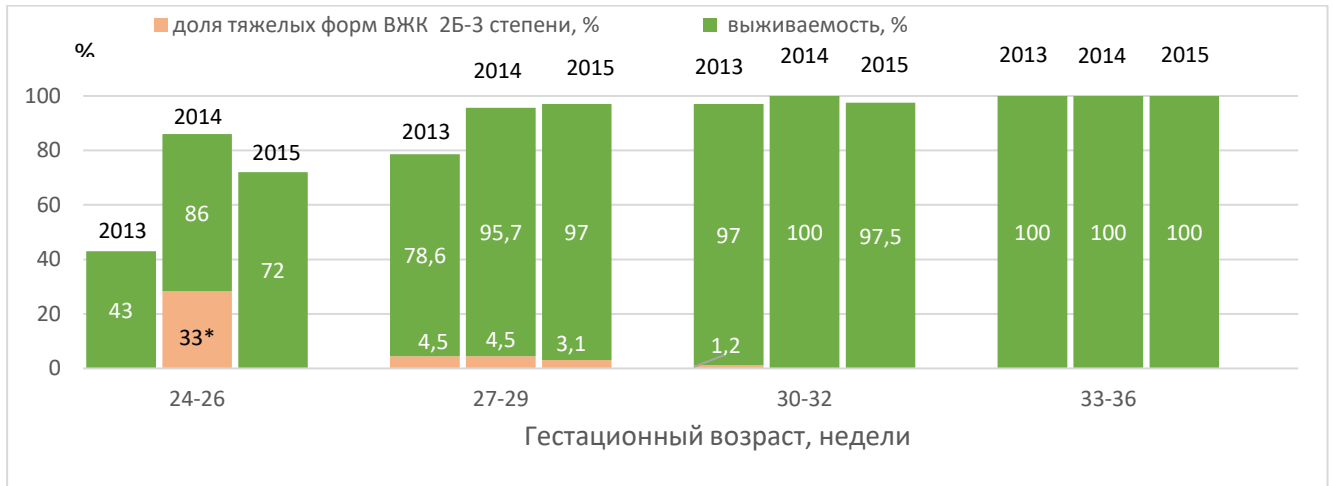


Рисунок 9. Частота тяжелых форм ВЖК 2Б-3 степени у выживших недоношенных новорожденных различного гестационного возраста в 2013, 2014 и 2015 гг.

Учитывая тот факт, что частота инвалидизирующих церебральных ишемически-геморрагических поражений (ПВЛ и ВЖК) в нашем исследовании не повышалась на фоне увеличения выживаемости глубоко недоношенных детей, а частота тяжелых геморрагических поражений ЦНС снижалась, можно предположить, что сочетание таких технологий как сцеживание пуповины в родильном зале, продленный вдох в сочетании с СРАР в качестве старта респираторной терапии у недоношенных при отсутствии дыхания после рождения, широкое использование неинвазивной ИВЛ, индивидуализированное ведение детей с ГЗФАП, дотация молозива с быстрым наращиванием энтерального кормления преимущественно нативным молоком, а также профилактика госпитальной инфекции в ОРИТН и снижение антибактериального пресса обладает в том числе и нейропротективным эффектом.

Ретинопатия недоношенных тяжелой степени, требующая лазерокоагуляцию сосудов сетчатки, по результатам нашего исследования, также остается низкой. Всего за 2015 и 2014гг отмечалось четыре случая лазерокоагуляции среди выживших глубоко недоношенных новорожденных, родившихся на сроке беременности 24-29 недель, по две лазерокоагуляции в год, что составляет 7% в 2014г и 4,8% в 2015г. Среди детей, родившихся на сроке беременности 30 недель и более, тяжелых степеней ретинопатии недоношенных (2-3ст) не отмечалось. В пересчете на количество выживших недоношенных детей, вошедших в наше исследование, частота лазерокоагуляции составляет 2% в 2014г и 1,7% в 2015г. В 2013г лазерокоагуляции не потребовал ни один ребенок. Таким образом, на фоне возросшей выживаемости в 2014 и 2015гг экстремально недоношенных пациентов частота ретинопатии недоношенных остается низкой (рисунок 10).

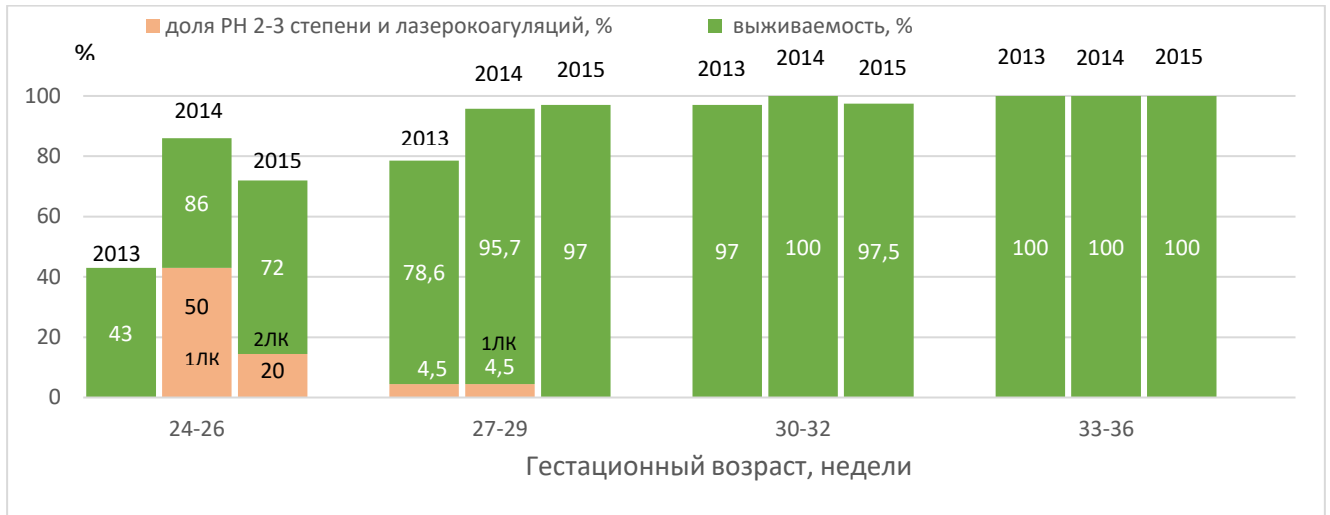


Рисунок 10. Частота РН 2-3 степени и лазерокоагуляций сосудов сетчатки у недоношенных новорожденных различного гестационного возраста в 2013, 2014 и 2015 гг.

Таким образом, комплекс технологий, научно обоснованных, изученных и описанных в нашей работе, привел к снижению смертности и уменьшению частоты ишемически-геморрагических тяжелых поражений ЦНС у глубоко недоношенных пациентов. В то же время увеличение выживаемости на фоне описанных технологий наиболее проблемных пациентов, родившихся на сроке беременности 24-26 недель, диктует необходимость поиска новых методов профилактики БЛД и ретинопатии недоношенных, что будет являться темой наших следующих научно-клинических изысканий.

Результаты нашей научной работы продемонстрировали эффективность созданной системы, тесную связь между поэтапно внедряемыми лечебными технологиями, каждая из которых создает предпосылки и условия для успешной реализации следующих шагов, что позволяет продвигаться вперед в улучшении качества выхаживания детей в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных (рисунок 11).



Рисунок 11. Ключ к успеху - эффективная динамическая система как взаимосвязанный комплекс технологий интенсивной терапии недоношенных новорожденных.

ВЫВОДЫ

1. Разработанный протокол стабилизации состояния недоношенных новорожденных в родильном зале, включающий в себя сочетание однократно выполненного по показаниям продленного вдоха с последующим СРАР, сокращает вероятность интубации и перевода на традиционную ИВЛ в родильном зале в 1,9 раз (ОШ 0,53[0,29;0,95]) и в 2 раза уменьшает риск интубации и перевода с неинвазивной респираторной терапии на традиционную ИВЛ в первые 2 сут жизни (ОШ 0,52[0,28;0,99]), не увеличивая частоту осложнений и летальности.
2. Методика сцеживания пуповины в родильном зале позволяет на 26% уменьшить частоту развития анемии и в 4 раза снизить вероятность трансфузии эритроцитарной массы (ОШ 0,25 [0,07;0,92]) в сравнении с немедленным пережатием и пересечением пуповины. Кроме того, процедура сцеживания пуповины достоверно увеличивает систолическое артериальное давление ($p=0,0132$) и не влияет на развитие гипербилирубинемии.
3. Протокол стабилизации состояния недоношенных новорожденных в родильном зале, включающий в себя сочетание однократно выполненного продленного вдоха с последующим СРАР, способствует снижению более, чем в 2 раза (с 26% до 9%, $p < 0,0001$) частоты ГЗФАП у недоношенных новорожденных, родившихся до завершения 34 недели беременности и дает предпосылки для индивидуализированного, выжидательного подхода к медикаментозному его закрытию. Выжидательная тактика назначения ибупрофена при выявлении ГЗФАП в первые сутки жизни не ассоциирована с повышением частоты осложнений и неблагоприятного исхода у глубоко недоношенных пациентов

4. Неинвазивная ИВЛ с переменным потоком в режиме двухуровневого CPAP (Biphasic): время вдоха (T_i) = 1,0 секунда при частоте респиратора (Fr) 30 вдохов в минуту позволяет в 2 раза уменьшить вероятность нарастания дыхательных нарушений и потребности в дополнительной оксигенации недоношенных новорожденных в сравнении с неинвазивной ИВЛ с параметрами $T_i = 0,5$ и Fr = 60, а также с методом CPAP: относительные риски 0,50[0,36;0,70] и 0,53[0,39;0,72] соответственно. Использование неинвазивной ИВЛ с переменным потоком в режиме Biphasic с $T_i = 0,5$ и Fr = 60 имеет такую же эффективность, как и метод CPAP и не имеет преимуществ перед методом CPAP: ОР 1,05 [0,85;1,28].
5. Сурфактантная терапия у поздних недоношенных не влияет достоверно на выживаемость, частоту осложнений, длительность респираторной терапии и на сроки пребывания детей в ОРИТН. Использование сурфактантной терапии у поздних недоношенных с тяжелыми дыхательными нарушениями достоверно снижает в 6 раз вероятность использования «жестких» параметров традиционной ИВЛ ($MAP \geq 12$ см H₂O и $FiO_2 \geq 0,5$) и, как следствие, перевод на высокочастотную осцилляторную ИВЛ: ОШ 0,17 [0,034;0,85].
6. Тяжелое течение врожденной пневмонии, выражающееся в необходимости использования у новорожденных «жестких» параметров ИВЛ ($MAP \geq 12$ см H₂O и $FiO_2 \geq 0,5$), достоверно ассоциировано с полиморфизмом генов NOS3: 786 T>C (p=0,028), AGTR1:1166 A>C (p=0,009), TLR9:1486 T>C (p=0,022), DRD4:C521T C>T (p=0,04 для распределения аллелей и p=0,01 для генотипов C/T и T/T).
7. Форсированное (на 20-30мл/кг/сутки) наращивание энтерального питания в сравнении с медленным наращиванием (на 10-20 мл/кг/сутки) является эффективным и безопасным методом энтерального вскармливания недоношенных новорожденных в условиях ОРИТН, способствующим сокращению сроков достижения полного объема энтерального питания на 6 дней (p < 0,001), сокращению длительности использования центрального венозного катетера на 5 дней (p < 0,001), сокращению практически вдвое общей длительности функционирования центральных и периферических венозных катетеров (p<0,001). Необходимость в назначении второго курса антибактериальной терапии снижается на 25% (p=0,051) при форсированном темпе наращивания объема энтерального кормления у недоношенных новорожденных.
8. У недоношенных новорожденных в возрасте старше 72 часов жизни лейкоцитоз и/или нейтрофилез (количество лейкоцитов более 20×10^9 /л, количество нейтрофилов более $7,0 \times 10^9$ /л), используемый в качестве единственного диагностического критерия инфекционно-воспалительных заболеваний, имеет низкие чувствительность (53%), специфичность (59%), диагностическую эффективность (точность) (53,4%), прогностическую ценность положительного (51%) и отрицательного результата (56%) и не может служить доказательством наличия у ребенка инфекционного процесса и, тем более, основанием для назначения или

усиления антибактериальной терапии. Выявленный лейкоцитоз и/или нейтрофилез у недоношенных новорожденных в возрасте старше 72 часов жизни может являться лишь показанием для расширенного обследования с целью исключения или подтверждения инфекционного заболевания.

9. Комплекс изученных и описанных в данной научной работе технологий интенсивной терапии недоношенных новорожденных позволяет увеличить вероятность выживания детей, родившихся на сроке беременности 24-29 недель, в четыре раза: ОШ 4,00 [1,37;11,64] без увеличения частоты тяжелых инвалидизирующих ишемически-геморрагических поражений ЦНС и в три раза уменьшить риск развития тяжелых форм ВЖК у детей, родившихся на сроке беременности 32 недели и менее (ОШ 0,31 [0,1;0,98]).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется при рождении недоношенного новорожденного с отсутствием дыхания или с дыханием типа «гаспинг» провести однократно продленный вдох через лицевую маску, подключенную к ручному аппарату ИВЛ с Т-коннектором, с экспозицией давления на вдохе 20см H₂O в течение 20 секунд. По завершении продленного вдоха рекомендуется респираторную терапию продолжить методом СРАР через лицевую маску с давлением 10-12 смH₂O. Одновременно с респираторной терапией следует проводить регистрацию показателей SpO₂ и ЧСС. Дальнейшую тактику проводить в зависимости от сердечного ритма и наличия/отсутствия самостоятельного дыхания:

а) Если у ребенка по истечении 30 секунд начальной респираторной терапии ЧСС более 100 ударов в минуту, то при наличии самостоятельного дыхания метод СРАР рекомендуется продолжить с давлением 6-8 см H₂O.

б) Если у ребенка по истечении 30 секунд начальной респираторной терапии ЧСС менее 60 ударов в минуту, следует начать ИВЛ маской, а при неэффективности - выполнить интубацию и продолжить ИВЛ через интубационную трубку.

в) Если у ребенка по истечении 30 секунд начальной респираторной терапии ЧСС 60-100, следует продолжить СРАР с давлением 12 см H₂O с последующей оценкой динамики ЧСС. При сохранении ЧСС 60-100 и при отсутствии динамики нарастания ЧСС следует начать ИВЛ маской. Сохраняющаяся брадикардия и отсутствие тенденции к увеличению ЧСС на фоне ИВЛ маской в течение 30 секунд служит показанием к интубации и продолжению ИВЛ через эндотрахеальную трубку.

При удовлетворительной частоте сердечного ритма, но отсутствии самостоятельного дыхания метод СРАР следует проводить с давлением 8-12 см H₂O. В случае, если в течение 3-5 минут

самостоятельное дыхание не восстанавливается, то следует провести ИВЛ маской. При отсутствии эффекта от ИВЛ маской (появления самостоятельного дыхания) следует выполнить интубацию трахеи, и продолжить ИВЛ через эндотрахеальную трубку.

2. Сцеживание пуповины рекомендуется проводить в родильном зале недоношенным детям, родившимся на сроке беременности более 27 недель, у которых невозможно провести процедуру отсроченного пережатия и пересечения пуповины и при отсутствии других противопоказаний. Процедуру рекомендуется проводить путем трёхкратного сцеживания руками акушера-гинеколога всего доступного участка пуповины по направлению от плаценты к ребенку с примерной скоростью 20см за 2 секунды, после чего пуповину следует пережать и пересечь.

3. При выявлении ГЗФАП в первые сутки жизни рекомендуется воздержаться от медикаментозного его закрытия. Медикаментозное закрытие протока следует проводить на основании оценки критериев его гемодинамической значимости в динамике:

а) пациентам, родившимся на 28 неделе беременности и ранее, которым проводится высокочастотная или традиционная ИВЛ, ЭХО-КГ рекомендуется проводить ежедневно в первые трое суток жизни, далее по показаниям;

б) пациентам, родившимся на 28 неделе беременности и ранее, находившимся на СРАР или неинвазивной ИВЛ, ЭХО-КГ следует проводить повторно на третьи сутки жизни, далее по показаниям;

в) детям, родившимся на 29-34 неделе беременности, на любой респираторной терапии, повторное ЭХО-КГ следует проводить на третьи сутки жизни, далее по показаниям.

Медикаментозное закрытие протока рекомендуется проводить, если при повторном исследовании ЭХО-КГ у недоношенных, находящихся на традиционной или высокочастотной ИВЛ, сохраняется гемодинамическая значимость протока или в случае нарастания критериев гемодинамической значимости протока у детей, находящихся на неинвазивной ИВЛ/СРАР. Начало медикаментозного закрытия ГЗФАП может быть осуществлено до седьмых суток жизни включительно при отсутствии противопоказаний. Исключение составляли новорожденные, родившиеся на 24-25 неделе беременности. У этой категории пациентов вопрос о медикаментозном закрытии протока следует решить не позднее третьих суток жизни.

4. Рекомендуется при неинвазивной ИВЛ в режиме двухуровневого СРАР (Biphasic, Duorar) с переменным потоком устанавливать время вдоха 1 секунда и частоту респиратора 30 вдохов в минуту.

5. Не рекомендуется рутинное использование сурфактантной терапии у поздних недоношенных новорожденных (гестационный возраст 34-36 недель). Рекомендуется проводить сурфактантную терапию у поздних недоношенных при необходимости использования у них

MAP > 12 см H₂O и FiO₂ > 0,5 на традиционной ИВЛ и при невозможности перевода их на высокочастотную осцилляторную ИВЛ.

6. Рекомендуется наращивать объем энтерального кормления в условиях ОРПН на 20 мл/кг/сутки со 2-го дня жизни детям с гестационным возрастом менее 28 недель и на 30 мл/кг - с гестационным возрастом 28-32 недели при отсутствии противопоказаний.

7. При выявлении лейкоцитоза и/или нейтрофилии при отсутствии клинических проявлений инфекции у новорожденных в возрасте старше трех суток жизни рекомендуется воздержаться от назначения или изменения схемы антибактериальной терапии до получения результатов дополнительного обследования на маркеры инфекционного процесса.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Ионов О.В.** Влияние полиморфизма генов *pos3*, *agtr1*, *tlr9*, *drd4* на тяжесть течения врожденной пневмонии у новорожденных детей. Ионов О.В., Донников А.Е., Безлепкина М.Б., Никитина И.В., Балашова Е.Н., Киртбая А.Р., Крючко Д.С., Байбарина Е.Н. // **Акушерство и гинекология**. 2019. № 5. С. 102-111.

2. **Ионов О.В.** Влияние времени вдоха на эффективность неинвазивной искусственной вентиляции легких с переменным потоком у недоношенных новорожденных. Ионов О.В., Косинова Т.А., Киртбая А.Р., Балашова Е.Н., Зубков В.В., Байбарина Е.Н. // **Неонатология: новости, мнения, обучение**. 2019. Т. 7. № 1 (23). С. 38-43.

3. **Ionov O.V.** Non-invasive respiratory support failure in preterm infants: the influence of inspiratory time on the efficiency of bi-level cpap. Randomised prospective trial. Oleg Ionov, T. Kosinova, Bezlepkina M.B., A Kirtbaya ,Ekaterina Balashova, A Ryndin, V Zubkov, D Degtyarev, E Baibarina // **Pediatric Research**. 2019 vol. 86: 33-34.

4. **Ионов О.В.** Результаты внедрения протокола стабилизации глубоконедоношенных новорожденных в родильном зале, включающего использование по показаниям продленного вдоха в комбинации с методом СРАР. Ионов О.В., Косинова Т.А., Киртбая А.Р., Балашова Е.Н., Рындин А.Ю., Зубков В.В., Байбарина Е.Н. // **Неонатология: новости, мнения, обучение**. 2019. Т. 7. № 2 (24). С. 33-41.

5. **Ionov O.V.** New Protocol 'First Day Stabilisation of Very Preterm Babies': Results of Implementation. O.V. Ionov, A.R. Kirtbaya, E.N. Balashova, I.V. Nikitina, A.A. Lenushkina, D.S. Kryuchko, A.Y. Ryndin, V.V. Zubkov, D.N. Degtyarev // **Neonatology**. 2016. Vol. 109(4):384–392.

6. **Ионов О.В.** Является ли лейкоцитоз значимым диагностическим маркером инфекционно-воспалительных заболеваний у недоношенных новорожденных в возрасте старше 72 ч жизни? Ионов О.В., Крохина К.Н., Горбачева Л.М., Балашова Е.Н., Долгушина Н.В., Антонов А.Г.,

- Крючко Д.С., Зубков В.В. // **Неонатология: новости, мнения, обучение.** 2016. № 1 (11). С. 81-88.
7. **Ионов О.В.** Сравнение двух стартовых схем - быстрого и медленного увеличения объема энтерального питания у новорожденных с очень низкой массой тела в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Ионов О.В., Балашова Е.Н., Ленюшкина А.А., Киртбая А.Р., Кухарцева М.В., Зубков В.В. // **Неонатология: новости, мнения, обучение.** 2015. № 4 (10). С. 73-81.
8. **Ионов О.В.** Порядок обследования новорожденных с подозрением на инфекционную патологию и правила назначения антибактериальной терапии, принятые в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных ФГБУ "Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова" Минздрава России. **Ионов О.В.,** Никитина И.В., Зубков В.В., Митрохин С.Д., Крохина К.Н., Киртбая А.Р., Балашова Е.Н., Левадная А.В., Любасовская Л.А., Рюмина И.И., Дегтярев Д.Н., Крючко Д.С. // **Неонатология: новости, мнения, обучение.** 2014. № 1 (3). С. 95-106.
9. **Ионов О.В.** Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале. Методическое письмо под ред. Проф. Е.Н. Байбариной. Антонов А.Г., Буров А.А., Володин Н.Н., Горев В.В., Дегтярев Д.Н., Дегтярева М.В., Зубков В.В., Иванов Д.О., **Ионов О.В.,** Карпова А.Л., Киртбая А.Р., Крючко Д.С., Ленюшкина А.А., Малютина Л.В., Мебелова И.И., Мустафина-Бредихина Д.М., Мостовой А.В., Петренко Ю.В., Пруткин М.Е., Романенко В.А. и др. // **Неонатология: новости, мнения, обучение.** 2020. Т. 8. № 1 (27). С. 34-52.
10. **Ионов О.В.** Комментарий к обновленному методическому письму "реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале". Ионов О.В. // **Неонатология: новости, мнения, обучение.** 2020. Т. 8. № 1 (27). С. 53-60
11. **Ионов О.В.** Система профилактики и контроля госпитальной инфекции в отделениях (палатах) реанимации и интенсивной терапии для новорожденных в акушерских стационарах и детских больницах. Методические рекомендации. Ионов О.В., Киртбая А.Р., Балашова Е.Н., Никитина И.В., Ленюшкина А.А., Скворцова М.А., Кормилицина Т.В., Припутневич Т.В., Минакова Е.Н., Авдеева О.В., Антонов А.Г., Зубков В.В., Дегтярев Д.Н., Байбарина Е.Н. // **Неонатология: новости, мнения, обучение.** 2017. № 3 (17). С. 108-126.
12. **Ионов О.В.,** Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. Аверин А.П., Антонов А.Г., Байбарина Е.Н., Гребенников В.А., Дегтярев Д.Н., Дегтярева М.В., Иванов Д.О., **Ионов О.В.,** Киртбая А.А., Ленюшкина А.А., Мостовой А.В., Мухаметшин Ф.Г., Панкратов Л.Г., Петренко Ю.В., Пруткин М.Е., Романенко С.В., Рындин А.Ю., Солдатова И.Г., Бабак О.А., Верещинский А.М. и др. // В книге: Клинические рекомендации (протоколы) по неонатологии под редакцией Д.О. Иванова. Санкт-Петербург: ООО Информ-Навигатор, 2016 - С. 217-250.

13. **Ионов О.В.**, Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. Методические рекомендации под редакцией академика РАН Н.Н. Володина. Ионов О.В., Дегтярев Д.Н., Пруткин М.Е., Мостовой А.В., Байбарина Е.Н., Дегтярева М.В., Гребенников В.А., Антонов А.Г., Рындин А.Ю., Киртбая А.Р., Ленюшкина А.А., Мухаметшин Ф.Г., Панкратов Л.Г., Романенко К.В., Аверин А.П., Солдатова И.Г. // **Неонатология: новости, мнения, обучение.** 2014. № 1 (3). С. 129-144.
14. **Ионов О.В.** Результаты заседания экспертного совета по методу малоинвазивного введения сурфактанта при респираторном дистресс-синдроме новорожденных (москва, 30 марта 2017 г.). Сапун О.И., Дегтярев Д.Н., АшEROVA-ЮШКОВА Д.В., Виноградова И.В., Выхрестюк А.В., Горев В.В., Зуйков О.А., Ионов О.В., Ионушене С.В., Киртбая А.Р., Ленюшкина А.А., Ли А.Г., Рындин А.Ю., Сатрутдинов М.А., Сергеева В.А., Хлыстов И.В., Яковлев А.В. // **Неонатология: новости, мнения, обучение.** 2017. № 2 (16). С. 110-112.
15. **Ионов О.В.** Сравнение двух подходов к экстубации новорожденных с респираторным дистресс-синдромом и врожденной пневмонией / Ионов О.В., Байбарина Е.Н., Моисеева Т.С. // **Неонатология: новости, мнения, обучение.** 2016. № 1 (11). С. 97-103
16. **Ионов О.В.** Комментарий редколлегии к статье Ю.С. Александровича, О.А. Печуевой, К.В. Пшениснова, В. Хиенаса "Оценка эффективности маневра рекруитмента при респираторном дистресс-синдроме у недоношенных новорожденных". Ионов О.В., Дегтярев Д.Н. // **Неонатология: новости, мнения, обучение.** 2014. № 4 (6). С. 94-95
17. **Ионов О.В.** Сурфактантная терапия в комплексном лечении респираторной патологии у глубоко недоношенных детей. Ионов О.В., Рындин А.Ю., Антонов А.Г., Шарипова Л.В., Балашова Е.Н., Киртбая А.Р., Марчевская М.А. // **Российский вестник перинатологии и педиатрии.** 2013. Т. 58. № 3. С. 108-114.
18. **Ионов О.В.** Фармакологические свойства препаратов сурфактанта и их эффективность в лечении респираторного дистресс-синдрома новорожденных. Ионов О.В., Моисеев С.В. // **Клиническая фармакология и терапия.** 2015. Т. 24. № 5. С. 81-85.
19. **Ионов О.В.** Современная респираторная терапия у недоношенных новорожденных в критическом состоянии. Ионов О.В., Антонов А.Г., Борисевич О.А., Крючко Д.С. и др. // **Педиатрия. Приложение к журналу «Consilium Medicum».** 2011. № 1. С. 18-22.
20. **Ионов О.В.** Современная концепция респираторной терапии у новорожденных детей. Ионов О.В., Антонов А.Г., Байбарина Е.Н., Рындин А.Ю. // **Акушерство и гинекология.** 2007. № 6. С. 25-27.
21. **Ионов О.В.** Неотложные состояния у новорожденных детей. Балашова Е.Н., Бокерия Е.Л., Буров А.А., Ионов О.В., Карпова А.Л., Киртбая А.Р., Крючко Д.С., Ленюшкина А.А., Мебелова И.И., Межинский С.С., Морозова Н.Я., Мостовой А.В., Нароган М.В., Пруткин М.Е., Романенко

- В.А., Романенко К.В., Рындин А.Ю., Сапун О.И. и др. // Руководство для врачей. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020 - 416 с.
22. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная диспазия. Ашерова И.К., Бабак О.А., Богданова А.В., Бокерия Е.Л., Болибок А.М., Бойцова Е.В., Брыскина Е.Ю., Буров А.А., Геппе Н.А., Гитинов Ш.А., Гребенников В.А., Грошева Е.В., Давыдова И.В., Даниэл-Абу М., Дегтярев Д.Н., Дегтярева А.В., Егорова М.В., **Ионов О.В.**, Жакота Д.А., Желенина Л.А., Жесткова М.А. и др. // **Монография.** – Москва: РУДН, 2020 – 176 с.
23. Кан И.Г. Сроки возникновения и особенности течения ретинопатии у недоношенных детей при использовании новых подходов к респираторной терапии на этапе первичной реанимации новорожденных. Асташева И.Б., Дегтярева А.В., **Ионов О.В.**, Тумасян Е.А. // **Российская детская офтальмология.** 2020. № 1. С. 29-34.
24. Грошева Е.В. Энтеральное вскармливание недоношенных детей. Дегтярева А.В., **Ионов О.В.**, Ленюшкина А.А., Нароган М.В., Рюмина И.И., Киртбая А.Р. // В книге: Клинические рекомендации. Неонатология. под редакцией Н.Н. Володина, Д.Н. Дегтярева, Д.С. Крючко. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019 - С. 118-138.
25. Крючко Д.С. Открытый артериальный проток у недоношенных детей. Буров А.А., Дегтярев Д.Н., Иванов Д.О., **Ионов О.В.**, Мовсесян Р.Р., Мостовой А.В., Нагорная Ю.В., Пруткин М.Е., Разумовский А.Ю., Сапун О.И. // В книге: Клинические рекомендации. Неонатология. под редакцией Н.Н. Володина, Д.Н. Дегтярева, Д.С. Крючко. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020 – С. 139-153.
26. Антонов А.Г. Врожденная пневмония. Байбарина Е.Н., Балашова Е.Н., Дегтярев Д.Н., Зубков В.В., Иванов Д.О., **Ионов О.В.**, Карпова А.Л., Киртбая А.Р., Крохина К.Н., Крючко Д.С., Ленюшкина А.А., Ли А.Г., Малютина Л.В., Мебелова И.И., Никитина И.В., Петренко Ю.В., Рындин А.Ю., Рюмина И.И., Романенко В.А. и др // В книге: Клинические рекомендации. Неонатология под редакцией Н.Н. Володина, Д.Н. Дегтярева, Д.С. Крючко. // Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019 - С. 170-192.
27. Крючко Д.С. Открытый артериальный проток у недоношенных. Зубков В.В., Дегтярев Д.Н., **Ионов О.В.**, Никитина И.В., Буров А.А., Балашова Е.Н., Титков К.В., Ленюшкина А.А., Киртбая А.Р. // Учебное пособие. Москва, 2019 – 48 с.
28. Никитина И.В., Генетические полиморфизмы у детей, ассоциированные с развитием врожденных инфекций. Донников А.Е., Крог-Йенсен О.А., Ленюшкина А.А., Быстрицкий А.А., Крючко Д.С., **Ионов О.В.**, Зубков В.В., Дегтярев Д.Н.// **Акушерство и гинекология.** 2019. № 11. С. 175-185.
29. Нароган М.В. Практический опыт применения клинических рекомендаций "энтеральное вскармливание недоношенных детей". Нароган М.В., Рюмина И.И., Кухарцева М.В., Грошева

- Е.В., **Ионов О.В.**, Тальвирская В.М., Лазарева В.В., Зубков В.В., Дегтярев Д.Н. // **Акушерство и гинекология**. 2018. № 9. С. 106-114.
30. Дегтярева А.В. Особенности развития глубоконедоношенных детей к 12 месяцам скорректированного возраста в зависимости от темпов наращивания энтерального питания в раннем неонатальном периоде. Дегтярева А.В., Тальвирская В.М., Амирханова Д.Ю., Нароган М.В., **Ионов О.В.**, Кухарцева М.В. // **Акушерство и гинекология**. 2018. № 8. С. 152-159.
31. Тимофеева Л.А. Особенности неонатальной адаптации и постнатального развития детей, родившихся на сроке гестации 34^{0/7}-36^{6/7} недель. Тимофеева Л.А., Рюмина И.И., **Ионов О.В.**, Дегтярева А.В., Зубков В.В., Кан Н.Е., Дегтярев Д.Н., Шарафутдинова Д.Р. // **Акушерство и гинекология**. 2017. № 1. С. 72-76.
32. Шарафутдинова Д.Р. Эффективность профилактики и лечения ранней анемии недоношенных у новорожденных детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела. Шарафутдинова Д.Р., Балашова Е.Н., Павлович С.В., **Ионов О.В.**, Киртбая А.Р., Ленюшкина А.А., Зубков В.В., Дегтярев Д.Н. // **Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии**. 2017. Т. 16. № 4. С. 13-20
33. Антонов А.Г. Врожденная пневмония (клинические рекомендации). Антонов А.Г., Байбарина Е.Н., Балашова Е.Н., Дегтярев Д.Н., Зубков В.В., Иванов Д.О., **Ионов О.В.**, Карпова А.Л., Киртбая А.Р., Крохина К.Н., Крючко Д.С., Ленюшкина А.А., Ли А.Г., Малютина Л.В., Мебелова И.И., Никитина И.В., Петренко Ю.В., Рындин А.Ю., Рюмина И.И., Романенко А.В. и др. // **Неонатология: новости, мнения, обучение**. 2017. № 4 (18). С. 133-148.
34. Грошева Е.В. Энтеральное вскармливание недоношенных детей. Грошева Е.В., **Ионов О.В.**, Ленюшкина А.А., Нароган М.В., Рюмина И.И. // В книге: Клинические рекомендации (протоколы) по неонатологии под редакцией Д.О. Иванова. Санкт-Петербург: ООО Информ-Навигатор, 2016 - С. 251-270.
35. Байбарина Е.Н. Влияние методики вскармливания детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении на частоту и выраженность гипергликемии. Байбарина Е.Н., Маркова О.Ю., **Ионов О.В.** // **Акушерство и гинекология**. 2016. № 1. С. 88-92.
36. Овсянников Д.Ю. Ведение детей с бронхолегочной дисплазией / Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Володин Н.Н., Давыдова И.В., Иванов Д.О., Бойцова Е.В., Яцык Г.В., Антонов А.Г., **Ионов О.В.**, Рындин А.Ю., Гребенников В.А., Солдатова И.Г., Чубарова А.И. // **Педиатрическая фармакология**. 2016. Т. 13. № 4. С. 319-333.
37. Крючко Д.С. Открытый артериальный проток у недоношенных детей. Буров А.А., Дегтярев Д.Н., **Ионов О.В.**, Крючко Д.С., Митупов З.П., Мовсесян Р.Р., Мостовой А.В., Нагорная Ю.В., Пруткин М.Е., Разумовский А.Ю., Сапун О.И. // **Неонатология: новости, мнения, обучение**. 2016. № 4 (14). С. 120-128.

38. Кан И.Г. Медицинские факторы риска и пути снижения частоты и тяжести ретинопатии недоношенных в условиях современного перинатального центра. Опыт научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова. Кан И.Г., Асташева И.Б., Гусева М.Р., Дегтярева А.В., **Ионов О.В.** // **Неонатология: новости, мнения, обучение.** 2016. № 4 (14). С. 76-82.
39. Тимофеева Л.А. Поздние недоношенные дети: насколько они нуждаются в специализированной медицинской помощи? Тимофеева Л.А., Киртбая А.Р., Дегтярев Д.Н., Шарафутдинова Д.Р., Цой Т.А., Карапетян А.О., Балашова Е.Н., **Ионов О.В.** // **Неонатология: новости, мнения, обучение.** 2016. № 4 (14). С. 94-101.
40. Грошева Е.В. Энтеральное вскармливание недоношенных детей. Грошева Е.В., Дегтярева А.В., **Ионов О.В.**, Ленюшкина А.А., Нароган М.В., Рюмина И.И. // Клинические рекомендации Москва: Министерство Здравоохранения Российской Федерации, 2015. 28 с.
41. Овсянников Д.Ю., Проект протокола по диагностике, профилактике и лечению бронхолегочной дисплазии. Антонов А.Г., Бойцова Е.В., Володин Н.Н., Гребенников В.А., Дадыдова И.В., Дегтярев Д.Н., Дегтярева М.В., Иванов Д.О., **Ионов О.В.**, Левадная А.В., Овсянников Д.Ю., Петрова Н.А., Рындин А.Ю., Солдатова И.Г., Чубарова А.И.// **Неонатология: новости, мнения, обучение.** 2014. № 1 (3). С. 161-175.
42. Амирханова Д.Ю. Нервно-психическое развитие детей раннего возраста, родившихся с очень низкой массой тела и экстремально низкой массой тела в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова». Амирханова Д.Ю., Ушакова Л.В., Дегтярева А.В., Филиппова Е.А., **Ионов О.В.** // **Детская и подростковая реабилитация.** 2013. № 2 (21). С. 38-45
43. Рындин А.Ю. Малоинвазивное введение сурфактанта у глубоко недоношенных новорожденных (обзор). Рындин А.Ю., **Ионов О.В.** // **Неонатология: новости, мнения, обучение.** 2013. № 2 (2). С. 33-38.
44. Ленюшкина А.А. Современные аспекты нутритивной поддержки новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела в неонатальном периоде. Ленюшкина А.А., Антонов А.Г., Байбарина Е.Н., Грошева Е.В., Крючко Д.С., **Ионов О.В.** // **Акушерство и гинекология.** 2012. № 6. С. 74-80.
45. Baibarina E.N. New ncpap protocol: a comparison of results before and after implementation. Baibarina E.N., Borisevich A.O., **Ionov O.V.** // **Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.** 2012. vol. 25. № S2. С. 109.
46. Сидоренко Е.И. Факторы риска и частота ретинопатии у глубоко недоношенных детей в условиях использования современных перинатальных технологий. Сидоренко Е.И., Дегтярев

Д.Н., Асташева И.Б., Кан И.Г., Шарипова Л.В., **Ионов О.В.** // **Российская детская офтальмология.** 2012. № 3. С. 5-9.

47. Антонов А.Г. Интенсивная терапия и принципы выхаживания детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении. Антонов А.Г., Борисевич О.А., Буркова А.С., **Ионов О.В.**, Крючко Д.С., Ленюшкина А.А., Рындин А.Ю., Филиппов О.С., Чумакова О.В., Терехова Ю.Е. // Методическое письмо от 16.11.2011 г. № 15-0/10/2-11336 / Москва: Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, 2011 – 71с.

48. Крючко Д.С. Современные представления об открытом артериальном протоке у новорожденных. Крючко Д.С., Антонов А.Г., Ленюшкина А.А., **Ионов О.В.**, Балашова Е.Н. // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.** 2011. Т. 90. № 1. С. 130-137.

49. Байбарина Е.Н. Первичная и реанимационная помощь новорожденным детям. Володин Н.Н., Байбарина Е.Н., Сухих Г.Т., Антонов А.Г., Дегтярев Д.Н., **Ионов О.В.**, Крючко Д.С., Ленюшкина А.А., Мостовой А.В., Пруткин М.Е., Терехова Ю., Филиппов О.С., Чумакова О.В., Аверин А.П., Галунин А.П., Карпова А.Л., Киртбая А.Р., Мухаметшин Ф.Г., Романенко В.А., Романенко К.В. и др. // Методическое письмо № 15-4/10/2-3204 от 21 апреля 2010 года Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации - Москва, 2010 – 36 с.

50. Борисевич О.А. Предикторы неудач при псрап у новорожденных. Борисевич О.А., Байбарина Е.Н., Антонов А.Г., **Ионов О.В.** // **Российский вестник перинатологии и педиатрии.** 2010. Т. 55. № 4. С. 23-26.

51. Baibarina E.N. Criteria for intubation and mechanical ventilation in infants on pсrap. Baibarina E.N., Antonov A.G., **Ionov O.V.**, Krog-iensen O.A. // **Journal of Perinatal Medicine.** 2009. Т. 37. № S1. С. 767.

52. Рындин А.Ю., Заместительная терапия сурфактантом у новорожденных. Рындин А.Ю., Антонов А.Г., **Ионов О.И.** // **Акушерство и гинекология.** 2007. № 6. С. 3-5.

53. Антонов А.Г. Новый метод респираторной поддержки недоношенных детей / Антонов А.Г., Байбарина Е.Н., Рындин А.Ю., **Ионов О.В.** // **Российский вестник перинатологии и педиатрии.** 2006. Т. 51. № 4. С. 12-14.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

БЛД - бронхолегочная дисплазия

ВЖК – внутрижелудочковые кровоизлияния

ВЧОВ -высокочастотная осцилляторная вентиляция (легких)

ГБН – гемолитическая болезнь новорожденных

ГЗФАП – гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток

ДИ - доверительный интервал
 ИВЛ – искусственная вентиляция легких
 ЛК – лазерокоагуляция сосудов сетчатки
 НЭК -некротизирующий энтероколит
 ОАП – открытый артериальный проток
 ОЗПК – операция заменное переливание крови
 ОЗПК – операция заменное переливание крови
 ОНМТ – очень низкая масса тела
 ОР – относительный риск
 ОРИТН – отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
 ОШ - отношения шансов
 ПВЛ -перивентрикулярная лейкомаляция
 ПЦР – полимеразная цепная реакция
 РДС – респираторный дистресс-синдром
 РН – ретинопатия недоношенных
 СРАР – continuous positive airway pressure (постоянное положительное давление в дыхательных путях)
 ФОЕ – функциональная остаточная емкость (легких)
 ЦВК – центральный венозный катетер
 ЦНС – центральная нервная система
 ЧСС – частота сердечных сокращений
 ЭДТА - Этилендиаминтетрауксусная кислота
 ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение
 ЭНМТ – экстремально низкая масса тела
 ЭХО-КГ - эхокардиография
 AGTR1 - Angiotensin II Receptor Type 1 (рецептор ангиотензин-превращающего фермента, подтип 1)
 Biphasic – двухфазная вентиляция легких, двухуровневый СРАР
 DRD4 - Dopamine Receptor D4 (подтип D4 рецептора дофамина)
 FiO2 – фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси
 INSURE – Intubation- Surfactant -Extubation – интубация- сурфактант – экстубация (метод введения сурфактанта в легкие)
 MAP – mean airway pressure (среднее давление в дыхательных путях)
 NOS3 - Nitric Oxide Synthase 3 (эндотелиальная синтаза оксида азота)
 TLR9 - Toll Like Receptor 9 (толл-подобный рецептор 9)