

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ ИМЕНИ  
АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

Ионов Олег Вадимович

**Современные технологии интенсивной терапии в снижении летальности и  
инвалидизирующих осложнений у недоношенных новорожденных**

14.01.08 - Педиатрия

Диссертация  
на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Научный консультант:  
доктор медицинских наук  
Байбарина Елена Николаевна

Москва - 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ НОВОРОЖДЕННЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	18
1.1. Сцеживание пуповины и отсроченное пережатие и пересечение пуповины.....	18
1.2. Респираторная терапия недоношенных новорожденных в родильном зале, сурфактантная и неинвазивная респираторная терапия в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.....	27
1.3. Генетический полиморфизм в формировании дыхательных нарушений у новорожденных.....	36
1.4. Гемодинамически значимый открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.....	40
1.5. Энтеральное питание недоношенных новорождённых в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии .....	46
1.6. Трудности диагностики инфекционно-воспалительных заболеваний у недоношенных новорожденных в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.....	50
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	57
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	70
3.1. Сравнительное ретроспективное исследование эффективности двух методик респираторной стабилизации недоношенных новорожденных в родильном зале.....	70
3.2. Сцеживание пуповины в родильном зале как метод профилактики анемии у недоношенных. Сравнительное ретроспективное исследование.....	82
3.3. Влияние методов стабилизации состояния недоношенных новорожденных в родильном зале на частоту развития гемодинамически значимого открытого артериального протока и на изменение тактики его лечения.....	93
3.4. Сравнительное проспективное рандомизированное исследование эффективности трех вариантов неинвазивной респираторной поддержки у недоношенных новорожденных с дыхательными нарушениями.....	105
3.5. Влияние заместительной сурфактантной терапии на результаты лечения поздних недоношенных новорожденных при тяжелых дыхательных нарушениях.....	115
3.6 Молекулярно-генетические маркеры тяжести респираторных нарушений у пациентов с врожденной пневмонией.....	123
3.7. Форсированное энтеральное вскармливание недоношенных новорожденных с очень и экстремально низкой массой тела.....	135

3.8. Оптимизация диагностики инфекционных заболеваний у пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных .....	144
3.9. Влияние комплекса современных технологий интенсивной терапии на летальность и исходы у недоношенных новорожденных.....	150
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ (ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ).....	164
ВЫВОДЫ.....	209
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	212
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	215
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	218
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	223

## ВВЕДЕНИЕ

### АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с 2017 по 2019гг в России родилось живыми 4 684 612 новорожденных, включая недоношенных детей, родившихся в 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 организации медицинской помощи в акушерских стационарах второго-третьего уровней. Так с 2017 по 2019гг 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 (2017-2019гг) всего новорожденных умерло в России 9 405 (Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020). Несмотря на снижающуюся с годами младенческую смертность в России, примерно треть смертей приходится на глубоко недоношенных пациентов. Это говорит об актуальности проблемы выхаживания недоношенных детей. Кроме того, совершенствование организационных и лечебных аспектов медицинской помощи наиболее тяжелым, глубоко недоношенным детям способствует улучшению результатов лечения и менее тяжелых пациентов как доношенных, так и недоношенных [3]. Среди поздних недоношенных новорожденных, то есть родившихся в промежутке между сроками беременности 34+0 и 36+6 недель, примерно 30% также нуждаются в проведении интенсивной терапии в раннем неонатальном периоде. Все это свидетельствует об актуальности определения

наиболее эффективных технологий интенсивной терапии недоношенных новорожденных [23].

Залогом успеха в выхаживании недоношенных новорожденных является использование комплекса перинатальных технологий, доказавших свою эффективность. Кроме того, чтобы быть эффективными они еще должны быть 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 [184]. В этой связи крайне актуальным является анализ, оценка эффективности и безопасности тех методик, которые в первую очередь могут позитивно влиять на результат лечения и вокруг которых 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 [40, 49, 58, 80, 82, 110, 122, 154, 183, 189]. 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 эффективной цепочки технологий интенсивной терапии недоношенных пациентов, позволяющей снизить летальность и свести к минимуму частоту инвалидизирующих осложнений.

## **СТЕПЕНЬ РАЗРАБОТАННОСТИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

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 [49]. Автор метода применял этот маневр однократно и отмечал его эффективность [195]. 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 [45] (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 [160] (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 CPAP с переменным потоком (BiPhasic) в сравнении с методом CPAP, 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 [6, 192]. 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 [23] (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 [50, 62].

В нашей стране и за рубежом имеется достаточное количество работ, посвященных изучению полиморфизма генов при различных респираторных заболеваниях [19, 25, 131, 165]. 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) [123]. 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 [182, 209]. 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) [67].

Несмотря на имеющиеся данные о том, что 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 H<sub>2</sub>O 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 CPAP с переменным потоком является фактором, определяющим эффективность метода. Использование неинвазивной ИВЛ в качестве стартовой терапии в режиме ViPhase 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 ИССЛЕДОВАНИЯ**

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 так же снизить необходимость в медикаментозном закрытии ГЗФАП. Выявленные особенности проведения 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 нейтрофилеза 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 клиничко-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. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (протокол заседания номер 1 от 29.01.2015)

## **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 H<sub>2</sub>O 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.

- б. 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.

## **СТЕПЕНЬ ДОСТОВЕРНОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Достоверность результатов исследования подтверждается количеством пациентов, включенных в исследование (906), а также современными методами статистической обработки.

## **ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА**

Автор лично принимал непосредственное участие в организации и проведении лечебно-диагностических мероприятий, сформулировал цель, задачи, дизайн исследования и этапы выполнения работы, осуществлял сбор первичных клинико-лабораторных данных, проводил обработку, анализ, интерпретацию и обсуждение полученных результатов. Молекулярно-генетические исследования проводились в лаборатории и 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.

## **АПРОБАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Основные положения диссертации и результаты работы представлены, доложены и обсуждены на III Congress of joint European Neonatal Societies (jENS) Маастрихт, 2019; 1<sup>st</sup> и 2<sup>nd</sup> 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, 2016; Neonatal\Perinatal Medical Forum, Yerevan, Armenia, 2016; 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)

## **ВНЕДРЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ 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 так же 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, 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».

## **ПУБЛИКАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

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 20 научных работ, опубликованных в журналах, входящих в Web of Science или Scopus.

## **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..

## **ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ НОВОРОЖДЕННЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

### **1.1. Сцеживание пуповины и отсроченное пережатие и пересечение пуповины**

Еще в 60е годы прошлого столетия было установлено, что объем крови распределен между плодом и плацентой приблизительно в соотношении 1:1 к середине беременности и в соотношении 2:1 к концу беременности [44]. Таким образом, в случае пережатия пуповины сразу после рождения около трети объема крови остается в плаценте. Если пережать пуповину спустя 60 секунд после рождения ребенка, то кровь успевает трансфузировать к ребенку, и плацента запустевает почти на 80%. В случае задержки пережатия до 3-5 минут в плаценте остается всего около 13% изначального объема крови [211].

Сосудистый бассейн плаценты, характеризующийся низкой резистентностью и высокой растяжимостью, принимает 30-50% сердечного выброса плода. Внезапное пережатие пуповины и прекращение плацентарной циркуляции приводит к резкому увеличению резистентности артериального сосудистого русла ребенка, что ведет к возрастанию постнагрузки на миокард. Наряду с возросшей постнагрузкой увеличившаяся преднагрузка, возникающая в результате лево-правого шунта по функционирующему открытому артериальному протоку, может также затруднить адаптацию миокарда к постнатальному кровообращению особенно у недоношенных новорожденных [35, 53, 106, 138, 140, 141, 189, 210]. В 2013 году Bhatt S. с соавторами наглядно продемонстрировал на ягнятах гемодинамический эффект немедленного пережатия пуповины в виде падения на 50% кровотока в легких и резкого снижения на 40% частоты сердечных сокращений [40]. В этой связи становятся актуальны технологии, потенциально способные предотвратить гемодинамические нарушения у недоношенных

новорожденных. К таким технологиям относятся отсроченное пережатие и пересечение пуповины, сцеживание пуповины [51, 52, 59].

Наиболее крупные исследования, в которых сравнивались сцеживания пуповины и немедленное пересечение пуповины, включают один систематический обзор [29], пять рандомизированных контролируемых исследования (РКИ) [43, 73, 101, 200, 210]. В совокупности эти исследования показывают, что сцеживание пуповины значительно улучшает показатели гематокрита, гемоглобина, показатели среднего артериального давления в течение первых нескольких дней жизни, а запасы железа сохраняются до 6-месячного возраста. Ни в одном исследовании не было выявлено неблагоприятных последствий при проведении сцеживания пуповины.

Ряд исследований, посвященных клинической эффективности сцеживания и отсроченного пережатия и пересечения пуповины у недоношенных новорожденных, продемонстрировал снижение частоты внутрижелудочковых кровоизлияний, анемии, гиповолемии, сокращение числа трансфузий компонентов крови у детей, которым проводилось отсроченное пережатие пуповины в сравнении с пережатием и пересечением сразу после рождения (Hutton E.K., 2007) (McDonald S.J., 2013) [27, 64, 72, 98, 108, 109, 121, 127, 136, 187].

Отсроченное пережатие пуповины улучшает неврологические исходы у недоношенных детей за счет снижения частоты внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) [34, 201, 202]. В исследовании Vesoulis Z.A. с соавт. проводилось сравнение отсроченного и немедленного пережатия пуповины у новорожденных детей гестационного возраста менее 28 недель (N=45). Между группами была выявлена статистически значимая разница в частоте ВЖК (20% при проведении отсроченного пережатия пуповины против 50% - при немедленном пересечении пуповины после рождения ребенка,  $p = 0,04$ ). Результаты данного исследования демонстрируют, что отсроченное пережатие пуповины ассоциируется с улучшением динамической церебральной ауторегуляторной функции головного мозга и значительным снижением частоты

ВЖК [199]. Также в группе детей, которым проводилось отсроченное пережатие пуповины, были выше концентрация гемоглобина в крови после рождения, меньше проводилось трансфузий эритроцитсодержащих компонентов крови и меньше была длительность госпитализации, по сравнению с группой детей, которым проводилось немедленное пересечение пуповины после рождения [198].

У недоношенных новорожденных, которым проводилось сцеживание или отсроченное пережатие пуповины в течение 60 секунд и более, частота анемии была меньше, а также отмечалась более высокая концентрация сывороточного ферритина на момент выписки из стационара [63].

В исследовании Askelöf U. с соавт. проводилось сравнение концентрации сывороточного ферритина у доношенных новорожденных в возрасте 4 месяцев жизни в зависимости от времени отсроченного пережатия пуповины (10 секунд versus 60 секунд versus 120 секунд). Было выявлено статистически значимо более высокая концентрация сывороточного ферритина при отсроченном пережатии пуповины в течение 60 секунд по сравнению с 10 секундами; между группами 60 и 120 секунд статистически значимой разницы получено не было. Таким образом, авторы пришли к выводу, что отсроченное пережатие пуповины в течение 60 и более секунд снижает риск развития дефицита железа у детей в возрасте 4 месяцев жизни [32].

В исследовании Mercer J.S. с соавторами. при проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга в возрасте 12 месяцев жизни описано более высокое содержание миелина во внутренней капсуле и других рано созревающих областях мозга, связанных с моторной, зрительной и сенсорной функцией у новорожденных, которым проводилось отсроченное пережатие пуповины. Оценка неврологического развития проводилась по шкале Mullen Scales of Early Learning [143].

У поздних недоношенных, матери которых получили курс антенатальной профилактики респираторного дистресс синдрома (РДС) стероидами, отсроченное пережатие и пересечение пуповины на 46% снижает риск неонатальной гипогликемии [93].

Ввиду того, что при проведении сцеживания и/или отсроченного пережатия пуповины повышается уровень гемоглобина и гематокрита, возникает вопрос о повышении частоты полицитемии и гипербилирубинемии у новорожденных детей. В ряде исследований показано, что данные процедуры не повышают частоту симптоматической полицитемии, требующей проведения частичной обменной трансфузии и гипербилирубинемии, требующей проведения фототерапии [52], в том числе и у новорожденных малых и/или маловесных к гестационному возрасту [51].

Согласно Порядку оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 ноября 2012 г. №572н, отсроченное пережатие пуповины у новорожденного должно проводиться в пределах от 30 до 120 секунд [20].

Отсроченное пережатие пуповины проводится в положение ребенка на уровне или ниже плаценты в течение не менее 60 секунд. Методика «сцеживания» пуповинной крови заключается в сцеживании пуповины с примерной скоростью 20 см за 2 секунды 3-5 раз по направлению от плаценты к ребенку. Положение ребенка по отношению к плаценте не играет существенной роли.

В кохрановском обзоре 2019 года продемонстрировано, что отсроченное пережатие и пересечение пуповины способствует снижению риска смерти у недоношенных новорожденных, однако оптимальная длительность задержки пережатия пуповины не определена [167]. Эти и другие многообещающие результаты позволили Международному консенсусному комитету по реанимации (ILCOR) рекомендовать задержку пережатия и пересечения пуповины более чем на 30 секунд у доношенных и недоношенных новорождённых, которым не требуется проведение реанимационных мероприятий при рождении [207, 208].

Однако поскольку данная методика позволяет сократить частоту ВЖК у новорожденных, но не влияет на частоту ВЖК тяжелых степеней, не влияет на смертность, как было показано в других крупных исследованиях, далеко не все акушерские стационары ее используют рутинно [143].

Так, по данным 2018 г. в Канаде 53% детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, и 40% недоношенным новорожденным, поступивших в отделение реанимации новорожденных, не проводилось отсроченное пережатие пуповины [46].

Сохраняющиеся вопросы об эффективности отсроченного пережатия и пересечения пуповины по мнению ряда авторов могут быть связаны с недостаточной по времени экспозицией и трансфузии плацентарной крови к ребенку при родоразрешении путем операции кесарева сечения [108]. Основанием для таких выводов явились результаты трех исследований, где было продемонстрировано, что уровень гематокрита и количество эритроцитов не различались у детей, рожденных путем кесарева сечения, при отсроченном и немедленном пережатии и пересечении пуповины [108, 120,168]. Кроме того анализ проведенных сравнительных исследований отсроченного и немедленного пережатия пуповины выявил отклонения от протоколов исследования в 14-22% случаев, когда в группе новорожденных с отсроченным пережатием пуповины фактически выполнялось немедленное (экспозиция менее 30 секунд) пережатие и пересечение пуповины [108, 109, 168]. Таким образом, использование отсроченного на несколько минут пережатия пуповины может быть ограничено по объективным причинам.

По данным систематического обзора, опубликованного в 2020 г., было продемонстрировано, что отсроченное пережатие пуповины в группе недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела снижает частоту заболеваемости и смертности [132].

В обзоре 18 рандомизированных контролируемых исследований было показано, что отсроченное пережатие пуповины на 30 секунд и более снижает риск смертности на 32% у недоношенных новорожденных, а также снижает частоту внутрижелудочковых кровоизлияний, некротизирующего энтероколита и сепсиса, потребность в проведении трансфузий эритроцитсодержащих компонентов крови, улучшает запасы железа в возрасте 3 и 6 месяцев жизни и улучшает показатели неврологического развития в возрасте 2 лет [81, 167, 170].

В ситуациях, когда ребенку требуется немедленное оказание реанимационной помощи, или проведение отсроченного пережатия пуповины не представляется возможным в виду наличия противопоказаний со стороны женщины, проводится немедленное пересечение пуповины.

К сожалению, это означает, что детям, рожденным в наиболее тяжелом состоянии, отсроченное пережатие пуповины не проводится.

В таких случаях альтернативой может являться сцеживание пуповины. Эта процедура в настоящее время имеет множество модификаций, однако, первые описания были предоставлены Hosono S. в 2008 году. Согласно этому описанию сцеживание пуповины выполняется следующим образом: ребенок располагается на уровне плаценты, и доступный участок пуповины сцеживается по направлению от плаценты к ребенку два-три раза со скоростью 20 см за 2 секунды, после чего пуповина пережимается и пересекается [95]. Это была первая работа, посвященная сцеживанию пуповины у недоношенных новорожденных, родившихся на сроке гестации 29 недель и ранее. В ней японский автор на 40 детях демонстрирует явное преимущество сцеживания пуповины в виде сокращения потребности в трансфузии эритроцитсодержащих компонентов крови, более высоких концентрации гемоглобина, среднего артериального давления в сравнении с показателями у недоношенных новорожденных, которым эта методика не проводилась (группа контроля). Кроме того, в группе новорожденных, которым проводилось сцеживание пуповины, отмечалось сокращение длительности проведения ИВЛ и оксигенотерапии в сравнении с детьми контрольной группы. При этом в группах не было различий в осложнениях и неблагоприятных исходах у недоношенных новорожденных, за исключением более низкой частоты бронхо-легочной дисплазии (БЛД) в группе, где проводилось сцеживание пуповины. Интересно, что в Японии, отличающейся от ряда других стран относительным единообразием протоколов лечения в различных медицинских учреждениях, исследования S. Hosono было достаточно для внедрения в акушерских стационарах в рутинную практику методики сцеживания пуповины у недоношенных новорожденных. В то же время в других

странах эффективность и безопасность этой технологии обсуждается до сих пор. Позднее Hosono S. описал видоизмененную методику сцеживания пуповины, которая и используется в Японии с 2007 года по настоящее время [98]. Вместо двух-трехкратного сцеживания непересеченной пуповины японский исследователь с соавторами рекомендует однократное сцеживание пуповины после пересечения, причем сцеживание рекомендуется проводить неонатологу, когда ребенок уже отделен от матери и находится на реанимационном столе. Hosono S. с соавторами определили, что в 30 см пуповины содержится  $17,7 \pm 5,5$  (от 9,0 до 29,0 мл) мл/кг цельной крови у недоношенных новорожденных, что может быть вполне достаточно для достижения необходимого эффекта [97]. Это явилось первой причиной изменения технологии сцеживания пуповины. Вторая причина заключалась в том, что оперирующим акушерам сцеживание пуповины являлось помехой при проведении операции кесарево сечение. При этом Hosono S. доказал, что разницы по эффективности между однократным и многократным сцеживанием пуповины нет. Обе методики одинаково высокоэффективны [96]. Другие японские исследователи, проведя метаанализ эффективности сцеживания пуповины у доношенных новорожденных в сравнении с поздним ее пережатием и пересечением, также продемонстрировали одинаковую эффективность обеих методик [84].

После первых работ Hosono S. был проведён целый ряд исследований, посвященных разным аспектам сцеживания пуповины, включая сравнение эффективности сцеживания с отсроченным пережатием, влияние сцеживания на церебральную и центральную гемодинамику, а так же на церебральную оксигенацию.

Заключением ранних метаанализов этих и других исследований было признание методики сцеживания пуповины такой же эффективной как и отсроченное пережатие и пересечение пуповины в плане снижения смертности, риска возникновения ВЖК, профилактики анемии, снижения частоты гемотрансфузий, а так же сокращения длительности респираторной терапии у недоношенных новорождённых [29, 34].

В РКИ, посвященном оценке неврологического развития детей гестационного возраста менее 32 недели, не было выявлено отличий при сравнении показателей церебральной оксиметрии, которая измерялась в первые 12 часов жизни, а также показателей электроэнцефалографии в первые дни жизни у новорожденных, которым проводилось сцеживание или отсроченное пережатие пуповины [79].

Однако, несмотря на имеющиеся данные, Международная комиссия по реанимации (ILCOR) не рекомендовала рутинное сцеживание пуповины недоношенным новорожденным в связи недостаточной, по мнению комиссии, изученности влияния метода на состояние глубоко недоношенных новорожденных [208]. Такое решение, по-видимому, было связано с относительно небольшим количеством новорожденных, включенных в вышеперечисленные исследования. После выхода рекомендаций ILCOR 2015 года был опубликован сравнительный анализ результатов неврологического обследования 58 детей в 2 и в 3,5 года, у которых при рождении проводилась методики сцеживания и отсроченного пережатия и пересечения пуповины. По заключению авторов отдаленные неврологические исходы у детей, которым проводилось сцеживание, и у пациентов, которым проводилось отсроченное пережатие пуповины, не различались [169].

Основным отличием и преимуществом сцеживания пуповины по сравнению с отсроченным пережатием является скорость выполнения процедуры. Однако проведение сцеживания пуповины сразу после рождения ребенка нарушает нормальное фето-плацентарное кровообращение, быстрее увеличивается поступление крови к новорожденному, чем при отсроченном пережатии пуповины, что может иметь неблагоприятные последствия [193].

Более поздние исследования и систематические обзоры, посвященные сцеживанию пуповины, как альтернативе отсроченному пережатю, демонстрируют противоречивые результаты.

Так, крупный метаанализ, проведенный в 2020 году, куда было включено 2083 новорожденных показал, что сцеживание пуповины у недоношенных новорожденных уменьшает вероятность трансфузии эритроцитсодержащих

компонентов крови (RR= 0.81 [95%CI 0.66-0.99]), повышает среднее артериальное давление, но при этом не отмечалось различий в частоте внутрижелудочковых кровоизлияниях у глубоко недоношенных пациентов [160].

В исследовании Katheria A. с соавт. сравнивались сцеживание (N=236) и отсроченное пережатие (N=238) среди недоношенных новорожденных гестационного возраста 23-31 неделя. Несмотря на то, что не было выявлено статистически значимой разницы в смертности в обеих группах, в группе детей, которым проводилось сцеживание пуповины, частота тяжелых геморрагических поражений головного мозга – ВЖК 3 ст. – была выше и составила 8%, в группе отсроченного пережатия пуповины – 3%,  $p=0,02$  [110].

В то же время другой систематический обзор и метаанализ, опубликованный в 2020 году, демонстрирует увеличение риска внутрижелудочковых кровоизлияний в группе детей экстремально недоношенных (23-27 недель гестации) при проведении процедуры сцеживания пуповины по сравнению с отсроченным пережатием пуповины [37].

Ограничениями применения сцеживания пуповины является отсутствие стандартизации техники проведения процедуры (кратность, скорость «сцеживаний»), потенциально высокая нагрузка на прекардиальные сосуды и правые отделы сердца (объем крови сравним при проведении плановых гемотрансфузий, которые проводятся в течение нескольких часов), менее изученная методика в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) по сравнению с отсроченным пережатием пуповины.

Таким образом, необходимо проведение большего количества исследований, посвященных эффективности и безопасности методики сцеживания пуповины, для создания пула новых работ, которые войдут в будущие метаанализы.

## **1.2. Респираторная терапия недоношенных новорожденных в родильном зале, сурфактантная и неинвазивная респираторная терапия в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии**

Большинство недоношенных детей после рождения проявляют респираторные нарушения различной степени тяжести, связанные с незрелостью легочной ткани и дефицитом сурфактанта, особенно глубоко недоношенные новорожденные с экстремально низкой массой тела. В этой связи использование в родильном зале различных методик постоянного положительного давления в дыхательных путях (СРАР) является патогенетически обоснованным способом формирования функциональной остаточной емкости легких, профилактики ателектотравмы, а так же стимуляции спонтанного дыхания [18, 21, 175].

В недавнем кохрейновском обзоре, посвященном оценке эффективности СРАР в родильном зале, было продемонстрировано снижение потребности в искусственной вентиляции легких (ИВЛ), сурфактантной терапии, а так же снижение частоты бронхо-легочной дисплазии (БЛД) и смертности у недоношенных, если метод СРАР использовался профилактически как альтернатива ИВЛ [190].

Однако остается не до конца изученным целый ряд вопросов, касающихся техники создания постоянного положительного давления в дыхательных путях у недоношенных новорожденных в родильном зале: какое давление является оптимальным, целесообразно ли использовать продленный вдох перед СРАР, есть ли преимущество у старта с СРАР перед ИВЛ маской в случае первичного апноэ у недоношенного и многие другие. Анализ литературы, посвященной этим вопросам, демонстрирует широкий спектр неинвазивных респираторных методик, отличающихся друг от друга, однако успешно используемых в неонатальной практике разных стран.

Так, в 2008 году немецкий неонатолог, проживающая в г. Кельн, Angela Kribs с коллегами опубликовала преимущества нового в то время метода респираторной стабилизации глубоко недоношенных новорожденных в

родильном зале (Kribs A., 2008) [119]. Метод включал в себя старт с респираторной терапии СРАР маской с давлением 9 см H<sub>2</sub>O независимо от наличия или отсутствия дыхания у новорожденного. ИВЛ маской проводилась только в случае отсутствия у ребенка дыхания на протяжении более двух минут. Интубация трахеи выполнялась, если ИВЛ маской оказывалась неэффективной. Подавляющее большинство детей начинало дышать самостоятельно на фоне СРАР, после чего им вводился по показаниям сурфактант через тонкий катетер, введенный в трахею на фоне самостоятельного дыхания. Впоследствии этот метод начал называться LISA (Less Invasive Surfactant Administration – малоинвазивное введение сурфактанта) и стал ассоциироваться исключительно с методом введения сурфактанта, что в принципе не вполне корректно, потому что метод LISA изначально объединял как способ дотации сурфактанта в легкие, так и то, каким образом стабилизировались дыхание и легочные объемы до введения сурфактанта. Gopel W. и Kribs A. с соавторами провели рандомизированное исследование, посвященное эффективности малоинвазивного введения сурфактанта, и установили, что новый метод статистически значимо сокращает потребность в инвазивной ИВЛ, ее длительность, не влияя на смертность и частоту осложнений [88]. В своём исследовании авторы не указывают точную цифру давления в дыхательных путях, которое использовалось при стабилизации недоношенных новорожденных методом СРАР в родильном зале, отмечая лишь, что оно было  $\geq 4$  см H<sub>2</sub>O. После публикации Kribs A. австрийские неонатологи из г. Вены Katrin Klembermass-Scherof с коллегами под руководством профессора Angelika Berger модифицировали метод Kribs, стандартизировали и внедрили его в рутинную практику в Центре народного здравоохранения при Медицинском Университете в г. Вена в Австрии с 2008 года (Klebermass K., 2013) [114]. Этот метод используется в клинике до настоящего времени, а сама клиника является центром обучения этой технологии для неонатологов всего мира. Заключался метод в следующем. Глубоко недоношенным новорожденным, родившимся на сроке гестации 23-27 недель, независимо от наличия или отсутствия спонтанного дыхания респираторная стабилизация в родильном зале проводилась методом

CPAP с переменным потоком через лицевую маску, подключенную к клапану Бенвениста. Скорость потока газовой смеси устанавливалась 20 л/мин, и давление при этом в дыхательных путях создавалось 10-15 (до 20) смН<sub>2</sub>O, то есть существенно выше, чем использовалось Kribs. ИВЛ маской была показана при отсутствии дыхания более 5 минут или раньше при развитии брадикардии. После восстановления самостоятельного дыхания (по результатам, опубликованным Klebermass в 2013 году, лишь 6% пациентов гестационного возраста 23-27 недель требовали интубации в родильном зале) осуществлялся перевод на мононазальный CPAP без изменения давления, после чего введение сурфактанта через тонкий катетер на фоне спонтанного дыхания ребенка осуществлялось так же, как и у Kribs. Сравнивая смертность у новорожденных, пролеченных по новой методике, с контрольной группой (исторический контроль), авторы отметили значительное увеличение выживаемости глубоко недоношенных пациентов гестационного возраста 23-25 недель с 42% до 68%. При этом отмечалось снижение частоты ВЖК тяжелых степеней почти в два раза у недоношенных основной группы с 24% до 13%, однако ожидаемо увеличилась частота ретинопатии и гемодинамически значимого функционирующего артериального протока (ГЗФАП). Кроме того у пациентов, которым сурфактант вводился методом LISA, статистически значимо в разы реже требовалось проведение инвазивной ИВЛ, сокращалась ее длительность, реже требовалось проведение инотропной терапии [114]. По мнению профессора Angelika Berger ключевым фактором эффективности новой методики является возможность избежать повреждающего действия на незрелые легкие ИВЛ маской и ИВЛ через интубационную трубку как в родильном зале при первичной стабилизации, так и при дальнейшем лечении ребенка в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН).

В исследовании Mehler К. и соавторов проводилась оценка исходов неврологического развития у глубоко недоношенных детей после малоинвазивного введения сурфактанта - методом LISA. В исследование были включены 156 недоношенных новорожденных гестационного возраста 23–26

недель, из них 78 получали сурфактант методом LISA и 78 – через эндотрахеальную трубку. 22% детей из группы LISA по сравнению с 42% интубированными новорожденными имели индекс психомоторного развития (PDI)  $<70$  (0,012). Значительная разница в индексе умственного развития (MDI) наблюдалась в группе более зрелых детей. В этой группе MDI  $<70$  наблюдался у 4% из группы LISA по сравнению с 21% в группе интубированных недоношенных новорожденных ( $p = 0,008$ ). В возрасте 24 месяцев жизни новорожденные, получившие сурфактант методом LISA, реже имели PDI  $<70$  и имели аналогичные результаты по MDI. Недоношенные, родившиеся на 25 и 26 неделе из группы LISA, имели более низкие показатели тяжелой инвалидности. Таким образом, авторы делают вывод, что LISA безопасен и может иметь преимущества перед другими методами введения сурфактанта недоношенным новорожденным [139].

В то же время старт ИВЛ маской при отсутствии дыхания у недоношенных пациентов является привычной, общепринятой рекомендацией, нашедшей отражение как в последних консенсусных европейских протоколах по ведению детей с РДС [191, 192], так и в рекомендациях ILCOR 2015 [208] и ILCOR 2020 [207].

Другим респираторным маневром, позволяющим сократить потребность в проведении инвазивной ИВЛ, является родственный по эффекту CPAP маневр продленного вдоха. Эта методика представляет собой искусственный вдох с давлением 20-25 см H<sub>2</sub>O и продолжительностью 10-20 секунд [128, 129]. Исследования на животных показали, что продленный вдох сразу после рождения улучшает растяжимость легочной ткани без каких-либо нежелательных гемодинамических эффектов [186], приводит к более равномерному расправлению легочной ткани [195], увеличивает дыхательный объем и остаточную функциональную емкость лёгких в сравнении с традиционными искусственными вдохами (ИВЛ маской) [191, 192] и при этом не приводит к перерастяжению легких [94].

Te Pass с коллегами сравнил два способа стабилизации недоношенных новорожденных в родильном зале – продленный вдох с помощью маски и T-коннектора с последующим переводом на назальный СРАР и стандартный подход - ИВЛ маской [194]. Авторы продемонстрировали статистически значимое снижение потребности в инвазивной ИВЛ и частоты бронхо-легочной дисплазии (БЛД) в группе новорожденных, у которых использовался продленный вдох с последующим СРАР в сравнении с традиционным методом стабилизации с помощью ИВЛ маской. В то же время в исследованиях, где сравнивались комбинация продленного вдоха с последующим переводом на СРАР и старт с СРАР без продленного вдоха, не было различий в исходах и осложнениях (Lista G., 2015) [128]. Однако статистически значимое снижение потребности в инвазивной ИВЛ в первые трое суток отмечалось и в этих исследованиях. Относительно недавний метаанализ, посвященный эффективности и безопасности маневра продленного вдоха у недоношенных новорожденных, также продемонстрировал статистически значимое сокращение потребности в инвазивной ИВЛ в первые 72 часа жизни у недоношенных новорожденных (Schmolzer G.M., 2014) [180]. Не отмечалось различий в смертности и частоте БЛД, однако в группе детей, которым проводился продленный вдох, была выявлена более высокая частота ГЗФАП, требующего медикаментозного лечения. Авторы предполагают, что быстрое формирование функциональной остаточной емкости легких, приводящее к стремительному снижению сосудистого сопротивления в легких, может провоцировать функционирование лево-правого шунта по артериальному протоку. В кохрейновском обзоре результатов восьми исследований, посвященных продленному вдоху, было продемонстрировано сокращение сроков проведения инвазивной ИВЛ в группе новорожденных, которым проводился продленный вдох, однако ни в смертности, ни в частоте БЛД, ГЗФАП, потребности в интубации в первые трое суток различий не отмечалось (O'Donnell C.P., 2015) [155]. Такие противоречивые результаты по мнению канадских экспертов из Центра изучения асфиксии и реанимации при госпитале королевы Александры могли быть связаны с тем, что во-первых, в

обзор были включены только те исследования, где продленный вдох проводился не более 15 секунд, во-вторых, эффективность продленного вдоха напрямую зависит от мастерства неонатологов, его выполняющих, от того каким устройством осуществлялся маневр, от того есть ли спонтанное дыхание у ребенка или нет и от ряда других важных факторов (Asma Nosherwan, 2017) [154]. В 2019 году было опубликовано исследование Kirplani, где было продемонстрировано, что двукратное использование продленного вдоха увеличивает риск смерти детей в первые двое суток жизни (Kirpalani H., 2019) [113]. В последние два метаанализа, посвящённых изучению эффективности продленного вдоха в сравнении с традиционным подходом к респираторной стабилизации недоношенных новорожденных в родильном зале, были включены девять проспективных рандомизированных исследований, где маневр продлённого вдоха выполнялся дважды и даже трижды [45, 82]. Выводом из этих систематических обзоров было отсутствие существенного преимущества многократных маневров продленного вдоха перед ИВЛ маской. Однако мы не нашли в литературе исследований эффективности этого маневра, за исключением исследования самого автора этой методики, где маневр выполнялся бы однократно с последующим переходом на СРАР, без повторных раздуваний легких [191], что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения метода.

Таким образом, использование постоянного расправляющего давления в дыхательных путях у недоношенных новорожденных в родильном зале объединяет в себе потенциально эффективные методики, однако их оптимальное сочетание, кратность и наиболее эффективная практическая реализация до конца не определены, что требует дополнительных исследований.

Широкое использование различных малоинвазивных методик респираторной стабилизации недоношенных новорожденных в родильном зале дало возможность проведения у этой категории пациентов респираторной поддержки без интубации трахеи в дальнейшем в условиях ОРИТН.

Под неинвазивной респираторной терапией подразумеваются различные методы CPAP, создание положительного давления в дыхательных путях с помощью высокопоточных канюль, а также разные методы неинвазивной искусственной вентиляции легких, осуществляемой не через интубационную трубку, а через назальные канюли или маску (Александрович Ю.С., 2017) (Ramaswamy V.V., 2020) [1, 171].

При проведении CPAP в условиях ОРИТН на эффективность методики влияет в большей степени используемый интерфейс, обладающий наименьшей аэродинамической резистентностью, т.е. оптимальны короткие и максимально широкие биназальные канюли, а не, например, мононазальная трубка или длинные и узкие биназальные канюли (De Paoli AG, 2002) [65]. В то же время Kieran с коллегами провел небольшое исследование, где продемонстрировал преимущество использования назальной маски перед биназальными канюлями при проведении CPAP недоношенным новорожденным [111].

Метод CPAP в качестве стартовой терапии, а так же в качестве единственной респираторной поддержки как альтернатива традиционной ИВЛ зарекомендовал свою эффективность в многочисленных исследованиях, что позволило европейским экспертам с высокой силой доказательности рекомендовать этот метод в рутинную практику [85, 192].

Неинвазивная ИВЛ так же может быть использована в качестве начальной респираторной поддержки или же как метод дыхательной терапии после экстубации. И в том и в другом случае по данным кохрейновских обзоров неинвазивная ИВЛ имеет доказанное преимущество перед методом CPAP в том, что недоношенным новорожденным реже требуется инвазивная ИВЛ [125, 126]. Однако по данным, указанных в приведенных кохрейновских обзорах, частота БЛД и неблагоприятных исходов была одинакова в группах недоношенных новорожденных, вошедших в мета анализ. В исследованиях, где эффективность неинвазивной ИВЛ была наиболее выражена, использовалась синхронизированная с дыханием пациента вентиляция. Триггерный датчик представлял из себя капсулу Гресби, которая крепилась на живот пациента.

Однако аппараты, позволяющие проводить синхронизированную неинвазивную ИВЛ, малодоступны. Некоторые эксперты считают, что делать однозначное заключение об эффективности несинхронизированной неинвазивной ИВЛ преждевременно до получения результатов новых исследований [36, 68, 144].

Двухуровневый CPAP (SiPAP; Biphasic) является разновидностью неинвазивной ИВЛ с невысоким давлением в конце вдоха, при котором используется небольшая дельта между максимальным давлением в конце вдоха и давлением в конце выдоха. Имеет ли двухуровневый CPAP (SiPAP) преимущество перед традиционным CPAP несмотря на широкое распространение этого метода на сегодняшний день является предметом дискуссий [191], а так же предметом изучения и в нашей работе.

В исследовании Lampland A.L. метод SiPAP не отличался от традиционного CPAP в эффективности элиминации CO<sub>2</sub> у новорожденных с дистресс синдромом [122]. O'Brain с соавторами также не выявил преимуществ двухуровневого CPAP перед традиционным при экстубации детей массой тела при рождении менее 1250 г [156].

В то же время в исследовании Salvo V. и Lista было продемонстрировано значительное преимущество метода двухуровневого CPAP перед традиционным при лечении недоношенных новорожденных с РДС [177].

В исследовании Мостового А.В. выявлена более низкая частота повторных интубаций при экстубации недоношенных новорожденных на режим SiPAP в сравнении с CPAP [15].

Учитывая противоречивые результаты этих и других работ, требуется проведение дополнительных исследований эффективности двухуровневого CPAP.

Другим важным аспектом лечения респираторной патологии у недоношенных новорожденных является сурфактантная терапия. Консенсусный европейский протокол по ведению новорожденных с РДС на основании результатов крупных исследований и метаанализов свел рекомендации по использованию экзогенного сурфактанта у недоношенных к следующим тезисам: следует использовать натуральные препараты сурфактанта и назначать их как

можно раньше по показаниям, а в случае интубации в родильном зале немедленно; терапия сурфактантом показана при потребности в дополнительной дотации кислорода более 30% детям, родившимся на 26 неделе беременности и ранее, а детям, родившимся на 27 неделе и позднее, при потребности в дополнительной дотации кислорода более 40%; методом введения сурфактанта при неэффективности неинвазивной респираторной поддержки может быть как INSURE (INtubate-SURfactant-Extubate), так и малоинвазивный метод (LISA), описанный выше; авторы протокола с высокой силой доказательности утверждают, что Порактант альфа в дозировке 200 мг/кг эффективнее других препаратов сурфактанта; при сохраняющейся зависимости от высокой концентрации кислорода и потребности в ИВЛ показано второе и иногда третье введение сурфактанта [189].

Однако, если у глубоко недоношенных новорожденных необходимость в сурфактантной терапии при наличии показаний не вызывает сомнений, то у поздних недоношенных детей, родившихся в сроке беременности 34-36 недель, целесообразность проведения сурфактантной терапии неочевидна. В крупном ретроспективном исследовании, в которое было включено 19334 поздних недоношенных новорожденных, у 12,7% отмечались дыхательные нарушения, в то время как сурфактантная терапия была проведена лишь у 4% (Consortium on Safe Labor, 2010) [60]. В других аналогичных исследованиях также было продемонстрировано, что тяжелые дыхательные расстройства у поздних недоношенных отмечались в 23-26% случаях, при этом сурфактантную терапию получили лишь 2-4% детей [50, 149]. Carlo Dani с соавторами провели сравнительное ретроспективное исследование, посвященное эффективности сурфактантной терапии у поздних недоношенных новорожденных [65]. Dani С. и соавторы оценивали эффективность заместительной терапии сурфактантом у поздних недоношенных новорожденных (N=562) с респираторным дистресс синдромом. Авторы сделали выводы, что в группе поздних недоношенных детей с РДС, которым проводилась терапия сурфактантом, по сравнению с детьми, не получившими сурфактант, отмечалось улучшение показателей оксигенации,

однако не было выявлено влияния ни на исходы, ни на потребность в интубации и длительность проведения инвазивной и неинвазивной респираторной терапии, лечения в отделении реанимации и общей длительности госпитализации [62]. В ретроспективном исследовании Н.Н. Володина с соавторами было показано, что 60% поздних недоношенных новорожденных нуждаются в сурфактантной терапии (Володин Н.Н., 2020) [7].

В исследовании Mussavi M. и соавт. проводилось сравнение эффективности использования различных типов натурального экзогенного сурфактанта (Порактант альфа, Берактант и Бовактант) у недоношенных новорожденных. Средний гестационный возраст детей, включенных в исследование (N=165) составил  $31,6 \pm 3,7$  недель. Между группами не было выявлено статистически значимых отличий в частоте БЛД, ВЖК, ретинопатии недоношенных, длительности ИВЛ и общей длительности госпитализации. Частота пневмотораксов и легочного кровотечения была статистически значимо больше в группе детей, получивших Бовактант, по сравнению с другими группами [148].

Обзор европейских практик продемонстрировал высокую вариабельность подходов к сурфактантной терапии у поздних недоношенных новорожденных с тяжелыми дыхательными нарушениями (Cornette L., 2020) [61].

Учитывая достаточно высокую заболеваемость органов дыхания у поздних недоношенных, требуются дополнительные исследования по оценке эффективности и целесообразности проведения им сурфактантной терапии.

### **1.3. Генетический полиморфизм в формировании дыхательных нарушений у новорожденных**

Поиск генетических маркеров, которые в перспективе возможно было бы использовать в качестве предикторов особенностей течения различных заболеваний, занимает важное место в современной медицине [92, 137, 185, 213]. Респираторный дистресс синдром и врожденная пневмония являются наиболее часто встречающимися респираторными заболеваниями у новорожденных,

относятся к многофакторным, генетическая предрасположенность к которым доказана многочисленными исследованиями (Богданова Р.З. Ф. А., 2008) (Poterjoy V.S., 2010) [4, 165]. В нашей стране и за рубежом имеется достаточное количество работ, посвященных изучению полиморфизма генов при различных респираторных заболеваниях.

Так, изучая полиморфизм генов NO-синтаз при бронхиальной астме у детей, Петрова И.В. выявила ассоциацию полиморфных вариантов -189 (-/GTGTGTT) и -326 (G/T) гена NOS-2; аллелей -274 (T/G) и -186 (A/C) гена NOS-1, а также аллелей -258 (C/A) и -237 (G/A) гена NOS-3 с высоким уровнем мРНК и эндогенного NO, а также с повышенной реактивностью бронхов и нарушением функции легких по обструктивному типу. Автором была продемонстрирована взаимосвязь повышения экспрессии генов NO-синтаз с клиническими проявлениями бронхиальной астмы. Важное практическое значение имела установленная статистически значимая связь аллельного варианта -274 гена NOS-1 с развитием средне-тяжелой бронхиальной астмы [19]. Хамидуллина Л.И., сравнивая полиморфизм генов вариабельных участков генома у новорожденных с дыхательными нарушениями и без таковых выявила, что предрасположенность к развитию дыхательных нарушений у новорожденных маркирует генотип Ala/Ala (OR=2.10) и аллель Ala (OR=1.89) полиморфного локуса Alal 14Val гена GSTP1, у мальчиков генотип \*1A\*2A (OR=2.26) и аллель \*2A (OR=1.96) локуса T3801C гена CYP1A1. Так же автором было установлено, что маркером предрасположенности к развитию респираторного дистресс-синдрома является гаплотип 1 IThr/160Thr гена SFTPD (OR=3.18), а предрасположенность к формированию респираторного дистресс-синдрома, осложненного пневмонией, маркируют генотип \*1A\*1F полиморфного варианта C-163A гена CYP1A2 (OR=1.24) и генотип Thr/Met полиморфного локуса ThrI IMet гена SFTPD (OR=2.67) [25].

Богданова З.Р. обследовала 212 больных с дыхательными нарушениями и без таковых в периоде новорожденности на предмет генетической предрасположенности к дыхательным расстройствам. Ею были изучены полиморфные

локусы генов белков В и D системы сурфактанта, генов интерлейкинов 10 и 1 $\beta$ , генов ангиотензин – превращающего фермента (АПФ). Богданова З.Р. установила, что маркерами устойчивости к развитию дыхательных расстройств периода новорожденности является генотип II инсерционно-делеционного полиморфизма гена АПФ ( $\chi^2 = 8,95$ ,  $p = 0,011$ ), генотип Inv/330 4-го интрона гена сурфактантного белка В (0,93%,  $p = 0,033$ ). При этом аллель D полиморфного локуса гена АПФ является маркером предрасположенности новорожденных к дыхательным расстройствам ( $\chi^2 = 6,08$ ,  $p = 0,014$ ). Кроме того, отечественным исследователем было установлено, что генотип CC полиморфного локуса 32 C >T гена сурфактантного белка D является маркером устойчивости к развитию инфекционных осложнений РДС ( $\chi^2 = 9,329$ ,  $p = 0,0090$ ) в то время, как аллель А полиморфного локуса – 627C > А гена интерлейкина 10 ассоциируется с развитием инфекционных осложнений РДС (Богданова Р.З. Ф. А., 2008) [4].

Хаертынов Х.С. в исследовании по выявлению полиморфизма генов, кодирующих молекулы врожденного иммунитета у детей неонатальным сепсисом обследовал 44 ребенка, 17 из которых были недоношенными. Исследователь установил, что мутантные генотипы гена TLR4 по полиморфизму Asp299Gly и провоспалительного цитокина ИЛ1 $\beta$  по полиморфизму C3953T ассоциируются с высоким риском развития неонатального сепсиса у новорожденных (Хаертынов Х.С., 2019) [24].

Группа китайских исследователей во главе с Xu Liu определила полиморфизм генов, ассоциированных с таким тяжелым состоянием как персистирующая легочная гипертензия у поздних недоношенных и доношенных новорожденных [131]. Они установили, что наличие генов CPS1, NOTCH3 SMAD9 является высоким статистически значимым фактором риска развития высокой легочной гипертензии у этой категории пациентов.

Исследования, посвященные поиску ассоциации полиморфизма генов, определяющих процесс синтеза белков сурфактанта A1, A2 и D, с такими заболеваниями недоношенных новорожденных, как респираторный дистресс-синдром и бронхолегочная дисплазия, показало следующие закономерности.

Наличие единичного нуклеотидного полиморфизма или гаплотипа 6A2, 6A2/1A0, генов SP-A1/SP-A2 является риском развития тяжелого РДС. В то же время нуклеотидный полиморфизм или гаплотип 6A3, 6A4, 1A5, 1A2 генов SP-A1/SP-A2, а так же -rs1923537 (3'UTR), -rs2243639, -rs721917- гена SP-D является протективным [92, 137, 196, 213].

У поздних недоношенных детей полиморфизмы в генах сурфактантного белка (SP) А и В предрасполагают к развитию РДС. В исследование Tsitoura M.I. и соавторов было включено 56 поздних недоношенных новорожденных с РДС и 60 поздних недоношенных новорожденных без РДС (контроль). Специфические гаплотипы SP-A1/SP-A2 и полиморфные аллели SP-B Ile131Thr определялись в образцах крови с помощью полимеразной цепной реакции и секвенирования ДНК. Гаплотипы SP-A1 6A4 и SP-A2 1A5 были значительно более представлены у новорожденных с РДС по сравнению с контролем (ОШ 2,86, 95% ДИ [1,20-6,83] и ОШ 4,68, 95% ДИ [1,28-17,1], соответственно). Распределение генотипов SP-B Ile131Thr было сходным между двумя группами поздних недоношенных. В целом гаплотип SP-A1 6A4 или/и SP-A2 1A5 присутствовал у 20 новорожденных с РДС (35,7%), что соответствовало 4,2-кратному (1,60-11,0) повышению вероятности РДС у носителей. Многофакторный регрессионный анализ показал, что влияние гаплотипов SP-A1 6A4 и SP-A2 1A5 сохраняется при наличии таких факторов, как мужской пол, малый размер/вес к гестационному возрасту, осложнения беременности и назначение антенатальных кортикостероидов. Авторы делают выводы, что специфические генетические варианты SP-A могут влиять на развитие РДС у поздних недоношенных детей независимо от влияния других перинатальных факторов [199].

Согласно Silveira P. риск развития бронхолегочной дисплазии ассоциирован с наличием единичного нуклеотидного полиморфизма 6A6 гена SP-A1, в то время как гаплотип 1A2, -rs2243639 и -RS721917 генов SP-A2/SP-D играет протективную роль [162, 185, 206].

В то же время 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 посвящена соответствующая глава в нашем исследовании.

#### **1.4. Гемодинамически значимый открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных**

Одной из важных технологий, влияющей на исходы у недоношенных новорожденных, является профилактика и лечение гемодинамически значимого открытого артериального протока (ГЗФАП), который может встречаться в 33% случаях у детей очень низкой массой тела (ОНМТ) и в 65% у пациентов с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) (Prescott S., 2017) [166].

Практически все дети рождаются с открытым артериальным протоком (ОАП). В дальнейшем у 90-98% новорожденных, родившихся в сроке беременности 30 недель и больше, происходит спонтанное функциональное закрытие протока в течение первых 24-48 часов жизни, а анатомическое закрытие в течение первой недели жизни. Примерно у 60-70% детей, родившихся в сроке беременности с 28 по 30 неделю, закрытие протока происходит к седьмому дню жизни, и у 94% - до выписки из стационара (Nemerofsky S.L., 2008) [150]. У трети детей, родившихся до завершения 28 недели беременности, закрытие ОАП происходит к седьмому дню жизни, в то время как у 75% спонтанное закрытие ОАП происходит к концу первого года жизни (Jhaveri N., 2010) [102].

Около 60% детей, родившихся в сроке беременности менее 28 недель, демонстрируют такие клинические проявления гемодинамически значимого открытого артериального протока, как респираторные нарушения, артериальную гипотензию и другие последствия перегрузки малого и «обкрадывания» кровотока в больших кругах кровообращения (Clyman R.I., 2012) [58]. С персистированием ГЗФАП ассоциируют такие состояния и осложнения, как ВЖК, ретинопатию недоношенных, БЛД, НЭК, длительную потребность в ИВЛ, сердечную недостаточность [54, 69, 71, 150].

При функционировании артериального протока кровь течет слева направо – из аорты в легочную артерию. По мере снижения легочного сосудистого сопротивления в течение первых нескольких дней после рождения доля аортального кровотока, направленного в малый круг кровообращения, соответственно увеличивается. Это приводит к чрезмерному кровотоку через легкие, предрасполагая к развитию легочного застоя, отека легких и ухудшению дыхательной недостаточности. Также обедняется кровоток и в большом круге кровообращения, что может превышать возможности компенсаторного увеличения общего сердечного выброса, что приводит к нарушению перфузии жизненно важных органов, включая кишечник, почки и мозг. Длительное функционирование ОАП связано с многочисленными неблагоприятными исходами, включая продление искусственной вентиляции легких, более высокие показатели смертности, большая частота бронхолегочной дисплазии (БЛД), легочного кровотечения, некротизирующего энтероколита, нарушения функции почек, ВЖК, перивентрикулярной лейкомаляции и детского церебрального паралича [39, 178]. В ряде исследований указано, что закрытие протока может предотвратить или уменьшить тяжесть этих осложнений у недоношенных новорожденных [38].

Однако в связи с тем, что эти заболевания и состояния характерны для глубоко недоношенных новорождённых и могут быть не связаны с ГЗФАП, вопросы, посвященные определению, что есть гемодинамическая значимость протока, когда следует проводить закрытие протока и какой категории детей, какой метод и препарат наиболее эффективны, являются не до конца решенными и изученными (Evans E., 2012) [75].

Тактика ведения детей с гемодинамически значимым артериальным протоком невероятно варьирует между отделениями реанимации новорожденных в различных регионах и странах (Lee J.A., 2019) [123].

В России протокол ведения детей с открытым артериальным протоком предусматривает следующие положения (Крючко Д.С. с соавт., 2016) [13]: единственным методом диагностики гемодинамической значимости ОАП

является эхокардиография. Эхокардиография проводится в возрасте до 48 ч жизни всем новорожденным из группы риска, к которым относятся все новорожденные гестационного возраста  $\leq 30$  недель, а также новорожденные гестационного возраста 31-34 недель, в случае, если им проводится искусственная вентиляция легких, если им вводился сурфактант, если у них развилось легочное кровотечение в возрасте до 48 ч жизни. В дальнейшем динамическая эхокардиография проводится не позднее, чем через 48 ч после первичной, а также в случае, если потребовалось ужесточение параметров ИВЛ, если появился смешанный или метаболический ацидоз, если появились признаки инфекционного токсикоза, если появился систолический шум.

ОАП можно считать гемодинамически значимым, если имеются все основные критерии и как минимум один из дополнительных критериев. Основными критериями гемодинамической значимости открытого артериального протока являются диаметр ОАП  $> 1,5$  мм (при массе тела  $< 1500$  г) (для детей с массой тела  $> 1500$  г используется другой критерий: диаметр ОАП  $> 1,4$  мм/кг) и шунтирование крови слева направо. Дополнительными критериями – критериями переполнения малого круга кровообращения – являются: отношение размеров левого предсердия к корню аорты (LA/Ao)  $\geq 1,5$ ; диастолическая скорость кровотока в легочной артерии (ЛА)  $\geq 0,42$  м/с; отношение сердечного выброса левого желудочка (ЛЖ) к кровотоку в верхней полой вене (LVO/SVC)  $> 4,0$ ; сердечный выброс левого желудочка (СВЛЖ)  $\geq 300$  мл/кг/мин; отношение конечного диастолического размера ЛЖ к размеру корня аорты (IVd/Ao)  $> 2,1$ . Дополнительными критериями - критериями обеднения большого круга кровообращения – являются: индекс сосудистой резистентности (Ri) передней мозговой артерии  $> 0,8$ ; ретроградный кровоток в почечной и/или мезентериальной артериях (маятникообразный кровоток); ретроградный кровоток в постдуктальной аорте более 50% антеградного кровотока.

Термин “гемодинамически значимый” проток часто используется для дифференциации с наличием ОАП, не оказывающего значимого гемодинамического влияния на состояние ребенка. Однако на сегодняшний день

отсутствуют данные о корреляции размеров протока и значений исследуемых эхо-признаков значимости протока и частоте развития неблагоприятных последствий. Прогностические значения индивидуальных эхокардиографических измерений невелики. Однако были выявлены соответствия изменений лабораторных показателей с рисками неблагоприятного отдаленного исхода. Так, в 12 исследованиях показано, что повышенные концентрации либо N-концевого прогормона BNP, либо тропонина T в возрасте 48 часов жизни сопряжено со смертностью, тяжелым геморрагическим поражением головного мозга (ВЖК 3 ст.) [70], а также с частотой БЛД [181] и отставанием в неврологическом развитии в возрасте 2 лет [70]. Наличие “гемодинамически значимого” ОАП коррелировало с более низким регионарным церебральным насыщением кислородом и более высокой фракционной экстракцией кислорода [124], а также со снижением кровотока в чревной артерии [73], что подтверждает гипотезу о том, что длительное функционирование протока может играть существенную роль в развитии отдаленных неблагоприятных исходов.

Терапия ГЗФАП может быть как консервативной, так и хирургической, об этом опубликовано более 50 РКИ, в которые были включены 4878 недоношенных новорожденных [38, 39, 116, 117].

Несмотря на то, что медикаментозное и хирургическое лечение ГЗФАП эффективно и приводит к закрытию протока, ни отдельные клинические испытания, ни мета-анализы у значительной части детей не показали, что закрытие протока приводит к улучшению долгосрочных исходов.

Статистический анализ данных исследований показывает, что раннее закрытие ГЗФАП не приводит к снижению шансов развития таких исходов и осложнений, как БЛД, некротизирующий энтероколит, нейросенсорные нарушения, смерть [42].

Раннее консервативное закрытие ГЗФАП индометацином снижает частоту развития ВЖК 2 ст. и более, легочного кровотечения, но не улучшает отдаленные неврологические и/или респираторные исходы [28]. Аналогичные результаты описаны и при применении ибупрофена [158].

Накопленные данные говорят о том, что раннее (в первые 2 недели после рождения), превентивное (в качестве профилактики или при наличии ЭХО-критериев ГЗФАП с клиническими признаками или без них) лечение ГЗФАП – закрытие артериального протока не улучшает отдаленные исходы у недоношенных детей. Также нет убедительных данных, чтобы определить группу риска недоношенных детей, которым может быть рекомендовано раннее или позднее лечение ГЗФАП. Эти данные также не могут быть экстраполированы на новые методы лечения (применение таких препаратов, как ацетаминофен, который, как недавно сообщалось, способствует закрытию протоков), поскольку соотношение рисков и пользы между благоприятными и неблагоприятными эффектами новых методов лечения может существенно отличаться от ранее изученных [89, 159].

Хотя хирургическое лечение – лигирование протока – эффективно для достижения быстрого, полного закрытия протока, оно часто сопровождается тяжелыми гемодинамическими и дыхательными нарушениями, может сопровождаться такими осложнениями, как парез левой голосовой связки [56], диафрагмы [135], хилоторакс, также возрастает риск развития БЛД [181, 182], ретинопатии недоношенных и отставание нервно-психического развития [70] детей.

Лечение ингибиторами циклооксигеназы может привести к нарушению функции почек, перфорации кишечника [205] и изменению цереброваскулярное регулирование. В отличие от профилактического применения лечение подтвержденного ГЗФАП индометацином может быть связано с повышенным риском развития ВЖК [38, 39].

Клинический опыт терапии ГЗФАП свидетельствует о том, что отсутствие консервативной и хирургической коррекции протока не приводит к неблагоприятным отдаленным результатам. Стратегии, избегающие использования индометацина или ибупрофена, менее частое использование хирургического перевязывания протока после неэффективной терапии индометацином, коррелировало с более низкой частотой некротизирующего

энтероколита и отсутствием увеличения частоты других неблагоприятных исходов [102, 103].

В отечественном протоколе рекомендовано пресимптоматическое (до развития клинической симптоматики) медикаментозное закрытие ГЗФАП, подтвержденного эхокардиографически у детей, родившихся до завершения 28 недели беременности (Крючко Д.С. с соавт, 2016) [13].

Однако до сих пор ведутся дебаты относительно оптимальных сроков медикаментозного закрытия протока (Prescott S., 2017) [166].

Так, Mitra с соавторами, проанализировав имеющуюся литературу к 2013 году, рекомендует индивидуализированный подход к ведению недоношенных с ГЗФАП, ориентируясь на клинические и эхокардиографические признаки ГЗФАП (Mitra S., 2013) [145]. William Benitz [178] критически анализирует данные результатов метаанализов, посвященных эффективности искусственного закрытия протока и утверждает, что медикаментозное закрытие протока у недоношенных не всегда является необходимым, даже при доказанности его гемодинамической значимости, аргументируя тем, что для глубоко недоношенных новорожденных ГЗФАП – состояние физиологическое, а эффективность рутинного закрытия ГЗФАП сомнительна. Автор акцентирует значимость технологий, способных профилактировать развитие ГЗФАП и способствовать его закрытию, не прибегая к ингибиторам циклооксигеназы. К ним относятся профилактика и лечение инфекционного процесса, как способ избежать повышенной концентрации простагландинов, поддерживающих артериальный проток открытым, создание положительного давления в дыхательных путях, как метод повышения сосудистого сопротивления бассейна малого круга, и, как следствие, уменьшения лево-правого шунтирования по протоку, минимизация концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси, допустимая гиперкапния, поддержание гематокрита около 50% и другие.

Выжидательная тактика при решении вопроса о назначении терапии недоношенным новорожденным с ГЗФАП является целесообразной и не приводит к неблагоприятным отдаленным результатам. Merran Thomson так же

обосновывает выжидательный, консервативный подход к ведению детей с ГЗФАП (Merran Thomson, 2017) [197].

Исследования последних лет уточняют показания к медикаментозному закрытию протока и к выжидательной тактике, но унифицированного подхода к лечению этого состояния до сих пор нет (Wyllie J.P., 2018) (Sehgal A., 2018) [182, 209].

Аналізу влияния респираторных технологий в родильном зале на частоту ГЗФАП, а так же эффективности выжидательного подхода посвящена глава в нашем исследовании.

### **1.5. Энтеральное питание недоношенных новорождённых в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии**

Актуальной задачей при выхаживании недоношенных новорожденных является поиск эффективных и безопасных схем энтерального вскармливания, обеспечивающих оптимальные темпы роста, приближенные к внутриутробным и улучшающих отдаленные исходы (Нароган М.В., 2014) [16]. Стандартизация протоколов энтерального питания у детей ОНМТ и ЭНМТ является важным аспектом как с практической, так и с научной точки зрения. В неонатальных отделениях, где используется стандартизированный подход к проведению энтерального питания недоношенных детей, отмечается уменьшение как эпизодов непереносимости энтерального питания, так и частоты некротизирующего энтероколита (Klingenberg C., 2012) [115].

Следование единым протоколам энтерального питания наряду с использованием молозива и грудного молока с первых дней жизни относится к стратегиям с доказанной клинической эффективностью в отношении профилактики НЭК (Tricia J., 2015) (Ленюшкина А.А., 2012) [14,104].

Преимущества стандартизированного подхода состоят в том, что нарушения переносимости энтерального питания выявляются на ранней стадии, диагностика и коррекция их проводится своевременно, элемент субъективизма при оценке

отдельных признаков сводится к минимуму, формируется должная клиническая настороженность в отношении начальных проявлений и признаков прогрессирования НЭК - нозологической формы, входящей в первую пятерку заболеваний, характеризующихся наиболее высокой летальностью и формированием инвалидизирующих осложнений у детей ЭНМТ и ОНМТ (Fellman V., 2009) [77].

Частота встречаемости НЭК у недоношенных детей, родившихся с массой тела менее 1500 г., по данным разных авторов составляет около 7-9%, летальность зависит от стадии заболевания и достигает 20-30% от числа заболевших (Hull M.A., 2014) (Neu E., 2014) [99, 151]. Несмотря на достижения интенсивной терапии недоношенных детей, частота НЭК в последние годы не имеет тенденции к снижению. Ряд зарубежных исследователей, на основании сопоставления показателей заболеваемости и смертности детей, родившихся с ЭНМТ, за период с 2008 по 2011 гг. с аналогичными показателями за периоды с 2000 по 2003 гг. и с 2004 по 2007 гг., делает вывод об увеличении смертности от НЭК на фоне снижения общей смертности (Petel R.M., 2011) [164]. Нарушения толерантности к энтеральному питанию различной степени выраженности остаются распространенной проблемой, удлиняющей сроки проведения инфузионной терапии с целью проведения парентерального питания. В свою очередь, это удлиняет необходимость в проведении интенсивной терапии, создает предпосылки для госпитального инфицирования и приводит к удорожанию лечения детей ОНМТ и ЭНМТ.

Выявление факторов, способствующих профилактике НЭК, остается одним из приоритетных направлений неонатальных исследований. Известно о протективном влиянии грудного молока в предотвращении развития НЭК. Женское грудное молоко, в отличие от формул, содержит растворимые и клеточные компоненты, которые обеспечивают пассивную иммунизацию новорожденных детей. Эти антимикробные и биологически активные факторы являются многофункциональными и противовоспалительными, с установленной защитной ролью против развития НЭК.

Состав грудного молока сложен, динамичен и зависит от множества материнских факторов. Иммуноглобулины, антимикробные пептиды, факторы роста, олигосахариды человеческого молока, цитокины, L-глутамин и оксид азота в грудном молоке играют важную роль в усилении барьерной функции кишечника и снижении некроза стенки кишки у недоношенного новорожденного [153].

Проспективное исследование, включившее 926 недоношенных новорожденных, показало, что при исключительно искусственном вскармливании вероятность развития НЭК в шесть-десять раз выше, чем при вскармливании грудным молоком [133].

В другом исследовании приводятся данные, что среди недоношенных новорожденных гестационного возраста (ГВ) менее 30 недель, получавших материнское молоко, частота позднего сепсиса или НЭК была ниже по сравнению с недоношенными детьми, получавшими донорское грудное молоко или молочную смесь [179].

Очевидно, что более быстрое (форсированное) наращивание объема энтерального кормления может минимизировать риски, связанные с проведением длительной инфузионной терапии, и, как следствие, способствовать снижению смертности от инфекционных и других осложнений, улучшению прогноза выживания таких детей (Ленюшкина А.А., 2012) (Blackmer A.B., 2015) [14, 42]. Однако, унификация подходов к началу энтерального питания представляет значительные трудности, что объясняется малым объемом доказательной базы клинических исследований и гетерогенностью существующей клинической практики (Claus Klingenberg, 2012) [115].

Согласно данным Cochrane Database 2017 г. стратегия медленного наращивание объемов энтерального питания 15-20 мл/кг (по сравнению с 30 до 40 мл/кг) для предотвращения некротизирующего энтероколита у детей с очень низкой массой тела при рождении не подтверждается и является необоснованной. Также данные выводы касаются и глубоко недоношенных новорожденных, новорожденных с малой массой/весом к гестационному возрасту. Медленное

увеличение объема энтерального питания приводит к пролонгированию в несколько дней установления и перехода на полное энтеральное питание и может увеличивать риск инвазивной инфекции [157].

Внедрение научно обоснованных протоколов по интенсивному расширению энтерального питания привело к достижению полного энтерального кормления в течение первых 2 недель жизни у детей с очень низкой массой тела при рождении [78].

Влияет ли скорость наращивания объема энтерального питания (ЭП) в первые дни жизни на частоту НЭК является дискуссионным вопросом [91,146, 157].

Если для детей массой тела при рождении 1000 г и более имеется достаточно доказательных данных, определяющих безопасный объем увеличения ЭП – 30 мл/кг /сутки, то для новорожденных с экстремально низкой массой тела безопасный темп увеличения объема ЭП не определен (Е.М. Fallon, 2012) [76].

Более того в исследовании SIFT быстрое увеличение (30мл/кг/сутки) темпов вскармливания у детей с очень низкой массой тела по сравнению с более медленным темпом расширения (18 мл/кг/сутки) не было ассоциировано с увеличением рисков таких неблагоприятных осложнений, как НЭК, поздний неонатальный сепсис, отставание в неврологическом развитии в возрасте 24 месяцев жизни, однако авторами ставится под сомнение вопрос, есть ли преимущества у более быстрого в сравнении с медленным наращиванием объема энтерального кормления у глубоко недоношенных пациентов (Dorling J., 2020) [67].

В этой группе пациентов переносимость питания определяется не только и не столько массой тела, сколько совокупностью влияния пре- и постнатальных факторов, а также тяжестью течения перинатальных заболеваний.

Рутинный мониторинг остаточного содержимого желудка, согласно данным Cochrane Database 2019 г., для профилактики и снижения частоты развития некротизирующего энтероколита у недоношенных детей не является целесообразным. Рутинный мониторинг остаточного содержимого желудка увеличивает риск эпизодов прерывания кормления, увеличивает время,

необходимое для достижения полного энтерального питания и восстановления в массы при рождении, а также увеличивает длительность парентерального питания [26].

Несмотря на дефицит научно обоснованных доказательств, в последние годы наметилась отчетливая тенденция к уменьшению перечня противопоказаний для раннего начала энтерального питания. Приоритет грудного молока в качестве основного пищевого субстрата с первых часов жизни ребенка, дифференцированный подход к темпам увеличения энтеральной нагрузки в зависимости от наличия факторов риска и признаков интолерантности к энтеральному питанию становится распространенной практикой в отделениях реанимации новорожденных (Dorling J., 2020, Tricia J., 2015) [67, 104].

В нашем исследовании вопросу эффективности и безопасности раннего быстрого наращивания объема энтеральной нагрузки посвящена соответствующая глава.

### **1.6. Трудности диагностики инфекционно-воспалительных заболеваний у недоношенных новорожденных в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии**

Отдельной проблемой выхаживания недоношенных новорожденных детей с ОНМТ и ЭНМТ является гетерогенность терапевтических и диагностических подходов к инфекционным заболеваниям и, как следствие, широкий диапазон антимикробной нагрузки на пациентов данной группы в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

В исследованиях продемонстрировано, что неадекватное, избыточное назначение антибактериальных препаратов равно как и позднее начало эмпирической антибактериальной терапии неонатального сепсиса связано с ухудшением исходов у пациентов ОРПН, включая новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ [31]. Современные протоколы антибактериальной терапии позволяют снижать риск избыточного назначения антибиотиков (Carin I., 2020) [47].

Гипердиагностика инфекционных состояний и избыточная антибактериальная терапия не только не уменьшают заболеваемость, но, напротив, способствуют появлению и усилению устойчивости нозокомиальной флоры к антибактериальной терапии и тем самым ухудшают исходы инфекционно-воспалительных заболеваний, возникающих у новорожденных детей в возрасте старше 72 часов жизни (Bizzarro M.J., 2015) (Зубков В.В., 2012) (Apisarnthanarak A., 2013) (Ting J.Y., 2016) [9, 10, 31, 41, 198].

Показано, что наиболее частой причиной инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных детей в возрасте старше 3 суток жизни является нозокомиальная флора: коагулазонегативный стафлококк (CoNS) – выявляется в 31% случаев, *S. aureus* (17%), *Enterococcus faecalis* (13%), *E coli* (11%) (Bizzarro M.J., 2015) (Healy C.M., 2013) [41, 90]. Поздний неонатальный сепсис является одним из основных факторов смертности и отдаленных неблагоприятных исходов у недоношенных пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, в частности у новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении (Bekhof J., 2013) (Pammi M., 2011) (Glaser M.A., 2020) [37, 86, 161]. Ранний неонатальный сепсис выявляют у 1,5% – 1,9% детей массой тела при рождении менее 1500 г. Частота позднего неонатального сепсиса у новорожденных ОНМТ по данным разных авторов достигает 18-51% (Pammi M., 2011) (Stoll V.J., 2002) (Cloherty J.P., 2012) [57, 161, 188]. Летальность среди новорожденных с поздним неонатальным сепсисом достигает 7-18%, а в случае инфекции обусловленной Грам отрицательной флорой – 36-40% (Pammi M., 2011) (Cloherty J.P., 2012).

Помимо сепсиса у недоношенных новорожденных детей в возрасте старше 72 часов жизни с высокой частотой встречаются неонатальная пневмония, инфекция мочевыводящих путей и другие инфекционно-воспалительные заболевания, обусловленные нозокомиальной флорой (Apisarnthanarak A., 2013). В обзоре Бойцовой Е.В. представлены основные дискуссионные вопросы классификации и критериев диагностики пневмонии у новорожденных и показано, что заболеваемость пневмонией в неонатальном периоде это широко

распространенная проблема как в отечественных медицинских учреждениях, так и в зарубежных (Бойцова Е.В., 2019) [5].

Согласно данным Национальной системы учета нозокомиальных инфекций США National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System, средняя частота катетер ассоциированных инфекций составляет 12, 7,3 и 4,7 на 1000 катетерных дней для новорожденных с массой тела 1000 г и менее, от 1001 до 1500 г и от 1500 до 2500 г, соответственно (Apisarnthanarak A., 2013).

Несмотря на развитие и успехи в выхаживании недоношенных новорожденных и меры инфекционного контроля, широкое применение антибактериальных препаратов нового поколения и антибиотиков резерва являются ведущей причиной заболеваемости и смертности среди новорожденных, особенно ОНМТ и ЭНМТ.

Ранняя диагностика инфекционного процесса у недоношенных новорожденных сопряжена с такими трудностями, как неспецифическая клиническая картина, в особенности на ранних этапах инфекции, ограничения рутинных микробиологических и гематологических исследований, в частности, повышенный уровень лейкоцитов имеет ограниченное диагностическое значение при постановке инфекционного диагноза у недоношенных новорожденных, субъективный характер морфологии лейкоцитов, трудность получения микробиологических образцов культуры из различных тканей, низкая чувствительность культуры крови у новорожденных и часто длительные периоды времени, необходимые для получения результатов с помощью традиционных методов культивирования.

Сложность диагностики заключается в том, что манифестация инфекционно-воспалительных заболеваний как в раннем так и в позднем неонатальном периоде неспецифична и может сопровождаться повышением как одного, так и нескольких маркеров воспаления, в том числе сопровождаться лейкоцитозом. Общепринятые стандарты диагностики врожденной и нозокомиальной инфекции в неонатологии включают в себя комплексную оценку клинических симптомов инфекционного процесса и воспалительных изменений по результатам

лабораторного обследования (European Medicines Agency, 2010) (Jordan J.A., 2010) (Ионов О.В., 2014) [11, 74, 105].

Важно отметить, что согласно упомянутым протоколам, о течении у ребенка инфекционного процесса свидетельствует наличие как минимум 2-х клинических и 1-го лабораторного симптома (Bekhof J., 2013) [37]. Однако в практике работы отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных встречаются ситуации, когда в отсутствие клинических проявлений инфекции выявляется повышение содержания какого-либо одного из маркеров воспаления, что заставляет задуматься о начале или усилении и прогрессировании инфекционного процесса у ребенка и о необходимости назначения или коррекции антибактериальной терапии у данного пациента. При этом диагностическая ценность маркеров воспаления неодинакова. Так, например, по данным Рабочего объединения научных медицинских обществ Германии (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, AWMF), чувствительность и специфичность такого диагностического критерия как повышенный уровень С-реактивного белка у новорожденных детей в возрасте старше 24 часов жизни составляет 97% и 94% соответственно (Рооз Р., 2011) [22]. Аналогичные данные представлены в отношении лейкопении, которая расценивается как высокочувствительный и специфичный признак течения инфекционного процесса. Также достоверными и статистически значимыми маркерами инфекционного процесса считаются повышение концентрации прокальцитонина и наличие и нарастание тромбоцитопении (Никитина И.В., 2014) (Auriti C., 2012) (Christensen R.D., 2012) [17, 33, 55].

Тем не менее повышение определенных маркеров не всегда можно сопоставить с этиологией возникшего инфекционного процесса. В исследовании Liu С. и соавт. проводилась оценка диагностической ценности прокальцитонина (ПКТ) в качестве биомаркера позднего неонатального сепсиса. Был проведен ретроспективный анализ клинических и лабораторных данных 131 новорожденного, получавших лечение в ОРИТН. Новорожденные были разделены на 3 группы в зависимости от этиологии позднего неонатального

сепсиса: группа бактериального сепсиса (N = 47), группа грибкового сепсиса (N = 39) и группа контроля (N = 45, дети без сепсиса). Во всех 3 группах были выполнены микробиологическое культуральное исследование крови, клинический анализ крови и определение ПКТ и С-реактивного белка (СРБ) в крови. Концентрацию ПКТ и СРБ измеряли с помощью иммуноферментного анализа (ELISA). Согласно результатам данного исследования получено, что концентрация ПКТ в сыворотке крови значительно отличалась между группой бактериального сепсиса и группой контроля ( $p < 0,01$ ), но не было выявлено статистически значимой разницы между группой грибкового сепсиса и контрольной группой ( $p > 0,05$ ); разница в уровне СРБ была статистически значимой между группой грибкового сепсиса и контрольной группой ( $p < 0,01$ ), но не была статистически значимой между группой бактериального сепсиса и контрольной группой ( $p > 0,05$ ). Площади под ROC- кривой составляли 0,979 и 0,826 для ПКТ / СРБ в группе бактериального сепсиса и группе грибкового сепсиса со значением отсечки 0,93 и 33,27 соответственно; чувствительность и специфичность ПКТ / СРБ в этих 2 группах составляли 0,962 / 0,679 и 0,964 / 0,964, соответственно. Таким образом, авторы делают выводы, что по сравнению с СРБ ПКТ являлся более чувствительным тестом для диагностики бактериального сепсиса, но не чувствителен для диагностики грибкового сепсиса. Следовательно, ПКТ является важным биомаркером для дифференциальной диагностики бактериального и грибкового сепсиса у новорожденных с поздним неонатальным сепсисом [130].

В ряде исследований приводятся данные об отсутствии целесообразности ориентироваться на изолированный лейкоцитоз при постановке инфекционного диагноза. При этом сочетание лейкоцитоза с повышенным СРБ и/или ПКТ является значимым для ранней диагностики и оценки тяжести инфекционного заболевания [214]. Rosenfeld C.R. и соавт. провели исследование, в котором оценивали информативность нейтрофилеза и нейтрофильного индекса (НИ) как маркеров позднего неонатального сепсиса у недоношенных детей с центральным венозным катетером (N=497, ГВ  $28 \pm 4$  недели). Данные показатели определялись

одновременно с проведением микробиологического посева крови на стерильность, далее через 12 и через 24 часов. Авторы сделали вывод, что повышение нейтрофилов и нейтрофильного индекса являются статистически незначимыми предикторами позднего неонатального сепсиса у новорожденных с центральным венозным катетером [174]. Kordek A. и соавт. в исследовании по оценке значимости концентрации ПКТ, а также СРБ и лейкоцитоза для диагностики и терапевтического мониторинга внутрибольничного неонатального сепсиса не выявили статистически значимых отличий в повышении уровня лейкоцитов между группами новорожденных с наличием и отсутствием сепсиса. Концентрация прокальцитонина снижалась через 24 часа после начала антибактериальной терапии и возвращалась к нормативным значениям через 5-7 дней. Концентрация С-реактивного белка начала снижаться после двух дней антибактериальной терапии, но все еще была выше, чем в контрольной группе (без сепсиса) через 5-7 дней лечения. Никаких существенных изменений в динамике уровня лейкоцитов во время лечения не наблюдалось. Таким образом, концентрация прокальцитонина в крови, имеет важное значение для диагностики и терапевтического мониторинга внутрибольничных инфекций у новорожденных, поскольку этот маркер демонстрирует большую чувствительность и специфичность, чем С-реактивный белок. Количество лейкоцитов, по-видимому, представляет меньшую диагностическую ценность на ранней стадии инфекционного процесса, а также для терапевтического мониторинга [118].

Несмотря на имеющиеся данные о том, то лейкоцитоз как маркер имеет ограниченное диагностическое значение при постановке инфекционного диагноза у недоношенных новорожденных, в неонатологической практике врачи нередко перестраховываются и используют лейкоцитоз как показание к назначению или усилению антибактериальной терапии. И эта практика распространена не только в России.

Учитывая значимость проблемы, а так же недостаточное количество литературных данных свидетельствующих, может ли лейкоцитоз в отсутствие других признаков системного воспаления служить основанием для назначения

эмпирической антибактериальной терапии, мы посвятили этому главу в нашем исследовании.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Материалы исследования

Исследование проведено на базе ФГБУ НМИЦАГП им Кулакова В.И. Минздрава России, директор академик РАН Г.Т. Сухих. В исследование включено 906 недоношенных новорожденных, родившихся в 2013, 2014 и 2015 гг в Центре на сроке беременности 24-36 недель гестации и потребовавших после рождения перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных им. Антонова А.Г. Института неонатологии и педиатрии (заведующий ОРИТН Ионов О.В.; заведующий Институтом неонатологии и педиатрии Зубков В.В.). 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.). Специальные методы исследования осуществлялись в клинко-диагностической лаборатории (заведующая – д.б.н. Т.Ю. Иванец). Ультразвуковые исследования выполнялись на территории ОРИТН 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 (рисунок 1). 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 заключается в переходе от частного к общему: в восьми разделах третьей главы последовательно демонстрируются результаты исследования эффективности отдельных технологий, в сумме повлиявших на результаты выхаживания недоношенных в целом, что отражено в девятом разделе третьей главы.

**906 новорожденных, родившихся в 2013,2014 и 2015 г. в ФГБУ «НМИЦАГиП им. В.И. Кулакова», потребовавшие перевода в ОРИТН после рождения**

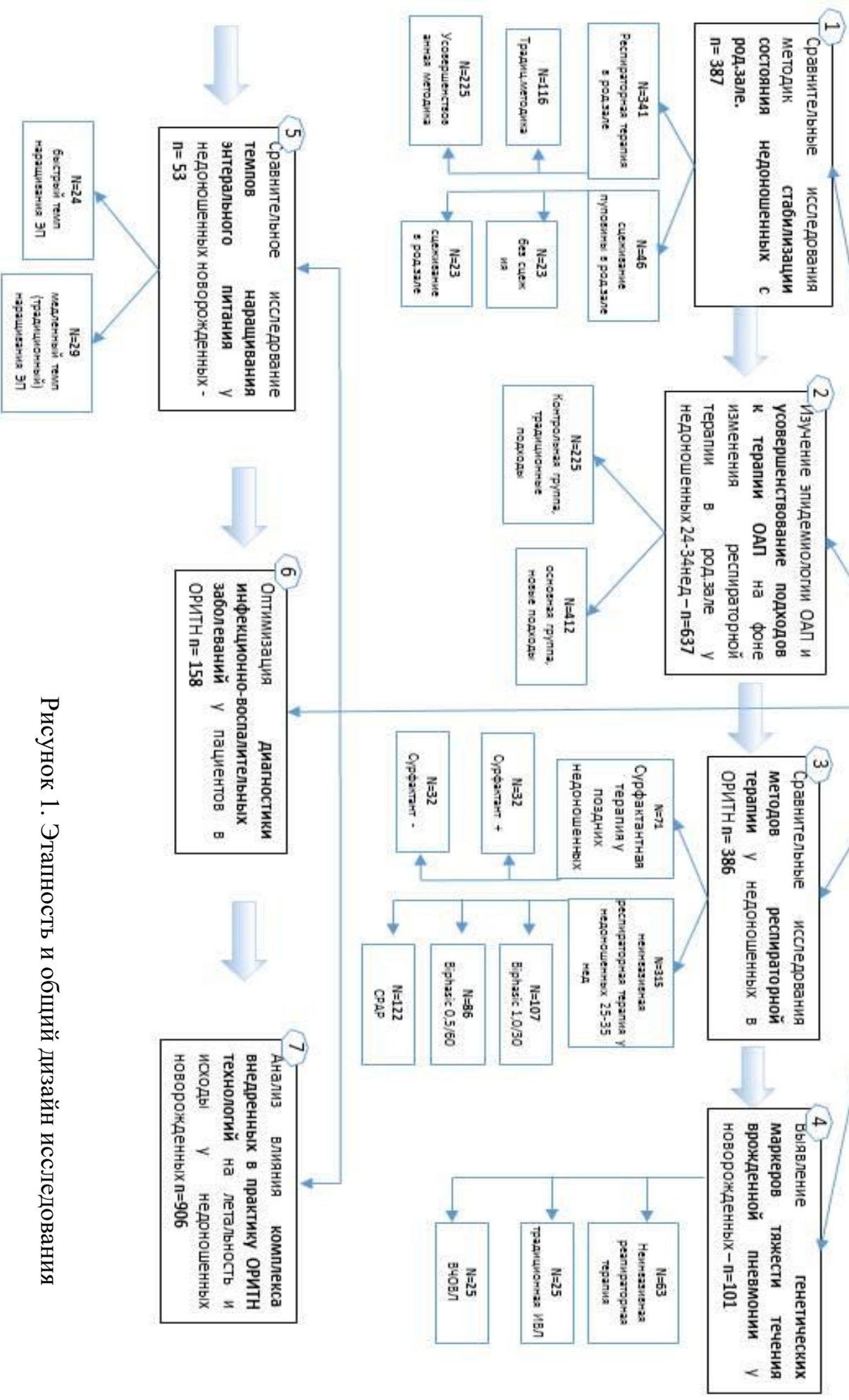


Рисунок 1. Этапность и общий дизайн исследования

В таблице 1 и 2 представлена характеристика матерей, дети которых вошли в общее исследование.

Таблица 1 - Особенности соматического и гинекологического анамнеза матерей недоношенных новорожденных, вошедших в исследование, родившихся в 2013, 2014 и 2015гг на сроке беременности 24-36 недель беременности

Анамнестические данные	2013г N =265	2014г N =232	2015г N = 251	p
<b>ВОЗРАСТ МАТЕРЕЙ</b>				
Возраст, лет Me [IQR25%-75%] (min-max)	32 [29;35] (17-54)	31 [28;36] (20-51)	32 [29;36] (21-46)	0,208
31 и старше, чел (n%)	165, (61%)	127 (54%)	155 (62%)	0,171
<b>СОМАТИЧЕСКИЙ АНАМНЕЗ</b>				
Не отягощен	214 (67%)	176 (61%)	199 (67%)	0,181
Отягощен	90 (33%)	92 (39%)	80 (33%)	
Онкологические заболевания	8 (3%)	7 (3%)	5 (2%)	0,714
Хронические воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей	24 (9%)	29 (13%)	24 (10%)	0,405
Хронические воспалительные заболевания ЖКТ	18 (7%)	22 (10%)	16 (6%)	0,374
Хронические воспалительные заболевания лёгких	12 (5%)	16 (7%)	11 (4%)	0,381
Антифосфолипидный сд-м	2 (1%)	1 (0,4%)	2 (1%)	0,865
Трансплантированные органы	3 (1%)	2 (1%)	3 (1%)	0,932
Сахарный диабет	2 (1%)	2 (1%)	2 (1%)	0,991
Артериальная гипертензия				
Тромбофилия	25 (9%)	23 (10%)	11 (4%)	<b>0,040</b>
Гипотиреоз	8 (3%)	8 (3%)	5 (2%)	0,605
Гипертиреоз	1 (0,4%)	0	1 (0,4%)	0,636
Хроническая сердечная	5 (2%)	3 (1%)	1 (0,4%)	0,297

недостаточность					
Инфекционные заболевания	Хронический гепатит В	2 (1%)	0	5 (2%)	0,070
	ВИЧ	0	0	1 (0,4%)	0,371
	Сифилис	4 (2%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	0,275
Миопия		10 (4%)	5 (2%)	7 (3%)	0,558
Анемия беременных		28 (11%)	33 (14%)	41 (16%)	0,154
Приём L-тироксина		0	2 (1%)	1 (0,4%)	0,316
<b>ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАМНЕЗ</b>					
Не отягощён		212 (80%)	187 (81%)	182 (73%)	0,054
Отягощён		53 (20%)	45 (19%)	69 (28%)	
Эрозия шейки матки		5 (2%)	4 (2%)	13 (5%)	<b>0,036</b>
Миома		11 (4%)	4 (2%)	15 (6%)	0,058
Воспалительные гинекологические заболевания		4 (2%)	4 (2%)	10 (4%)	0,133
Эндометриоз		3 (1%)	1 (0,4%)	3 (1%)	0,628
Первичное бесплодие		8 (3%)	1 (0,4%)	3 (1%)	0,059
Вторичное бесплодие		6 (2%)	0	4 (2%)	0,082

Таблица 2. Особенности течения беременности и родов у матерей недоношенных новорожденных, родившихся в 2013,2014 и 2015гг на 24-36 неделе беременности

Анамнестические данные	2013 N= 265	2014 N=232	2015 N=251	p
<b>ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ</b>				
Без особенностей	27 (10%)	9 (4%)	20 (8%)	<b>0,027</b>
Осложненное	238 (90%)	223 (96%)	231 (92%)	
Многоплодная беременность	65 (25%)	55 (24%)	61 (24%)	0,976
ЭКО	22 (8%)	36 (16%)	40 (16%)	<b>0,016</b>
Угроза прерывания беременности	135 (51%)	154 (66%)	178 (71%)	<b>0,000</b>
Истмико-цервикальная недостаточность	26 (10%)	47 (20%)	62 (25%)	<b>0,000</b>
Преэклампсия	28 (11%)	43 (19%)	44 (18%)	<b>0,025</b>

Фетоплацентарная недостаточность	22 (8%)	11 (5%)	9 (4%)	0,052
Внутриутробные вмешательства (переливания эритроцитарной массы, коррекция анастомозов)	7 (3%)	2 (1%)	4 (2%)	0,310
Обострение хронической инфекции перед родами	14 (5%)	9 (4%)	15 (6%)	0,567
ОРВИ во время беременности	34 (13%)	32 (14%)	41 (16%)	0,506
Отёки беременных	22 (8%)	23 (10%)	26 (10%)	0,703
Ретрохориальная гематома	7 (3%)	7 (2%)	8 (3%)	0,932
Фетофетальный сд-м	4 (2%)	1 (0,4%)	6 (2%)	0,202
Обострение ВПГ перед родами	3 (1%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	0,514
Врастание плаценты	0	2 (1%)	3 (1%)	0,227
Антибиотики перед родами	3 (1%)	7 (3%)	2 (1%)	0,114
Многоводие	5 (2%)	3 (1%)	2 (1%)	0,558
Маловодие	2 (1%)	3 (1%)	2 (1%)	0,792
Гестационный сахарный диабет	9 (3%)	13 (6%)	7 (3%)	0,244
Активация внутрисосудистого свёртывания	10 (4%)	11 (5%)	18 (7%)	0,206
<b>ХАРАКТЕР РОДОВ</b>				
Самопроизвольные	39(14,7%)	26(11,2%)	66(26,3%)	<b>0,001</b>
Кесарево сечение	226 (85,3%)	206(88%)	185(74%)	
Отслойка плаценты	2 (1%)	2 (1%)	2 (1%)	0,991

В 2013 и 2014 гг. отмечалась более частая встречаемость тромбофилии у беременных женщин. Эрозия шейки матки чаще отмечалась у женщин в 2015г. Осложненная беременность отмечалась в 2014г чаще, чем в 2015 и 2013гг. Угроза прерывания беременности, истмико-цервикальная недостаточность, преэклампсия встречались чаще в 2014 и 2015гг, чем в 2013г. Родоразрешение путем кесарева сечения происходило чаще в 2013 и 2014гг в сравнении с 2015г.

В таблице 3 представлена характеристика детей, вошедших в общее исследование.

Таблица 3. Характеристика недоношенных новорожденных, родившихся на сроке беременности 24-36 недель в 2013, 2014 и 2015гг, вошедших в исследование

		2013г N=319	2014г N=288	2015г N=299	p
Гестационный возраст, нед Me [IQR25%-75%] (min-max)		33 [31;35] (24-36)	33,5 [31;25] (24-36)	33 [30;36] (24-36)	0,203
Масса тела при рождении, г Me [IQR25%-75%] (min-max)		2030 [1946;2422] (460-4270)	1980 [1486;2429] (485-3765)	1938 [1444;2350] (430-3700)	0,395
Длина, см Me [IQR25%-75%] (min-max)		44 [ 41;47] (25-56)	44 [40;47] (26-53)	43 [39;46] (25-51)	0,102
Пол мужской, n (%)		173 (54%)	160 (56%)	173 (58%)	0,658
Многоплодные, n (%)		119 (37%)	111 (39%)	109 (37%)	0,871
Кесарево сечение, n (%)		274(85,9%)	259(89,9%)	231(77,3%)	<b>0,001</b>
Апгар	- На 1 минуте, Me [IQR25%-75%] (max-min)	7 [6;7] (1-8)	7 [6;8] (1-8)	7 [6;8] (1-8)	0,900
	- На 5 минуте, Me [IQR25%-75%] (max-min)	8 [7;8] (3-9)	8 [7;8] (3-9)	8 [7;8] (2-9)	0,113
Малый вес к сроку гестации, n (%)		20 (6%)	12 (4%)	11 (4%)	0,272
Основной респираторный диагноз	Ранний неонатальный сепсис, n (%)	13 (4%)	14 (5%)	10 (3%)	0,670
	Врожденная пневмония, n (%)	142 (45%)	119 (41%)	115 (39%)	0,441
	РДС, n (%)	94(29%)	60(22%)	85 (28%)	0,091
	ТТН, n (%)	30 (9%)	60 (21%)	78 (26%)	<b>0,045</b>
	Нет респираторного диагноза, n(%)	40 (13%)	31 (11%)	11 (4%)	<b>0,035</b>
Инфекционный дз при рождении, n (%)		158 (50%)	138 (48%)	125 (42%)	0,131
Аntenатальная профилактика стероидами					

В 2013 и в 2014гг достоверно чаще родоразрешение осуществлялось путем кесарева сечения. Малый размер плода к сроку гестации в 2013 и 2014гг преобладал в сравнении с 2015г. Транзиторное тахипноэ новорожденных встречалось чаще в 2015г.

Распределение детей, по сроку гестации и массе тела, вошедших в исследование, указаны в таблицах 4 и 5.

Таблица 4. Распределение детей вошедших в исследование в группах по сроку гестации

<b>Градация срока гестации</b>	<b>2013г N=319</b>	<b>2014г N=288</b>	<b>2015г N=299</b>	<b>P</b>
24-26 недель, n (%)	7 (2%)	7 (2%)	14 (5%)	0,429
27-29 недель, n (%)	28 (9%)	23 (8%)	33 (11%)	
30-32 недели, n (%)	84 (26%)	69 (24%)	80 (27%)	
33-34 недели, n (%)	106 (33%)	94 (33%)	92 (31%)	
Более 35 недель, n (%)	94 (30%)	95 (33%)	80 (27%)	

Обращает на себя внимание статистически равномерное распределение детей по сроку гестации, родившихся в 2013, 2014 и 2015 году. Однако детей, родившихся на сроке беременности 24-26 недель в 2015 году было в два раза больше, чем в 2013 и 2014.

Таблица 5. Распределение детей вошедших в исследование в группах по массе тела

<b>Градация массы</b>	<b>2013г N=319</b>	<b>2014г N=288</b>	<b>2015г N=299</b>	<b>P</b>
-----------------------	------------------------	------------------------	------------------------	----------

Менее 500г	5 (2%)	2 (1%)	4 (1%)	0,566
500-999г	27 (9%)	28 (10%)	38 (13%)	
1000-1499г	49 (15%)	49 (17%)	57 (19%)	
1500-2499г	174 (55%)	149 (52%)	147 (49%)	
2500г и более	64 (20%)	60 (20%)	53 (18%)	

Отмечается большее количество детей с массой тела при рождении 500-999г в 2015г в сравнении с 2013 и 2014гг.

## 2.2. Методы исследования

В зависимости от поставленных задач исследования оценивались следующие показатели:

1. Антропометрические данные
2. Анамнестические данные
3. Клинические данные 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 использовалось понятие тяжелое ВЖК – ВЖК IIБ и более степени

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

#### 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 проведения 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 (руководитель д.б.н.Трофимов Д.Ю.)

с) Клинический анализ крови, биохимический анализ крови и исследование гемостаза производилось на базе Научно-диагностической лаборатории ФГБУ НМИЦАГП им Кулакова В.И. Минздрава России (заведующая к.м.н. Иванец Т.Ю.). 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),

По показаниям проводилась высокочастотная вентиляция на аппарате ВЧОВ (Sensor Medics, США),

Неинвазивная вентиляция и респираторная терапия методом НСРАР 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 СРАР Reanimator F120 Mobile (Stephan, Германия).

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

Детям с ГЗФАП по показаниям 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 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  $\chi^2$  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 приводилось 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».

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

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

Традиционная методика респираторной терапии в родильном зале при отсутствии самостоятельного дыхания или при выраженных дыхательных нарушениях у недоношенных пациентов с рождения, подробно описанная в методическом письме Минздрава России, использовалась в ОРИТН им Антонова А.Г. Института неонатологии и педиатрии ФГБУ НМИЦ АГП им. Кулакова В.И. до 2013г включительно. Методика заключалась в стартовой терапии ИВЛ маской с последующим переходом на СРАР в случае восстановления дыхания или интубацию и ИВЛ через эндотрахеальную трубку, если регулярное дыхание не восстанавливалось и/или персистировала брадикардия. Поиск более эффективной методики стабилизации остаточной емкости легких у недоношенных был обусловлен тем, что искусственная вентиляция, включая ИВЛ маской, может сама по себе приводить к повреждению легочной ткани у глубоко недоношенных пациентов. В основе ИВЛ-ассоциированного повреждения легких у недоношенных новорождённых лежит травма незрелой дыхательной единицы (ацинуса и альвеолы) в момент искусственного вдоха и выдоха на фоне несформированной функциональной остаточной емкости (ФОЕ). Неравномерный комплайнс незрелых легких в условиях дефицита сурфактанта у недоношенных новорожденных приводит к перерастяжению части альвеол при искусственном вдохе с последующим коллапсом альвеол при выдохе. Таким образом, цикличные вдох и выдох могут приводить к травме альвеолярной мембраны, что в свою очередь ведет к повреждению и инактивации эндогенного сурфактанта, а так же к активации медиаторов повреждения клетки. Последние могут являться предпосылкой не только для формирования бронхолегочной дисплазии впоследствии, но и отрицательно влиять с рождения на гемодинамический статус

глубоко недоношенных новорожденных. Более 90% глубоко недоношенных пациентов имеют самостоятельное дыхание с рождения. При этом, зачастую из-за отсутствия функциональной остаточной емкости (ФОЕ) легких и, как следствие, низкой растяжимости легочной ткани (комплайнса), самостоятельное дыхание у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела неэффективно и может не определяться визуально. В этой связи формирование ФОЕ с рождения респираторными технологиями, позволяющими не прибегать к искусственным вдохам\выдохам, могло бы способствовать более эффективному в сравнении с традиционной методикой восстановлению самостоятельного дыхания, а так же снизить риск ИВЛ-ассоциированного повреждения легких, в конечном счете, влияя на заболеваемость и исходы у недоношенных пациентов.

С начала 2014г в ОРИТН им. Антонова А.Г. Института Неонатологии и педиатрии ФГБУ НМИЦ АГП им Кулакова В.И. было решено использовать новый протокол респираторной стабилизации недоношенных новорождённых в родильном зале, позволяющий, как мы полагали, более эффективно, чем традиционная инициировать самостоятельное дыхание и снижать риск ИВЛ-ассоциированного повреждения легких. Комбинация однократно выполненного маневра продленного вдоха при отсутствии дыхания или при единичных, неэффективных вдохах с последующим переходом на СРАР сразу после рождения явилась основой методики. В случае отсутствия дыхания или при наличии единичных нерегулярных неэффективных вдохов недоношенный ребенок укладывался в положение для проведения ИВЛ маской на спину или на правый бок. Накладывалась лицевая маска, подключенная к ручному аппарату ИВЛ с Т-коннектором, блокировался пальцем клапан выдоха таким образом, чтобы создавалась экспозиция давления на вдохе 20см H<sub>2</sub>O в течение 20 секунд. По завершении маневра продленного вдоха клапан выдоха разблокировался, и респираторная терапия продолжалась методом СРАР с давлением 10-12 смH<sub>2</sub>O. Сразу после рождения новорожденных производилась регистрация показателей ЧСС и SpO<sub>2</sub> методом пульсоксиметрии, которая позволяла оценить эффективность маневра и прогнозировать дальнейшие действия. Если у ребенка

по истечении 30 секунд начальной респираторной терапии показатели ЧСС составляли более 100 ударов в минуту, то при наличии самостоятельного дыхания метод СРАР продолжался с давлением 6-8 см Н<sub>2</sub>O. При удовлетворительной частоте сердечного ритма, но отсутствии самостоятельного дыхания метод СРАР продолжался с давлением 8-12 см Н<sub>2</sub>O в зависимости от гестационного возраста. В случае, если в течение 5 минут самостоятельное дыхание не восстанавливалось, то начиналась ИВЛ маской. При отсутствии эффекта от ИВЛ маской (появления самостоятельного дыхания) проводилась интубация трахеи, и ИВЛ продолжалось через эндотрахеальную трубку.

В случае брадикардии с ЧСС 60-100 спустя 20 секунд проведения продленного вдоха с последующим переходом на СРАР, давление СРАР сохранялось 12 см Н<sub>2</sub>O с последующей оценкой динамики ЧСС. При сохранении ЧСС 60-100 и при отсутствии динамики нарастания ЧСС, проводилась ИВЛ маской. Сохраняющаяся брадикардия и отсутствие тенденции к увеличению ЧСС на фоне ИВЛ маской в течение 30 секунд являлось показанием к интубации и продолжению ИВЛ через эндотрахеальную трубку.

Всем новорожденным в родильном зале осуществлялось введение зонда в желудок для декомпрессии на 3-5 минуте проводимой неинвазивной респираторной терапии

При наличии самостоятельного дыхания с рождения у недоношенных пациентов, родившимся на сроке беременности 32 недели и менее, респираторная терапия в родильном зале осуществлялась одинаково методом СРАР с давлением 6 см Н<sub>2</sub>O как при традиционном подходе в 2013г, так и при новом подходе в 2014 и 2015гг. Детям с большим гестационного возрастом метод СРАР применялся только при наличии дыхательных нарушений.

Также были идентичны показания к интубации в родильном зале у пациентов в 2013, 2014 и 2015 гг.: неэффективность масочной ИВЛ, выражающаяся в персистирующей брадикардии и/или отсутствии дыхания на фоне ИВЛ маской.

Одинаковы были и показания для введения сурфактанта в родильном зале в 2013, 2014 и 2015гг. Сурфактант вводился при интубации трахеи и переводе на

инвазивную ИВЛ детей с гестационным возрастом 32 недели и менее; профилактически всем детям, родившимся на сроке беременности 26 недель и менее; при увеличении  $FiO_2$  до 0,4-0,5 и более к 15-20 минуте жизни на неинвазивной респираторной терапии и при выраженных дыхательных нарушениях при отсутствии их регресса на фоне проводимой неинвазивной респираторной терапии.

Введение сурфактанта в родильном зале недоношенным, включенным в исследование и родившимся на сроке беременности 28 недель и менее, осуществлялась как малоинвазивным, так и традиционным методом INSURE. При использовании метода INSURE в родильном зале экстубация на неинвазивную респираторную терапию осуществлялась сразу после поступления ребенка в ОРИТН.

Транспортировка всех детей, вошедших в данное исследование, осуществлялась в транспортном инкубаторе. Респираторная терапия в процессе транспортировки осуществлялась с помощью транспортного аппарата ИВЛ, оснащенного функцией CPAP. Неинвазивная дыхательная поддержка осуществлялась методом назальный CPAP через мононазальную интубационную трубку, а инвазивная ИВЛ проводилась традиционно через эндотрахеальную трубку.

Были одинаковы в 2013, 2014 и 2015 гг показания для интубации и перевода с неинвазивной респираторной терапии на традиционную ИВЛ после транспортировки детей из родильного зала в ОРИТН.: оценка дыхательных нарушений по шкале Сильвермана  $>3$  баллов и/или потребность в  $FiO_2 >0,4$  (0,3 для детей с массой тела  $<1000$  г) для поддержания  $SpO_2$  в пределах 91–95%.

Для оценки эффективности протокола стабилизации глубоко недоношенных новорожденных в родильном зале, включающего использование по показаниям продленного вдоха в комбинации с методом CPAP, в рамках первого этапа нашей научной работы по изучению технологий интенсивной терапии, используемых в родильном зале, был проведен сравнительный анализ историй болезни всех недоношенных новорожденных, родившихся на сроке беременности 24-32 недели

включительно в ФГБУ НМИЦ АГП им. Кулакова В.И. и проходивших лечение в ОРИТН им. Антонова А.Г. в период с 2013г по 2015г включительно. Из исследования были исключены дети, родившиеся в других акушерских стационарах и транспортированные в Центр, дети с отечной формой ГБН, с врожденными пороками развития, требовавшие респираторную терапию, а так же новорожденные, не потребовавшие респираторную терапию в родильном зале. Всего в исследование вошёл 341 новорожденный. Основную группу составили 225 недоношенных пациентов, родившиеся в 2014 и в 2015 гг, т.е. в период, когда использовался обновленный протокол респираторной стабилизации в родильном зале, а контрольную группу составили 116 пациентов, родившиеся в 2013г, когда применялся традиционный метод респираторной стабилизации, описанный в методическом письме 2010г.

Конечными точками исследования явились:

1. Частота интубации в родильном зале в период до и после внедрения нового протокола респираторной стабилизации недоношенных.
2. Частота перевода с неинвазивной ИВЛ на инвазивную в первые 48 часов жизни в период до и после внедрения нового протокола.
3. Частота использования сурфактантной терапии у новорожденных исследуемых групп в зависимости от временного периода, в который использовался тот или иной метод респираторной стабилизации в родильном зале.
4. Частота развития внутрижелудочковых кровоизлияния тяжелых степеней, пневмоторакса, БЛД, а также выживаемость глубоко недоношенных новорожденных до и после внедрения нового протокола.

Характеристика недоношенных новорожденных, вошедших в исследование представлена в таблице 6.

Таблица 6. Характеристика новорожденных, родившихся на сроке беременности 24-32 недели, нуждавшихся в респираторной терапии с рождения и вошедших в исследование

Показатель		2013г. Традиционный метод (n = 116)	2014-2015гг. Исследуемый метод (n= 225)	p
Гестационный возраст, нед Me (min-max)		30,5 (24-32)	29 (24-32)	0,264
Распределение детей по гестационному возрасту, n (%)	24–26 нед	7 (6)	21 (9,3)	0,544
	27–29 нед	28 (24,2)	56 (24,8)	
	30–32 нед	81 (69,8)	148 (65,8)	
Масса тела при рождении, г Me (min-max)		1386(630-2316)	1281(485-2400)	0,218
Распределение детей по массе тела, n,%	< 1000г	30 (25,8)	70 (31,2)	0,081
	1000-1500г	38 (32,8)	88 (39,1)	
	>1500г	48 (41,4)	67 (29,7)	
Длина тела, см; Me (min-max)		38,5 (27-48)	37 (25-47)	0,105
Оценка по шкале Апгар, баллы	На 1ой минуте; Me (max-min)	5,5 (1-7)	5,5 (1-8)	0,442
	На 5ой минуте; Me (max-min)	7 (4-8)	7 (3-8)	0,364
Основной респираторный диагноз	Ранний неонатальный сепсис, n (%)	12 (10)	19 (9)	0,266
	Врожденная пневмония, n (%)	61 (53)	140 (62)	
	РДС, n (%)	41 (35)	65 (28,6)	
	ТТН, n (%)	2 (2)	1 (0,4%)	
Инфекционный диагноз в раннем неонатальном периоде, n (%)		73 (63)	159 (71%)	0,147
Аntenатальная профилактика РДС глюкокортикоидами, n (%)		90 (78)	169 (75)	0,614
Пол	Мальчики, n (%)	69 (60)	121 (54)	0,315
	Девочки, n (%)	47 (40)	104 (46)	
Рождение путем операции кесарево сечение, n (%)		108 (93%)	205 (91%)	0,525
Дети от беременности, наступившей после экстракорпорального оплодотворения, n (%)		20 (17,2)	56 (24,9)	0,108

Дети от многоплодной беременности, n (%)	51 (44)	95 (42,2)	0,758
Дети от многоплодной беременности, осложнившейся фето-фетальным синдромом, n (%)	3 (2,6)	7 (3,1)	0,785

Дети в основной и контрольной группах были сравнимы по всем основным клиническим и анамнестическим данным.

В таблице 7 продемонстрировано количество недоношенных новорожденных, потребовавших и не потребовавших интубации трахеи с рождения в зависимости от того в какой период они проходили лечение – в период использования протокола, включающего продленный вдох с последующим переходом на СРАР (2014-2015гг) или до внедрения описываемого метода, когда в родильном зале использовалась традиционная методика респираторной стабилизации недоношенных новорожденных (2013г).

Таблица 7. Оценка вероятности интубации в родзале и проведения ИВЛ через интубационную трубку в зависимости от периода до и после внедрения протокола стабилизации в родильном зале с использованием продленного вдоха по показаниям.

Показатель	2013г Традиционный метод n = 116	2014-2015гг Исследуемый метод n = 225	ОШ [95%ДИ]	X <sup>2</sup>	p
Количество пациентов, которым потребовалась интубация и перевод на традиционную ИВЛ в родильном	26 (22%)	20 (13%)	0,53[0,29; 0,95]	4,598	0,032

зале					
Количество пациентов, которым не потребовалась интубация в родзале, и неинвазивная респираторная терапия с рождения была эффективна	90 (78%)	195 (87%)			

Из представленных данных видно, что в 2014–2015 гг., когда в родильном зале использовали протокол, включающий продленный вдох по показаниям с последующим переходом на СРАР (у детей без самостоятельного дыхания с рождения), вероятность интубации и перевода пациентов на традиционную ИВЛ в родильном зале была в 1,9 раза меньше в сравнении с периодом, когда использовалась традиционная тактика – ИВЛ маской при отсутствии у пациентов дыхания с рождения. Таким образом, внедрение описываемого протокола способствовало более успешной стабилизации недоношенных детей на неинвазивной респираторной терапии в родильном зале.

Было решено проанализировать какое количество детей в сравниваемых группах среди успешно стабилизированных в родильном зале на неинвазивной респираторной терапии нуждались впоследствии в переводе на традиционную ИВЛ в первые 48 часов жизни. Известно, что в процессе лечения в ОРИТН недоношенные новорожденные могут нуждаться в проведении инвазивной ИВЛ по причинам, не связанным напрямую с методом их стабилизации в родильном зале. На частоту использования ИВЛ у новорожденных за период их нахождения

в ОРИТН могут влиять такие факторы, как присоединение нозокомиальной инфекции, осложнения основного заболевания, такие как БЛД, и другие причины. Однако в первые 2 суток жизни ряд перечисленных выше факторов еще не актуален, и метод респираторной терапии в родильном зале влияет на потребность в инвазивной ИВЛ у глубоко недоношенных новорожденных. В таблице 8 продемонстрировано количество пациентов, которые были стабилизированы на неинвазивной респираторной терапии, и которым потребовался и не потребовался перевод на ИВЛ в первые 48 ч жизни в 2013 и 2014–2015 гг.

Таблица 8. Оценка вероятности интубации и перевода с неинвазивной респираторной терапии на ИВЛ через интубационную трубку у глубоко недоношенных новорожденных в первые 48 часов жизни в 2014-2105гг в сравнении с 2013г

<b>Показатель</b>	<b>2013г. Традиционный метод n= 90</b>	<b>2014-2015гг Исследуемый метод n= 195</b>	<b>ОШ (95%ДИ)</b>	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>p</b>
Количество пациентов, которым потребовалась интубация и перевод на традиционную ИВЛ в первые 48 часов жизни, n (%)	26 (22%)	20 (13%)	0,52[0,28; 0,99]	3,957	0,047

Количество пациентов, которым не потребовалась интубация в первые 48 часов жизни, n(%)	69 (76,7)	168 (86,2)			
--	-----------	------------	--	--	--

Как следует из полученных данных, внедрение протокола стабилизации недоношенных новорожденных в родильном зале, включающего использование продленного вдоха по показаниям, привело к уменьшению в 2 раза риска интубации и перевода с неинвазивной респираторной терапии на традиционную ИВЛ в первые 2 сут жизни у недоношенных новорожденных. Необходимо отметить, однако, что доля детей, у которых старт с неинвазивной респираторной терапии был успешен с рождения и оставался успешным в первые 48 ч жизни, была достаточно высока как в 2013 г., так и после перехода на респираторную стабилизацию в родильном зале в соответствии с новым протоколом.

В таблице 9 продемонстрирована потребность в сурфактантной терапии у недоношенных пациентов, вошедших в исследование в зависимости от периода, в который использовался тот или иной протокол респираторной стабилизации в родильном зале.

Таблица 9. Потребность в сурфактантной терапии у пациентов в исследуемых группах

Показатель	2013г Традиционный метод n = 116	2014-2015гг Исследуемый метод n = 225	p
Сурфактантная терапия в родильном зале, n (%)	54 (46,6)	65 (29)	0,002
Сурфактантная терапия за весь период, включая этап родильного зала, n (%)	72 (62)	134 (60)	0,653
Частота повторного введения сурфактанта, n (%)	14 (12)	17 (7,5)	0,196

Было отмечено достоверное снижение потребности в экзогенном введении сурфактанта на этапе родильного зала у детей, родившихся в период, когда был внедрен новый протокол. Однако анализ потребности в заместительной терапии сурфактантом за весь период лечения пациентов, родившихся на сроке гестации 24–32 недели беременности, показал отсутствие достоверной взаимосвязи перехода на новый протокол респираторной стабилизации глубоко недоношенных в родильном зале с частотой использования у них заместительной сурфактантной терапии. По всей видимости более эффективная стабилизация ФОЕ легких давлением при использовании продленного вдоха в сочетании с СРАР способствовала более позднему появлению симптомов РДС (показаний для введений сурфактанта) у тех детей, которые не нуждались в сурфактантной терапии в родильном зале.

Осложнения и исходы у недоношенных новорожденных зависят не только от методов респираторной терапии в родильном зале, но также от комплекса других лечебных технологий и качества ухода за детьми в ОРИТН. Но тем не менее мы проанализировали основные результаты выхаживания глубоко недоношенных новорожденных до и после внедрения нового протокола стабилизации в родзале для того, чтобы уточнить, не ассоциирована ли усовершенствованная методика респираторной терапии в родильном зале с негативными исходами. Данные представлены в таблице 10.

Таблица 10. Основные осложнения и исход у глубоко недоношенных новорожденных, родившихся на сроке беременности 24-32 недели в исследуемых группах

Показатель	2013г Традиционный метод n = 116	2014-2015гг Исследуемый метод n = 225	p
Выжили, n (%)	104 (89,7)	216 (96)	<b>0,021</b>
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	52 (44,8)	38 (16,9)	< 0,0001

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. 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 процента выживших среди 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 по показаниям 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, не приводя при этом к увеличению неблагоприятных осложнений и летальности. Описанный выше метод стабилизации легких открывает возможности для использования новых щадящих методик выхаживания, так как создает предпосылки не только для респираторной, но и гемодинамической стабильности глубоко недоношенных новорожденных в остром периоде.

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

Сцеживание пуповины как альтернатива отсроченному ее пережатию и пересечению является относительно новым и активно изучаемым методом, потенциально улучшающим ближайшие и отдаленные исходы у недоношенных новорождённых и вокруг которого ведется активная дискуссия. Метод, как правило, используется у недоношенных пациентов, которым необходима немедленная респираторная стабилизация после рождения. В ФГБУ НМИЦ АГП им. Кулакова В.И. эта методика стала применяться с ноября 2014г.

В рамках первого этапа нашей работы по изучению технологий интенсивной терапии, используемых у новорождённых в родильном зале, для оценки эффективности методики сцеживания пуповины нами были проанализированы 46 историй развития новорожденных, родившихся на сроке гестации 26-32 недели в ФГБУ НМИЦ АГП им. Кулакова В.И и проходивших лечение в ОРИТН им Антонова А.Г. с ноября 2013г по июль 2015г.

Критериями исключения стали: 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 пуповины. Вторую группу (контрольную) составили 23 ребенка, родившиеся в период с ноября 2013г по май 2014г, то есть в период, когда данная технология не применялась и у которых пуповина была пережата и пересечена сразу после рождения.

Сцеживание пуповины проводилось в родильном зале непосредственно после рождения ребенка. Техника заключалась в трёхкратном сцеживании руками оперирующего акушера-гинеколога всего доступного участка пуповины по

направлению от плаценты к ребенку с примерной скоростью 20см за 2 секунды, после чего пуповина пережималась и пересекалась (Hosono S, 2008).

В процессе сравнительного исследования определялись:

1. Частота развития врожденной анемии и анемии, возникшей в период со 2 до 28 суток жизни у детей основной и контрольной групп.
2. Начальный уровень гемоглобина, гематокрита, количество эритроцитов у пациентов основной и контрольной группы
3. Сутки жизни, на которые концентрация гемоглобина снижалась менее 130 г/л и менее 100 г/л у пациентов основной и контрольной группы
4. Количество детей, которым потребовалась трансфузия эритроцитарной массы.
5. Средний уровень систолического и диастолического артериального давления в первые сутки жизни у пациентов в основной и контрольной группе.
6. Максимальные цифры общего билирубина и длительность фототерапии у новорожденных в первой и второй группе.

При учете частоты развития анемии критерием постановки диагноза врожденная анемия явился уровень гемоглобина ниже 150 г/л. Критериями постановки диагноза анемия в период 2-28 суток жизни явились следующие значения Hb (Хазанов А., 2009):

<b>Масса тела при рождении, г</b>	<b>Hb, г/л (первые 2 недели жизни)</b>	<b>Hb, г/л (3-4 неделя жизни)</b>
1501-2000	<140	<100
1001-1500	< 130	< 100
< 1000	< 130	< 100

Все новорожденные обследовались и получали стандартное лечение в соответствии с приказом Минздрава России от 15 ноября 2012 г. №921н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «неонатология», а так же в соответствии с внутренними протоколами,

утвержденными в ФГБУ НМИЦ АГП им. Кулакова В.И. Характеристика новорожденных в группах представлена в таблице 11.

Таблица 11. Характеристика новорожденных, включенных в исследование.

Показатель		Основная группа (n=23)	Контрольная группа (n=23)	p
Гестационный возраст, недели (M±SD)		30,2 ±1,9	29,8±2,1	0,314
Масса тела при рождении, г (M±SD)		1432,4±339,8	1249,2±389,4	0,087
Мальчиков, кол-во (%)		15 (65)	12 (52)	0,550
Девочек, кол-во (%)		8 (35)	11 (48)	
Апгар 1 мин, Me (min; max)		6 (2;7)	7 (2;8)	0,344
Апгар 5 мин, Me (min; max)		6 (6;8)	7 (6;8)	0,344
Основной диагноз	Врожденная пневмония, кол-во детей (%)	14 (61)	16 (69)	0,757
	Ранний неонатальный сепсис, кол-во детей (%)	1 (4)	1(4)	0,470
	РДС, кол-во детей(%)	8 (35)	6 (26)	0,749
Геморрагические осложнения	ВЖК 1 ст, кол-во детей (%)	4 (17)	6(26)	0,721
	ВЖК 2А ст, кол-во детей (%)	1 (4)	0	-
	Желудочное кровотечение, кол-во детей (%)	1 (4)	1 (4)	0,470
	Легочное кровотечение, кол-во детей (%)	-	1(4)	-
	Кровоизлияние в кожу, кол-во детей (%)	5 (22)	3 (13)	0,698

Новорожденные в группах достоверно не различались по массе тела, гестационному возрасту, оценке по шкале Апгар, по основным диагнозам и геморрагическим осложнениям, которые могли бы способствовать развитию анемии. Результаты анализа частоты развития анемии в группах представлены в таблице 12.

Таблица 12. Частота развития врожденной анемии и анемии недоношенных

	<b>Основная группа (n=23)</b>	<b>Контрольная группа (n=23)</b>	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>p</b>	<b>ОШ [95%ДИ]</b>
Врожденная анемия, n (%)	6(26)	9(39)	0,890	0,091	0,66 [0,1;1,92]
Анемия, развившаяся в неонатальный период, n(%)	8(35)	11(48)	0,807	0,083	0,58 [0,17;1,9]
Всего случаев анемии, n(%)	14(61)	20(87)	4,059	0,049	<b>0,23 [0,05;1,0]</b>

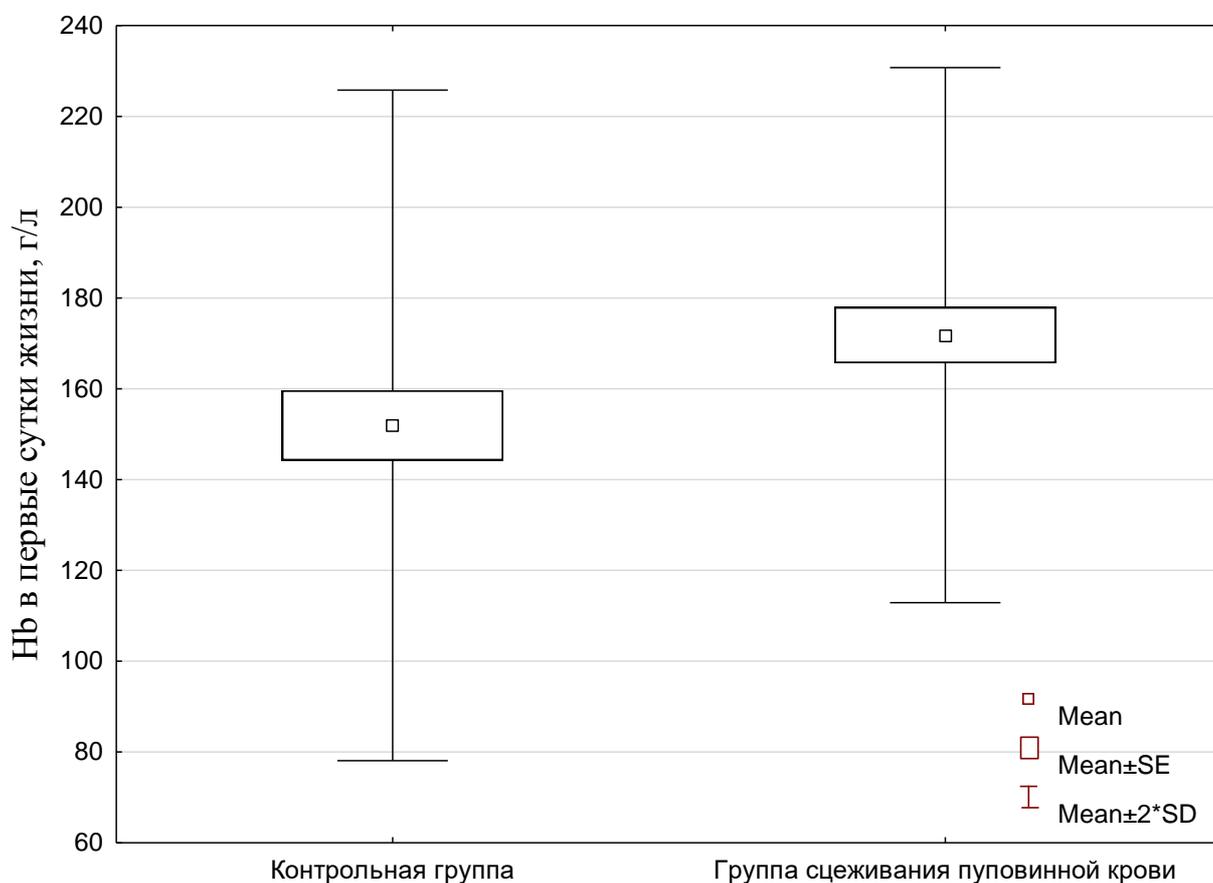
Сравнительный анализ частоты анемий в группах показал, что врожденная анемия и анемия, развившаяся у пациентов в неонатальный период, встречались реже в основной группе, хотя статистической достоверности разницы получено не было. Однако анализ всех случаев анемии в группах суммарно продемонстрировал достоверно более низкую частоту развития анемии в группе новорожденных, которым проводилось сцеживание пуповины в родильном зале. 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.

Результаты определения уровня гемоглобина в первые сутки жизни, его динамика, значение гематокрита, количество эритроцитов, представлены в таблице 13.

Таблица 13. Уровень гемоглобина в первые сутки жизни, его динамика, значение гематокрита, количество эритроцитов в основной и контрольной группе

		<b>Основная группа (n = 23)</b>	<b>Контрольная группа (n = 23)</b>	<b>P</b>
1 сутки жизни	Hb, г/л M±SD	171,8 ± 29,46	151,9 ± 36,92	<b>0,049</b>
	Ht, % M±SD	48,8 ± 7,71	44,9 ± 5,67	0,061
	RBC, x10 <sup>12</sup> /л M±SD	4,77 ± 4,76	4,01 ± 4,01	<b>0,0253</b>
Сутки, на которые гемоглобин снизился <130 г/л Me (min; max)		15 (2; 35)	8 (2; 20)	<b>0,003</b>
Сутки, на которые гемоглобин снизился <100 г/л Me (min; max)		23 (3;42) n = 13	13 (2;43) n = 17	<b>0,0041</b>

Результаты исследования показали, что концентрация гемоглобина и количество эритроцитов в первые сутки жизни были достоверно выше в группе новорожденных, которым проводилось сцеживание пуповины. Отмечается тенденция к достоверно более высоким значений гематокрита у детей в основной группе. На рисунке отражена медиана, нижний и верхний квартили, минимальное и максимальное значения уровня гемоглобина для обеих групп (рисунок 2).



□

Рисунок 2. Диаграмма, отображающая среднее значение концентрации гемоглобина в первые сутки жизни для исследуемых групп.

Темпы снижения гемоглобина у детей в основной группе были достоверно медленнее, чем в контрольной группе. Снижение гемоглобина менее 130 г/л отмечалось у всех детей, и в основной группе достоверно наступало на неделю позднее, чем в контрольной группе. Снижение гемоглобина менее 100 г/л отмечалось у 13 пациентов из основной группы и у 17 из контрольной группы, и происходило на 10 дней достоверно позднее у пациентов основной группы.

В таблице 14 продемонстрирован анализ использования эритроцитарной массы как средства коррекции выраженной анемии у новорожденных основной и контрольной группы.

Таблица 14. Количество пациентов, потребовавших трансфузию эритроцитарной массы, сутки жизни проведения первой трансфузии

	<b>Основная группа (n=23)</b>	<b>Контрольная группа (n=23)</b>	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>p</b>	<b>ОШ [95%ДИ]</b>
Количество детей, нуждавшихся в гемотрансфузии, n (%)	5 (22)	12 (52)	4,572	<b>0,0325</b>	<b>0,25 [0,07;0,92]</b>
День проведения первой гемотрансфузии Me (min; max)	18 (2;29)	13 (2; 29)	-	<b>0,0048</b>	-

Статистически достоверно установлено, что у детей, вошедших в исследование, вероятность проведения трансфузии эритроцитарной массы была в 4 раза ниже, если применялась методика сцеживания пуповины в родильном зале. Кроме того, проведение гемотрансфузии требовалось на 5 дней позднее детям из основной группы. Частота проведения трансфузий была так же оценена в модели Кокс пропорциональной регрессии с построением кривых дожития (Рисунок 3). Время наблюдения являлось цензурированным временем [«дни наблюдения» = дата выписки - дата рождения], время наступления положительного исхода явилось временем-до-события. Мы оценили распределение времени-до-события и частоты трансфузии с помощью метода Каплан-Майера. Была выявлена значимая разница в частоте трансфузий эритроцитарной массы в группах ( $p=0,0343$ ).

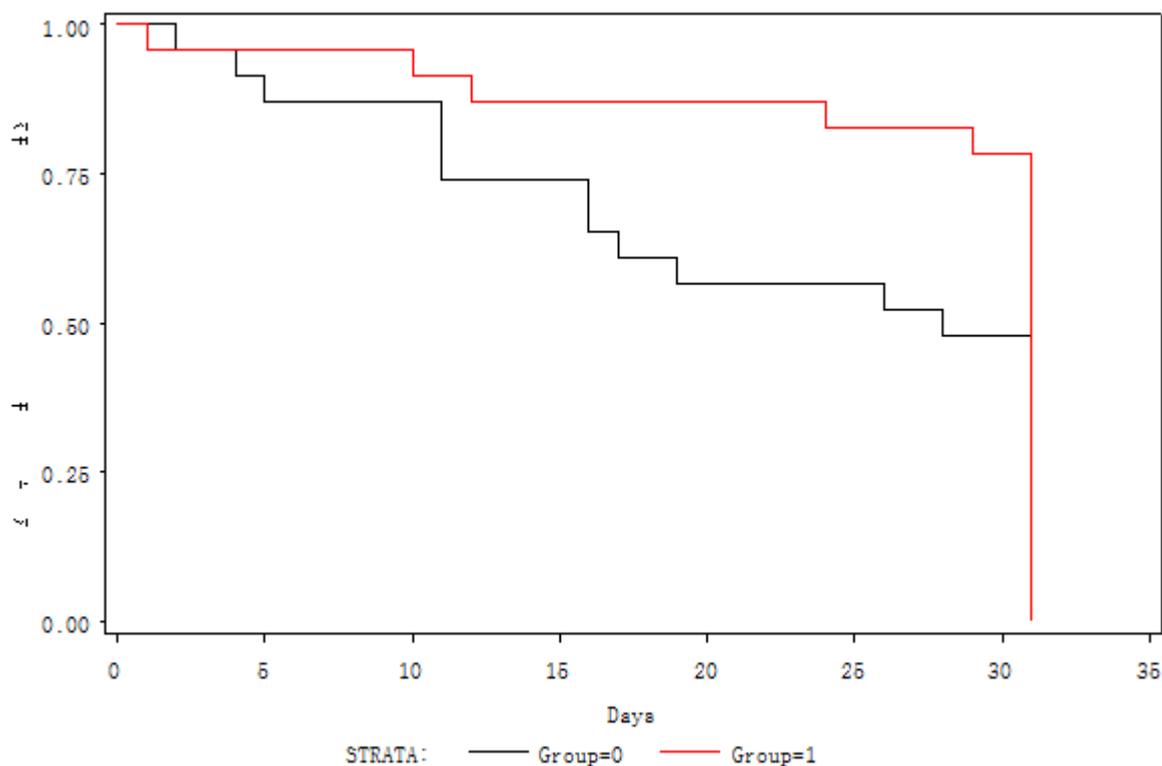


Рисунок 3. Кривые Каплан-Майера, отражающие случаи трансфузии эритроцитарной массы в группах недоношенных новорожденных с проведенной процедурой сцеживания пуповины и без. Частота трансфузий значимо ниже в группе пациентов со сцеживанием пуповинной крови

Таким образом использование методики сцеживания пуповинной крови уменьшает количество гемотрансфузий, что в свою очередь снижает потенциальные риски, связанные с переливанием эритроцитарной массы недоношенным новорожденным, а также уменьшает затраты на лечение.

Мы оценивали систолическое и диастолическое артериальное давление в первые сутки жизни у новорожденных основной и контрольной групп. Данные представлены в таблице 15.

Таблица 15. Систолическое и диастолическое давление в первые сутки жизни у новорожденных основной и контрольной группы

		Основная группа (n = 23)	Контрольная группа (n = 23)	p
1 сутки жизни	САД, мм рт.ст M±SD	60,3 ± 4,31	56,8 ± 4,80	<b>0,0132</b>
	ДАД, мм рт.ст. M±SD	35,3 ± 4,21	36,3 ± 4,61	0,4310

Среднее систолическое и диастолическое артериальное давление у новорожденных основной группы и контрольной групп в первые сутки жизни соответствовало нормативным значениям. Однако у пациентов основной группы систолическое давление регистрировалось с достоверно более высокими значениями, чем у детей контрольной группы. В качестве наглядности приведена диаграмма (рисунок 4).

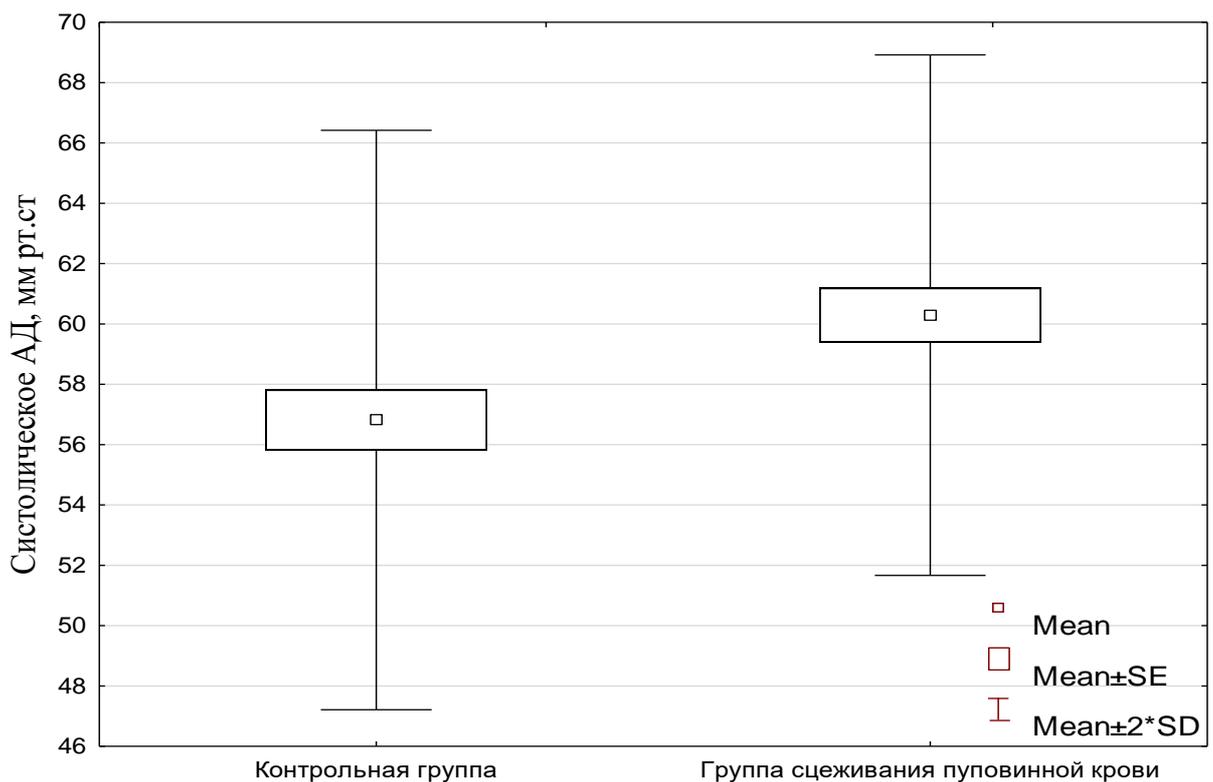


Рисунок 4. Среднее значение систолического артериального давления в первые сутки жизни у детей исследуемых групп.

Более высокие цифры систолического артериального давления у детей основной группы, по всей видимости, отражают действие механизма Франка-Старлинга. Мы полагаем, что увеличенный в результате сцеживания пуповины объём крови, поступающий к сердцу, приводил к большему растяжению камер сердца, что, в свою очередь, вызывало увеличение силы сердечных сокращений и, как следствие, более высокое систолическое давление в сравнении с детьми, которым сцеживание пуповины не проводилось. Клинически это может являться важной предпосылкой как для гемодинамической стабильности в целом, так и для эффективной перфузии тканей в частности.

Учитывая более высокие цифры гемоглобина, определявшиеся в первые сутки жизни у новорожденных основной группы, нами были оценены максимальные цифры общего билирубина в группах, а так же длительность фототерапии. Эти данные представлены в таблице 16.

Таблица 16. Максимальные цифры билирубина и длительность фототерапии у новорожденных основной и контрольной группы.

	<b>Основная группа (n = 23)</b>	<b>Контрольная группа (n = 23)</b>	<b>p</b>
Мах цифры билирубина, г/л M±SD	163,25 ± 52,99	175,87 ± 51,10	0,4155
Число дней фототерапии Me (min; max)	5 (2; 8)	4 (2; 7)	0,1203

Статистически значимых различий максимального уровня билирубина и длительности проведения фототерапии у новорожденных в группах не отмечалось.

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 у недоношенных новорожденных. Кроме того, применение этой методики создает предпосылки для гемодинамической стабильности недоношенных новорождённых и не влияет значительно на развитие у них гипербилирубинемии. Данная методика проста, не требует дополнительных финансовых затрат и может быть использована у новорожденных как альтернатива отсроченному пересечению и пережатию пуповины в случае необходимости оказания ребенку экстренной первичной реанимационной помощи в родильном зале.

Перспективным направлением развития этой технологии в ближайшем будущем является начало респираторной стабилизации недоношенных новорожденных в родильном зале в непосредственной близости от матери до пересечения и пережатия пуповины.

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

Гемодинамически значимый открытый артериальный проток может являться причиной ряда осложнений у недоношенных новорожденных, а так же служить фактором неблагоприятного исхода. Консервативное лечение ГЗФАП подразумевает назначение новорожденным блокаторов циклооксигеназы<sup>1</sup> и <sup>2</sup> (препарат Педея), а оперативное – лигирование или клипирование открытого артериального протока.

До 2014г в ОРИТН им. Антонова А.Г. Института неонатологии и педиатрии ФГБУ НМИЦ АГП им. Кулакова В.И. использовались показания к консервативной терапии ГЗФАП, прописанные в протоколе ведения недоношенных детей с ГЗФАП редакции 2009г. В протоколе предписывалось назначение препарата Педея недоношенным новорожденным, родившимся до завершения 34 недели гестации, начиная с первых суток жизни, на основании выявленных с помощью ЭХО-КГ критериев гемодинамической значимости открытого артериального протока. Препарат, как правило, назначался в первые трое суток жизни. Однако к началу 2014г накопилось достаточное количество противоречивых литературных сведений об оптимальном сроке медикаментозного закрытия ГЗФАП. Кроме того, с начала 2014г в ОРИТН ФГБУ НЦАГиП им Кулакова В.И. был осуществлен переход на новый протокол стабилизации недоношенных новорожденных в родильном зале, обусловивший снижение потребности в традиционной ИВЛ с рождения, как фактора риска развития и прогрессирования ГЗФАП. Эти предпосылки позволили с 2014 года перейти на выжидательную тактику при решении вопроса о назначении препарата Педея недоношенным новорожденным с ГЗФАП. Целесообразность выжидательной тактики заключалась в том, что, во-первых, ГЗФАП может самостоятельно закрываться без инвалидизирующих осложнений на фоне

качественного проведения сопутствующей терапии и советуемого ухода, а во-вторых, корректное сужение показаний для назначения любых препаратов недоношенным детям – это профилактика полипрагмазии. В 2014г выжидательный подход постепенно внедрялся, подтвердил свою эффективность, а с 2015г был зафиксирован во внутреннем протоколе ОРИТН им. Антонова А.Г. Института неонатологии и педиатрии ФГБУ НМИЦ АГП им Кулакова В.И.

Основные положения нового внутреннего протокола по ведению детей с ГЗФАП заключались в следующем. В первые сутки жизни проводилась ЭХО-КГ всем недоношенным новорожденным в ОРИТН. При выявлении ГЗФАП в первые сутки жизни препарат Педея не назначался. Пациентам, родившимся на 28 неделе беременности и ранее, находившимся на инвазивной ИВЛ (высокочастотной или традиционной), ЭХО-КГ проводилась ежедневно в первые трое суток жизни, далее по показаниям. Пациентам, родившимся на 28 неделе беременности и ранее, находившимся на СРАР или неинвазивной ИВЛ, ЭХО-КГ проводилась повторно на третьи сутки жизни, далее по показаниям. Детям, родившимся на 29-34 неделе гестации, на любой респираторной терапии, повторное ЭХО-КГ проводилась на третьи сутки жизни, далее по показаниям.

Медикаментозное закрытие протока проводилось, если при повторном исследовании ЭХО-КГ сохранялся ГЗФАП у недоношенных, находящихся на инвазивной ИВЛ или в случае нарастания критериев гемодинамической значимости протока у детей, находящихся на неинвазивной ИВЛ/СРАР. Таким образом, выжидательная тактика заключалась в том, что препарат для медикаментозного закрытия протока назначался на основании оценки критериев его гемодинамической значимости в динамике. Начало медикаментозного закрытия ГЗФАП могло быть осуществлено до седьмых суток жизни включительно при отсутствии противопоказаний. Исключение составляли новорожденные, родившиеся на 24-25 неделе беременности. У этой категории пациентов решение вопроса о медикаментозном закрытии протока происходило, как правило, не позднее третьих суток жизни.

Для оценки влияния изученных и описанных выше методов стабилизации состояния новорожденных в родильном зале на развитие ГЗФАП у недоношенных, а так же для оценки эффективности и безопасности нового подхода к ведению детей с ГЗФАП вторым этапом нашей научной работы мы сравнили осложнения и исходы, распространенность ГЗФАП, потребность в медикаментозном закрытии ГЗФАП у 637 новорожденных, родившихся в ФГБУ НМИЦ АГП им Кулакова В.И. на сроке беременности 24-34 недели, и проходивших лечение в ОРИТН Центра в 2013, 2014 и 2015гг. Характеристика новорождённых, вошедших в исследование, представлена в таблице 17.

Таблица 17. Характеристика новорождённых, родившихся на сроке беременности 24-34 недели гестации в группах

		<b>2013г N=225</b>	<b>2014г N=193</b>	<b>2015г N=219</b>	<b>P</b>
Гестационный возраст, нед Me [IQR25%-75%] (min-max)		32 [31;34] (24-34)	32 [30;34] (24-34)	32 [30;34] (24-34)	0,844
Масса тела при рождении, г Me [IQR25%-75%] (min-max)		1774 [1376;2170] (460-2965)	1740 [1309;2100] (485-3352)	1720 [1255;2090] (430-3030)	0,546
Длина, см Me [IQR25%-75%] (min-max)		42 [39;45] (25-51)	42 [38;45] (26-51)	41 [38;44] (25-50)	0,336
Количество детей от многоплодной беременности, n (%)		88 (39%)	82 (43%)	89 (41%)	0,782
Количество детей, родившихся путем операции кесарево сечение, n (%)		195 (87%)	<b>185 (96%)</b>	181 (83%)	<b>0,008</b>
Оценка по Апгар	- На 1 минуте, Me [IQR25%- 75%] (max-min)	6 [6;7] (1-8)	7 [6;7] (1-8)	7 [6;7] (1-8)	0,158
	- На 5 минуте, Me [IQR25%- 75%] (max-min)	7 [7;8] (3-9)	8 [7;8] (3-9)	7 [7;8] (2-9)	0,190

Малый вес к сроку гестации, n (%)		14 (6%)	7 (4%)	7 (3%)	0,246
Основной респираторный диагноз	Ранний неонатальный сепсис, n (%)	13 (6%)	10 (5%)	10 (5%)	<b>0,003</b>
	Врожденная пневмония, n (%)	106 (47%)	91 (47%)	94 (43%)	
	РДС, n (%)	76 (34%)	58 (30%)	76 (35%)	
	ТТН, n (%)	12 (5%)	18 (9%)	<b>35 (16%)</b>	
	Нет респираторного диагноза, n(%)	18 (8%)	16 (8%)	<b>4 (2%)</b>	
Частота антенатальной профилактики РДС стероидами, n (%)		142 (63%)	131 (68%)	140 (64%)	0,561
Инфекционный диагноз при рождении, n (%)		119 (52%)	101 (52%)	104 (48%)	0,342

Обращало на себя внимание большее количество родов путем кесарева сечения в 2014 году, а так же большая частота диагноза транзиторное тахипноэ у новорожденных в 2015г. Группы были сравнимы по основным характеристикам.

В таблице 18 представлена частота развития ГЗФАП и потребность в медикаментозном его закрытии у новорожденных, родившихся до 34 недели гестации и до 28 недели гестации включительно.

Таблица 18. Частота ГЗФАП и частота медикаментозного его закрытия у новорожденных, родившихся на сроке беременности 34 недели и менее

	<b>2013г N=225</b>	<b>2014г N=193</b>	<b>2015г N=219</b>	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>p</b>
Частота развития ГЗФАП, n(%)	58(26%)	<b>19(10%)</b>	<b>20(9%)</b>	<b>30,036</b>	<b>&lt;0,000</b>
Получали препарат «Педея» n,(%)	35(16%)	<b>18(9%)</b>	<b>12(5%)</b>	<b>12,530</b>	<b>0,002</b>

Представленные данные демонстрируют достоверное снижение более, чем в два раза частоты ГЗФАП в 2014 и 2015 году, когда стал использоваться обновленный протокол респираторной стабилизации недоношенных новорожденных в родильном зале в сравнении с 2013 годом. При этом частота развития ГЗФАП в 2014 и 2015 году не различалась и была одинаково низкой. Достоверно реже в 2014 и 2015гг в сравнении с 2013г дети нуждались в медикаментозном закрытии ГЗФАП. Необходимо отметить, что среди тех пациентов, кто нуждался в медикаментозном закрытии ГЗФАП у десяти пациентов (14%) были противопоказания к назначению Педея в 2013г, у одного новорожденного (5%) в 2014г и у троих (10%) в 2015г.

Результаты аналогичного сравнительного анализа, проведенного среди глубоко недоношенных новорожденных, родившихся на сроке беременности 28 недель и менее, демонстрируют схожую динамическую картину (таблица 19).

Таблица 19. Частота ГЗФАП и частота медикаментозного его закрытия у новорожденных, родившихся на сроке беременности 28 недель и менее

	<b>2013г N=22</b>	<b>2014г N=19</b>	<b>2015г N=35</b>	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>p</b>
Частота развития ГЗФАП, n(%)	19 (86%)	<b>7(37%)</b>	<b>13(37%)</b>	<b>15,224</b>	<b>&lt;0,001</b>
Получали Препарат Педея n,(%)	13(59%)	<b>5(26%)</b>	<b>9(26%)</b>	<b>7,508</b>	<b>0,023</b>

Обращает на себя внимание тот факт, что снижение более , чем в два раза частоты ГЗФАП и использования препарата Педея произошло в 2014 году при переходе на обновленный протокол стабилизации новорожденных в родильном зале, и в 2015 году картина сохранялась идентичной. По всей видимости, этот факт характеризует особенность детей, родившихся на сроке гестации 28 недель и менее, в том, что они все-таки нуждаются в проведении медикаментозного закрытия ГЗФАП приблизительно в 25% случаев.

Если провести такой же анализ, ориентируясь на массу тела недоношенных новорожденных, а не на гестационный возраст, то можно наблюдать аналогичную представленной выше динамику (таблица 20).

Таблица 20. Частота ГЗФАП и частота использования препарата Педея у новорожденных с ЭНМТ

	<b>2013г N=32</b>	<b>2014г N=29</b>	<b>2015г N=42</b>	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>p</b>
Частота развития ГЗФАП, n(%)	23 (72%)	<b>8(27%)</b>	<b>13(31%)</b>	<b>16,687</b>	<b>&lt;0,001</b>
Получали Препарат Педея n,(%)	14(44%)	<b>7(24%)</b>	<b>8(19%)</b>	<b>5,801</b>	<b>0,055</b>

Мы полагаем, что протокол респираторной стабилизации новорожденных в родильном зале, включающий однократный продленный вдох с последующим переходом на СРАР при отсутствии дыхания (или дыхании типа «гаспинг») вместо традиционного использования ИВЛ маской, позволяют сократить частоту ГЗФАП у недоношенных новорожденных, в основном, за счет минимизации использования у них искусственной вентиляции легких с рождения. 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.

Выжидательная тактика медикаментозного закрытия протока стала возможной на фоне усовершенствованной респираторной стабилизации недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде и снижения частоты ГЗФАП. На рисунке 5 представлены возраст назначения препарата Педея детям, родившимся до завершения 34 недели беременности по мере внедрения выжидательной тактики.

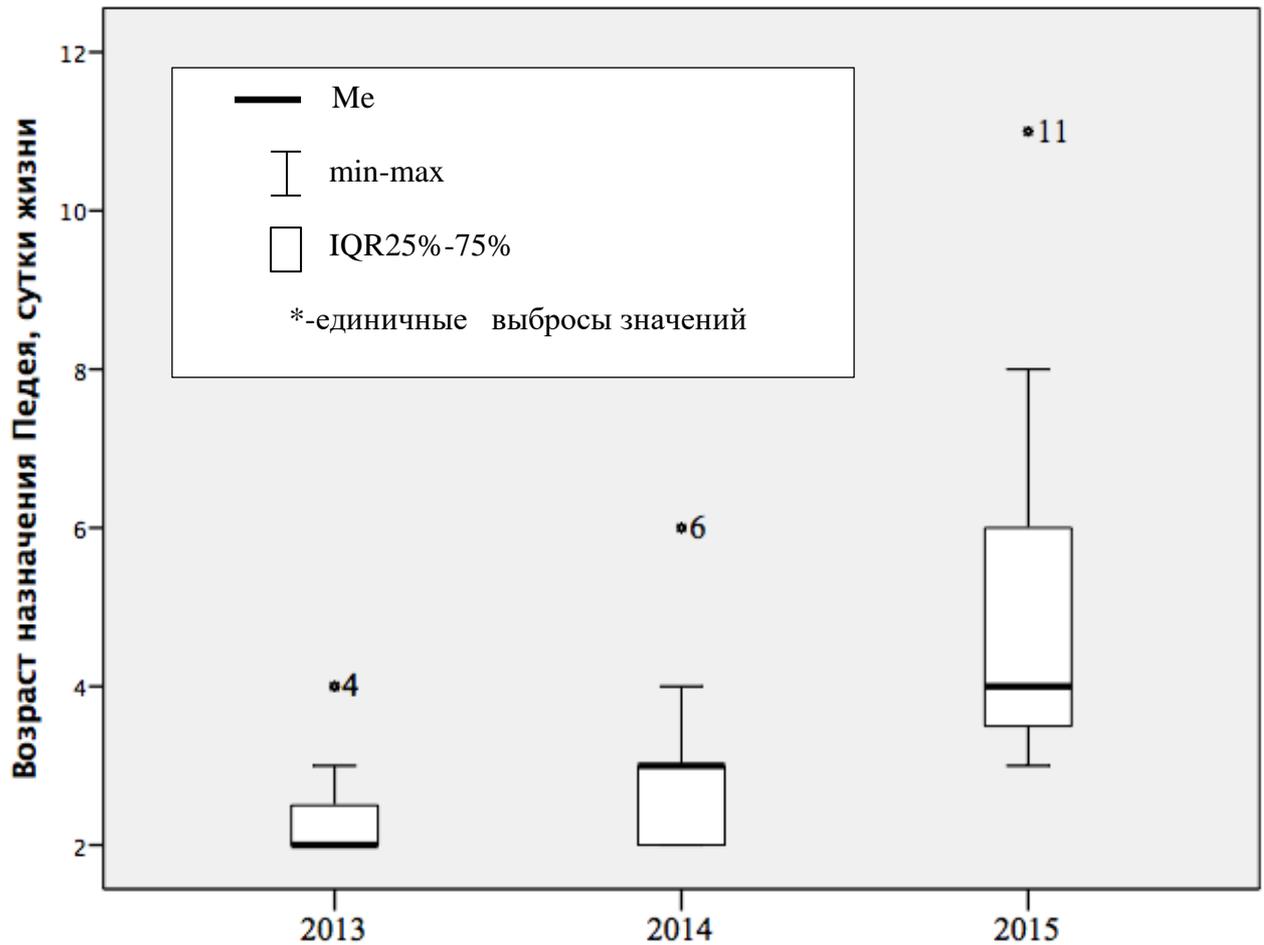


Рисунок 5. Возраст (сутки жизни), когда был назначен препарат Педея новорожденным 34 недели и менее с ГЗФАП

В таблице 21 представлен возраст, когда было начато медикаментозное закрытие ГЗФАП у детей, родившихся на 34 неделе беременности и менее и у детей, родившихся на 28 неделе беременности и менее.

Таблица 21 Возраст начала медикаментозного закрытия ГЗФАП

	2013г	2014г	2015г	p
Возраст, когда начато медикаментозное закрытие ГЗФАП детям 34 недели и менее, сутки жизни, Me (min-max) [IQR25%-75%]	2 (2-4) [2;2,5]	3 (2-6) [2;3]	4 (3-11) [3,5;6]	<0,000
Возраст, когда начато медикаментозное закрытие ГЗФАП детям 28 недель и менее, сутки жизни Me (min-max) [IQR25%-75%]	2 (2-3) [2;3]	2 (2-6) [2;3]	4 (3-11) [3,5;6]	0,001

Данные в таблице демонстрируют динамику внедрения выжидательной тактики закрытия ГЗФАП у недоношенных новорожденных. Обращает на себя внимание определенная особенность. Среди недоношенных новорожденных, родившихся на 34 неделе беременности и ранее, введение препарата Педея с каждым годом происходило достоверно на сутки позднее. В то время как у глубоко недоношенных новорожденных, наиболее тяжелого контингента пациентов, более позднее введение Педея достоверно отмечалось лишь в 2015 году. Этот факт иллюстрирует постепенность внедрения нового подхода, начиная от более зрелых пациентов к менее зрелым и клинически более тяжелым новорожденным, по мере подтверждения его безопасности.

Для оценки безопасности выжидательного подхода к медикаментозному закрытию ГЗФАП у недоношенных новорожденных мы оценили частоту осложнений в зависимости от сроков начала терапии. В таблице 22 представлены основные осложнения у новорожденных, получавших препарат Педея с целью закрытия ГЗФАП.

Таблица 22. Осложнения и исход у новорожденных, получавших препарат Педея с целью закрытия ГЗФАП.

	Сроки назначения препарата Педея		X <sup>2</sup>	p
	После 72 часов жизни n=12	До 72 часов жизни n= 53		
Выжили, n (%)	11(91,7%)	48(90,6%)	0,014	0,905
ПВЛ, n (%)	0	1(1,9%)	0,230	0,632
БЛД (ср. тяж. и тяж. формы), n (%)	0	4(7,5%)	0,965	0,326
НЭК 2-3	1(8,3%)	3(5,6%) (у 1 из 3 –перфорация кишечника)	2,383	0,497
ВЖК 2Б-3, n (%)	0	4(7,5%)	1,247	0,536
Легочное кровотечение, n(%)	1 (8,3%)	6(11.3%)	0,091	0,763

Анализ зависимости частоты осложнений от сроков начала медикаментозного закрытия ГЗФАП у недоношенных новорожденных продемонстрировал отсутствие такой зависимости. Более позднее начало лечения ГЗФАП препаратом Педея не было ассоциировано с увеличением частоты осложнений и неблагоприятных исходов. В группу «раннего назначения» препарата Педея (до 72 часов жизни) вошли как дети, родившиеся в 2013г, так и пациенты, родившиеся в 2014 и 2015гг, но по тяжести состояния потребовавшие раннего медикаментозного закрытия ГЗФАП. В этой связи, связывать более высокую (хотя и не достоверно) частоту осложнений у этих пациентов с ранним сроком назначения препарата Педея не представляется возможным, да и не является нашей целью.

Для оценки динамики осложнений (у выживших) и исходов в зависимости от изменений подходов к ведению детей с ГЗФАП, мы выделили из общей когорты пациентов, вошедших в исследование, пациентов с ГЗФАП, родившихся на 28 неделе беременности и ранее, как наиболее уязвимую категорию пациентов, проанализировали результаты их лечения, и сравнили по годам. Несмотря на малочисленность групп, полученные результаты весьма интересны и отражают общую тенденцию качества выхаживания недоношенных новорожденных при комплексном использовании современных технологий интенсивной терапии (таблица 23).

Таблица 23. Осложнения и исходы у детей с ГЗФАП, родившихся на 24-28 неделе гестации в 2013, 2014 и 2015гг

		<b>2013г n=19</b>	<b>2014г n = 7</b>	<b>2015г n = 13</b>	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>p</b>
Количество детей, у которых было произведено медикаментозное закрытие протока		13(68%)	5(71%)	9(69%)	0,022	0,989
Возраст медикаментозного закрытия	До 72 часов жизни	<b>13 (100%)</b>	<b>4(80%)</b>	<b>3(33%)</b>	<b>12,42</b>	<b>0,002</b>
	После 72 часов жизни	<b>0</b>	<b>1(20%)</b>	<b>6(67%)</b>		
Выжили, n (%)		10 (53%)	<b>7 (100%)</b>	<b>11 (84%)</b>	<b>7,251</b>	<b>0,027</b>
ПВЛ, n (%)		0 (0%)	1 (14%)	0 (0%)	4,692	0,096

БЛД (среднетяжелая и тяжелая форма), n (%)	1 (5,3%)	2 (28%)	2 (15%)	2,601	0,272
ВЖК 2Б-3, n (%)	5 (26%)	2 (28,6%)	0	7,160	0,128
НЭК2-3	1(5,3%) (перфорация)	1 (14%)	3 (23%)	6,119	0,410
РН2-3 [ЛК], n(%)	1(5,3%)	2(14%) [1]	1(7,7%)	10,42 3	0,108
Легочное кровотечение	6(32%)	2(29%)	4(31%)	0,022	0,99

Изменения в подходах к ведению недоношенных детей с ГЗФАП в 2014 и 2015 году достоверно ассоциированы с повышением выживаемости наиболее тяжелой категории пациентов. При этом обращает на себя внимание снижение частоты тяжелых ВЖК у глубоко недоношенных детей с ГЗФАП. Необходимо отметить, что в нашем исследовании гемодинамически значимый открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных не увеличивал частоту ПВЛ независимо от того, проводилось или не проводилось медикаментозное лечение протока пациентам.

Таким образом, метод респираторной стабилизации недоношенных новорожденных в родильном зале, позволяющий минимизировать использование ИВЛ, ассоциирован со снижением частоты ГЗФАП. Выжидательная тактика ведения детей с ГЗФАП не ассоциирована с ухудшением результатов их лечения.

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

Качественно проведенная стабилизация недоношенных новорожденных в родильном зале являлась лишь начальным этапом успешного их выхаживания. Дальнейшая респираторная терапия в условиях ОРИТН не менее важный фактор, влияющий на успех лечения недоношенных пациентов. Как было продемонстрировано ранее в нашем исследовании, значительная доля недоношенных пациентов не требовала проведения инвазивной ИВЛ с рождения при использовании новых методов неинвазивной респираторной стабилизации в родильном зале. Таким образом, дальнейшая неинвазивная респираторная терапия в ОРИТН была основным методом дыхательной поддержки у этой категории детей.

Следует подчеркнуть, что в зависимости от типа используемого устройства неинвазивной ИВЛ существует два принципиально разных подхода к выбору стартовых параметров. В одних случаях, когда используется дыхательный контур с клапаном выдоха, стартовые параметры неинвазивной ИВЛ могут быть аналогичны параметрам традиционной инвазивной ИВЛ. Это варианты использования аппаратов традиционной ИВЛ, оснащенных функцией неинвазивной ИВЛ, а так же специальных аппаратов неинвазивной ИВЛ с постоянным потоком. Стартовые параметры в таких случаях для устройств с полужакрытым контуром (системы с постоянным потоком) обычно рекомендуются: P<sub>ip</sub> 12-18 см H<sub>2</sub>O; P<sub>EEP</sub> 5 см H<sub>2</sub>O; Частота 40-60 в минуту; Время вдоха 0,3-0,5 секунды.

Если же используются аппараты неинвазивной ИВЛ, где отсутствует клапан выдоха, и контур «открыт», так называемые системы с переменным потоком, то стартовые параметры в таких случаях логично устанавливать таким образом, чтобы компенсировать утечку газовой смеси при искусственном вдохе. Время

вдоха с этой целью целесообразно устанавливать не менее 1 секунды, частоту аппаратных вдохов 30 в минуту, P<sub>ip</sub>10-12 см H<sub>2</sub>O, P<sub>exp</sub> 5 см H<sub>2</sub>O.

Однако анализ зарубежной и отечественной литературы последних лет показал, что в большинстве случаев специалистами не учитываются особенности используемых устройств неинвазивной ИВЛ. В результате врачами нередко устанавливаются некорректные, неэффективные режимы неинвазивной вентиляции легких, что влияет на качество лечения, а так же является предпосылкой для неправильных выводов об эффективности метода.

Учитывая вышесказанное, третьим этапом данной научной работы по изучению технологий респираторной терапии новорожденных в условиях ОРИТН было проведено сравнительное проспективное рандомизированное исследование эффективности трех методик стартовой неинвазивной респираторной поддержки у недоношенных новорожденных. К началу исследования эффективные режимы неинвазивной ИВЛ уже были эмпирически определены и успешно внедрены в практику ОРИТН им Антонова А.Г. Института неонатологии и педиатрии, однако данное исследование позволило выявить и рекомендовать наиболее эффективные параметры неинвазивной респираторной поддержки, базируясь на принципах доказательности, а не только на предшествующем положительном опыте.

В исследование было включено 315 недоношенных новорождённых, родившихся в ФГБУ НМИЦ АГП им Кулакова В.И. в период с января 2015г по январь 2017г на сроке беременности с 25 по 35 неделю включительно. Все новорожденные, включенные в исследование, имели дыхательные нарушения с рождения, нуждались в проведении респираторной терапии, были стабилизированы в родильном зале на СРАР и не нуждались в проведении традиционной ИВЛ с рождения.

Из исследования были исключены дети с врожденными пороками развития, при которых требовалось проведение респираторной терапии, дети с отечной формой ГБН, а так же дети, нуждавшиеся в интубации трахеи и традиционной ИВЛ с рождения.

После поступления из родильного зала в ОРИТН им. Антонова А.Г. дети были случайным образом (открывалась карточка с номером группы) определены в три группы на три варианта начала неинвазивной респираторной терапии как указано в таблице 24.

Таблица 24. Параметры стартовой неинвазивной респираторной терапии у новорожденных сразу после поступления в отделение реанимации в зависимости от группы рандомизации.

	<b>Группа 1 BiPhasic 1.0 / 30*</b>	<b>Группа 2 BiPhasic 0.5 / 60**</b>	<b>Группа 3 CPAP</b>
Время вдоха, сек	1,0	0,5	—
Частота вдохов респиратора в минуту	30	60	—
PiP, cm H <sub>2</sub> O	10	10	----
Реер, cm H <sub>2</sub> O	5-6	5-6	5-6
Расчётное среднее давление в дыхательных путях (MAP), cm H <sub>2</sub> O	7,5	7,5	5-6

\*- режим неинвазивной вентиляции с временем вдоха 1 секунда и частотой респиратора 30 вдохов в минуту

\*\* - режим неинвазивной вентиляции с временем вдоха 0,5 секунды и частотой респиратора 60 вдохов в минуту

В группе 1 и группе 2 неинвазивная респираторная терапия начиналась методом неинвазивной ИВЛ с переменным потоком в режиме двухуровневого CPAP (BiPhasic) с одинаковыми цифрами расчетного среднего давления, создаваемого в дыхательных путях, но с разным временем вдоха. В группе 3 стартовой респираторной терапией являлся метод CPAP с переменным потоком.

Гипотеза заключалась в том, что на эффективность неинвазивной ИВЛ с переменным потоком влияет увеличение времени вдоха до 1 секунды в

сравнении с традиционно принятыми устанавливаемыми значениями (не более 0,5 секунды). За короткое время вдоха (0,3-0,5 секунды) при открытом контуре давление, наращиваемое аппаратом на вдохе, из-за утечки не успевает достигнуть альвеол, и вентиляция легких как таковая не осуществляется, что по эффективности должно быть сравнимо с методом СРАР.

Для проверки этой гипотезы мы определили и сравнили количество новорожденных в группах, у которых стартовая неинвазивная респираторная терапия оказалась неэффективной, и которым потребовался перевод на следующий уровень дыхательной поддержки.

Критериями неэффективности явились повышение потребности в дополнительной оксигенации  $FiO_2 > 0,4$  (для детей ЭНМТ  $FiO_2 > 0,3$ ) и/или нарастание дыхательных нарушений, эквивалентных оценке по шкале Сильвермана  $\geq 4$  баллов. При наступлении критериев неэффективности стартовой респираторной поддержки пациенты переводились на следующий уровень респираторной терапии в соответствии с утвержденными в ФГБУ НЦАГиП протоколами: ведение сурфактанта по показаниям методом LISA или INSURE и/или перевод на традиционную ИВЛ.

Конечной точкой исследования и явилась частота критериев неэффективности стартовой неинвазивной терапии у новорожденных в группах в зависимости от варианта проведения неинвазивной респираторной терапии

Особенностью набора материала явилось то, что в связи с небольшим количеством детей, родившихся на сроке беременности 25-27 недель, эта категория пациентов была рандомизирована не в три группы, а в две: в группы I и III. Дети, родившиеся на сроке беременности 28 недель и более рандомизировались по трем группам I, II и III. Сравнительный анализ новорожденных в группах производился отдельно с учетом этой особенности.

В таблице 25 представлены анамнестические сведения о новорожденных, родившихся на сроке беременности 28-35 недель, вошедших в исследование.

Таблица 25. Характеристика новорожденных, родившихся на сроке беременности 28-35 недель в группах

	<b>Группа I Biphasic 1/30 n = 97</b>	<b>Группа II Biphasic 0,5/60 n = 86</b>	<b>Группа III CPAP n =115</b>	<b>P</b>	
Масса тела, г Me (min-max)	1760 (630-2685)	1775 (740-2854)	1780 (745-3204)	> 0,05	
Гестационный возраст, недели, Me (min-max)	32 (28-35)	32,5 (28-35)	33 (28-35)	> 0,05	
Дети с массой тела менее 1500г, n (%)	36(37)	36(42)	45(39)	> 0,05	
Апгар на 1ой минуте, баллы, Me (min-max)	6 (3-8)	7 (5-8)	7 (4-8)	> 0,05	
Апгар на 5 минуте, баллы, Me (min-max)	7 (6-9)	7 (7-8)	8 (6-9)	> 0,05	
Мальчики/девочки	58/39	46/40	60/55	> 0,05	
Аntenатальная профилактика РДС стероидами, кол-во детей (%)	59(61)	56(65)	71(62)	> 0,05	
Количество детей, родившихся путем кесарева сечения, n(%)	88 (90)	74(86)	102 (88)	> 0,05	
Количество детей, которым потребовалось введение сурфактанта в родзале, n (%)	6(6)	6(7)	8(7)	> 0,05	
Основной диагноз	Инфекционный (врожденная пневмония), n(%)	51(53)	41(48)	59 (51)	> 0,05
	Неинфекционный (РДС+ТТН), n(%)	46(47)	45(52)	56 (49)	> 0,05

Дети в группах достоверно не различались по массе тела, гестационному возрасту, оценке по шкале Апгар, по охвату антенатальной профилактикой стероидами, потребности в сурфактантной терапии в родильном зале, по соотношению инфекционного/неинфекционного основного респираторного

диагноза. Другими словами, недоношенные новорождённые в группах были однородны по основным факторам, влияющим на развитие и прогрессирование дыхательных нарушений. Это дало возможность оценить изолированно влияние метода стартовой неинвазивной дыхательной терапии в ОРПН на стабильность респираторного статуса у пациентов в группах.

В таблице 26 представлено количество детей, у которых отмечались критерии неэффективности стартовой неинвазивной респираторной терапии.

Таблица 26. Количество новорожденных в группах, у которых стартовая респираторная терапия оказалась неэффективной

	<b>Biphasic 1,0 / 30 n=97</b>	<b>Biphasic 0,5 / 60 n=86</b>	<b>CPAP n=115</b>	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>p value</b>
Количество новорожденных с критериями неэффективности [FiO <sub>2</sub> > (0,3) 0,4 и/или Сильверман ≥ 4], n (%)	<b>32 (33%)</b>	56 (65%) <sup>♥</sup>	71 (62%) <sup>▲</sup>	18,84 <sup>♥</sup> 17,41 <sup>▲</sup>	<b>0,00003</b>

Установлено, что дети, стартовая неинвазивная терапия которым начиналась методом неинвазивной ИВЛ в режиме двухуровневого CPAP «Biphasic» с временем вдоха 1 секунда, в два раза реже респираторно декомпрессировались 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.

При этом отмечается высокая сила связи между сравниваемыми методами стартовой респираторной терапии и частотой возникновения критериев ее неэффективности: нормированное значение коэффициента Пирсона для определения силы связи между фактором риска и исходом в группах I и II составил 0,432, а в группах I и III 0,40.

Обращает на себя внимание тот факт, что различий в частоте наступления критериев неэффективности стартовой неинвазивной терапии в группах II и III нет. Это говорит о том, что метод CPAP с переменным потоком не отличается по эффективности от неинвазивной ИВЛ с переменным потоком, проводимой с временем вдоха 0,5 секунды.

В таблице 27 продемонстрированы относительные риски наступления критериев неэффективности в зависимости от метода стартовой неинвазивной респираторной терапии.

Таблица 27. Относительные риски наступления критериев неэффективности стартовой неинвазивной респираторной терапии

<b>Метод респираторной терапии</b>	<b>ОР [95% ДИ]</b>	<b>NNT</b>
BiPasic 1.0/30 vs CPAP	<b>0,53 [0,39;0,72]*</b>	<b>3.47</b>
BiPasic 1.0/30 vs BiPasic 0.5/60	<b>0,50 [0,36;0,70]*</b>	<b>3.11</b>
BiPasic 0,5/60 vs CPAP	1,05 [0,85;1,28]	29.6

\* -  $p < 0,001$

Полученные результаты убедительно демонстрируют, что вероятность респираторной декомпенсации на проводимой стартовой респираторной терапии у недоношенных новорожденных и, как следствие, риск перехода на следующий уровень дыхательной терапии были в два раза ниже, если осуществлялась начальная неинвазивная дыхательная терапия методом BiPasic с временем вдоха 1 секунда и частотой 30 вдохов в минуту. При этом метод BiPasic с временем вдоха 0,5 секунд и частотой 30 вдохов в минуту не отличался по эффективности от метода CPAP: риск наступления критериев неэффективности этих вариантов неинвазивной респираторной поддержки был идентичен.

Медиана времени наступления критериев неэффективности в группах I, II и III составляла соответственно 2; 1,75 и 2 часа. Разброс максимальных и минимальных значений времени наступления критериев неэффективности

проводимой неинвазивной респираторной терапии в группах составил 1-26, 1-27, 1-23 часа в группах I, II и III соответственно.

Таким образом, использование неинвазивной ИВЛ с переменным потоком в режиме «Biphasic» имеет преимущество перед методом CPAP лишь в том случае, если время вдоха устанавливается около 1 секунды, 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» со временем вдоха 0,5 секунды, несмотря на высокую частоту вдохов респиратора, имеет такую же эффективность, как и метод CPAP и не имеет преимущества перед методом CPAP.

Для ответа на вопрос отличается ли по эффективности метод CPAP от неинвазивной ИВЛ методом Biphasic у экстремально недоношенных пациентов, мы провели аналогичный вышеприведенному сравнительный анализ. Однако, как уже было указано выше, из-за недостаточного числа экстремально недоношенных пациентов, мы их разделили не на три, а на две группы. В одну группу вошли пациенты родившиеся на сроке беременности 25-30 недель, стартовая неинвазивная респираторная терапия которым проводилась методом Biphasic с временем вдоха 1 секунда и частотой респиратора 30 вдохов в минуту, а в другую вошли пациенты, начальная дыхательная поддержка которым осуществлялась методом CPAP.

Характеристика детей, вошедших в этот фрагмент исследования указана в таблице 28.

Таблица 28. Характеристика детей с гестационным возрастом 25-30 недель, вошедших в исследование

	<b>Группа Biphasic 1/30 N = 37</b>	<b>Группа CPAP N =31</b>	<b>P</b>	
Масса тела, г Me (min-max)	998 (495-2501)7	987 (580-1780)	> 0,05	
Гестационный возраст, недели, Me (min-max)	29 (25-30)	30 (25-30)	> 0,05	
Дети с массой тела менее 1500г, n (%)	19(51%)	18(58%)	> 0,05	
Апгар на 1ой минуте, баллы, Me (min-max)	6 (2-8)	6 (3-7)	> 0,05	
Апгар на 5 минуте, баллы, Me (min-max)	7 (6-9)	8 (6-9)	> 0,05	
Мальчики/девочки	16/21	16/15	> 0,05	
Аntenатальная профилактика РДС стероидами, кол-во детей (%)	27(73%)	25 (80%)	> 0,05	
Количество детей, родившихся путем кесарева сечения, n(%)	7(19%)	4(13%)	> 0,05	
Основной диагноз	Инфекционный (врожденная пневмония), n(%)	30(81%)	27(87%)	> 0,05
	Неинфекционный (РДС+ТТН), n(%)	7(19%)	4(13%)	> 0,05

Пациенты в группах статистически не различались по основным показателям, и группы были сравнимы. В таблице 29 представлено количество детей, у которых отмечались критерии неэффективности стартовой неинвазивной респираторной терапии.

Таблица 29. Количество новорожденных в группах, у которых стартовая респираторная терапия оказалась неэффективной.

	<b>Biphasic 1,0 / 30 n=37</b>	<b>CPAP n=31</b>	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>OR[95%ДИ]</b>	<b>p value</b>
Количество новорожденных с критериями неэффективности: [FiO <sub>2</sub> > (0,3) 0,4 и/или Сильверман ≥ 4], n(%)	20 (54%)	24 (77,5%)	4,032	0,69[0,49;0,99]	<b>0,0446</b>

Полученные данные демонстрируют, использование неинвазивной ИВЛ в режиме Biphasic с временем вдоха 1 секунда и частотой дыхания 30 вдохов в минуту у глубоко недоношенных пациентов, родившихся на сроке гестации 25-30 недель в качестве стартовой неинвазивной поддержки достоверно эффективнее метода CPAP. Вероятность перевода на следующий уровень респираторной поддержки у этой категории недоношенных новорожденных был в 1,43 раза ниже, если использовалась неинвазивная ИВЛ в качестве стартовой респираторной поддержки в сравнении с методом CPAP.

Медиана времени наступления критериев неэффективности, когда требовался перевод пациентов на следующий уровень респираторной терапии составила 2 часа жизни в обеих группах, однако разброс максимальных значений отличался: 1-18 часов в группе Biphasic и 1-28 часов в группе CPAP.

Таким образом полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что неинвазивная ИВЛ в режиме Biphasic эффективнее метода CPAP у любой категории пациентов, включая экстремально недоношенных пациентов. Однако только с временем вдоха не менее 1 секунды, и частотой респиратора 30 вдохов в минуту неинвазивная ИВЛ с переменным потоком в режиме «Biphasic» имеет преимущество перед методом CPAP.



<b>РН,%</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>НЭК2-3,%</b>	0	0	0	0	1,6	0	0	0	0
<b>Сурфактантная терапия,%</b>	17	16	0	8	5	0	11	11	0

Как видно из таблицы не более чем у одного-двух детей в год среди поздних недоношенных возникали тяжелые осложнения, и при этом исход у этой категории детей, особенно в последние годы, всегда благоприятный. Заместительная сурфактантная терапия этим пациентам проводилась достаточно редко, особенно в 2014-2015гг.

С другой стороны, остается мало изученным вопрос, влияет ли использование сурфактантной терапии при нарастании дыхательных нарушений у этой категории детей на длительность респираторной терапии, частоту использования инвазивной ИВЛ, длительность пребывания в ОРИТН и на частоту осложнений.

В этой связи в рамках третьего этапа нашей научной работы по изучению респираторных технологий у новорожденных в условиях ОРИТН мы провели 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 СРАР или неинвазивной ИВЛ).

Нами были проанализированы все истории развития новорожденных, родившихся на сроке беременности 34 и 35 недель в ФГБУ НМИЦ АГП им. Кулакова В.И и наблюдавшиеся в ОРИТН им. Антонова А.Г. в период с января 2013г по декабрь 2015г. Из них были выбрана и проанализирована 71 история развития новорожденных указанного гестационного возраста, которые нуждались в респираторной терапии с первых суток жизни и были стабилизированы на неинвазивной респираторной поддержке при поступлении в ОРИТН, и у которых 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  $\geq 4$

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). При повторном прогрессировании дыхательных нарушений до критериев неэффективности ( $FiO_2 > 0,4$  и/или оценка по шкале Сильверман  $\geq 4$  баллов) новорожденные переводились на традиционную ИВЛ.

Новорожденным второй группы (n=39) в случае возникновения критериев неэффективности стартовой неинвазивной респираторной терапии проводилось ужесточение параметров респираторной терапии без введения сурфактанта. Осуществлялся перевод детей с CPAP на неинвазивную ИВЛ или с неинвазивной ИВЛ на традиционную ИВЛ без использования экзогенного сурфактанта. В случае необходимости перевод с традиционной ИВЛ на высокочастотную ИВЛ осуществлялся по показаниям, идентичным для обеих групп: потребность на традиционной ИВЛ в MAP  $\geq 12$  см H<sub>2</sub>O и  $FiO_2 > 0,5$  для поддержания удовлетворительной оксигенации ( $SpO_2$  91-95%) и вентиляции ( $pCO_2$  35-55 mmHg при pH  $> 7,22$ ).

Из исследования были исключены поздние недоношенные, родившиеся на сроке беременности 36 недель в связи с тем, что ни один ребенок этого гестационного возраста за выбранный период наблюдения не получил сурфактантную терапию. Так же были исключены дети с врожденным сепсисом, пороками развития, требующими проведения респираторной терапии, пациенты с ГБН, требующими ОЗПК, были исключены единичные дети, нуждавшиеся в интубации трахеи с рождения, а так же значительное количество поздних недоношенных, успешно стабилизированных на стартовой неинвазивной

респираторной терапии, у которых критериев ее неэффективности не возникло, и которым не потребовался перевод на следующий уровень дыхательной терапии.

Конечными точками сравнительного ретроспективного когортного исследования явились:

- длительность пребывания пациентов в ОРИТН в группах
- длительность проведения респираторной терапии (суммарно инвазивной и неинвазивной) в ОРИТН в сравниваемых группах
- количество детей, нуждавшихся в традиционной ИВЛ в группах
- количество детей, которым потребовался перевод на высокочастотную ИВЛ в группах
- количество детей в группах, которым требовалась кардиотоническая и вазопрессорная терапия
- частота развития таких осложнений, как синдром утечки воздуха, неонатальная пневмония, внутрижелудочковые кровоизлияния, ДВС-синдром, ГЗФАП, НЭК, БЛД, ретинопатия недоношенных у пациентов в группах.

Характеристика новорожденных, вошедших в исследование, представлена в таблице 31.

Таблица 31. Характеристика новорождённых, вошедших в исследование

	<b>Группа I С использованием сурфактантной терапии (n=32)</b>	<b>Группа II Без использования сурфактантной терапии (n=39)</b>	<b>p</b>
Гестационный возраст, нед Me (max-min)	34 (34-35)	34 (34-35)	p>0,05
Масса тела при рождении, г Me (max-min)	2324 (1630-3030)	2450 (1620-3064)	p>0,05
Пол мужской, n (%)	21 (66%)	25 (64%)	p>0,05
Количество детей от многоплодной	10(31%)	11 (28%)	p>0,05

беременности , n (%)			
Количество детей от беременности, наступившей после ЭКО, n (%)	2 (6%)	2 (5%)	p>0,05
Количество детей, родившиеся путем операции кесарево сечение, n (%)	17 (53%)	26 (67%)	p>0,05
Аntenатальная профилактика РДС стероидами, количество детей, n (%)	5 (16%)	6(15%)	p>0,05
Оценка по Апгар: - На 1 минуте, Me (max-min) - На 5 минуте, Me (max-min)	7 (5-8) 8 (6-9)	7 (5-8) 8 (7-9)	p>0,05
Количество детей с ЗВУР, n (%)	1 (3%)	1 (3%)	p>0,05
Количество детей с основным диагнозом: - Врожденная пневмония, n (%) - РДС, n (%)	16 (50%) 16 (50%)	25 (64%) 14 (36%)	p>0,05

Анализируемые группы были сравнимы между собой и статистически значимо не различались по представленным в таблице показателям.

В таблицах 32 и 33 представлены основные результаты сравнительного анализа.

Таблица 32. Длительность пребывания в ОРИТН, длительность респираторной терапии, частота и отношение шансов использования традиционной и высокочастотной ИВЛ, кардиотонической и вазопрессорной терапии у новорожденных в группах

	<b>Группа I С использованием сурфактантной терапии (n=32)</b>	<b>Группа II Без использования сурфактантной терапии (n=39)</b>	<b>p</b>	<b>ОШ [95%ДИ]</b>
Пребывание в ОРИТН, койко-дни Me (min-max)	6 (2-32)	6 (2-16)	p>0,05	---
Суммарная длительность РТ, часы Me (min-max)	88 (25-520)	114 (30-321)	p>0,05	---
Количество детей, которым потребовалась традиционная ИВЛ, n (%)	15 (47%)	23 (59%)	p>0,05	0,652 [0,238; 1,692]
Количество детей, которым потребовалась ВЧОВ [Критерии - MAP $\geq$ 12 см H <sub>2</sub> O и FiO <sub>2</sub> > 0,5], n (%)	2 (6%)	11 (28%)	<b>p=0,028</b>	<b>0,17</b> <b>[0,034; 0,85]</b>
Количество детей, которым потребовалась кардиотоническая и вазопрессорная терапия, n (%)	4 (13%)	12 (31%)	p>0,05	0,322 [0,091; 1,137]

Все дети в основной и контрольной группе выжили. У новорожденных обеих групп потребность в традиционной ИВЛ была идентичной. В то же время поздние недоношенные новорожденные, у которых при нарастании дыхательных нарушений сурфактант не использовался, нуждались достоверно чаще в «жестких» параметрах традиционной ИВЛ (MAP  $\geq$  12 см H<sub>2</sub>O и FiO<sub>2</sub> > 0,5), что являлось критерием для перевода детей с традиционной на высокочастотную осцилляторную ИВЛ (ВЧОВ). Однако использование сурфактантной терапии у поздних недоношенных не влияло ни на длительность проведения респираторной

терапии, ни на количество проведенных в ОРИТН койко-дней. В таблице 33 продемонстрирована частота осложнений у новорожденных сравниваемых групп.

Таблица 33. Частота развития осложнений у новорожденных группы I и II

	Группа 1 (n=32)	Группа 2 (n=39)	p	ОШ [95%ДИ]
Синдром утечки воздуха, n (%)	0 (0%)	4 (10%)	p>0,05	---
Неонатальная пневмония, n (%)	3 (9%)	3 (8%)	p>0,05	1,241 [0,229; 6,719]
ВЖК 1 степени, n (%)	1 (3%)	1 (3%)	p>0,05	1,231 [0,072; 21,094]
ВЖК 2-3 степени, n (%)	0 (0%)	1 (3%)	p>0,05	---
ДВС-синдром, n (%), - В т.ч. легочное кровотечение, n (%)	4 (13%) 0 (0%)	6 (15%) 2 (5%)	p>0,05	0,786 [0,198; 3,111]
НЭК, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	---	---
Ретинопатия недоношенных, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	---	---
ГЗФАП, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	---	---
БЛД, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	---	---

Не было получено статистически значимых различий в группах в частоте развития церебральных осложнений, ДВС-синдрома, нозокомиальной пневмонии. Обращало на себя внимание наличие четырех случаев пневмоторакса у недоношенных, лечение которым осуществлялось без сурфактанта. Однако дополнительный индивидуальный анализ течения заболевания у этих пациентов показал, что у одного ребенка пневмоторакс имел врожденный характер, у троих детей развитие пневмоторакса было связано с несоблюдением протокола и

поздним переводом с СРАР на традиционную ИВЛ. Так же отмечалось, что у детей группы II потребность в кардиотонической терапии была выше, чем у пациентов I группы. И хотя статистически достоверных различий получено не было, можно предположить, что пациенты второй группы, чаще нуждаясь в высокочастотной вентиляции легких в связи с жесткими параметрами традиционной ИВЛ, были гемодинамически менее стабильными, чем новорожденные, у которых использовалась сурфактантная терапия при нарастании дыхательных нарушений.

Полученные результаты позволяют сделать следующие выводы. В нашем исследовании сурфактантная терапия не влияла на частоту использования традиционной ИВЛ, на продолжительность лечения новорожденных и не ухудшало их исходы. Однако у новорожденных, лечение которых проходило без сурфактантной терапии, достоверно чаще использовались «жесткие» параметры традиционной ИВЛ ( $MAP \geq 12$  см H<sub>2</sub>O и  $FiO_2 > 0,5$ ), что являлось критериями для перевода детей на высокочастотную осцилляторную ИВЛ. Таким образом, сурфактантная терапия не влияет на результаты лечения поздних недоношенных новорожденных, на длительность респираторной терапии и длительность пребывания этой категории пациентов в ОРИТН при условии использования у них высокочастотной ИВЛ по показаниям.

### **3.6. Молекулярно-генетические маркеры тяжести респираторных нарушений у пациентов с врожденной пневмонией**

В процессе клинической работы нас заинтересовал вопрос, почему одни дети с врожденной пневмонией обходятся проведением неинвазивной респираторной терапии, другие развивают тяжелые дыхательные нарушения и нуждаются в переводе на традиционную ИВЛ, а некоторые развивают настолько тяжелые дыхательные нарушения, что нуждаются в переводе на высокочастотную осцилляторную ИВЛ. Гипотезой явилось наличие полиморфизма генов, ассоциированных с крайне тяжелым течением врожденной пневмонии. Для проверки этой гипотезы четвертым этапом нашей научной работы было проведено исследование полиморфизма варибельных участков генома у новорожденных с врожденной пневмонией, которые нуждались в раннем неонатальном периоде в проведении респираторной терапии – неинвазивной (СРАР и неинвазивная ИВЛ), традиционной ИВЛ и высокочастотной ИВЛ (ВЧОВ).

Показанием для неинвазивной респираторной терапии с рождения являлись: для детей, родившихся на 32 неделе гестации и ранее – профилактически, для детей, родившихся на 33 неделе гестации и более - наличие дыхательных нарушений при оценке по шкале Сильверман 3 и более баллов.

Показанием для перевода детей с неинвазивной ИВЛ на традиционную ИВЛ явились неэффективность неинвазивной респираторной терапии (потребность в дополнительной оксигенации более 30% для новорожденных, родившихся на 28 неделе гестации и ранее, и более 40% для новорожденных, родившихся на сроке беременности более 28 недель для поддержания уровня сатурации 90-95%, наличие дыхательных нарушений по шкале Сильверман 3 и более баллов), а так же шок.

Показанием для перевода на высокочастотную осцилляторную ИВЛ явились неэффективность традиционной ИВЛ - MAP более 12 см H<sub>2</sub>O и потребность в

дополнительной оксигенации более 50% для поддержания уровня сатурации 90-95%, PaCO<sub>2</sub> 35-55 mmHg, а так же легочное кровотечение.

Для оценки полиморфизма вариабельных участков генома нами был исследован биоматериал, собранный у 101 новорожденного с подтвержденным диагнозом «врожденная пневмония», которые проходили лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных им. Антонова А.Г. Института неонатологии и педиатрии ФГБУ НМИЦАГП им. В.И. Кулакова Минздрава РФ в период с октября 2013г по декабрь 2014г. Диагноз врожденная пневмония устанавливался в соответствии с протоколом диагностики инфекционных заболеваний, принятом в отделении.

Исследуемые пациенты были разделены на 3 группы. I группа включала 63 новорожденных, потребовавших проведения неинвазивной ИВЛ. II группу составили 25 пациентов, потребовавших проведения традиционной ИВЛ. 13 детей, нуждавшиеся в переводе на ВЧОВ, составили III группу. Из исследования были исключены дети, матери которых получали антенатальную профилактику стероидами. Характеристика групп представлена в таблице 34.

Таблица 34. Характеристика новорожденных, вошедших в исследование

	<b>Группа 1 Неинвазивная респираторная терапия N=63</b>	<b>Группа 2 Традиционная ИВЛ N=25</b>	<b>Группа 3 ВЧОВ N=13</b>	<b>p</b>
Гестационный возраст, недели, Ме	32	37	36	0,002
Масса тела при рождении, г Ме	1715	2705	2500	0,005
Пол мужской, n(%)	34 (54)	16 (64)	9 (69)	0,68
Количество детей от многоплодной	22 (35)	5 (20)	2 (15)	0,14

беременности, n(%)				
Количество детей, родившихся путем кесарева сечения, n(%)	24 (38)	20 (80)	7 (54)	0,19
Апгар на 1 минуте, Me	7	7	7	0,19
На 5 минуте, Me	8	8	8	0,84
Количество детей с ЗВУР, n(%)	12 (19)	4 (16)	1 (8)	0,61
Количество детей, нуждавшихся в сурфактантной терапии, n(%)	26 (34)	11 (30)	5 (36)	0,32

Отмечались достоверные различия в гестационном возрасте, массе тела при рождении у детей между группами, однако это не явилось препятствием для выявления полиморфизма генов в качестве маркеров тяжести респираторных нарушений. Результаты генотипической частоты встречаемости аллелей в группах представлена в таблице 35.

Таблица 35. Генотипическая частота встречаемости аллелей в группах исследуемых новорожденных

	Генотипическая частота встречаемости аллелей			Различия в распределении аллелей между группами		
	Группа 1 Неинвазивная респираторная терапия N=63	Группа 2 Традиционная ИВЛ N=25	Группа 3 ВЧОВ N=13	1--2	1--3	2--3
MTHFR: 677 C>T						
C	0,63	0,76	0,81	NS	NS	NS
T	0,37	0,24	0,19			
NOS3: -786 T>C						

C	0,38	0,28	0,58	NS	<b>0,065</b>	<b>0,01</b>
T	0,62	0,72	0,42			
ADD1: 1378 G>T						
G	0,78	0,86	0,69	NS	NS	NS
T	0,22	0,14	0,31			
NOS3: 894 G>T						
G	0,68	0,66	0,62	NS	NS	NS
T	0,32	0,34	0,38			
AGT: 704 T>C						
C	0,56	0,50	0,35	NS	<b>0,043</b>	NS
T	0,44	0,50	0,65			
IL4R: 1902 A>G						
A	0,76	0,78	0,77	NS	NS	NS
G	0,24	0,22	0,23			
AGT: 521 C>T						
C	0,81	0,86	0,92	NS	NS	NS
T	0,19	0,14	0,08			
IL4: -33 C>T						
C	0,79	0,72	0,73	NS	NS	NS
T	0,21	0,28	0,27			
AGTR1: 1166 A>C						
A	0,79	0,76	0,54	NS	<b>0,009</b>	<b>0,049</b>
C	0,21	0,24	0,46			
IL4: -589 C>T						
C	0,79	0,72	0,73	NS	NS	NS
T	0,21	0,28	0,27			
AGTR2: 1675 G>A						
A	0,46	0,56	0,31	NS	NS	NS
G	0,54	0,44	0,69			
IL1B: 3953 C>T						
C	0,72	0,82	0,81	NS	NS	NS
T	0,28	0,18	0,19			
CYP11B2: - 344 C>T						
C	0,55	0,42	0,38	NS	NS	NS
T	0,45	0,58	0,62			
ESR1: -351 G>A						

A	0,71	0,74	0,77	NS	NS	NS
G	0,29	0,26	0,23			
GNB: _825_ C>T						
C	0,75	0,70	0,88	NS	NS	NS
T	0,25	0,30	0,12			
ESR1: -397 T>C						
C	0,37	0,40	0,35	NS	NS	NS
T	0,63	0,60	0,65			
ESR2: G>A [rs4986938]						
A	0,37	0,46	0,35	NS	NS	NS
G	0,63	0,54	0,65			
IL1b: -31 T>C						
C	0,40	0,42	0,27	NS	NS	NS
T	0,60	0,58	0,73			
TNF: -308 G>A						
A	0,13	0,16	0,04	NS	NS	NS
G	0,87	0,84	0,96			
TNF: -238 G>A						
A	0,02	0,06	-	NS	NS	NS
G	-0,98	0,94	1,00			
IL4: -1098 T>G						
G	0,06	0,06	0,04	NS	NS	NS
T	0,94	0,94	0,96			
IL8: -251 A>T						
A	0,53	0,40	0,54	NS	NS	NS
T	0,47	0,60	0,46			
IL12B: - 1188 A>C						
A	0,80	0,78	0,85	NS	NS	NS
C	0,20	0,22	0,15			
IL1R1: Pst11970 C>T						
C	0,68	0,68	0,54	NS	NS	NS
T	0,32	0,32	0,46			
TLR9: - 1486 T>C						
T	0,41	0,42	0,65	NS	<b>0,025</b>	<b>0,053</b>

C	0,59	0,58	0,35			
SOD2: T>C (Val16Ala)						
C	0,51	0,54	0,65	NS	NS	NS
T	0,49	0,46	0,35			
GSTP1: 313 A>G (Ile105Val)						
A	0,67	0,68	0,62	NS	NS	NS
G	0,33	0,32	0,38			
GSTP1: 341 C>T (Ala114Val)						
C	0,89	0,98	0,88	NS	NS	NS
T	0,11	0,02	0,12			
FN1: 1819+7 A>T						
A	0,76	0,70	0,81	NS	NS	NS
T	0,24	0,30	0,19			
VEGFA: - 2578 A>C						
A	0,48	0,50	0,58	NS	NS	NS
C	0,52	0,50	0,42			
VEGFA: 936 C>T						
C	0,90	0,82	0,81	NS	NS	NS
T	0,10	0,18	0,19			
ADRA2A: - 1291 C>G						
C	0,77	0,74	0,85	NS	NS	NS
G	0,23	0,26	0,15			
ADRB2: C>G (Gln27Glu)						
C	0,60	0,56	0,50	NS	NS	NS
G	0,40	0,44	0,50			
ADRB3: T>C (Trp64Arg)						
T	0,12	0,16	0,19	NS	NS	NS
C	0,88	0,84	0,81			
SLC6A2: - 182 T>C						
C	0,23	0,18	0,15	NS	NS	NS
T	0,77	0,82	0,85			
HTR1A: -						

1019(1016) C>G						
C	0,48	0,52	0,31	NS	NS	NS
G	0,52	0,48	0,69			
HTR2A: 102 C>T (S34S)						
C	0,60	0,68	0,62	NS	NS	NS
T	0,40	0,32	0,38			
DRD2: C32806T C>T (Glu713Lys)						
C	0,80	0,74	0,81	NS	NS	NS
T	0,20	0,26	0,19			
DRD3: C>T (Gly9Ser)						
C	0,27	0,36	0,27	NS	NS	NS
T	0,73	0,64	0,73			
DRD4: C- 521T C>T						
C	0,50	0,48	0,19	NS	<b>0,004</b>	<b>0,014</b>
T	0,50	0,52	0,81			
ACE: 287bp Ins>Del						
D	0,56	0,56	0,46	NS	NS	NS
I	0,44	0,44	0,54			
EDNRA: C>T (H323H)						
G	0,78	0,72	0,77	NS	NS	NS
T	0,22	0,28	0,23			

\*NS – недостоверно (not significant)

Распределение аллелей исследуемых полиморфных локусов в 1 и 2 группах не различались. Поэтому мы сочли возможным объединить однородные по полиморфизму генов группы 1 и 2. Таким образом, изучение влияния полиморфизма генов проводилось между двумя группами пациентов: I группа – объединенная, включала в себя детей на неинвазивной вентиляции и традиционной ИВЛ -88 детей и II группа 13 детей на ВЧОВ. Характеристика групп сравнения представлена в таблице 36.

Таблица 36. Характеристика исследуемых групп новорожденных

	<b>Группа 1 Неинвазивная респираторная терапия/ИВЛ N=88</b>	<b>Группа 2 ВЧОВ N=13</b>	<b>p</b>
Гестационный возраст, недели, Me (min;max)	33 (27; 41)	36 (27; 39)	0,498
Масса тела при рождении, г Me (min;max)	1900 (630; 4534)	2500 (991; 3540)	0,64
Пол мужской, n(%)	50 (57)	9 (69)	<b>0,03</b>
Количество детей от многоплодной беременности, n(%)	5 (6)	2 (15)	<b>0,021</b>
Количество детей, родившихся путем кесарева сечения, n(%)	33 (37,5)	7 (54)	<b>0,028</b>
Апгар на 1 минуте, Me	7	7	0,69
На 5 минуте, Me	7	8	0,96
Количество детей с ЗВУР, n(%)	54 (61)	1 (8)	<b>0,0001</b>
Количество детей, нуждавшихся в сурфактантной терапии, n(%)	30 (34)	5 (36)	0,65

В результате проведенного исследования удалось выявить статистически достоверные корреляции между полиморфизмом генов NOS3 (синтез эндогенного оксида азота), AGTR1 (рецептор ангиотензинпревращающего фермента), TLR9 (толл-подобный рецептор 9 - мембранный белок, входящий в группу толл-подобных рецепторов, обеспечивающих функционирование врожденного иммунитета), DRD4 (кодирует подтип D4 рецептора дофамина) и тяжелым течением заболевания, выразившимся в потребности в «жестких» режимах ИВЛ

и как следствие в переводе на ВЧОВ у детей с врожденной пневмонией, что отражено в таблице 37.

Таблица 37. Генотипическая частота встречаемости аллелей у исследуемой группы детей

Генетический аллель	Генотипическая частота встречаемости аллелей		Различия в распределении аллелей между группами, р
	Группа 1 Неинвазивная респираторная терапия/ИВЛ N=88	Группа 2 ВЧОВ N=13	
NOS3: -786 T>C C T	0,35 0,65	0,58 0,42	<b>0,028</b>
AGTR1: 1166 A>C A C	0,78 0,22	0,54 0,46	<b>0,009</b>
TLR9: - 1486 T>C T C	0,41 0,59	0,65 0,35	<b>0,022</b>
DRD4: C- 521T C>T C T	0,49 0,51	0,19 0,81	<b>0,004</b>

При сравнении частоты распределения аллелей полиморфного локуса гена NOS3: -786 T>C получена статистически значимая ассоциация аллеля С с тяжелой степенью дыхательных нарушений и потребностью в «жестких» режимах ИВЛ у пациентов с врожденной пневмонией (p=0,028) (рисунок 6).

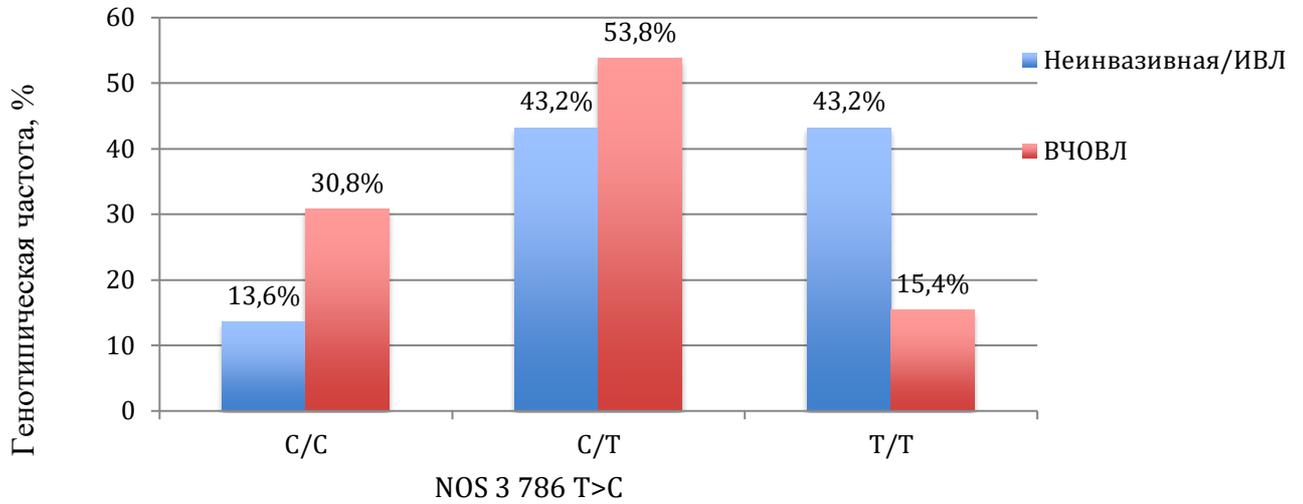


Рисунок 6. Частота распределения аллелей локуса гена NOS3: -786 T>C

Распределение аллелей полиморфного локуса AGTR1: 1166 A>C статистически значимо различалось между 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 (ОШ=19,1 (3,1-119,3),  $p=5*10^{-5}$ ) (рисунок 7).

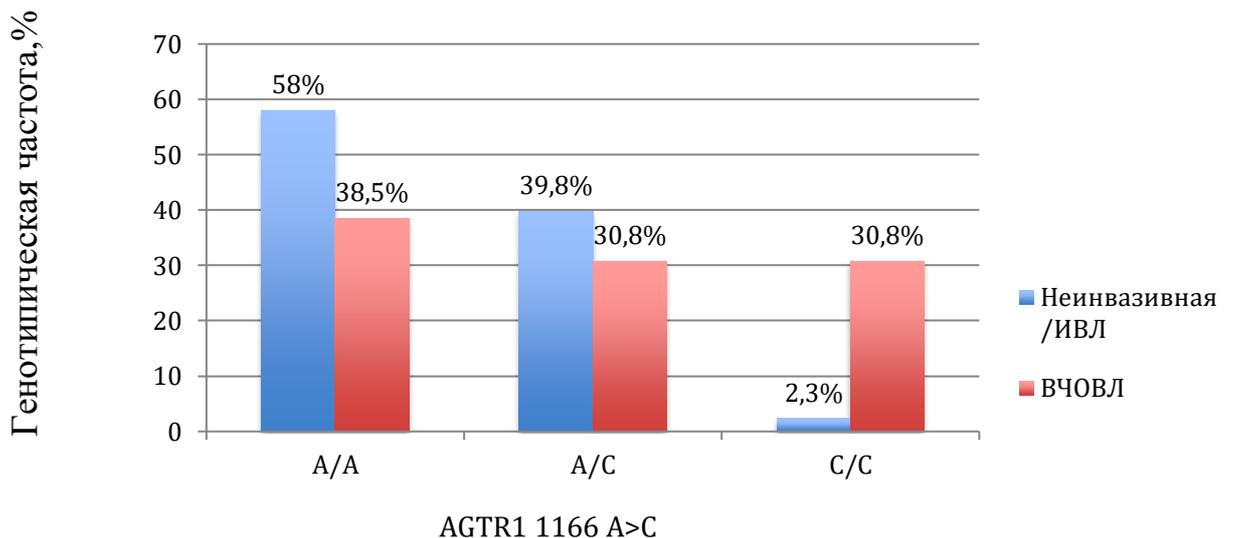


Рисунок 7. Частота распределения аллелей локуса AGTR1: 1166 A>C

При сравнении распределения аллелей полиморфного локуса TLR9: 1486T>C получена статистически значимая ассоциация аллеля C с тяжелым течением врожденной пневмонии, при котором дети нуждаются в проведении ВЧОВ. ( $p=0,022$ ), однако при анализе типа наследования получены погранично значимые результаты, что затрудняет однозначное определение модели наследования данного признака (рисунок 8).

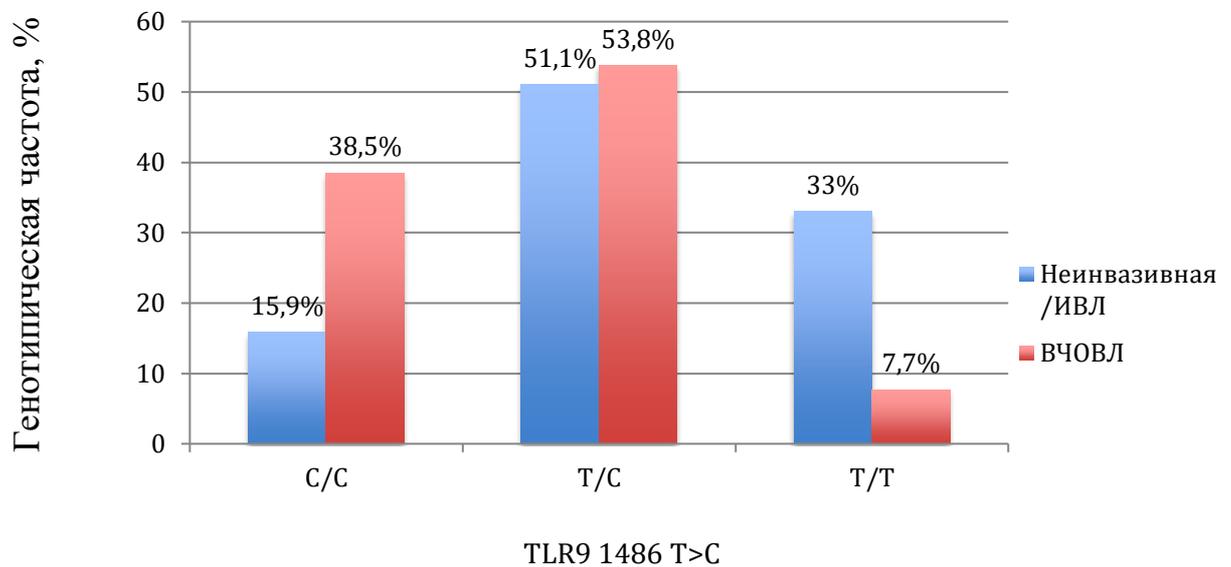


Рисунок 8. Частота распределения аллелей локуса TLR9: 1486T>C

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 (рисунок 9).

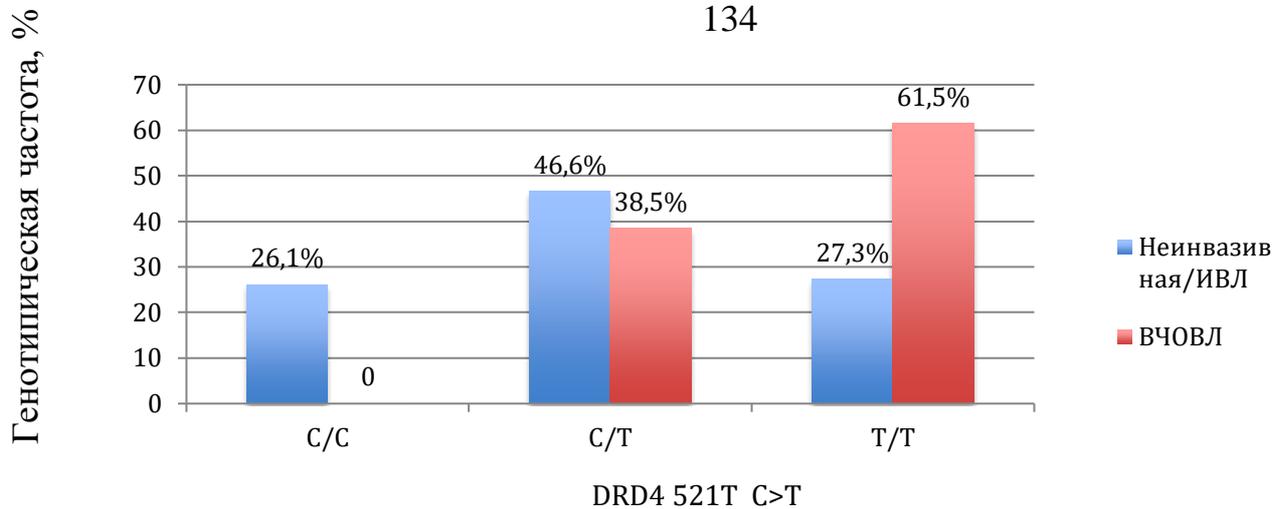


Рисунок 9. Частота распределения аллелей локуса DRD4: 521C>T

Таким образом нами установлено, что крайне тяжелое течение врожденной пневмонии у новорожденных, выражающееся в необходимости использовать «жесткие» режимы ИВЛ ( $MAP > 12$  смH<sub>2</sub>O,  $FiO_2 > 0,5$ ) для обеспечения удовлетворительной оксигенации и вентиляции, ассоциировано с полиморфизмом генов NOS3 (синтез эндогенного оксида азота), AGTR1 (рецептор ангиотензинпревращающего фермента), TLR9 (толл-подобный рецептор 9 - мембранный белок, входящий в группу толл-подобных рецепторов, обеспечивающих функционирование врождённого иммунитета) и DRD4 (кодирует подтип D4 рецептора допамина).

Для подтверждения предиктивности выявленного полиморфизма, необходимо проведение модельных экспериментов с выявлением таргетных белков и путей взаимодействия продуктов измененного гена. Принимая во внимание, что при обработке данных были получены статистически значимые ассоциации со степенью тяжести течения врожденной пневмонии у детей, данная тема требует дальнейшего изучения и разработки для определения клинической значимости этих закономерностей.

### **3.7. Форсированное энтеральное вскармливание недоношенных новорожденных с очень и экстремально низкой массой тела**

Как уже было продемонстрировано в наших исследованиях ранее, обновленный протокол стабилизации недоношенных новорожденных в родильном зале дал предпосылки для респираторной и, как следствие, гемодинамической стабильности этих пациентов в ранний неонатальный период, в том числе за счет профилактики такого состояния, как гемодинамически значимый открытый артериальный проток. 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 проведения парентерального питания, увеличивают длительность пребывания в условиях ОРИТН, что создает предпосылки для госпитального инфицирования и удорожания лечения недоношенных новорожденных. Трофическое питание, медленное наращивание объема энтерального субстрата, назначаемого детям с очень низкой и экстремально низкой массой тела, позволяло наряду с другими технологиями выхаживания профилактировать тяжелые повреждения кишечника у глубоко недоношенных пациентов. Так, в ОРИТН им. Антонова А.Г. Института неонатологии и педиатрии ФГБУ НМИЦ АГП им В.И. Кулакова частота реализации НЭК 2-3 стадии (по классификации Bell в модификации Walsh и Kliegman) у новорожденных, родившихся до завершения 32 недели гестации, невысока, и составляет 4-7%. При этом 3 стадия НЭК диагностируется, как правило, в единичных случаях за несколько лет.

В ноябре 2014 года в ОРИТН им. Антонова А.Г. была внедрена схема форсированного наращивания энтерального питания недоношенных новорожденных с первых суток жизни (рисунок 10). Схема регламентировала отказ от рутинного длительного применения трофического питания у всех глубоко недоношенных новорожденных в течение первой недели жизни. При

отсутствии противопоказаний наращивание темпов энтеральной нагрузки предписывалось осуществлять со второго дня жизни ступенчато каждые 12 час на 15-20 мл/кг в сутки у детей, родившихся на сроке беременности 32 недели и менее, и на 30 мл/кг в сутки у новорожденных, родившихся на сроке гестации 33 недели и более. Предпосылкой для внедрения новой схемы явилось значительное увеличение доли глубоко недоношенных пациентов в ОРИТН, не нуждающихся в инвазивной ИВЛ, респираторно стабилизированных на эффективных методах неинвазивной вентиляции легких, гемодинамически стабильных, с низкой частотой ГЗФАП, требующего лечения. В новых 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 проведено ретроспективное сравнительное когортное исследование с целью оценки эффективности и безопасности быстрого наращивания объема энтерального кормления в сравнении с медленным у детей с очень низко и экстремально низкой массой тела при рождении.

### Алгоритм начала и расширения объема энтерального питания

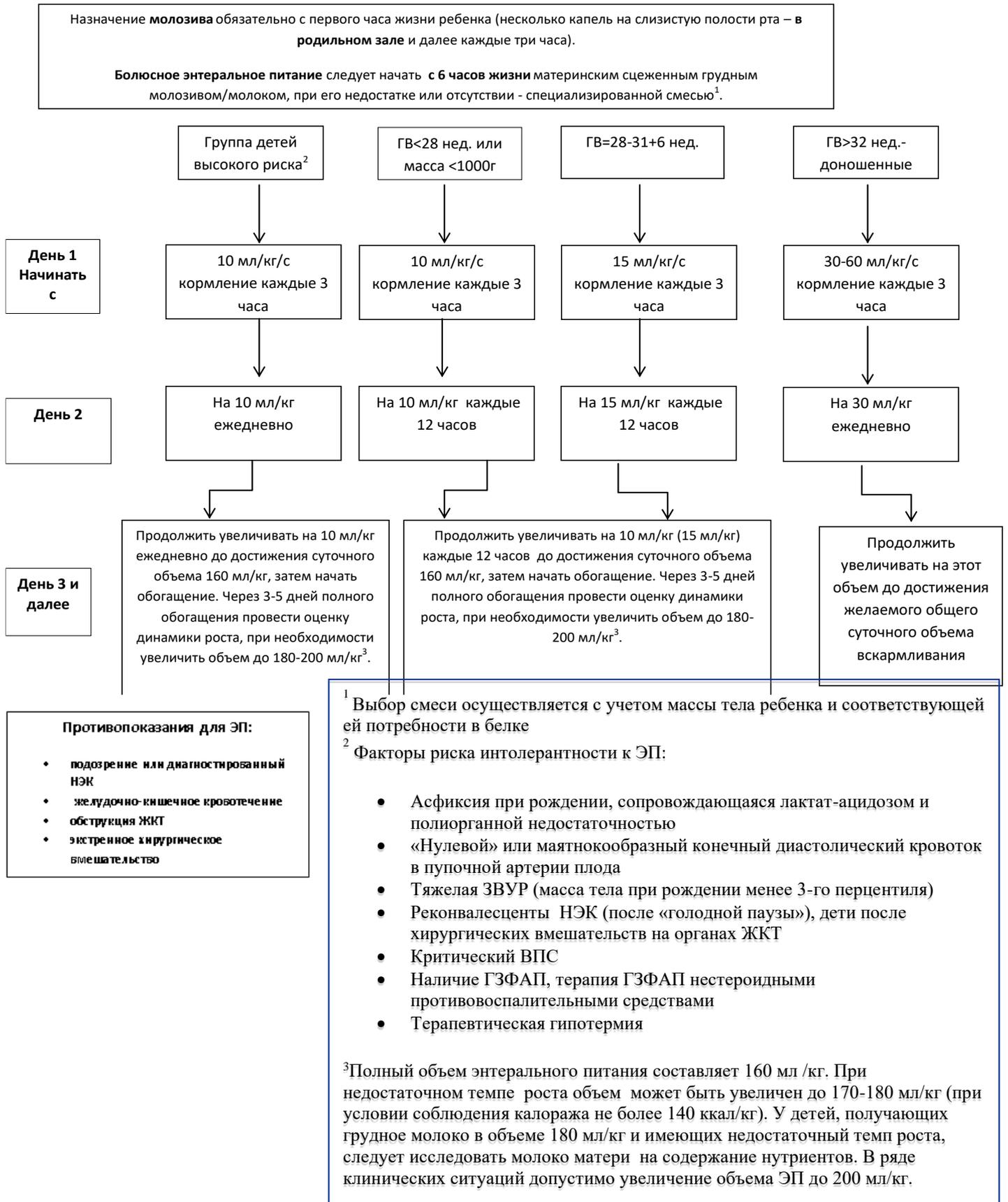


Рисунок 10. Схема форсированного наращивания энтерального питания.

Набор пациентов в исследование проводился с апреля 2014г. по апрель 2015 года. В исследование было включено 53 ребенка, родившихся в указанный период времени в ФГБУ НМИЦ АГП им В.И. Кулакова, с массой тела менее 1500г, выхаживание которых проводилось в ОРИТН им Антонова А.Г. Института неонатологии и педиатрии. Критериями исключения явились: врожденный сепсис, наследственная патология 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 им. Антонова А.Г. с ноября 2014 по апрель 2015 г после внедрения новой схемы форсированного наращивания объема энтерального кормления. Энтеральное питание в основной группе вводилось в соответствии с алгоритмом (рисунок 7), а также с учетом индивидуальных особенностей переносимости энтерального кормления.

Вторую (контрольную) группу составили 29 недоношенных новорожденных, выхаживавшихся в ОРИТН с апреля 2014 по ноябрь 2014, т.е. до внедрения новой схемы энтерального вскармливания. Детям второй группы объем энтерального питания увеличивался в соответствии со схемой «медленного» наращивания энтеральной нагрузки, которая была принята в ОРИТН Центра до ноября 2014г (таблица 38).

Таблица 38. Схема введения энтерального питания в ОРИТН Центра до ноября 2014 г.

≤ 1000гр.			1001-1500гр.		
сутки	Объем питания	Частота кормления	Сутки	Объем питания	Частота кормления
1	0,5 мл х каждые 6 часов		1	0,5 мл х каждые 3 часа	
2	1,0 мл х каждые 6 часов		2	1,0 мл х каждые 3 часа	
3	10 мл/кг/сут	Каждые 3 часа	3	20 мл/кг/сут	Каждые 3 часа
4	10 мл/кг/сут		4	20 мл/кг/сут	
5	20 мл/кг/сут		5	20 мл/кг/сут	
6	20 мл/кг/сут		6	20 мл/кг/сут	
7	20 мл/кг/сут		7	40 мл/кг/сут	
8	30 мл/кг/сут		8	60 мл/кг/сут	
9	40 мл/кг/сут		9	80 мл/кг/сут	
10	60 мл/кг/сут		10	100 мл/кг/сут	
11	80 мл/кг/сут		11	120 мл/кг/сут	
12	100 мл/кг/сут		12	140 мл/кг/сут	
13	120 мл/кг/сут		13	160 мл/кг/сут	
14	140 мл/кг/сут				
15	160 мл/кг/сут				

В первую неделю жизни объем питания детей контрольной группы не превышал трофический независимо от состояния пациентов и индивидуальной переносимости кормления.

Новорожденным обеих групп, лечившимся в период с апреля 2014г. по апрель 2015 года оказывался идентичный объем медицинской помощи в рамках принятых в Институте неонатологии и педиатрии Центра протоколов.

Характеристика новорождённых, вошедших в исследование представлена в таблице 39.

Таблица 39. Характеристика новорожденных в исследуемых группах

	<b>1 группа (n=24)</b>	<b>2 группа (n=29)</b>	<b>p value</b>
Масса тела, г. Me (min-max)	1320 (495-1495)	1270 (730-1490)	0,26
Срок гестации, нед. Me (min-max)	30 (25-33)	30 (26-33)	0,598
Пол Мальчики/девочки	15/9	15/14	0,4/0,22
Новорожденные с малым размером к сроку гестации, n (%)	5(20)	4 (14)	0,75
Оценка по шкале Апгар на 1 мин Me (min-max)	6 (4-7)	6 (1-8)	0,2
Оценка по шкале Апгар на 5 мин Me (min-max)	7 (6-8)	7 (3-9)	0,94
Кесарево сечение, %	95,8	93	0,54

Сравниваемые группы достоверно не различались между собой по гестационному возрасту новорожденных, массе тела при рождении, полу новорожденного, возрасту матери, оценке по шкале Апгар, способу родоразрешения, количеству недоношенных с малым размером по отношению к сроку гестации.

Основным субстратом в обеих группах являлось нативное материнское молоко\молозиво, а в случае противопоказаний к грудному вскармливанию или отсутствия молока у матери – специализированные молочные смеси для недоношенных новорожденных на основе цельного белка.

Анализ характера вскармливания детей не выявил достоверных различий между исследуемыми группами. В основной группе доля детей, получавших не менее 50% объема энтерального питания грудным молоком, составила 66% (n=16), а 33% (n=8) находились на искусственном вскармливании. В контрольной группе этот показатель составил 44,7% (n=13) и 55% (n=16) соответственно.

Конечными точками исследования явились:

1. сроки достижения объема питания 100 мл/кг, при котором прекращается парентеральное введение жировых эмульсий
2. сутки жизни, в которые достигался объем полного энтерального питания 160 мл/кг
3. длительность функционирования центрального венозного катетера в сутках
4. суммарная длительность проведения инфузионной терапии через центральный и периферический венозный доступ.
5. число детей, которым требовалось назначение повторного курса антибактериальной терапии. Необходимость проведения повторного курса антибактериальной терапии основывалась на клинической картине течения инфекционного процесса, наличии положительных маркеров воспаления (С-реактивный белок, прокальцитониновый тест, воспалительные изменения в клиническом анализе крови).
6. частота развития НЭК. Оценка тяжести течения НЭК проводилась по шкале Bell и включала стадии  $\geq 1$ .

Основные результаты исследования представлены в таблице 40.

Таблица 40. Основные характеристики энтерального питания, длительность проведения инфузионной терапии, потребность в антибактериальных препаратах резерва, заболеваемость НЭК

	<b>1 группа (n=24)</b>	<b>2 группа (n=29)</b>	<b>p value</b>
Сроки достижения объема 160 мл/кг, сут. Me (min-max)	9 (5-26)	15,5 (10-40)	<0,001
Сроки достижения объема 100 мл/кг, сут Me (min-max)	7 (4-13)	12 (8-36)	<0,001
Длительность функционирования центрального венозного катетера, сут Me (min-max)	8 (2-31)	13 (1-38)	<0,001

Общая длительность функционирования центрального и периферического венозных катетеров, сут. Ме (min-max)	12 (5-58)	21 (10-66)	<0,001
Число детей, нуждавшихся во 2ом курсе а\б терапии, n(%)	12(50)	22(76)	0,051
Заболеваемость НЭК 1-3 ст, %	4,1	13,7	0,27

Достижение объема энтерального питания 100 мл\кг\сут у новорожденных 1 группы произошло на 5 дней раньше, чем у детей из 2 группы, что позволило уже со второй недели жизни начать дотацию необходимых пероральных препаратов для профилактики анемии и остеопении недоношенных в отличие от 2 группы, где соответствующая терапия началась с третьей недели жизни. Идентичные достоверные данные получены в отношении достижения полного объема энтерального кормления, где разница составила неделю, что позволило сократить время использования центрального венозного катетера на 5 дней, и практически в 2 раза сократить длительность функционирования периферического венозного доступа. Это, в свою очередь, способствовало снижению необходимости в проведении второго курса антибактериальной терапии. Частота использования антибиотиков «резерва» была в 1,5 раза реже у детей в 1 группе. Количество выявленных случаев развития НЭК в группе прогрессивного наращивания питания в 3,3 раза меньше, чем во второй группе. В основной группе не было выявлено случаев развития хирургической стадии НЭК, в то время как в контрольной группе был зарегистрирован 1 случай, потребовавший хирургического вмешательства (3-я стадия НЭК). Несмотря на то, что различия в частоте НЭК и потребности во втором курсе антибактериальной терапии из-за малого объема выборок оказались статистически недостоверны ( $p > 0,05$ ), однако клинически полученные нами результаты весьма значимы.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о безопасности использования схемы прогрессивного наращивания объема энтерального питания у недоношенных новорожденных с первых суток жизни. Применение данной схемы расширения объема энтерального кормления направлено, в первую

очередь, на снижение рисков, обусловленных проведением парентерального питания и длительным использованием центрального венозного катетера. Более быстрый переход на полное энтеральное питание должен способствовать снижению младенческой смертности и инвалидизации детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, в результате уменьшения частоты развития осложнений интенсивной терапии.

### **3.8. Оптимизация диагностики инфекционных заболеваний у пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных**

Гипердиагностики инфекционных заболеваний у недоношенных новорожденных в ОРИТН является ведет к полипрагмазии. Повышенный уровень лейкоцитов в крови у пациентов ОРИТН нередко вызывает беспокойство практикующих врачей, что может приводить к избыточному назначению антибиотиков. Избыточное назначение антибиотиков влияет не только на микробиологический профиль ребенка в частности, но и на экологический рельеф отделений реанимации новорожденных в целом. Избыточный антибактериальный пресс способствует селекции устойчивых штаммов, что в свою очередь требует еще более широкого использования антибиотиков резерва, что и формирует порочный круг, разорвать который не так просто. Если лейкоцитоз ассоциирован с другими лабораторными и/или клиническими признаками инфекционного процесса, эмпирическое назначение или коррекция антибактериальной терапии бывает оправдано. В то же время остается недостаточно изученным вопрос является ли лейкоцитоз, выявленный в качестве единственного маркера воспаления, диагностически значимым у недоношенных новорожденных, и является ли он поводом для назначения или коррекции антибактериальной терапии.

Чтобы ответить на этот вопрос шестым этапом нашей научной работы проведено ретроспективное когортное исследование, в котором мы провели анализ 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 случаи 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 уровень лейкоцитов превышающий  $20 \times 10^9/\text{л}$  у детей в возрасте старше 72 часов жизни. В качестве стандарта диагностики инфекционных заболеваний использовался утвержденный в ОРИТН им. Антонова А.Г. Института неонатологии и педиатрии ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова порядок обследования новорожденных с подозрением на инфекционную патологию.

В результате анализа 158 историй болезни были выявлены 86 случаев 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 случаев 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 подтверждённых впоследствии инфекционно-воспалительных заболеваний, единственным маркером которых на момент подозрения на инфекционную патологию был лейкоцитоз. Вторую группу составили 17 случаев лейкоцитоза, не сопровождавшегося развитием инфекционной-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 нами была сформирована таблица сопряженности из 4 групп: истинно положительных случаев, когда лейкоцитоз сопровождался развитием инфекционно-воспалительного заболевания, ложно-положительных случаев, при которых выявление лейкоцитоза не было сопряжено с течением инфекции, 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 (таблица 41).

Таблица 41. Сопряженность факторов наличия или отсутствия лейкоцитоза и наличия или отсутствия подтвержденного инфекционного заболевания

		Инфекционно-воспалительные заболевания	
		Есть	Нет
Лейкоцитоз	Есть	24	17
	Нет	23	22

Характеристики пациентов указанных групп на момент обследования представлены в таблице 42.

Таблица 42. Характеристика пациентов анализируемых групп

Характеристики	Группа 1 N=24	Группа 2 N=17	Группа 3 N=23	Группа 4 N=22	P
Гестационный возраст при рождении, нед. Me [IQR25%-75%]	28[27-32]	31[28-31]	30 [29-32]	30 [29-32]	p>0,05
Масса тела при рождении (г) ≤1500 г, n(%) в т.ч. ≤1000 г, n(%)	1250[910-1386] 21(87,5%)	1380[995-1727] 12(71,0%)	998[850-1688] 16(70%)	1045[900-1415] 20(91%)	p>0,05

	9(38%)	7(41%)	12(52%)	11(50%)	
Возраст детей на момент обследования, сутки жизни Me [IQR25%-75%]	11[9-14]	15[13-22]	16[6-24]	18,5 [15-31]	p>0,05
Постконцептуальный возраст на момент обследования, нед. Me [IQR25%-75%]	31[29-33]	33[31-33]	33[31-33]	33[32-35]	p>0,05

Как показано в таблице 40 анализируемые группы были сравнимы по представленным клиническим характеристикам.

По результатам проведенного исследования 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 в случае 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.

Учитывая преимущественно нейтрофильный характер лейкоцитоза при течении инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных детей, мы

провели расчет коэффициента корреляции уровня нейтрофилов и лейкоцитов среди пациентов с лейкоцитозом, обследованных по подозрению на инфекционную патологию в возрасте старше 3 суток жизни. При оценке степени корреляции была выявлена сильная положительная статистически значимая корреляция указанных показателей: коэффициент корреляции Пирсона 0,8539,  $p < 0.00001$  (Рисунок 11). При этом из 41-го случая повышения уровня лейкоцитов свыше  $20,0 \times 10^9/\text{мл}$  при нормальных показателях прокальцитонина и С-реактивного белка, в 36 случаях (87,8%) отмечалось и значимое повышение уровня нейтрофилов (более  $7,0 \times 10^9/\text{л}$ ).

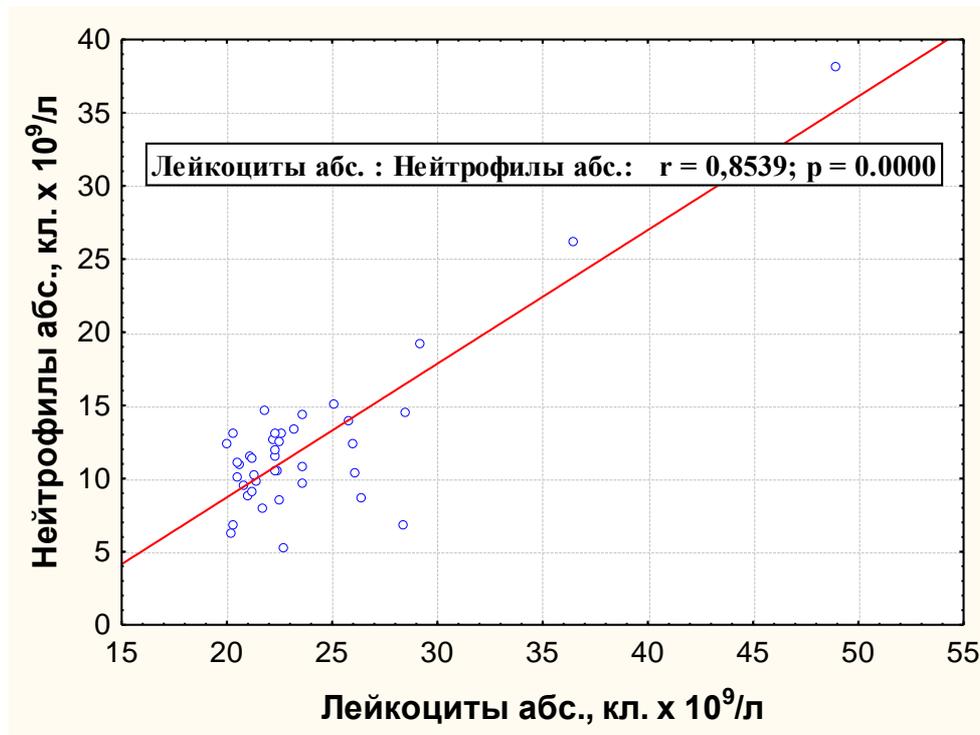


Рисунок 11. Корреляционная зависимость уровней лейкоцитов и нейтрофилов у недоношенных новорожденных с лейкоцитозом без других признаков системного воспалительного ответа, обследованных в возрасте старше 72 часов жизни.

Полученные данные о низкой диагностической ценности лейкоцитоза в качестве единственного маркера развития инфекционного процесса, позволяют сделать заключение также и о низкой диагностической ценности нейтрофилеза при

отсутствии других маркеров воспаления в случае подозрения на инфекционно-воспалительное заболевание у новорожденных детей старше 3 суток жизни.

Как было продемонстрировано ранее, из 41 недоношенного новорожденного, у которых отмечалось наличие лейкоцитоза при отсутствии других признаков системного воспалительного ответа в 17 случаях (41,4%) изменения клинического анализа крови не носили воспалительный характер и не сопровождались клиническим ухудшением в интервале 72 часов до или после их выявления. Более того, в 15 случаях из 41 (36,5%) из вышеупомянутых манифестация инфекционного процесса не случилась и в течение последующих 7 суток с момента обследования.

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

### **3.9. Влияние комплекса современных технологий в ОРИТН на летальность и исходы у недоношенных новорожденных**

В предыдущих разделах были 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. В данном разделе представлен последний, седьмой этап нашего научного труда: сравнительная динамика 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 сравнительное исследование было включено 906 недоношенных новорожденных, родившихся в ФГБУ НМИЦ АГП им Кулакова В.И и прошедших лечение в ОРИТН им. Антонова А.Г. в указанные годы. 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, врожденная патология которых сама по себе детерминировала исход и осложнения, независимо от того использовались ли обновленные или традиционные подходы к лечению. Это дети с отечной формой ГБН, а так же с врожденными пороками развития, требовавшие в связи с пороками респираторную терапию.

На рисунке 12 продемонстрирован анализ выживаемости в зависимости от гестационного возраста при рождении 906 недоношенных новорожденных, вошедших в исследование.

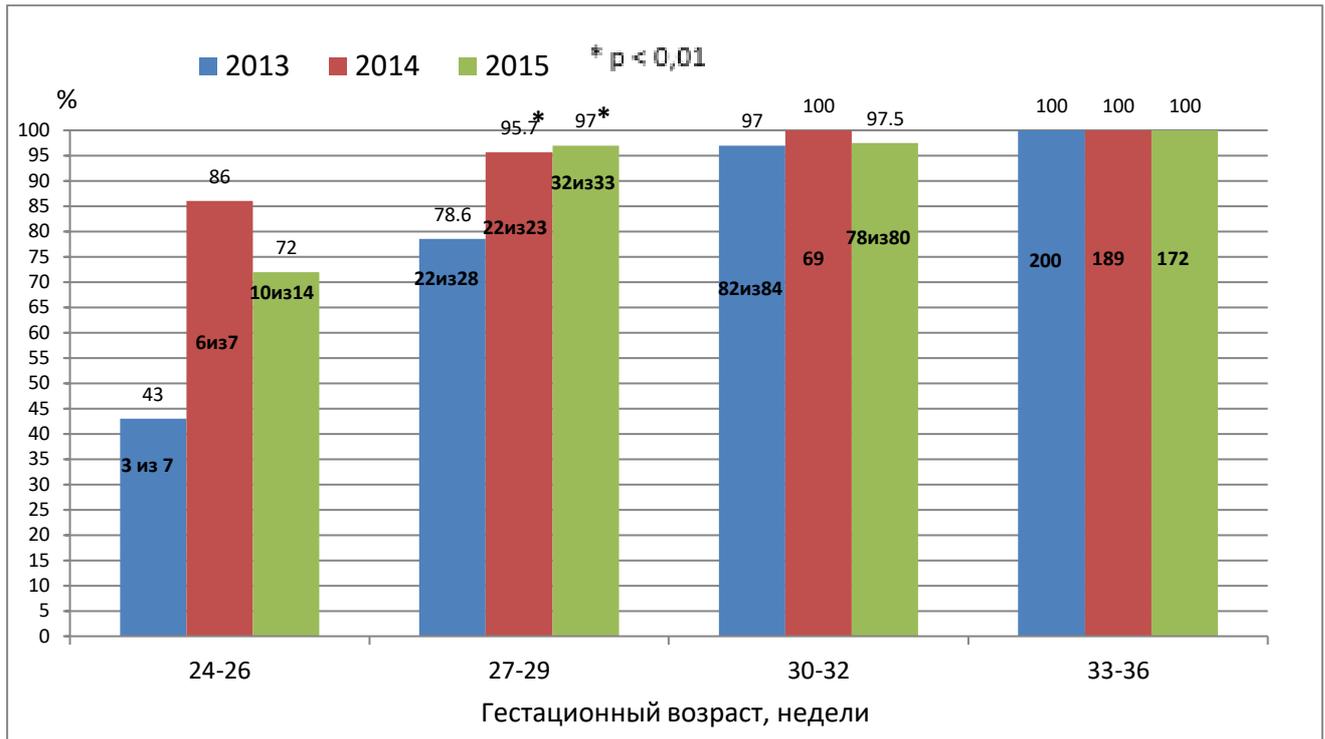


Рисунок 12. Выжившие недоношенные новорожденные в 2013, 2014 и 2015 гг в зависимости от гестационного возраста по факту выписки из стационара

Из диаграммы следует что, во-первых, выживаемость исследуемых недоношенных пациентов в целом высокая в сравнении с общероссийскими данными. Во-вторых, из диаграммы следует, что комплекс технологий, внедренных с 2014 года повлиял прежде всего на выживаемость наиболее уязвимой категории пациентов, родившихся до завершения 30 недели беременности. Увеличение выживаемости почти в два раза пациентов, родившихся на сроке гестации с 24 по 26 неделю в 2014 и 2015 гг в сравнении с 2013 годом статистически недостоверно из-за малочисленности групп, однако клинически значимо. Выживаемость пациентов, родившихся на сроке беременности с 27 по 29 неделю, статистически достоверно выросла на 17 % в 2014 году и на 18,4 % в 2015 году в сравнении с 2013 годом ( $p=0,031$ ).

Выживаемость была практически идентичной в 2014 и 2015 году (95,7% и 97% соответственно) и статистически не различалась ( $p=0,63$ ), что позволило объединить группы детей 2014 и 2015гг для расчёта отношения шансов их выживаемости в сравнении с 2013 (таблица 43)

Таблица 43. Выживаемость детей, родившихся с 27 по 29 неделю гестации в 2013году в сравнении с 2014и2015гг и отношение шансов

	<b>2013г N=28</b>	<b>2014+2015гг N=56</b>	<b>ОШ[95%ДИ]</b>	<b>p</b>
Выжило детей с гестационным возрастом 27-29 недель, n(%)	22(78,6%)	54(96,4%)	<b>7,36 [1,37;39,32]</b>	<b>0,015</b>

Статистический анализ показал, что использование комплекса технологий, внедряемых с 2014 года, увеличило в нашем исследовании вероятность выживания пациентов, родившихся на 27-29 неделе гестации, более чем в 7 раз.

Аналогичная закономерность сохранялась и при объединении детей, родившихся на сроке с 24 по 26 и с 27 по 29 неделю беременности, в одну группу. Анализ их выживаемости по годам показал достоверное ее увеличение в 2014 и 2015гг в сравнении с 2013 годом (таблица 44)

Таблица 44. Выживаемость детей, родившихся на сроке беременности с 24 по 29 неделю в 2013, 2014 и 2015гг

	<b>2013г N=35</b>	<b>2014г N=30</b>	<b>2015г N=47</b>	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>p</b>
Выжило детей с гестационным возрастом 24-29 недель, n(%)	25 (71,4%)	<b>28 (93,3%)</b>	<b>42(89,4%)</b>	<b>7,31</b>	<b>0,026</b>

При этом выживаемость детей указанной выше категории достоверно не различалась в 2014 и 2015гг ( $p=0,554$ ), что дало возможность объединить их в

одну группу для расчета отношения шансов выживаемости в сравнении с 2013г (таблица 45).

Таблица 45. Выживаемость детей, родившихся с 24 по 29 неделю гестации в 2013 году в сравнении с 2014 и 2015гг и расчет отношения шансов выживаемости.

	<b>2013г N=35</b>	<b>2014+2015гг N=77</b>	<b>ОШ[95%ДИ]</b>	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>p</b>
Выжило детей с гестационным возрастом 24-29 недель, n(%)	25 (71,4%)	70 (90,9%)	<b>4,00[1,37;11,64]</b>	7,09	<b>0,008</b>

Таким образом, комплексное применение изученных и описанных в нашем исследовании технологий выхаживания недоношенных новорожденных увеличивает вероятность выживания наиболее уязвимой категории детей в четыре раза. В иной, отличной от нашей, совокупности пациентов аналогичной возрастной категории вероятность их выживания при использовании комплекса технологий, описанных выше в разделах, будет увеличиваться в от 1,37 до 11,64 раз.

Анализ выживаемости недоношенных новорожденных в зависимости от массы тела подтвердил, что новые подходы, используемые с 2014 года, оказали наибольшее влияние на самую трудно выхаживаемую категорию пациентов с экстремально низкой массой тела (рисунок 13).

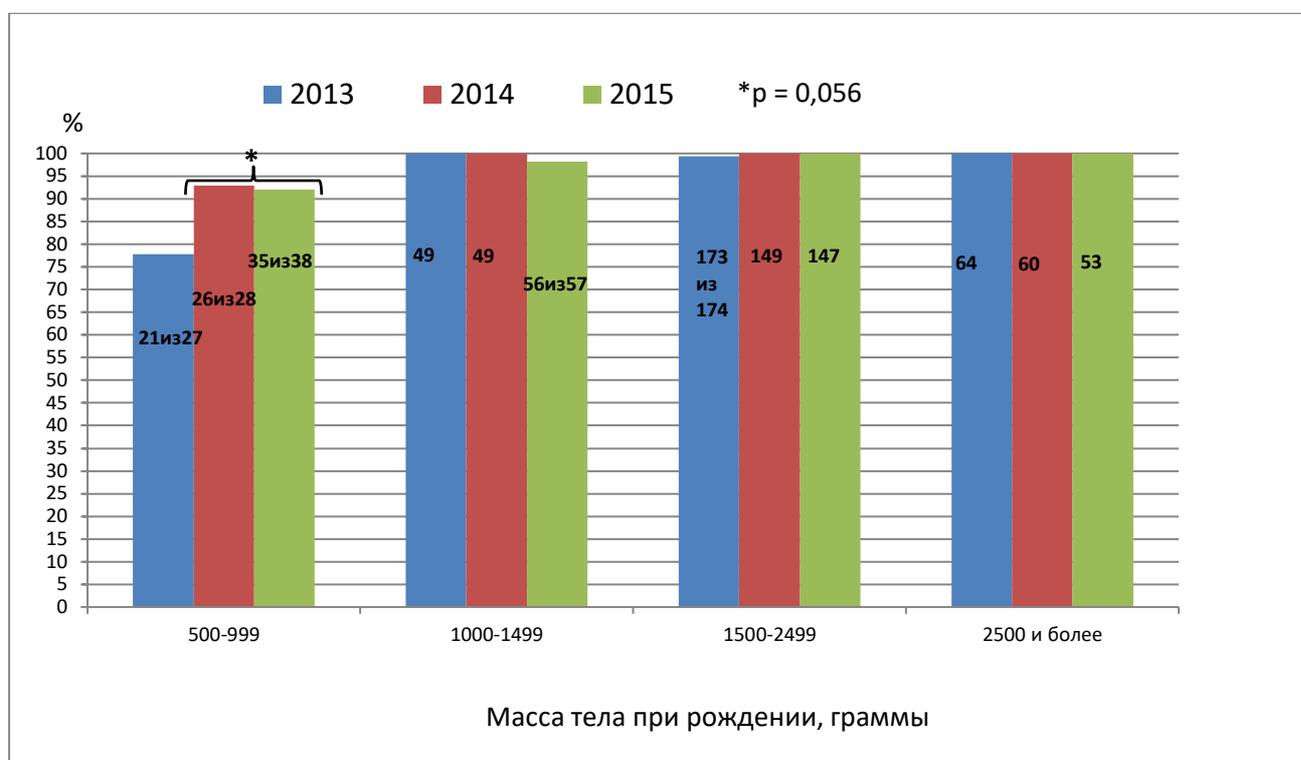


Рисунок 13. Выживаемость недоношенных новорожденных в 2013, 2014 и 2015 гг. в зависимости от массы тела при рождении

Практически идентичная выживаемость в 2014 и 2015 позволила объединить детей ЭНМТ в одну группу и сравнить с выживаемостью в 2013г (таблица 46).

Таблица 46. Выживаемость детей с массой тела 500-999 г

	2013г N=27	2014-2015гг N=66	ОШ[95%ДИ]	X <sup>2</sup>	p
Выжило детей с ЭНМТ, n(%)	21 (77,8%)	61 (92,4%)	3,48 [0,96;12,61]	7,09	0,056

Таблица демонстрирует значимую клинически и на границе достоверности значимую статистически положительную динамику выживаемости детей с ЭНМТ с 2014 года.

Увеличение выживаемости детей с экстремально низкой массой тела произошло с 2014 года, что подтверждается данными на рисунке 14, где

изображена динамика выживаемости детей с массой тела от 500 до 999г в ОРИТН Центра за десять лет в соответствии с ежегодными клиническими отчетами отделения.

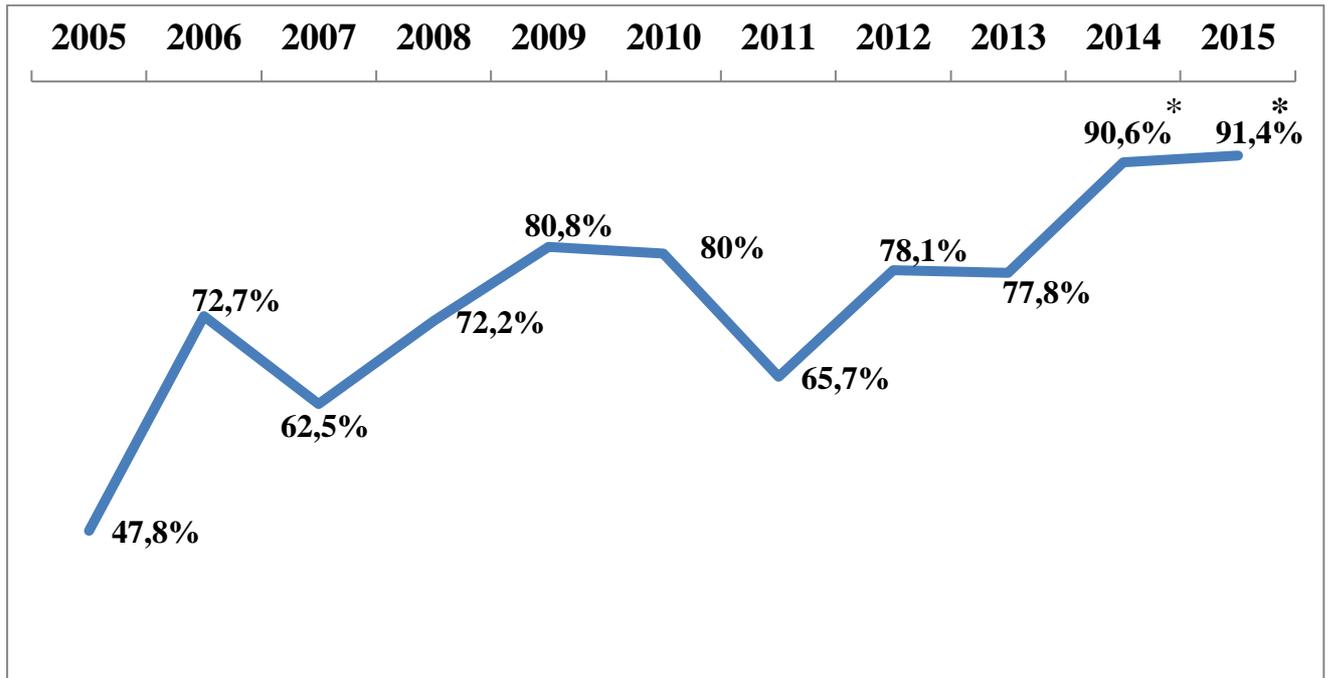


Рисунок 14. Выживаемость детей с массой тела при рождении 500-999г в ОРИТН им Антонова А.Г. Института неонатологии и педиатрии ФГБУ НМИЦАГП им Кулакова В.И. до выписки из стационара

На представленном графике видно, что плато показателей выживаемости детей с ЭНМТ находилось в течение ряда лет на уровне примерно 80%. Это достаточно высокая цифра, достижение которой осуществлялось трудоемким, многолетним последовательным внедрением новых технологий выхаживания недоношенных новорожденных в ОРИТН Центра под руководством профессора Антонова А.Г. Качественно новый уровень показателей стал возможен с 2014 года при использовании комплекса новых технологий с момента рождения пациентов.

Как было показано в главе «материалы и методы», в 2015 году в сравнении с 2014 и 2013гг в ОРИТН Центра было пролечено в два раза большее количество детей, родившихся на сроке гестации 24-26 недель. Медиана гестационного

возраста пациентов в категории масса тела при рождении от 500г до 999г составляла в 2015г 27 недель, что на 1,5 недели меньше, чем в 2014г (28,5 недели) и на 2 недели меньше, чем в 2013 году (29 недель). Во-первых, это говорит о том, что рост выживаемости в результате использования комплекса описанных технологий у глубоко недоношенных пациентов с ЭНМТ осуществлялся несмотря на утяжеление контингента, смещение в сторону экстремально низкого гестационного возраста и увеличение количества этих пациентов. Во-вторых, в этой связи нами было решено продемонстрировать динамику частоты осложнений, ранжируя пациентов вошедших в исследование не по массе тела, а по гестационному возрасту при рождении. Причем мы демонстрируем частоту БЛД, ВЖК, ПВЛ, РН, НЭК как среди только выживших пациентов, так и среди всех пациентов, вошедших в исследование, включая умерших.

В таблице 47 отражена частота тяжелой и среднетяжелой формы БЛД среди всех недоношенных новорожденных, вошедших в исследование.

Таблица 47. Частота тяжелой и среднетяжелой форм БЛД у недоношенных новорожденных различного гестационного возраста, включая умерших

<b>Гестационный возраст, кол-во детей с БЛД/общее кол-во детей, (%)</b>	<b>2013г</b>	<b>2014г</b>	<b>2015г</b>	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>p</b>
24-26	0/7	4/7 (57%)	4/14 (28%)	5,6	0,061
27-29	2/28 (7,1%)	1/23 (4,3%)	2/33 (6,1%)	0,177	0,91
30-32	2/84 (2,4%)	0/69	2/80 (2,5%)	1,71	0,424
33-36	0/200	0/189	0/172	-	-

В таблице 48 отражена частота тяжелой и среднетяжелой формы БЛД у выживших недоношенных новорожденных, вошедших в исследование.

Таблица 48. Частота тяжелой и среднетяжелой форм БЛД у выживших недоношенных новорожденных различного гестационного возраста

Гестационный возраст, кол-во детей с БЛД/выжившие,(%)	2013г	2014г	2015г	X <sup>2</sup>	p
24-26	0/3	4/6 (66,6%)	4/10 (40%)	3,685	0,158
27-29	2/22 (9,1%)	1/22 (4,5%)	2/32 (6,6%)	0,380	0,827
30-32	2/82 (2,4%)	0/69	1/78 (1,3%)	1,725	0,422
33-36	0/200	0/189	0/172	-	-

По мере увеличения выживаемости детей, родившихся на сроке беременности 24-26 недель, ожидаемо возросла частота БЛД у этой категории пациентов, хотя из-за малочисленности групп эти данные недостоверны. Однако рост выживаемости детей большего гестационного возраста не сопровождалось увеличением частоты БЛД. Напротив, отмечается некоторое снижение частоты БЛД у выживших в 2014 и 2015гг в сравнении с 2013г, однако эти данные статистически недостоверны. Начиная с гестационного возраста 27 недель бронхо-легочная дисплазия у глубоко недоношенных новорожденных, вошедших в исследование, представляла собой единичные случаи.

В таблицах 49 и 50 отражена частота ПВЛ у недоношенных новорожденных, вошедших в исследование.

Таблица 49. Частота ПВЛ у недоношенных новорожденных различного гестационного возраста, включая умерших

Гестационный возраст, кол-во детей с ПВЛ/общее кол-во детей (%)	2013г	2014г	2015г	X <sup>2</sup>	p
24-26	0/7	3/7 (43%)	0/14	10,08	<b>0,006</b>
27-29	0/28	0/23	1/33 (3%)	1,564	0,457
30-32	1/84 (1,2%)	0/69	0/80	1,78	0,410
33-36	0/200	1/189(0,5%)	1/172(0,6%)	1,119	0,572

Таблица 50. Частота ПВЛ у выживших недоношенных новорожденных различного гестационного возраста

Гестационный возраст, кол-во детей с ПВЛ/кол-во выживших	2013г	2014г	2015г	X <sup>2</sup>	p
24-26	0/3	3/6 (50%)	0/10	<b>7,719</b>	<b>0,021</b>
27-29	0/22	0/22	1/32 (3,1%)	1,393	0,498
30-32	1/82 (1,2%)	0/69	0/78	1,78	0,410
33-36	0/200	1/189(0,5%)	1/172(0,6%)	1,119	0,572

Аналогичная закономерность отмечается и при анализе частоты ПВЛ у недоношенных новорожденных. В целом отмечаются 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.

Анализ частоты ВЖК 2Б-3 степени демонстрирует несколько иную закономерность, представленную в таблице 51.

Таблица 51. Частота тяжелых форм ВЖК у недоношенных новорожденных различного гестационного возраста, включая умерших

Гестационный возраст, кол-во детей с ВЖК2Б-3/общее кол-во детей, (%)	2013г	2014г	2015г	X <sup>2</sup>	p
24-26	2/7 (28%)	3/7 (43%)	0/14	6,574	<b>0,037</b>
27-29	4/28 (14,3%)	1/23 (4,3%)	1/33 (3%)	3,266	0,195
30-32	2/84 (2,4%)	0/69	0/80	3,578	0,167
33-36	0/200	0/189	0/172	-	-
24-29	6/35 (17%)	4/30 (13,3%)	1/47 (2%)	5,677	0,059
27-32	6/112 (5,3%)	1/91 (1%)	1/113 (0,9%)	5,661	0,059
24-32	8/119 (6,7%)	4/99 (4%)	1/127 (0,8%)	5,997	<b>0,050</b>

Значимый процент частоты ВЖК тяжелых степеней у недоношенных, вошедших в исследование, уменьшался по мере внедрения комплекса технологий, и в 2015 году достиг минимума – всего один ребенок с ВЖК 2Б-3 степени среди всех недоношенных пациентов.

Для расчета отношения шансов и оценки рисков возникновения ВЖК тяжелых степеней на фоне использования комплекса описанных технологий у детей, родившихся на сроке беременности 24-32 недели, мы объединили группы пациентов, родившихся в 2014 и 2015гг (таблица 52).

Таблица 52. Частота и отношение шансов развития тяжелых форм ВЖК у недоношенных новорожденных различного гестационного возраста, включая умерших

<b>Гестационный возраст, кол-во детей с ВЖК2Б-3/общее кол-во детей, (%)</b>	2013г	2014-2015гг.	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>ОШ[95%ДИ]</b>	<b>p</b>
24-26	2/7 (28%)	3/21 (14,2%)	0,730	0,4 [0,05; 3,221]	0,393
27-29	4/28 (14,3%)	2/56 (3,6%)	3,231	0,2 [0,038; 1,29]	0,073
30-32	2/84 (2,4%)	0/149			
33-36	0/200	0/361			
24-29	6/35 (17%)	5/77 (6,5%)	3,081	0,33 [0,095; 1,18]	0,080
27-32	6/112 (5,3%)	2/204 (1%)	5,613	<b>0,17 [0,035; 0,88]</b>	<b>0,018</b>
24-32	8/119 (6,7%)	5/226 (2,2%)	4,373	<b>0,31 [0,1; 0,98]</b>	<b>0,037</b>

Таким образом вероятность 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.

При этом у выживших пациентов частота тяжелых форм ВЖК не увеличивалась и оставалось на низких значениях (таблица 53).

Таблица 53. Частота тяжелых форм ВЖК у выживших недоношенных новорожденных различного гестационного возраста новорожденных

<b>Срок гестации, кол-во детей с ВЖК2Б-3/кол-во выживших</b>	2013г	2014г	2015г	X <sup>2</sup>	p
<b>24-26</b>	0/3	2/6(33%)	0/10	9,755	0,045
<b>27-29</b>	1/22 (4,5%)	1/22 (4,5%)	1/32 (3,1%)	6,022	0,197
<b>30-32</b>	1/82 (1,2%)	0/69	0/78	2,231	0,693
<b>33-36</b>	0/200	0/189	0/172	-	-

Учитывая тот факт, что частота инвалидизирующих церебральных ишемически-геморрагических поражений головного мозга не повышалась в случае ПВЛ и снижалась в случае тяжелых форм ВЖК на фоне увеличения выживаемости глубоко недоношенных детей, можно предположить, что сочетание таких технологий как сцеживание пуповины в родильном зале, продленный вдох с продленным СРАР в качестве старта респираторной терапии, широкое использование неинвазивной ИВЛ, выжидательный подход в лечении ГЗФАП, дотация молозива с форсированным наращиванием энтерального кормления преимущественно нативным молоком, пересмотр значимости отдельных маркеров инфекции и, как следствие, снижение антибактериального пресса обладает в комплексе в том числе и нейропротективным эффектом.

Частота возникновения ретинопатии недоношенных 2-3 степени у детей, вошедших в исследование, представлена в таблицах 54 и 55.

Таблица 54. Частота ретинопатии и лазерокоагуляции сосудов сетчатки (ЛК) у недоношенных новорожденных различного гестационного возраста, включая умерших

<b>Гестационный возраст, кол-во детей с РН2-3/общее кол-во детей, (%)</b>	2013г	2014г	2015г	X <sup>2</sup>	p
<b>24-26</b>	0/7	3/7 (43%)	2/14 (14%)	11,8	0,067

		1ЛК(14%)	2ЛК (14%)		
27-29	1/28 (3,6%)	0/23 1ЛК (4,3%)	0/33	7,817	0,252
30-32	0/84	0/69	0/80	-	-
33-36	0/200	0/189	0/172	-	-

Таблица 55. Частота ретинопатий и лазерокоагуляций сосудов сетчатки у недоношенных новорожденных различного гестационного возраста у выживших новорожденных

Гестационный возраст, кол-во детей с РН2-3/ выжившие	2013г	2014г	2015г	X <sup>2</sup>	p
24-26	0/3	3/6 (50%) 1ЛК(16,7%)	2/10 (20%) 2ЛК(20%)	10,477	0,107
27-29	1/22 (4,5%)	0/22 1ЛК(4,5%)	0/32	7,468	0,280
30-32	0/82	0/69	0/78	-	-
33-36	0/200	0/189	0/172	-	-

Частота ретинопатии, как и частота бронхолегочной дисплазии увеличилась в 2014 и 2015 гг в сравнении с 2013г среди самой компрометированной категории пациентов, как и ожидалось, на фоне увеличения количества выживших новорожденных, родившихся на сроке беременности 24-26 недель. Так же в 2014 и в 2015гг возросла необходимость в проведении лазерокоагуляции сетчатки при самых тяжелых формах РН. Однако в целом ретинопатия, потребовавшая лазерокоагуляции сетчатки, отмечалась в единичных случаях.

Увеличилось и количество глубоко недоношенных пациентов с некротизирующим энтероколитом 2ой степени в 2014 и 2015гг в сравнении с 2013 годом, однако НЭК 3 степени, требующий хирургическую коррекцию отмечался всего в двух случаях в 2013 и 2014гг, соответственно, и не отмечался в 2015году (таблица 56 и 57)

Таблица 56. Частота НЭК 2-3 степени у недоношенных новорожденных различного гестационного возраста, включая умерших

Гестационный возраст, кол-во детей с НЭК 2-3/общее кол-во детей, (%)	2013г	2014г	2015г	X <sup>2</sup>	p
24-26	0/7	1/7 (14,3%) 1 перфорация	2/14 (14%)	9,55	0,145
27-29	0/28 1 перфорация	0/23	5/33 (15%)	17,4	<b>0,008</b>
30-32	0/84	3/69 (4,3%)	3/80 (3,8%)	4,563	0,335
33-36	0/200	0/189	0/172	-	-

Таблица 57. Частота НЭК 2-3 степени у выживших недоношенных новорожденных различного гестационного возраста

Гестационный возраст, кол-во детей с НЭК 2-3/выжившие, (%)	2013г	2014г	2015г	X <sup>2</sup>	p
24-26	0/3	1/6 (16,7%) 1 перфорация (16,7%)	1/10 (10%)	7,692	0,262
27-29	0/22	0/22	5/32 (15,6%)	16,6	0,002
30-32	0/82	3/69 (4,3%)	2/78 (2,6%)	4,500	0,342
33-36	0/200	0/189	0/172	-	-

Таким образом, комплекс технологий, описанных в нашей научной 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 прогрессивных методов

профилактики БЛД и ретинопатии недоношенных, что будет являться темой наших следующих научно-клинических изысканий.

#### **ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ (ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ)**

Несмотря на снижающуюся с годами младенческую смертность в России, примерно треть смертей приходится на недоношенных пациентов, что говорит об актуальности проблемы выхаживания недоношенных детей. Совершенствование организационных и лечебных аспектов медицинской помощи наиболее тяжелым, глубоко недоношенным детям способствует улучшению результатов лечения менее тяжелых пациентов как доношенных, так и недоношенных [2, 3]. Залогом успеха лечения недоношенных новорожденных является использование не одной технологии, а комплекса перинатальных технологий, доказавших свою эффективность.

Концепция нашей научной работы заключалась в иллюстрации эффективности как отдельно взятых технологий, используемых в интенсивной терапии новорожденных, так их взаимосвязи. Внедрение в неонатальную практику одной технологии и достижение успеха в этой зоне дает возможность сделать следующий шаг и внедрить следующую технологию, в свою очередь приводящую к успеху. Таким образом каждая часть, каждая технология становится звеном одной цепи, образуя целое – комплекс взаимосвязанных методов выхаживания недоношенных новорожденных, успех которого определяется слаженностью и последовательностью работы каждого технологического звена.

Работа выполнена в семь этапов, включавших в себя девять исследований. Первый этап заключался в изучении технологий интенсивной терапии, используемых у новорожденных в родильном зале, поскольку именно в родильном зале рождается новая жизнь. «Золотым часом» называют первый час жизни недоношенных пациентов, который может определять будущее детей в зависимости от использования тех или иных лечебных стратегий в родильном зале (Annibale D.J., 2010) [30]. В этой связи респираторные и нереспираторные

технологии, используемые у недоношенных новорожденных с рождения играют значительную роль в снижении заболеваемости и, зачастую, смертности.

Традиционная методика респираторной терапии в родильном зале при отсутствии самостоятельного дыхания или при выраженных дыхательных нарушениях у недоношенных пациентов с рождения, подробно описанная в методическом письме Минздрава России в 2010г, использовалась в ОРИТН ФГБУ НЦАГиП им. Кулакова В.И. до 2013г включительно. Методика заключалась в стартовой терапии ИВЛ маской с последующим переходом на СРАР в случае восстановления дыхания или интубацию и ИВЛ через эндотрахеальную трубку, если регулярное дыхание не восстанавливалось и\или персистировала брадикардия. С начала 2014г в ОРИТН им. Антонова А.Г. Института неонатологии и педиатрии ФГБУ НМИЦ АГП им Кулакова В.И. было решено использовать новый протокол респираторной стабилизации недоношенных новорождённых в родильном зале, позволяющий, как мы полагали, более эффективно, чем традиционная инициировать самостоятельное дыхание и снижать риск ИВЛ-ассоциированного повреждения легких. Комбинация однократно выполненного маневра продленного вдоха при отсутствии дыхания или при единичных, неэффективных вдохах с последующим переходом на СРАР сразу после рождения ребенка явилась основой методики. Для оценки эффективности внедренного с 2014 года протокола стабилизации глубоко недоношенных новорожденных в родильном зале, включающего однократное использование по показаниям продленного вдоха в комбинации с методом СРАР, в рамках первого этапа нами проведен сравнительный анализ историй болезни всех недоношенных новорожденных, родившихся на сроке беременности 24-32 недели включительно в ФГБУ НМИЦ АГП им. Кулакова В.И. и проходивших лечение в ОРИТН им. Антонова А.Г. в период с 2013г по 2015г включительно. Из исследования были исключены дети, родившиеся в других акушерских стационарах и транспортированные в Центр, дети с отечной формой ГБН, с врожденными пороками развития, требовавшие респираторную терапию, а так же новорожденные, не потребовавшие респираторную терапию в родильном зале.

Всего в исследование вошёл 341 новорожденный. Данное исследование явилось первым этапом нашей научной работы.

Наше исследование показало, что вероятность интубации трахеи и перевода на традиционную ИВЛ в родильном зале недоношенных новорожденных, родившихся на 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, включающего использование продленного вдоха по показаниям, также привело к уменьшению в 2 раза риска интубации и перевода с неинвазивной респираторной терапии на традиционную ИВЛ в первые 2 сут жизни у недоношенных новорожденных, изначально стабилизированных на СРАР или на неинвазивной ИВЛ: ОШ 0,52[0,28;0,99]  $p = 0,047$ . Полученные нами данные совпадают с большинством исследований, посвященных эффективности продленного вдоха у недоношенных новорожденных, но есть ряд особенностей. Те Pass с коллегами сравнил два способа стабилизации недоношенных новорожденных в родильном зале – продленный вдох с помощью маски и Т-коннектора с последующим переводом на назальный СРАР и стандартный подход - ИВЛ маской (te Pas A.V., 2007) [194]. Авторы продемонстрировали достоверное снижение потребности в инвазивной ИВЛ и частоты БЛД в группе новорожденных, у которых использовался продленный вдох с последующим СРАР в сравнении с традиционным методом стабилизации с помощью ИВЛ маской. В то же время в исследованиях, где сравнивались комбинация продленного вдоха с последующим переводом на СРАР и старт с СРАР без продленного вдоха, не было различий в исходах и осложнениях (Lista G., 2015) [128]. Однако достоверное снижение потребности в инвазивной ИВЛ в первые трое суток отмечалось в этих исследованиях, как и в нашем. Один из метаанализов, посвященный

эффективности и безопасности маневра продленного вдоха у недоношенных новорожденных, также продемонстрировал достоверное сокращение потребности в инвазивной ИВЛ в первые 72 часа жизни у недоношенных новорожденных (Schmolzer G.M., 2014) [180]. Авторы не отметили различий в смертности и частоте БЛД, однако в группе детей, которым проводился продленный вдох, была выявлена более высокая частота ГЗФАП, требующего медикаментозного лечения. Schmolzer G.M. предполагает, что быстрое формирование функциональной остаточной емкости легких, приводящее к стремительному снижению сосудистого сопротивления в легких, может провоцировать функционирование лево-правого шунта по артериальному потоку. Однако в нашем исследовании в период, когда в родильном зале начал использоваться протокол, включающий использование продленного вдоха с переходом на СРАР отмечалось достоверное снижение частоты ГЗФАП с 44,8% в 2013г до 18,2% в 2014г и 15,9% в 2015г у детей, родившихся на сроке беременности 24-32 недели гестации ( $p < 0,0001$ ). Причина таких отличий в частоте ГЗФАП в нашем исследовании и в исследовании Shmolzer может лежать в различиях техники мобилизации легких недоношенных в родильном зале. Отличительной особенностью нашего метода респираторной стабилизации в родильном зале явилось то, что мы совместили преимущество продленного вдоха и метода СРАР с давлением 6-12 см H<sub>2</sub>O у пациентов, у которых отсутствовало дыхание с рождения. Другими словами, мы модернизировали подход, который применяется профессором Angelika Berger, адаптировав его к особенностям дыхательной аппаратуры, доступной в России. Профессор А. Berger с коллегами применяет высокое, порядка 15-20 см H<sub>2</sub>O, постоянное давление в дыхательных путях, используя СРАР с переменным потоком - клапан Бенвениста у глубоко недоношенных пациентов с рождения и далее на всем протяжении их респираторной стабилизации в родильном зале, что эффективно формирует и поддерживает ФОЕ у глубоко недоношенных новорожденных. Особенностью этого устройства заключается в обеспечении крайне низкой работы дыхания и минимального сопротивления выдоху у глубоко недоношенных пациентов, несмотря на создаваемое высокое давление в

дыхательных путях. Именно поэтому в 94% случаев А. Berger отмечает спонтанное дыхание у детей с ЭНМТ в родильном зале (Klebermass K., 2013) [114]. В России же клапан Бенвениста не сертифицирован, и основным устройством для респираторной терапии недоношенных новорожденных в родильном зале является Т-коннектор с постоянным потоком в различных вариантах исполнения в зависимости от фирмы изготовителя. Работа дыхания и сопротивление выдоху при использовании Т-коннектора у глубоко недоношенных пациентов значительно выше, чем при использовании клапана Бенвениста, поэтому применять СРАР с давлением 15-20 см H<sub>2</sub>O у глубоко недоношенных на всем протяжении дыхательной терапии в родзале с помощью Т-коннектора не представляется возможным. При этом давление СРАР 6-12 см H<sub>2</sub>O, создаваемое с помощью Т-коннектора, является не менее эффективным и безопасным для поддержания ФОЕ у недоношенных пациентов, чем давление 15-20 см H<sub>2</sub>O создаваемое с помощью клапана Бенвениста, но недостаточным для начального формирования ФОЕ. С целью начального формирования ФОЕ мы использовали маневр продленного вдоха, после чего переходили на относительно высокие цифры давления методом СРАР в зависимости от респираторного статуса пациента. Это, вероятно и приводило, к тому, что механизм формирования ГЗФАП при использовании продлённого вдоха, описанный Schmolzer G.M., 2014, компенсировался другим механизмом, профилактирующим персистенцию ГЗФАП, описанным Venitz, 2012. Быстрое формирование ФОЕ за счет продленного вдоха ведет к падению сопротивления легочных сосудов и лево-правому шунтированию крови по артериальному потоку, а создание положительного давления в дыхательных путях, наоборот, повышает сосудистое сопротивление бассейна малого круга и, как следствие, уменьшает лево-правое шунтирование по потоку. Поэтому и теоретические предпосылки и результаты нашего исследования говорят о целесообразности использования продленного вдоха в комбинации с методом СРАР у недоношенных новорожденных в качестве стартовой терапии при отсутствии дыхания в родильном зале в то время, как Те

Pass рекомендовал продленный вдох как метод респираторной стабилизации недоношенных новорожденных, предшествующий проведению ИВЛ маской.

В 2019 году было опубликовано исследование Kirplani, где было продемонстрировано, что двукратное использование продленного вдоха увеличивает риск смерти глубоко недоношенных детей в первые двое суток жизни (Kirpalani H., 2019) [113]. В последние два метаанализа, посвящённых изучению эффективности продленного вдоха в сравнении с традиционным подходом к респираторной стабилизации недоношенных новорожденных в родильном зале, были включены девять проспективных рандомизированных исследований, где маневр продлённого вдоха выполнялся дважды и даже трижды (Bruschettini E., 2020) (Foglia A., 2020) [45, 83]. Выводом из этих систематических обзоров было отсутствие существенного преимущества многократных маневров продленного вдоха перед ИВЛ маской. Особенностью нашего протокола заключалось в том, что продленный вдох, применяемый после рождения у детей с отсутствием дыхания или с дыханием типа «гаспинг», мы выполняли однократно. Мы полагаем, что многократные попытки стабилизировать ФОЕ легких с помощью продленного вдоха у глубоко недоношенных новорожденных в первые минуты жизни могут не только эффективно расправлять альвеолы, но также и повреждать уже расправленные со всеми вытекающими последствиями, характерными для волноотравмы легких. В этом принципиальное и самое главное отличие нашей методики от методик, используемых большинством исследователей. Именно в этом мы видим причину в различиях между исходами в нашем исследовании и в исследованиях Kirplani и других (Kirpalan H., 2019) (Bruschettini A., 2020) (Foglia T., 2020). Подтверждением этому является то, со снижением частоты ГЗФАП в период, когда нами стал использоваться обновленный протокол респираторной стабилизации недоношенных новорожденных в родильном зале, наше исследование продемонстрировало достоверное увеличение выживаемости детей с гестационным возрастом 24-32 недели: в 2013г - 89%, в 2014г – 98%, в 2015 – 94,4%  $p=0,038$ . При этом частота пневмоторакса снизилась с 6% в 2013г до 4% в 2014г и до 1,6% в 2015г, частота

ВЖК тяжелых степеней сократилась с 6,9% в 2013г до 4% в 2014г и до 0,8% в 2015г, а заболеваемость БЛД существенно не изменилась, оставаясь у этой категории пациентов на достаточно низком уровне 3,4%-6,3%. Несмотря на то, что наши данные совпадают с результатами ретроспективных исследований (Kribs A., 2008) и (Klebermass K., 2013), которые показали снижение смертности, снижение частоты тяжелых форм ВЖК при изменении подходов к респираторной терапии у новорожденных в родильном зале, мы относимся к трактовке этих результатов с известной долей осторожности по нескольким причинам. Во-первых, на осложнения и исходы влияет весь комплекс лечебных мероприятий проводимый в ОРИТН, не только технологии, используемые непосредственно в родильном зале. Во-вторых, наше исследование имеет ограничение в том, что оно ретроспективное. В 2014 и в 2015 году начали применяться другие технологии, которые повлияли на качество выхаживания недоношенных новорожденных. Именно поэтому мы хотели бы заострить внимание лишь на том, что использование продленного вдоха в сочетании с СРАР в родильном зале, исходя из нашего исследования, достоверно сокращает необходимость в интубации как на этапе родильного зала, так и в первые двое суток жизни у недоношенных новорожденных и не приводит к возрастанию у них осложнений и неблагоприятных исходов.

Другой важной технологией, потенциально улучшающей ближайшие и отдаленные исходы у недоношенных новорождённых является новый и активно изучаемый метод сцеживания пуповины как альтернатива отсроченному ее пережатию и пересечению.. Описал методику Hosono в 2008г, однако широкое применение эта технология до сих пор не получила из-за недостаточного количества проведенных исследований, посвященных ее эффективности и безопасности (Wyskoff, 2015), а также из-за противоречивых результатов последних исследований (Ortiz-Esquinas I., 2020), (Katheria A., 2019), (Balasubramanian H., 2020). Для оценки эффективности этой технологии в рамках 4первого этапа данной научной работы нами было проведено ретроспективное сравнительное исследование, посвященное эффективности методики сцеживания

пуповины в родильном зале. 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%  $p < 0,05$ . Кроме того, в нашем исследовании достоверно установлено, шанс проведения трансфузии эритроцитарной массы был в 4 раза ниже, если применялась методика сцеживания пуповины в родильном зале: ОШ 0,25 [0,07;0,92]. Кроме того, проведение гемотрансфузии требовалось на 5 дней позднее детям из основной группы: 18 vs 13,  $p = 0,048$ . Данные, полученные в нашем исследовании, свидетельствующие о меньшей частоте анемий и, как следствие, гемотрансфузий согласуются с результатами исследований (Vackes С.Н., 2014) (Al-Wassia Н., 2015). Nosono с соавторами также отмечал достоверное повышение уровня гемоглобина у детей, которым проводилось сцеживание пуповины с 141 г/л в контрольной группе до 165 г/л в основной и в два раза более редкую у них частоту гемотрансфузий 35% vs 70%,  $p = 0,03$ , что соответствует результатам нашего исследования (S. Nosono, 2008).

В нашем исследовании 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,  $p = 0,0132$ . Более высокие цифры систолического артериального давления у детей основной группы, по всей видимости, отражают действие механизма Франка-Старлинга. Увеличенный в результате сцеживания пуповины объём крови, поступающий к сердцу, приводил к большему

растяжению камер сердца, что, в свою очередь, вызывало увеличение силы сердечных сокращений и, как следствие, более высокое систолическое давление в сравнении с детьми, которым сцеживание пуповины не проводилось. Клинически это может являться важной предпосылкой как для гемодинамической стабильности в целом, так и для эффективной перфузии тканей в частности. В исследовании Katheria также было продемонстрировано увеличение артериального давления у детей, которым проводилось сцеживание пуповины и, как следствие улучшение кровотока в почках (Katheria A., 2015) [109]. В нашем исследовании мы не увидели таких побочных явлений сцеживания пуповины, как повышение уровня билирубина, что совпадает с выводами наших японских коллег (Hosono S., 2008) [96]. Кроме того, частота ВЖК в нашем исследовании также не различалась у детей основной и контрольных групп, что с одной стороны согласуется с выводами метаанализа, проведенного Ortiz-Esquinas в 2020г, но расходится с результатами исследования, выполненного Katheria A. в 2019г, с другой [110, 160]. По нашему мнению, такие расхождения стали возможными благодаря тому, что в исследовании Katheria более высокий риск ВЖК в основной группе был отмечен у детей экстремально недоношенных (23-27 недель). В нашем же исследовании средний гестационный возраст составил  $30,2 \pm 1,9$  недель в основной группе и  $29,8 \pm 2,1$  недель в контрольной группе. Мы не включали в исследование детей менее 26 недель гестации, так как не проводили сцеживание пуповины у экстремально недоношенных пациентов на тот момент.

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 у недоношенных новорожденных. 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 пересечению и пережатию

пуповины в случае необходимости оказания ребенку экстренной реанимационной помощи в родильном зале. 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.

Перспективным направлением развития этой технологии в ближайшем будущем, по всей видимости, будет начало респираторной стабилизации недоношенных новорожденных в родильном зале в непосредственной близости от матери до пересечения и пережатия пуповины (Katheria A.C., 2017).

Широкое использование описанных выше технологий стабилизации состояния новорожденных в родильном зале, а также неинвазивной респираторной терапии в раннем неонатальном периоде привело к снижению заболеваемости у недоношенных новорожденных ГЗФАП, что позволило изменить подходы к ведению детей с этой проблемой. Для оценки влияния методов стабилизации новорожденных в родильном зале на развитие ГЗФАП у недоношенных, а так же для оценки эффективности и безопасности выжидательного подхода к ведению детей с ГЗФАП вторым этапом нашей научной работы мы сравнили осложнения и исходы, распространенность ГЗФАП, потребность в медикаментозном закрытии ГЗФАП у 637 новорожденных, родившихся в ФГБУ НМИЦ АГП им Кулакова В.И. на сроке беременности 24-34 недели, и проходивших лечение в ОРИТН им Антонова А.Г. Института неонатологии и педиатрии Центра в 2013, 2014 и 2015гг. Нами выявлено снижение более, чем в два раза частоты ГЗФАП у недоношенных 24-34 недель 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% ( $p < 0,0001$ ). Так же отмечалось достоверное сокращение использования препарата Педей 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 и 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 (Крючко Д.С. с соавт, 2016). По данным литературы в мире также отмечается тенденция к сокращению частоты ГЗФАП у недоношенных новорожденных на фоне совершенствования методов их лечения. Так Samantha Ngo в крупнейшем ретроспективном когортном исследовании, куда вошло 36 тысяч 817 новорожденных с массой тела менее 1500г, родившихся в Калифорнии в период с 2008 по 2014гг, отметила снижение частоты ГЗФАП у этой категории детей с 49,2% в 2008г до 38,5% в 2014г [152]. Также в исследовании автором было отмечено снижение с годами потребности в медикаментозном закрытии протока с 30,5% в 2008г до 15,7% в 2014г. Причем наиболее значительный переход от агрессивного к более выжидательному лечебному подходу к ГЗФАП происходило в период с 2010 по 2014гг, что автор объясняет внедрением в эти годы новых респираторных технологий в родильном зале, отсроченным пережатием и пересечением пуповины, началом широкого использования неинвазивной респираторной терапии. Все это полностью согласуется с результатами и выводами нашего исследования.

Кроме сокращения частоты ГЗФАП и снижения потребности в медикаментозном его закрытии у недоношенных новорожденных, нами была оценена выжидательная тактика назначения препарата Педея при выявлении ГЗФАП в первые сутки жизни. Анализ сроков начала лечения ГЗФАП показал достоверное увеличение возраста начала медикаментозной терапии протока. Назначение препарата Педея по показанием происходило на 2ые сутки жизни в 2013г, на 3е в 2014 и на 4е в 2015г (Me,  $p < 0,0001$ ), что в нашем исследовании не было ассоциировано с повышением частоты осложнений и неблагоприятного исхода (рисунок 15).

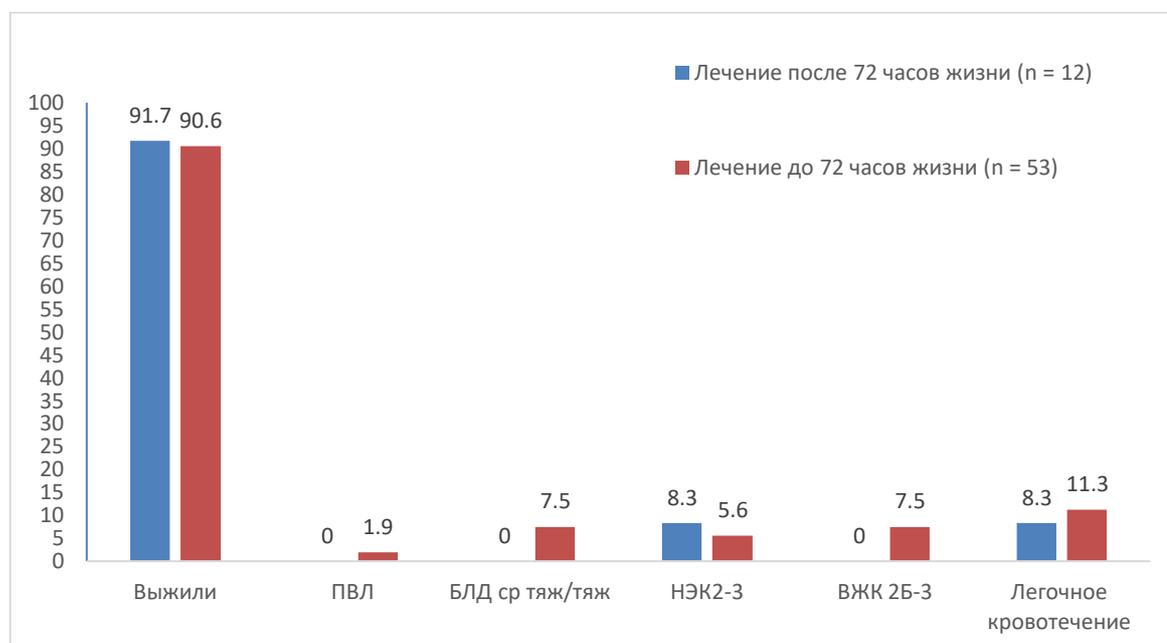


Рисунок 15. Осложнения и исход у новорожденных, которым проводилось медикаментозное закрытие ГЗФАП в 2013, 2014 и 2015гг (%),  $p > 0,05$

Стремление к выжидательной тактике при решении вопроса о медикаментозном закрытии протока нами было продиктовано желанием избежать полипрагмазии и рисков, связанных с возможным геморрагическим синдромом, вызванным назначением блокаторов ЦОГ. Как уже было отмечено ранее, нам удалось снизить частоту ГЗФАП и использование препарата Педея в целом среди недоношенных. Более позднее назначение Педея недоношенным детям,

родившимся на сроке беременности с 24 по 28 неделю с диагностированным ГЗФАП не было ассоциировано с неблагоприятным исходом и увеличением частоты осложнений. Однако мы не можем сказать имеют ли эти события прямую причинно-следственную связь из-за полиморфности факторов, которые могли повлиять на конечный результат. Это совпадает с мнением Venitz, который в своей работе апеллировал к тому, что лечение ГЗФАП это комплексный процесс, и зачастую мы преувеличиваем значение медикаментозного его закрытия [38]. Необходимо отметить, что в нашем исследовании гемодинамически значимый открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных не увеличивал частоту ПВЛ независимо от того, проводилось или не проводилось медикаментозное лечение протока пациентам. Вопрос лечить или не лечить ГЗФАП и когда лечить (раньше или позднее) является предметом острой полемики и больших сомнений. Rolland A., проведя ретроспективное когортное исследование, ставит вопрос о том, насколько оправданы риски с вмешательством по медикаментозному закрытию ГЗФАП, если у 73% детей, родившихся на сроке беременности 24-27 недель проток закрывается спонтанно и без существенных с точки зрения автора последствий (Audrey Rolland, 2014) [173]. С ним не согласен Martin R. Kluckow, который указывает на то, что ГЗФАП может являться причиной смерти у глубоко недоношенных новорожденных, и исключение умерших из исследования Rolland не позволяет выводам Rolland быть столь оптимистичными (Kluckow., 2014). Anna Selmer [183] в когортном исследовании, куда было включено 183 глубоко недоношенных новорожденных, менее 28 недель гестации, отметила прямую связь между наличием ГЗФАП диаметром > 1,5 мм на третий день жизни с высоким риском смерти или ВЖК. Вероятно, что индивидуализированный подход к ведению детей с ГЗФАП, динамический контроль с помощью Эхо КГ размеров и гемодинамической значимости протока, выявление группы детей, кто нуждается в более раннем закрытии протока, является эффективной технологией, позволяющей свести к минимуму нежелательные последствия ГЗФАП, что отражено в результатах нашего исследования.

Эффективно проведенная стабилизация недоношенных новорожденных в родильном зале являлась лишь начальным этапом успешного их выхаживания. Дальнейшая респираторная терапия в условиях ОРИТН не менее важный фактор, влияющий на успех лечения недоношенных новорожденных. Как было продемонстрировано ранее, значительная доля недоношенных пациентов не требовала интубации и традиционной ИВЛ с рождения при использовании описанных выше методов респираторной стабилизации в родильном зале. Таким образом, дальнейшая неинвазивная респираторная терапия в ОРИТН была основным методом дыхательной поддержки у этой категории детей.

В комплексе лечебных технологий, используемых у недоношенных новорожденных в отделениях реанимации и интенсивной терапии, важное место занимает неинвазивная респираторная поддержка, к которой относятся как различные методы СРАР, так и разные варианты проведения неинвазивной ИВЛ (Александрович Ю.С., 2017) [1]. Двухуровневый СРАР (SiPAP, Biphasic, DuoPAP) является разновидностью неинвазивной ИВЛ с относительно невысоким давлением в конце вдоха ( $P_{ip}$  10-15 смН<sub>2</sub>O), при котором используется небольшая дельта между максимальным давлением в конце вдоха и давлением в конце выдоха. Имеет ли двухуровневый СРАР (SiPAP) преимущество перед традиционным СРАР, несмотря на широкое распространение этого метода, на сегодняшний день является предметом дискуссий (Sweet D.G., 2019) [192]. Более того, имеются очень крупные исследования, в принципе ставящие под сомнение преимущество неинвазивной ИВЛ перед СРАР (Haresh Kirpalani, 2013) [112]. Для того, чтобы попытаться разрешить эти сомнения и определить наиболее эффективный способ неинвазивной респираторной поддержки в рамках третьего этапа нашей научной работы, посвященного изучению технологий респираторной терапии новорожденных в условиях ОРИТН, мы провели проспективное рандомизированное сравнительное исследование эффективности трех вариантов неинвазивной респираторной терапии в качестве стартовой у 315 недоношенных, родившихся до 35 недели беременности включительно в в ФГБУ НМИЦ АГП им Кулакова В.И. и проходивших лечение в ОРИТН им Антонова Института

неонатологии и педиатрии Центра. В результате проведенного нами проспективного рандомизированного сравнительного исследования было достоверно установлено, что дети, стартовая неинвазивная терапия которым начиналась методом неинвазивной ИВЛ в режиме двухуровневого СРАР «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 СРАР и методом неинвазивной ИВЛ «BiPhasic» с более коротким временем вдоха: критерии неэффективности респираторной терапии встречались в 33% vs 65% vs 62% случаев 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 58).

Таблица 58. Относительные риски наступления критериев неэффективности стартовой неинвазивной респираторной терапии

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

\* -  $p < 0,0001$

При этом мы достоверно установили, что метод СРАР с переменным потоком не отличается по эффективности от неинвазивной ИВЛ 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 СРАР лишь в том случае, если время вдоха устанавливается 1 секундой, 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.

Результаты нашего исследования не согласуются с выводами (Kirpalani В.М., 2013) о том, что неинвазивная ИВЛ не имеет преимуществ перед методом CPAP. Однако данные, полученные в ходе нашего исследования объясняют причину, по которой Kirpalani, проведя крупное исследование, в которое было включено 1009 новорожденных менее 1000г не выявил преимуществ неинвазивной ИВЛ перед CPAP. В исследовании Kirpalani у 53% детей основной группы неинвазивная ИВЛ проводилась аппаратом Infant Flow в режиме двухуровневого CPAP (Biphasic). При этом параметры неинвазивной ИВЛ в исследовании Kirpalani были неоптимальными. Начальное время вдоха указано исследователем 0,3-0,5 секунды, а максимальное 0,5-1,0 секунда. Это очевидно приводило к тому, что в половине случаев эффективность неинвазивной ИВЛ априори не превышала эффективности CPAP из-за недостаточного времени вдоха. Этот вывод очевиден, исходя из результатов нашего исследования. Таким образом получалось, что Kirpalani сравнивал две группы детей на неинвазивной ИВЛ и на CPAP, где в группе пациентов на неинвазивной ИВЛ у 53% детей неинвазивная ИВЛ заведомо была не более эффективна, чем CPAP, что, конечно повлияло на окончательные результаты исследования.

Dawid Sweet с соавторами в Европейском протоколе по ведению детей с РДС ставит под сомнение эффективность двухуровневого CPAP (Biphasic), опираясь на исследование Andrea Lampland [192]. В своем исследовании Lampland сравнивал эффективность элиминации CO<sub>2</sub> у двадцати недоношенных новорожденных, которые были разделены на две группы в зависимости от метода неинвазивной респираторной поддержки - CPAP или SiPAP. Автор не выявил различий в показателях вентиляции и из чего сделал вывод об одинаковой эффективности CPAP и SiPAP. Однако в работе Lampland одним из условий проведения

исследования было создание одинакового среднего давления в дыхательных путях при применении CPAP и Biphasic, что по нашему мнению и послужило причиной отсутствия различий в интенсивности выведения CO<sub>2</sub>. В нашем исследовании в группе детей, которым проводилась стартовая респираторная терапия методом неинвазивной ИВЛ расчётное среднее давление в дыхательных путях было заведомо выше, чем в группе детей на CPAP, что по нашему мнению логично, оправдано и закономерно. Неинвазивная вентиляция подразумевает генерирование аппаратом давления вдоха, суммирующегося с остаточным давлением на выдохе (PEEP или тоже самое, что CPAP). Именно поэтому в группе детей, где среднее давление в дыхательных путях при проведении неинвазивной ИВЛ было эффективным и «успевало» достичь альвеол за счет достаточной времени вдоха, мы и зафиксировали снижение в два раза частоты наступления критериев неэффективности неинвазивной поддержки, которые на практике эквивалентны необходимости ужесточения респираторной терапии в виде перехода на традиционную ИВЛ и/или введения сурфактанта.

В то же время результаты нашего исследования согласуются с выводами Ricotti о том, что двухуровневый CPAP является эффективным методом неинвазивной вентиляции у недоношенных новорожденных, не менее эффективным, чем синхронизированная назальная неинвазивная ИВЛ (Ricotti A., 2013) [172]. Результаты нашего исследования также согласуются с результатами кохрейновских обзоров последних лет о том, что неинвазивная ИВЛ имеет преимущество перед методом CPAP (Lemyre, 2017) (Lemyre, 2016) [125, 126]. В исследовании Salvo и Lista было также, как и в нашей работе продемонстрировано существенное преимущество метода двухуровневого CPAP перед традиционным CPAP при лечении недоношенных новорожденных с РДС [111, 177]. В исследовании Мостового А.В. метод Biphasic сравнивался с CPAP в качестве респираторной поддержки после экстубации. И хотя дизайн наших исследований отличался, мы пришли к единому мнению, что метод Biphasic является более эффективным, чем метод CPAP при лечении дыхательных нарушений у недоношенных новорожденных. Таким образом по нашему мнению

эффективность неинвазивной ИВЛ зависит не столько от того, какая разновидность метода используется, сколько от того, правильно ли выставлены параметры неинвазивной ИВЛ.

Корректная неинвазивная респираторная терапия, как было продемонстрировано выше, в большинстве случаев профилактирует прогрессирование дыхательных нарушений у недоношенных новорожденных. В то же время у некоторых недоношенных пациентов неинвазивная респираторная поддержка, начатая с первых суток жизни, может быть недостаточно эффективной, и таким новорожденным может потребоваться введение экзогенного сурфактанта по показаниям. Хорошо известно, что использование заместительной сурфактантной терапии у глубоко недоношенных новорожденных достоверно улучшает исходы и выживаемость. Однако целесообразность назначения сурфактантной терапии поздним недоношенным новорожденным (гестационный возраст 34-36 недель) однозначно не определена. С одной стороны у этой категории новорождённых при правильном лечении крайне редко встречаются тяжелые осложнения и неблагоприятные исходы. С другой стороны остается актуальным вопрос, влияет ли использование сурфактантной терапии при нарастании дыхательных нарушений у этой категории детей на длительность респираторной терапии, частоту использования традиционной ИВЛ, длительность пребывания в ОРИТН. Чтобы ответить на эти вопросы в рамках третьего этапа нашей научной работы мы провели ретроспективное сравнительное исследование, в котором проанализировали 71 историю развития поздних недоношенных новорожденных, родившихся в период с января 2013г по декабрь 2015г на сроке беременности 34 и 35 недель в ФГБУ НМИЦАГП им Кулакова В.И и наблюдавшиеся в ОРИТН им Антонова А.Г. Института неонатологии и педиатрии Центра. В нашем исследовании использование сурфактанта у поздних недоношенных не влияло на их выживаемость, все поздние недоношенные 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]  $p=0,0286$ . Однако это не влияло ни на длительность проведения 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 геморрагических поражений ЦНС, ДВС-синдрома, нозокомиальной пневмонии, НЭК. У детей, не получивших сурфактантную терапию при нарастании дыхательных нарушений, чаще требовалось назначение кардиотонической терапии (допамин): 13% vs 31% ОШ 0,32 [0,091; 1,137]  $p>0,5$ . Хотя эти данные статистически недостоверны, однако можно предположить, что пациенты, респираторная терапия которым проводилась без экзогенного сурфактанта, были гемодинамически менее стабильными, чем новорожденные, у которых использовалась сурфактантная терапия при нарастании дыхательных нарушений. Однако, как уже было отмечено выше на исходы и длительность пребывания в ОРИТН это не повлияло. Результаты нашей работы перекликаются с заключением Carlo Dani [62]. Итальянский исследователь с соавторами проанализировал 562 истории развития поздних недоношенных, среди которых 45% детей получили сурфактантную терапию при нарастании дыхательных нарушений, а 55% нет. Dani отмечал более быстрое улучшение респираторного статуса в виде снижения  $FiO_2$  и индекса оксигенации у новорожденных, получивших экзогенный сурфактант, однако выявил отсутствие различий в потребности инвазивной ИВЛ, продолжительности неинвазивной ИВЛ и длительности пребывания в ОРИТН. Отличия в лечебных подходах и дизайне в нашем исследовании и в работе Dani обуславливают и разные исходы у поздних недоношенных новорожденных. В исследовании Dani сурфактантная терапия проводилась лишь детям с тяжелым течением РДС, поэтому частота пневмоторакса, легочной гипертензии, нозокомиальной

инфекции была выше в группе пациентов, получивших экзогенный сурфактант. В нашем же исследовании дизайн подразумевал одинаковую исходную тяжесть состояния пациентов в группах, поэтому сопоставлять частоту осложнений в нашем исследовании и Dani не представляется возможным. Мы не нашли в литературе последних лет проспективных рандомизированных исследований, посвященных эффективности сурфактантной терапии у поздних недоношенных. По-видимому это связано с небольшим процентом поздних недоношенных, у которых имеются показания для введения сурфактанта. Наше исследование показало, что за три года с 2013 по 2015гг лишь 20% детей, родившихся на сроке гестации 34-35 недель могли бы стать кандидатами для сурфактантной терапии. Ретроспективные и проспективные когортные исследования демонстрируют улучшение вентиляционно-перфузионных отношений и быстрый темп снижения параметров проводимой респираторной терапии у поздних недоношенных в результате сурфактантной терапии у детей с ранний неонатальным сепсисом, врожденной пневмонией, РДС и другими заболеваниями легких, что в одних условиях влияло на исходы, а в других нет (Sujata Deshpande, 2017) (Wang H., 2017) [66, 204].

В нашем исследовании сурфактантная терапия, как уже было отмечено, не влияла на частоту использования традиционной ИВЛ, на продолжительность лечения новорожденных и не ухудшало их исходы. Однако у новорожденных, лечение которых проходило без сурфактантной терапии, достоверно чаще использовались «жесткие» параметры традиционной ИВЛ ( $MAP \geq 12$  см H<sub>2</sub>O и  $FiO_2 > 0,5$ ), что являлось критериями для перевода детей на высокочастотную осцилляторную ИВЛ. Таким образом, сурфактантная терапия не влияет на результаты лечения поздних недоношенных новорожденных, на длительность респираторной терапии и длительность пребывания этой категории пациентов в ОРИТН при условии использования у них высокочастотной ИВЛ по показаниям.

Тяжесть течения врожденной пневмонии и ее основных клических проявлений в виде дыхательных нарушений, требующих проведения соответствующей респираторной терапии, обусловлена множеством факторов. Современная теория

этиопатогенеза дыхательных нарушений при врожденной пневмонии включает в себя положения о многофакторности и полигенности этой патологии, а также сложные взаимодействия как генетически обусловленных, так и экзогенных факторов в процессе развития заболевания. Гипотезой явилось наличие полиморфизма генов, ассоциированных с крайне тяжелым течением врожденной пневмонии, выражающейся в необходимости использовать «жесткие» параметры традиционной ИВЛ ( $MAP > 12 \text{ cm H}_2\text{O}$  и  $FiO_2 > 0,5$ ), что в свою очередь является показанием для использования высокочастотной ИВЛ. Для проверки этой гипотезы следующим, четвертым 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 (CPAP и неинвазивная ИВЛ), традиционной ИВЛ и высокочастотной ИВЛ (ВЧОВ), родились и лечились в ФГБУ НМИЦ АГП им Кулакова В.И. ОРИТН им Антонова А.Г. Института неонатологии и педиатрии.

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, что 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 [48]. Так же 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 et al было показано, что низкое напряжение сдвига кислорода индуцирует образование реактивных форм кислорода через активацию каскада AGTR1/eNOS/NO (Chao Y., 2018) [48]. Известно, что реактивные формы кислорода образуются в клетке постоянно, однако реализация оксидативного стресса и, как следствие, повреждения 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 C с тяжелым течением врожденной пневмонии, при котором дети нуждаются в проведении ВЧОВ. ( $p=0,022$ ), однако при анализе типа наследования получены погранично значимые результаты, что затрудняет однозначное 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) [212]. При исследовании генетического полиморфизма гена TLR9 и его ассоциации с хориоамнионитом 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) [107]. 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. Это мишень для лекарств, которые лечат шизофрению и болезнь Паркинсона. Мутации в этом гене связаны с различными поведенческими фенотипами, включая дисфункцию вегетативной нервной системы, расстройство дефицита внимания/гиперактивности и аутизм. Возможна функциональная связь между рецептором-подтипом D4 и тяжестью течения врожденной пневмонии, что может являться предметом будущих исследований.

Ограничениями проведенного исследования являются его ретроспективный, наблюдательный характер и отсутствие контрольной группы сравнения, что может затруднить экстраполяцию полученных результатов. Также мы исследовали ограниченную популяцию детей (исследовались дети средневропейской полосы России и юга Кавказа) и ограниченную панель генов.

Для подтверждения предиктивности выявленного полиморфизма необходимо проведение модельных экспериментов с выявлением таргетных белков и путей взаимодействия продуктов измененного гена. Принимая во внимание, что при обработке данных были получены статистически значимые ассоциации с тяжестью течения врожденной пневмонии, данная тема требует дальнейшего изучения и разработки для определения клинической значимости.

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 проведения 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 пятым этапом нашей научной работы было проведено ретроспективное сравнительное когортное исследование с целью оценки эффективности и безопасности форсированного наращивания объема энтерального кормления в сравнении с медленным у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. В ноябре 2014 года в ОРИТН ФГБУ НЦАГиП им. Кулакова В.И. была внедрена новая схема энтерального питания недоношенных новорожденных с первых суток жизни, которая регламентировала отказ от рутинного длительного применения трофического питания у всех глубоко недоношенных новорожденных в течение первой недели

жизни. При отсутствии противопоказаний наращивание темпов энтеральной нагрузки предписывалось осуществлять со второго дня жизни ступенчато каждые 12 час на 15-20 мл/кг в сутки у детей, родившихся на сроке беременности 32 недели и менее, и на 30 мл/кг в сутки у новорожденных, родившихся на сроке гестации 33 недели и более. Предпосылкой для внедрения новой схемы явилось значительное увеличение доли глубоко недоношенных пациентов, не нуждающихся в традиционной ИВЛ, респираторно и гемодинамически стабильных, с низкой частотой ГЗФАП, требующего лечения.

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 16).

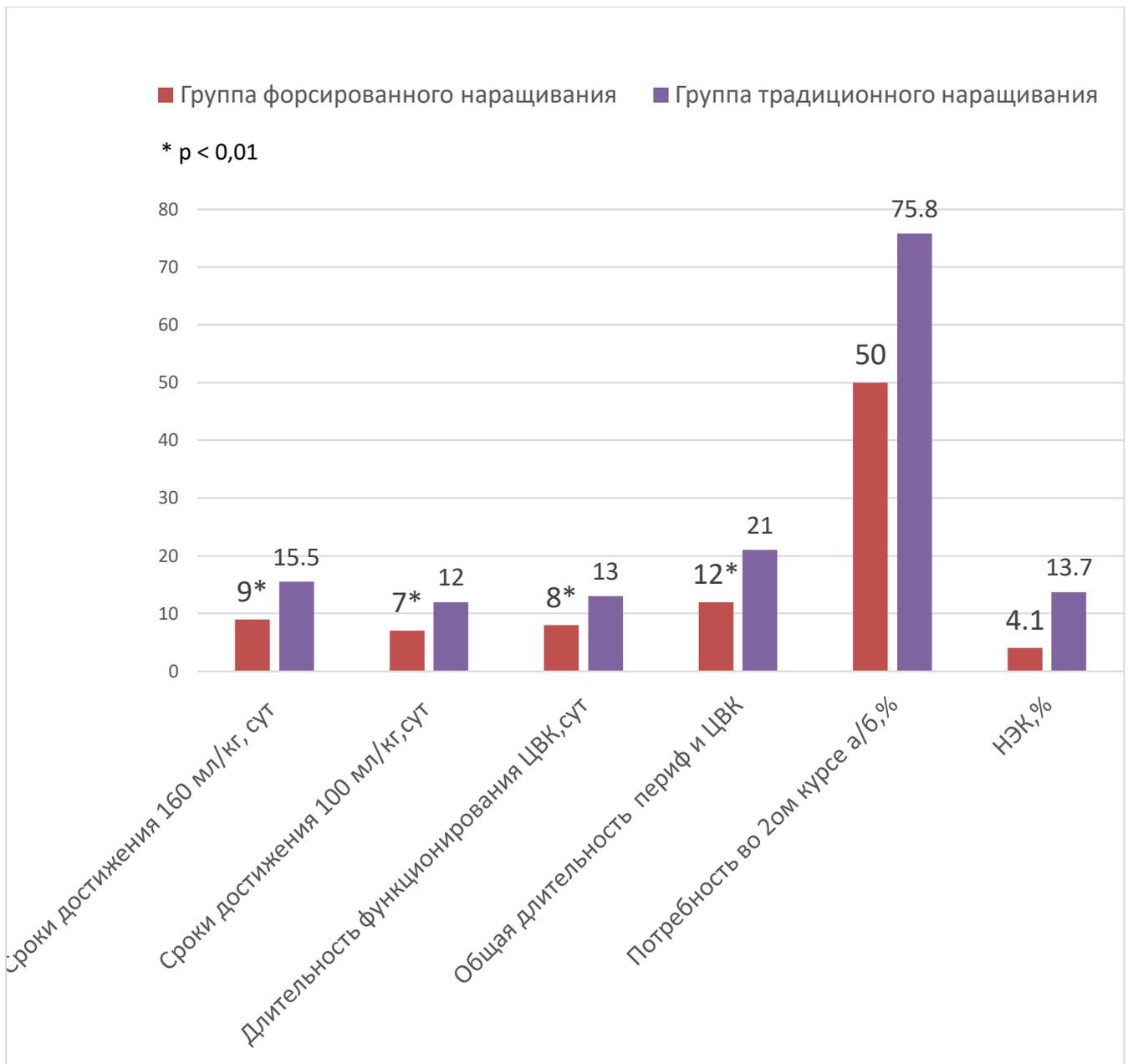


Рисунок 16. Основные характеристики энтерального питания, длительность проведения инфузионной терапии, потребность в антибактериальных препаратах резерва, заболеваемость НЭК

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 ст), хотя эти данные были статистически недостоверны, но клинически значимы.

Pérez L.A. с соавторами продемонстрировал, что раннее начало энтерального кормления в сравнении с поздним началом не вызвало увеличения заболеваемости НЭК и повышения смертности в выбранных группах [163]. Проведенный в 2014 г J. Morgan метаанализ также не выявил разницы смертности и случаев НЭК в группах с медленным наращиванием объема (<15-20 мл\кг\сут) и быстрым (30-35 мл\кг\сут) и показал, что детям в группе с медленным темпом понадобилось больше времени для достижения полного энтерального питания (в среднем на 2-5 дней), что соотносится с полученными нами результатами [147]. В мета-анализе 9 РКИ, проведенном в 2014 г. той же группой авторов J. Morgan с соавторами, проанализировано отсроченное начало энтерального питания до 4-7 дней по сравнению с ранним, в котором также не выявлено достоверной разницы в частоте возникновения НЭК и в уровне смертности. Преимущества и безопасность быстрого наращивания объема энтерального кормления с рождения все еще подвергается сомнению (Sreekanth Viswanathan, 2014) [203]. Данное исследование было посвящено сравнению стандартизированной схемы медленного наращивания объема энтерального кормления (старт с 0,5-1,0 мл\кормление с расширением + 0,5 мл к разовому объему) и схемы более быстрого наращивания (старт с 10мл\кг\сут с расширением на 15-20 мл\кг\сут) у детей с МПР менее 750г и менее 1000г соответственно. Анализ показал сокращение количества дней для достижения ПЭП в группе более быстрого наращивания объема кормления. Хотя заболеваемость НЭК достоверно не различалась, применение схемы медленного наращивания, несмотря на увеличение сроков использования ЦВК и курсов антибактериальной терапии, привело к снижению общей смертности, а также смертности по причине НЭК, особенно в подгруппе детей с МПР менее 750г. Авторы пришли к заключению, что польза от возможности снижения указанных показателей именно в группе детей с МПР менее 750г, преобладает над возможными нежелательными последствиями медленного темпа наращивания объемов кормления, в виде катетер-ассоциированных инфекций и

дополнительных курсов антибиотикотерапии. Результаты указанного исследования следует интерпретировать с осторожностью, так как оно имеет существенные ограничения, способные повлиять на достоверность полученных результатов. Так, в группе исторического контроля большое количество детей было исключено из исследования в связи с летальным исходом еще до того, как были предприняты попытки начала энтерального кормления. В связи с этим можно предположить, что группы были неоднородными, что подтверждается разницей в частоте реализации таких патологических состояний, как артериальная гипотензия, требующая инотропов, хирургический ОАП и проч., которые в основной группе встречались реже. Большой временной интервал между набором основной и контрольной групп обуславливает возможную разницу эффективности оказания базовой помощи. Кроме того, в обеих группах отмечалась длительная «голодная пауза» перед началом энтерального вскармливания (11-14 дней), что само по себе может способствовать развитию инфекционных осложнений длительного парентерального питания, и ухудшать исходы.

Ariel A. Salas использовали одну схему энтерального кормления, которая подразумевала начало энтерального кормления с первых суток жизни в трофическом объеме до 3-5 суток жизни, с последующим увеличением на 20мл\кг\сут до общего объема в 100-120 мл\кг\сут. Авторы проводили сравнение скорости достижения полного энтерального питания у глубоко недоношенных новорожденных в зависимости от особенностей тактики вскармливания (введение остаточного желудочного содержимого после проверки при отсутствии патологических примесей vs кормление только вновь приготовленной смесью\грудным молоком, остаточное желудочное содержимое этой группы при проверке утилизировалось). Анализ показал отсутствие достоверной разницы между исследуемыми группами. Сутки достижения ПЭП в обеих группах составили 10 и 11 соответственно (медиана), что соотносится с результатами 1 группы нашего исследования (Ariel A. Salas, 2015) [176].

Отсутствие НЭК 3 степени (хирургическая стадия) в основной группе нашего исследования, а также отсутствие достоверной разницы частоты встречаемости НЭК в группах говорит о безопасности новой схемы. Уменьшение потребности в использовании 2 курса антибиотикотерапии, снижение длительности проведения инфузионной терапии и парентерального питания говорит о преимуществе схемы быстрого наращивания объема энтерального питания, что представляется экономически перспективным и позволяет надеяться на лучший прогноз. К ограничениям проведенного нами исследования необходимо отнести малый объем выборки, отсутствие рандомизации (когортное исследование), ретроспективный характер набора в контрольную группу. Следует также отметить, что несмотря на отсутствие достоверной статистической разницы между группами по характеру вскармливания (доля детей, находящихся на вскармливании грудным молоком по сравнению с долей детей, находящихся на искусственном вскармливании не имела значимых различий в основной и контрольной группах), прослеживается отчетливая тенденция к увеличению количества детей, находящихся на вскармливании грудным молоком в основной группе, что показывает этапность становления технологий поддержки грудного вскармливания, внедренных в ОРИТН Центра в апреле 2014г. Это может вносить свой вклад в достижение положительных результатов выхаживания детей с ОНМТ и ЭНМТ.

Процесс выхаживания недоношенных новорожденных – поступательный. После стабилизации респираторного, гемодинамического, нутритивного статусов следующим этапом нередко возникает проблема инфекции, особенно у недоношенных новорожденных, длительно находящихся в ОРИТН. Гипердиагностики инфекционных заболеваний у недоношенных новорожденных в ОРИТН является нередкой проблемой, которая приводит к полипрагмазии. Повышенный уровень лейкоцитов в крови у пациентов ОРИТН нередко вызывает беспокойство практикующих врачей, что может приводить к избыточному назначению антибиотиков. Избыточное назначение антибиотиков влияет не только на микробиологический профиль ребенка в частности, но и на

экологический рельеф отделений реанимации новорожденных в целом. Избыточный антибактериальный пресс способствует селекции устойчивых штаммов, что в свою очередь требует еще более широкого использования антибиотиков резерва, что и формирует порочный круг, разорвать который не так просто. Если лейкоцитоз ассоциирован с другими лабораторными и/или клиническими признаками инфекционного процесса, эмпирическое назначение или коррекция антибактериальной терапии бывает оправдано. В то же время остается недостаточно изученным вопрос является ли лейкоцитоз, выявленный в качестве единственного маркера воспаления, диагностически значимым у недоношенных новорожденных, и является ли он поводом для назначения или коррекции антибактериальной терапии.

Чтобы ответить на этот вопрос шестым этапом нашей научной работы проведено ретроспективное когортное исследование, в котором мы провели анализ 158 историй болезни недоношенных детей в возрасте старше 72 часов жизни, находившихся на лечении в ОРИТН с декабря 2012г. по октябрь 2014г

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 в случае 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. Мы также провели корреляционный анализ уровня лейкоцитов с уровнем нейтрофилов в исследуемой когорте пациентов и выявили сильную положительную достоверную корреляционную связь :  $r = 0,853$ ;  $p = 0,00001$ . Таким образом, 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.

Большинство литературных источников указывают на невысокую предиктивную ценность лейкоцитоза в диагностике врожденных инфекционных заболеваний, что согласуется с результатами нашего исследования (Голубцова Ю.М., 2014) (Зубков В.В., 2012) [8, 9, 10]. Изолированное присутствие такого лабораторного маркера как повышенный уровень лейкоцитов не рассматривается в качестве достоверного маркера манифестации как врожденных инфекционно-воспалительных заболеваний, возникающих в первые 72 часа жизни, так и инфекционной патологии, выявляемой у детей в возрасте старше 3 суток жизни (Lutsar I., 2014) [134]. В исследовании В.В. Зубкова и коллег (2013), установлено, что чувствительность изменений в клиническом анализе крови в виде гиперлейкоцитоза (более  $21 \times 10^9/\text{л}$ ) со сдвигом формулы до палочкоядерных форм при диагностике врожденных и неонатальных пневмоний у новорожденных детей составила лишь 48%, специфичность 89%. В.Е. Gonzalez не было обнаружено статистически значимых различий в гематологическом профиле у новорожденных детей старше 3-х суток жизни с микробиологически подтвержденным инфекционным процессом (гестационный возраст 28.2 [0.94] недель; масса тела при рождении 1.15 [0.11] кг) по сравнению с недоношенными новорожденными без явлений сепсиса (гестационный возраст 27.7 [0.9] недель; масса тела при рождении 1.06 [0.13] кг) (Gonzalez В.Е., 2003) [87]. Таким образом, выявленный лейкоцитоз и/или нейтрофилез у недоношенных новорожденных в

возрасте старше 72 часов жизни не может служить доказательством течения у ребенка инфекционного процесса и основанием для назначения или усиления антибактериальной терапии, а может являться лишь показанием для расширенного обследования с целью исключения или подтверждения инфекционного заболевания.

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, седьмым этапом нашего научного труда явилось ретроспективное когортное сравнительное исследование по оценке 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, родившихся в ФГБУ НМИЦ АГП им Кулакова В.И и прошедших лечение в ОРИТН им. Антонова А.Г. Института неонатологии и педиатрии в указанные годы.

Комплекс технологий, описанных в нашей работе, повлиял прежде всего на выживаемость наиболее уязвимой категории пациентов, родившихся до завершения 30 недели беременности (рисунок 17).

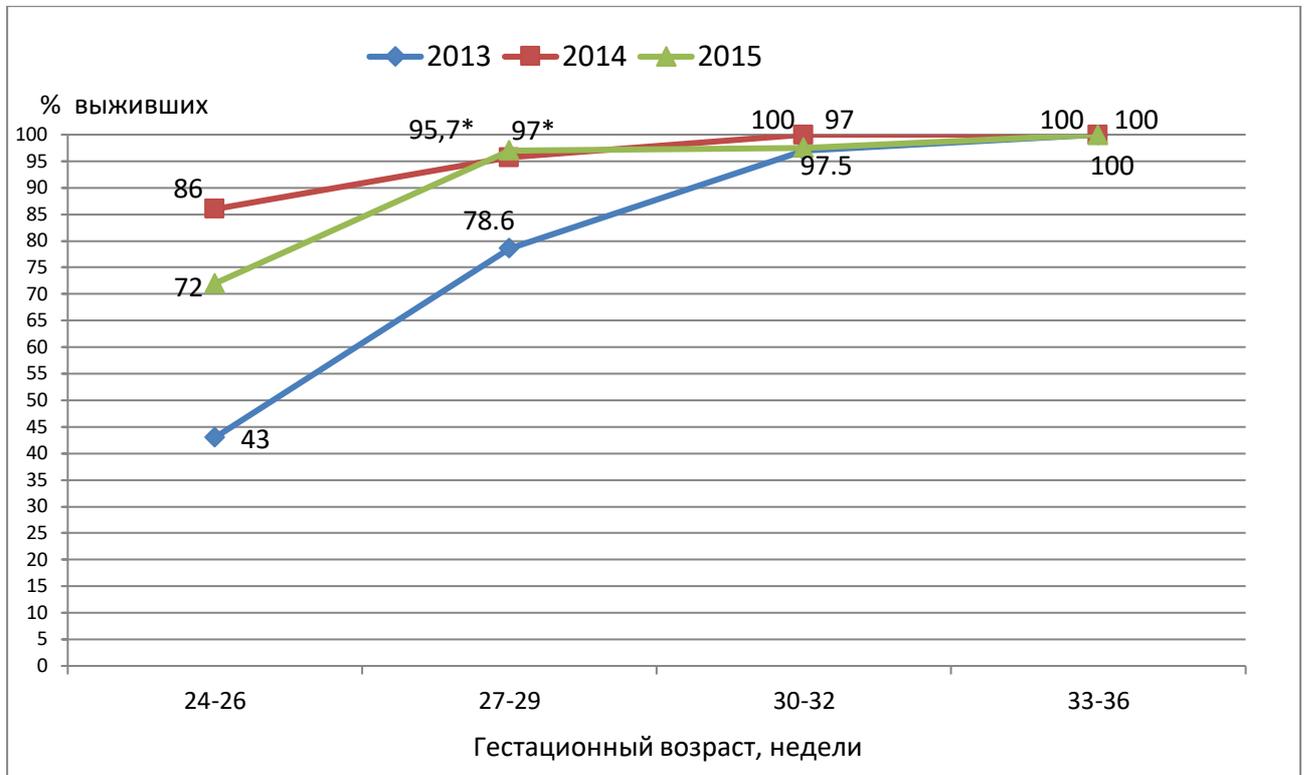


Рисунок 17. Процент выживших недоношенных новорожденных в 2013, 2014 и 2015 гг в зависимости от гестационного возраста по факту выписки из стационара.

Сочетание описанных ранее технологий выхаживания недоношенных новорожденных достоверно увеличило в нашем исследовании вероятность выживания детей, родившихся на сроке беременности с 24-29 неделю беременности в четыре раза: ОШ[95%ДИ] 4,00[1,37;11,64],  $p = 0,008$ . В иной, отличной от нашей, популяции пациентов аналогичной возрастной категории вероятность их выживания при использовании комплекса технологий, описанных выше в разделах, будет увеличиваться от 1,37 до 11,64 раз. Выживаемость детей, родившихся на 30й и более неделе беременности, была к моменту проведения исследования достаточно высокой (98-100%), так что влиять 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 18).

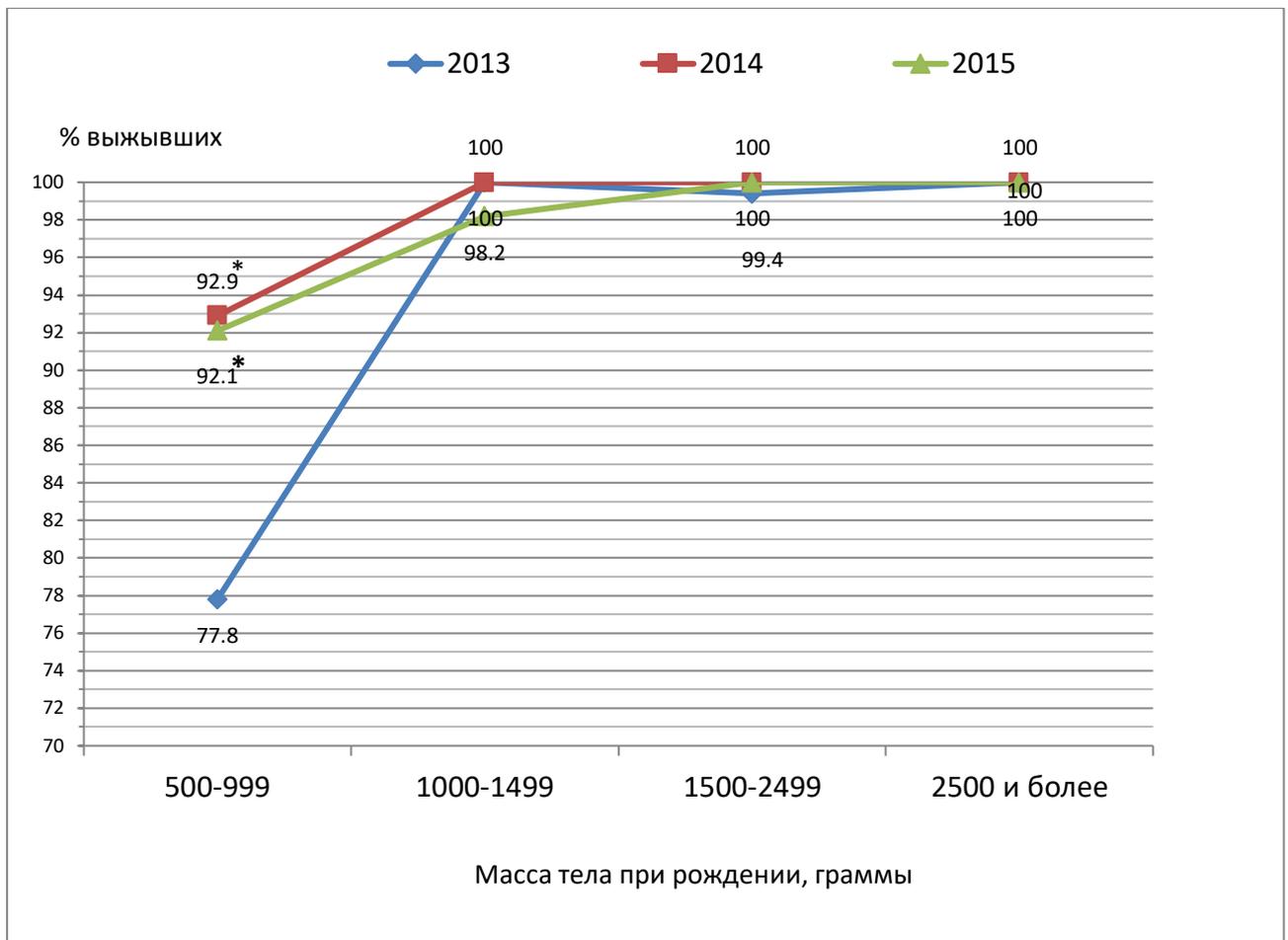


Рисунок 18. Выживаемость недоношенных новорожденных в 2013, 2014 и 2015 гг в зависимости от массы тела при рождении

На представленном ниже графике (рисунок 19) видно, что плато показателей выживаемости детей с ЭНМТ находилось в течение ряда лет на уровне около 80%. Это достаточно высокая цифра, достижение которой осуществлялось трудоемким, многолетним последовательным внедрением технологий выхаживания недоношенных новорожденных в ОРИТН Центра под руководством профессора Антонова А.Г. Качественно новый уровень показателей стал возможен с 2014 года при использовании комплекса новых технологий с момента рождения пациентов

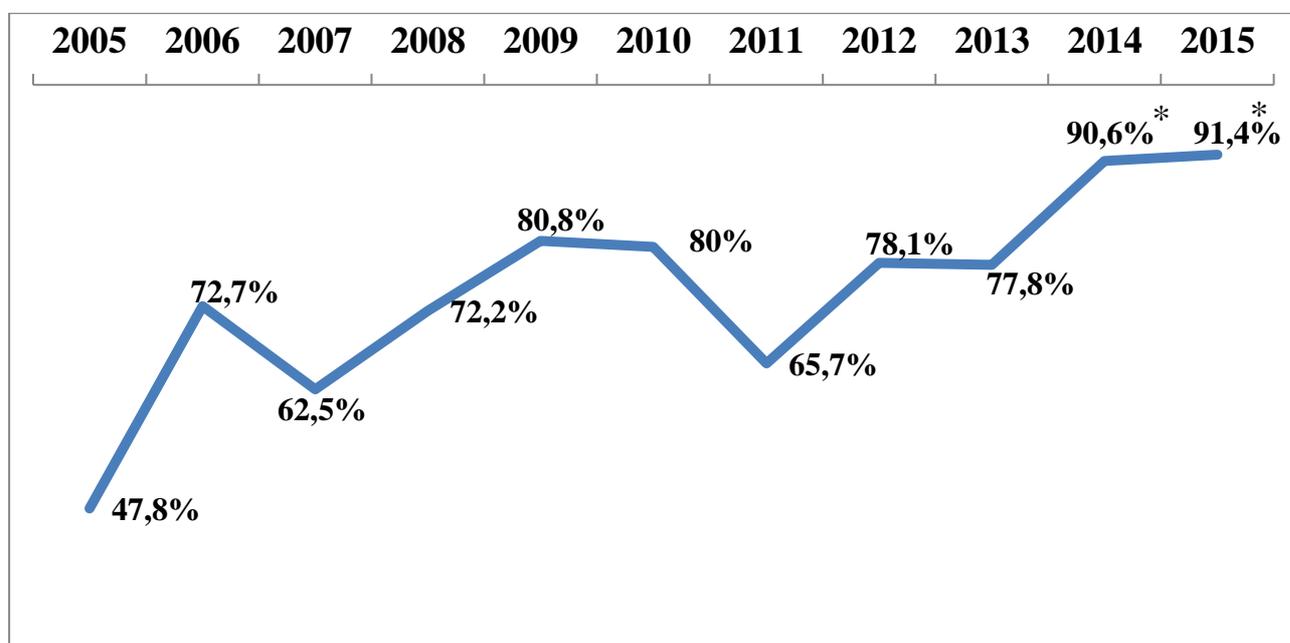


Рисунок 19. Выживаемость за 10 лет детей с массой тела при рождении 500-999г в ОРИТН им Антонова А.Г. Института неонатологии и педиатрии ФГБУ НМИЦАГП им Кулакова В.И. до выписки из стационара по данным отчетов клинической работе

В таблице 59 представлена мертворождаемость детей с ОНМТ в ФГБУ НМИЦАГП им Кулакова в 2014 и 2015гг

Таблица 59. мертворождаемость детей с ОНМТ в ФГБУ НМИЦАГП им Кулакова в 2014 и 2015 гг.

Масса тела	2014			2015		
	Мертворожд.	Анте-	Интра-	Мертворожд.	Анте-	Интра-
500-749	2	1	1	2	1	1
750-999	1	1	0	4	4	0
1000-1499	3	3	0	1	1	0

Таким образом, соотношение мертворожденных к живорожденным в категории 500-999г составило в 2014 и 2015гг 1:9,3 и 1:6,3, что является отражением корректного представления данных о выживаемости глубоко недоношенных детей.

По данным Минздрава России выживаемость в акушерских стационарах России детей с массой тела при рождении 500-999г в 2013г составила 64,8%, в 2014г – 69,3%, в 2015г – 73%, в 2016г – 75,8%. Отмечается неуклонный рост этого показателя в стране, что связано с многими организационными мероприятиями в системе отечественного здравоохранения, такими как введение в строй новых перинатальных центров, освоение врачами новых лечебных технологий, обучение кадров. В этом ключе доказавшие свою эффективность в нашем научном труде технологии могут применяться на создаваемой в стране Минздравом России перинатальной платформе и способствовать еще большему улучшению качества выхаживания глубоко недоношенных новорожденных.

В относительно недавнем крупнейшем исследовании iNEO сравнивались исходы 58 тысяч детей, родившихся в различных отделениях реанимации в 8 странах мира на сроке беременности 24 - 32 недели включительно, с массой тела при рождении менее 1500г (Shah F., 2016) [184]. Самая низкая смертность -5% отмечалась в Японии среди детей с гестационным возрастом  $27,8 \pm 2,1$  недель( $M \pm SD$ ), средняя масса тела  $1008 \pm 279$ г; на втором месте Швеция - 8% умирает среди детей  $27,8 \pm 2,1$  недель гестации и с массой тела  $1059 \pm 274$ г. В Австралии и Новой Зеландии смертность среди новорожденных  $1062 \pm 263$ г и  $27,8 \pm 2,1$  недель составила 9%. В Великобритании, Швейцарии, Канаде умирает не более 10% указанной выше категории пациентов. Самый высокий уровень смертности в этом исследовании продемонстрировали такие страны, как Израиль (среди детей  $1066 \pm 264$ г и  $28 \pm 2,1$  нед умирает 14% новорожденных) и Испания (среди пациентов  $1061 \pm 263$ г и  $28 \pm 2,1$  нед. летальность 17%). С определенными оговорками можно сделать вывод о том, что комплекс описанных в нашем исследовании технологий позволяет достичь уровня выживаемости глубоко недоношенных таких стран, как Великобритания, Канада, Швейцария и, возможно, Швеция. Однако уровень выживаемости не является единственным критерием качества лечения. Выживаемость без инвалидизирующих осложнений или с минимальными осложнениями – главная цель.

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 сопровождалось увеличением частоты БЛД. Начиная с гестационного возраста 27 недель бронхо-легочная дисплазия у глубоко недоношенных новорожденных, вошедших в исследование, представляла собой единичные случаи (рисунок 20)

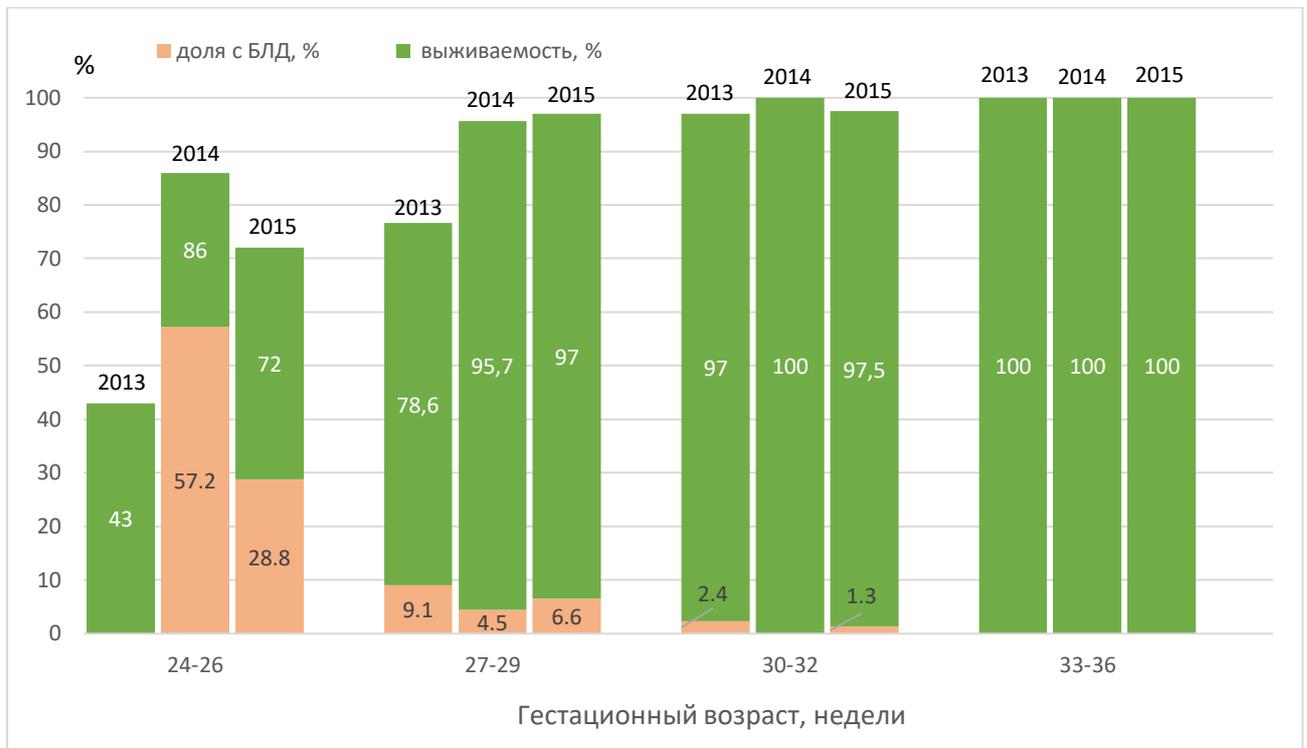


Рисунок 20. Частота БЛД у выживших недоношенных новорожденных в 2013, 2014 и 2015 гг в зависимости от гестационного возраста

Частота БЛД у глубоко недоношенных пациентов широко варьирует в разных клиниках разных стран и зависит от очень многих факторов: особенностей материнского анамнеза, антенатальной профилактики РДС стероидами, респираторной терапии и других. В указанном ранее крупнейшем международном исследовании iNEO, где сравнивались исходы и осложнения у 58 тысяч глубоко

недоношенных пациентов разных стран, с массой тела при рождении менее 1500г авторы демонстрируют следующую частоту тяжелой и среднетяжелой формы БЛД у выживших глубоко недоношенных новорожденных: в Швейцарии 13%, в Израиле 14%, в Испании 15%, в Японии 19%, в Швеции 20%, в Австралии и Новой Зеландии 24%, в Канаде 25%, в Великобритании 32% (Shah et al, 2016). Интересным является тот факт, что в Японии отмечается самый низкий процент охвата антенатальной профилактикой стероидами матерей с угрозой преждевременных родов (49%), что может являться резервом для еще большего повышения качества выхаживания глубоко недоношенных новорожденных. По всей видимости негативные влияния этого явления компенсируются в Японии качеством лечения и профилактики осложнений и неблагоприятных исходов у детей с ЭНМТ.

В нашем исследовании БЛД в основном встречается у недоношенных новорожденных, родившихся до завершения 27ой недели гестации, что соответствует мировым тенденциям.

Аналогичная закономерность отмечается и при анализе частоты ПВЛ у недоношенных новорожденных. В целом отмечаются 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 21).

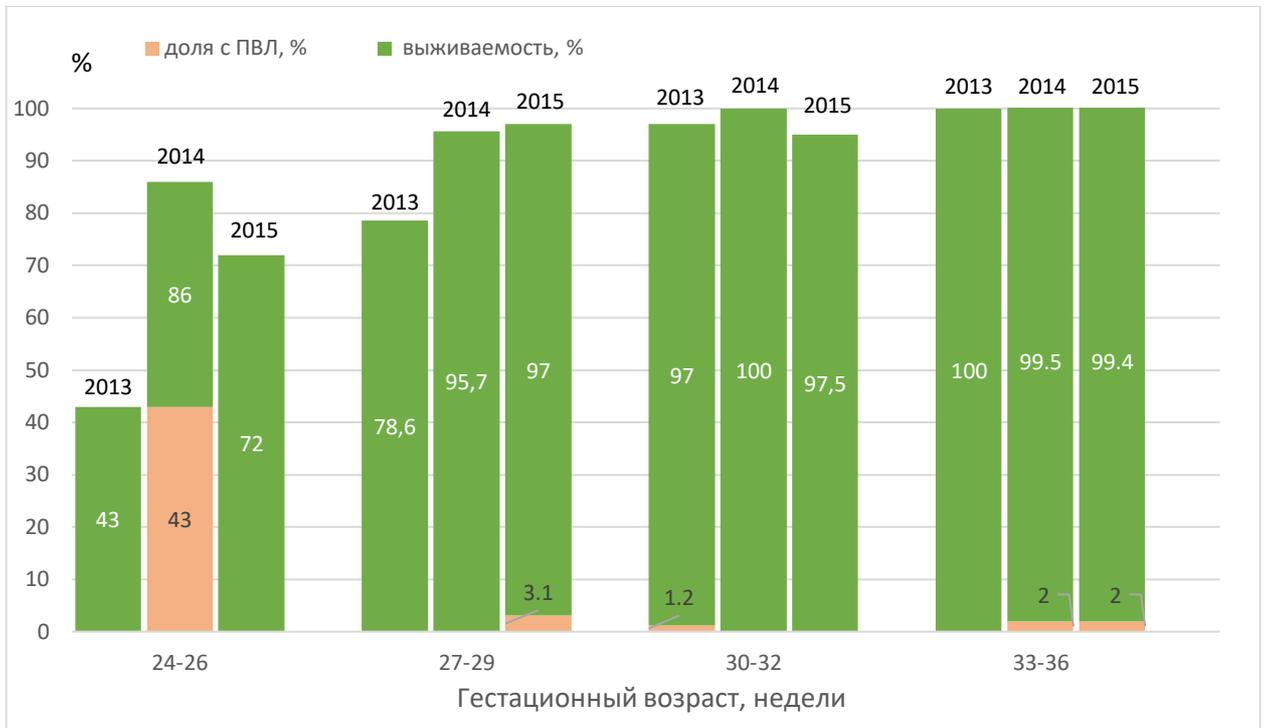


Рисунок 21. Частота ПВЛ у выживших недоношенных новорожденных различного гестационного возраста в 2013, 2014 и 2015 гг.

Полученные нами данные сопоставимы с результатами исследования iNEO. В развитых странах частота ПВЛ у глубоко недоношенных пациентов невелика и колеблется от 2% в Великобритании, Швейцарии и Швеции до 6% в Канаде и Испании. При этом частота ПВЛ в Японии среди детей с очень низко и экстремально низкой массой тела не превышает 4%, в Австралии и Новой Зеландии 3%, в Израиле 5% [184].

Анализ частоты ВЖК 2Б-3 степени демонстрирует несколько иную закономерность, представленную на рисунке 22 и 23.

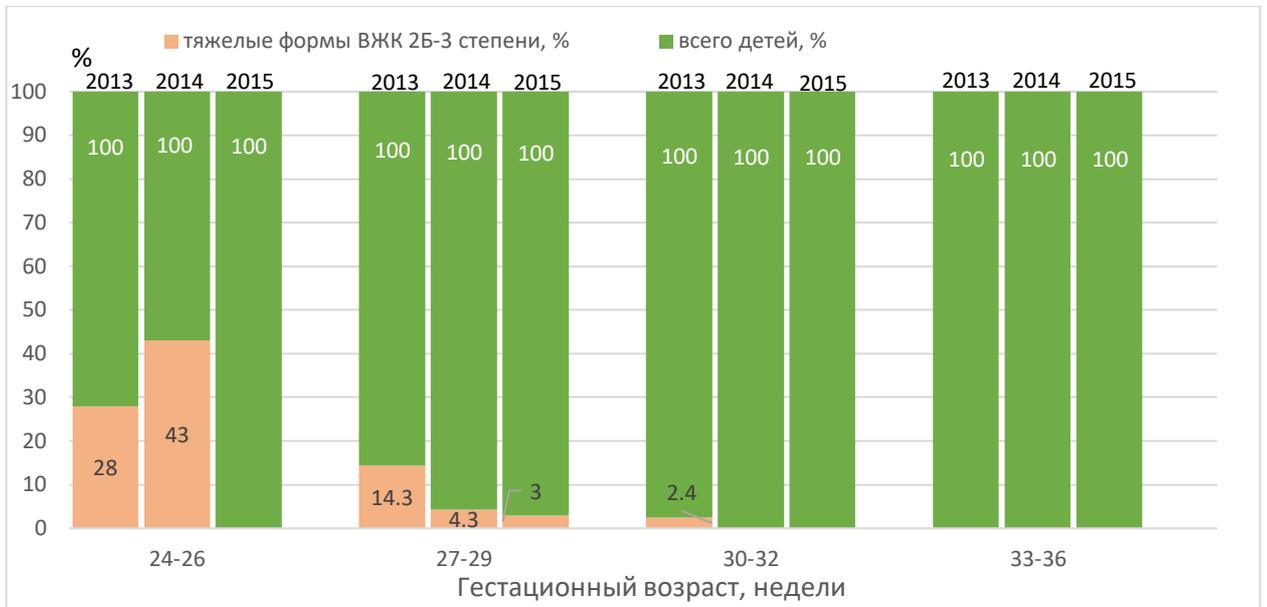


Рисунок 22. Частота тяжелых форм ВЖК 2Б-3 степени у недоношенных новорожденных различного гестационного возраста, включая умерших в 2013, 2014 и 2015 гг.

Значимый процент частоты ВЖК тяжелых степеней у недоношенных, вошедших в исследование, включая умерших, уменьшался по мере внедрения комплекса технологий, и в 2015 году достиг минимума – всего один ребенок с ВЖК 2Б-3 степени среди всех недоношенных пациентов.

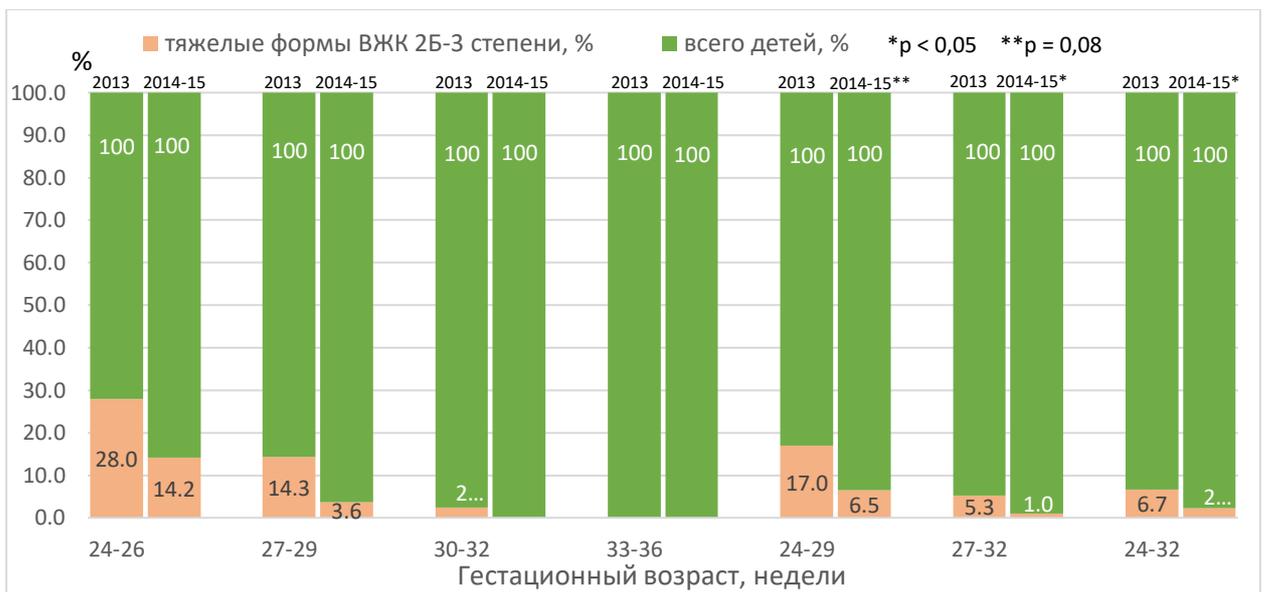


Рисунок 23. Частота тяжелых форм ВЖК 2Б-3 степени у недоношенных новорожденных различного гестационного возраста, включая умерших, в 2013 в сравнении с объединенной группой детей в 2014 и 2015 гг

Вероятность 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 процента выживших, и оставалось на низких значениях (рисунок 24).

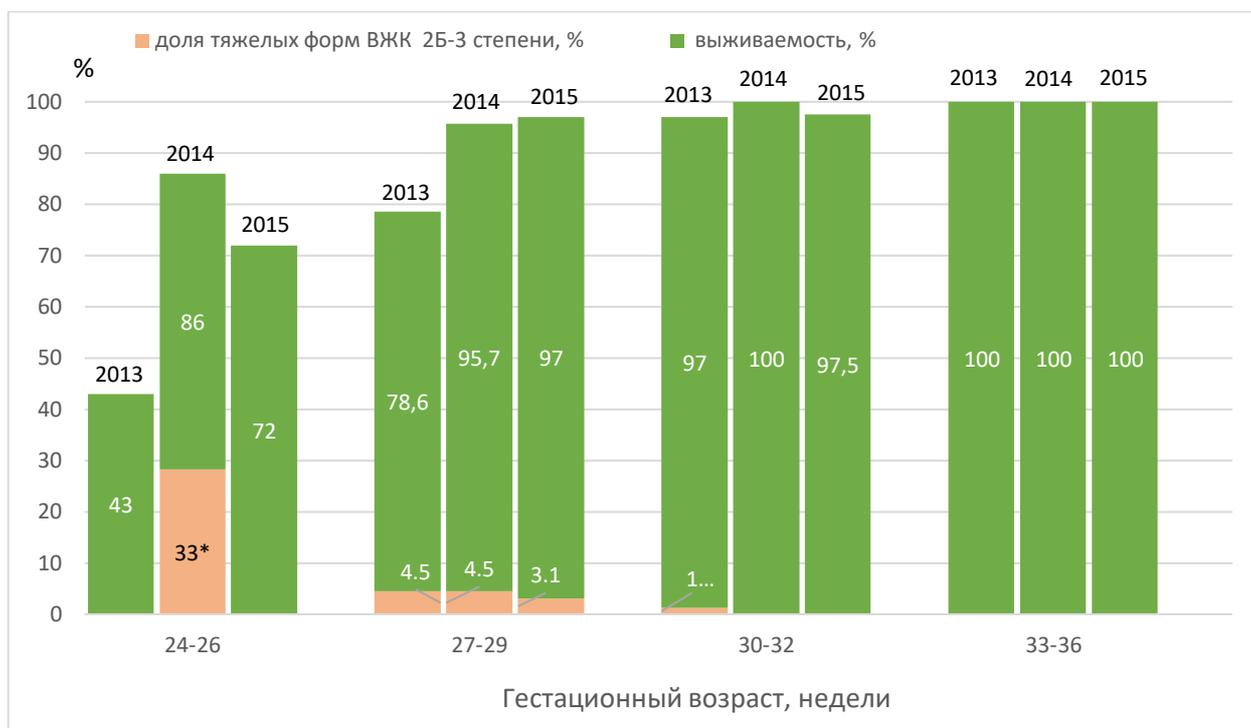


Рисунок 24. Частота тяжелых форм ВЖК 2Б-3 степени у выживших недоношенных новорожденных различного гестационного возраста в 2013, 2014 и 2015 гг.

Наши данные тесно коррелируют с мировыми показателями частоты ВЖК у детей с ОНМТ и ЭНМТ. Так, оценивая частоту ВЖК у глубоко недоношенных пациентов, включая умерших, в развитых странах самый низкий процент тяжелых степеней ВЖК отмечается в Японии – 4%. В Швеции - 5%, в Великобритании, Австралии и Новой Зеландии 6%, в Швейцарии 8%, в Испании и Канаде 10%, в Израиле 12% [184].

В России по данным Министерства здравоохранения частота ВЖК всех степеней у детей, родившихся с массой тела от 500 до 999г составляла 24% в 2012г, 24,9% в 2013г, 20% в 2014г, 22% в 2015г, 22% в 2016г. Эти данные трудно интерпретировать, поскольку нам неизвестна частота тяжелых, инвалидизирующих степеней ВЖК, однако снижение частоты ВЖК с 2012г на фоне увеличения выживаемости детей с ЭНМТ является положительной тенденцией, отражающей позитивные эффекты проводимых Минздравом мероприятий по усовершенствованию системы здравоохранения в России.

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, 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 комплексе том числе и нейропротективным эффектом.

Ретинопатия недоношенных тяжелой степени, требующая лазерокоагуляцию сосудов сетчатки, по результатам нашего исследования также остается низкой. Всего за 2015 и 2014г 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 детей, вошедших в наше исследование, родившихся на сроке беременности 24-32 недели включительно, 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 2015 гг экстремально недоношенных пациентов частота ретинопатии недоношенных остается низкой (рисунок 25).



Рисунок 25. Частота РН 2-3 степени и лазерокоагуляций сосудов сетчатки у недоношенных новорожденных различного гестационного возраста в 2013, 2014 и 2015 гг.

В развитых странах частота ретинопатии недоношенных, при которой требуется оперативное лечение, различается среди детей, родившихся на сроке беременности 24-32 недели: в Швейцарии и Великобритании 2%, в Израиле, Австралии и Новой Зеландии 3%, в Канаде, Испании и Швеции 4%, в Японии 16% [184]. Высокий процент операций при ретинопатии недоношенных в Японии специалисты из Токийского Национального Центра здоровья и развития детей объясняют несколькими причинами (Tetsuya Isayama, 2017). Во-первых, имеющаяся в Японии уникальное эндоскопическое, лазерное офтальмологическое оборудование позволяет проводить операции детям с массой тела от 300г по расширенным показаниям и на более ранних стадиях ретинопатии. При этом эффективность этих уникальных вмешательств по восстановлению зрения у

недоношенных пациентов невероятно высока. Это основная причина высокого процента операций при РН. Во-вторых, на частоту ретинопатии могут влиять и особенности респираторной терапии в Японии: рутинное использование с рождения ИВЛ, а не СРАР, использование относительно высоких концентраций кислорода в качестве критериев для перехода на следующий уровень респираторной поддержки, в частности для дотации сурфактанта, низкий процент антенатальной профилактики стероидами и другие, специфические для этой страны факторы.

Результаты нашего исследования демонстрируют, что увеличение выживаемости глубоко недоношенных пациентов приводит к возрастанию частоты некротизирующего энтероколита 2ой степени в 2014 и 2015гг в сравнении с 2013 годом, однако НЭК 3 степени, требующий хирургическую коррекцию отмечался всего в двух случаях - один в 2013(ребенок умер и не учитывался в диаграмме) и в 2014гг, соответственно, и не отмечался в 2015году (рисунок 26).

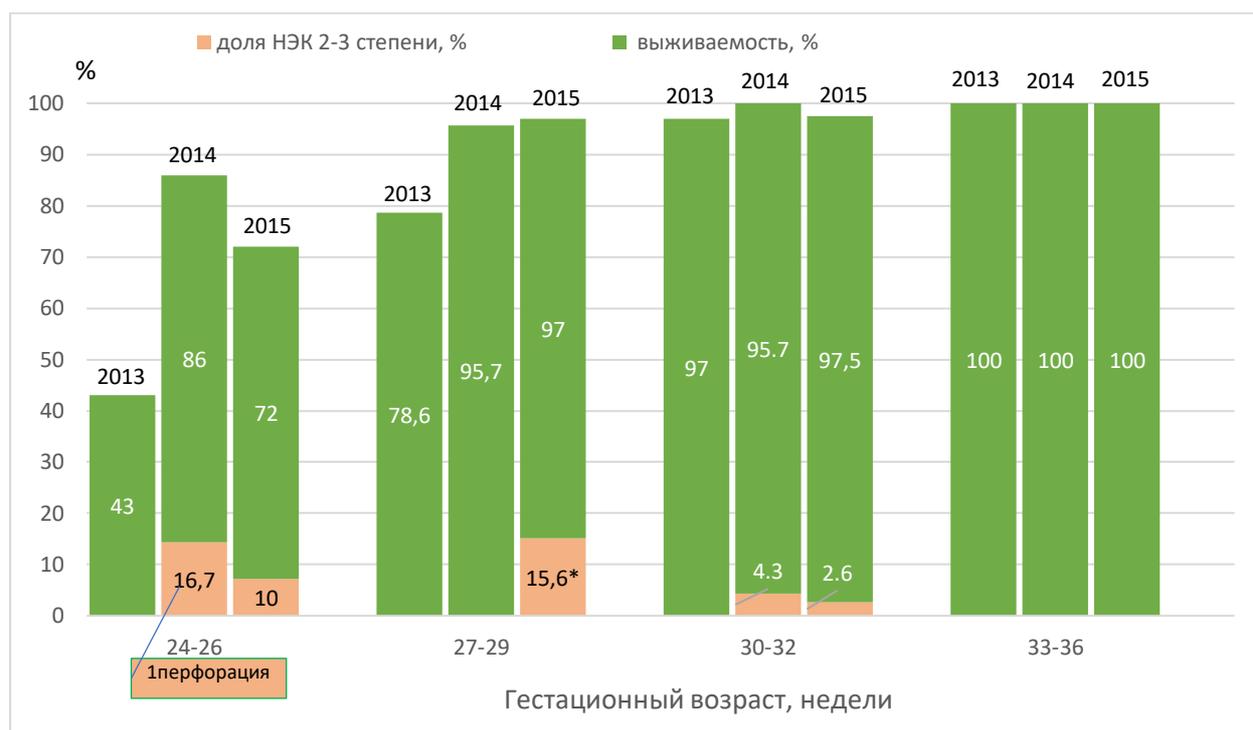


Рисунок 26. Частота НЭК 2-3 степени у выживших недоношенных новорожденных различного гестационного возраста в 2013, 2014 и 2015 гг.

Таким образом, комплекс технологий, изученных и описанных в нашей научной 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 прогрессивных методов профилактики БЛД и ретинопатии недоношенных, что будет являться темой наших следующих научно-клинических изысканий.

Результаты нашей научной работы продемонстрировали систему, где отражена тесная 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 условии отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных (рисунок 27).



Рисунок 27. 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 СРАР (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 СРАР: 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 СРАР и не имеет преимущества перед методом СРАР: 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 H<sub>2</sub>O 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 H<sub>2</sub>O 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  $20 \times 10^9$ /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 20 см H<sub>2</sub>O в течение 20 секунд. По завершении продленного вдоха рекомендуется респираторную терапию продолжить методом СРАР через лицевую маску с давлением 10-12 см H<sub>2</sub>O. Одновременно с респираторной терапией следует проводить регистрацию показателей SpO<sub>2</sub> 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 H<sub>2</sub>O.

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 H<sub>2</sub>O 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 H<sub>2</sub>O. 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, Дуорар) 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 H<sub>2</sub>O и  $FiO_2 > 0,5$  на традиционной ИВЛ и при невозможности перевода их на высокочастотную осцилляторную ИВЛ.
6. Рекомендуется наращивать объем энтерального кормления в условиях ОРИТН 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 нейтрофилеза 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.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Проведенное нами научное исследование не исчерпывает всей глубины проблемы поиска наиболее эффективных технологий в интенсивной терапии, позволяющих повысить выживаемость и уменьшить инвалидизацию недоношенных новорожденных. Так, перспективным является проведение мультицентрового проспективного рандомизированного исследования, в котором бы проводилось сравнение четырех наиболее перспективных технологий респираторной стабилизации недоношенных в родильном зале: старт с СРАР с относительно высоким давлением в дыхательных путях при отсутствии дыхания у ребенка с рождения с постепенным снижением давления по мере возрастания ЧСС и появления самостоятельного дыхания; старт с СРАР, но с относительно невысоким давлением, которое бы прогредиентно повышалось под контролем ЧСС; однократно выполненный продлённый вдох с переходом на СРАР, при этом контрольную группу составляли бы новорожденные, которым стартовая респираторная терапия проводилась бы традиционно – ИВЛ маской. В результате с высокой силой доказательности был бы определен наиболее эффективный метод стабилизации ФОЕ легких у недоношенных в родильном зале.

Также перспективным является разработка и оценка эффективности технологии, заключающейся в проведении респираторной терапии у недоношенных новорожденных в родильном зале при непересеченной пуповине и не отделившейся плаценте.

Большой пласт нерешенных вопросов в области респираторной терапии недоношенных новорожденных создает перспективы для дальнейших проспективных рандомизированных сравнительных исследований, посвященных поиску наиболее эффективных методов неинвазивной дыхательной поддержки: неинвазивная ИВЛ с переменным потоком в сравнении с неинвазивной ИВЛ с постоянным потоком; высокочастотная неинвазивная ИВЛ в сравнении с традиционной неинвазивной ИВЛ.

По мере совершенствования методов респираторной терапии остаются дискуссионными показания к сурфактантной терапии. Востребованными и перспективными являются сравнительные проспективные рандомизированные исследования, посвященные поиску критериев при которых сурфактантная терапия у недоношенных новорожденных была бы проведена максимально быстро после рождения, но в то же время не избыточно.

Кроме того, перспективным было бы продолжение нашего исследования в решении вопроса, является ли высокочастотная осцилляторная ИВЛ качественной и более эффективной альтернативой сурфактантной терапии у поздних недоношенных новорожденных с тяжелыми дыхательными нарушениями с рождения.

Для подтверждения предиктивности полиморфизма генов, ассоциированных с тяжестью течения пневмонии у новорожденных, перспективным является проведение модельных экспериментов с выявлением таргетных белков и путей взаимодействия продуктов измененного гена. Данный фрагмент нашего исследования требует дальнейшего изучения и разработки для определения клинической значимости выявленных закономерностей.

Энтеральное вскармливание недоношенных новорожденных в условиях ОРИТН является перспективным направлением для изучения и определения наиболее эффективных схем кормления, выявления в стуле и в крови молекулярных маркеров – предикторов развития НЭЖ, а также прогностических маркеров толерантности и интолерантности к усвоению субстрата энтерального вскармливания.

Перспективным является научный поиск наиболее эффективных схем коррекции гемодинамических нарушений у глубоко недоношенных пациентов, а так же поиск оптимальных критериев диагностики и схем лекарственной терапии инфекционных состояний у данного контингента детей отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

Кроме того перспективным является создание единой научной базы длительного наблюдения и реестра недоношенных новорожденных детей в

масштабах крупного научно-исследовательского центра для дальнейшего изучения факторов влияния на исходы развития этих детей в различные возрастные периоды.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АПФ- ангиотензин-превращающий фермент
- БЛД - бронхолегочная дисплазия
- ВЖК – внутрижелудочковые кровоизлияния (мозга)
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВПГ – вирус простого герпеса
- ВПС – врожденный порок сердца
- ВЧОВ -высокочастотная осцилляторная вентиляция (легких)
- ГБН – гемолитическая болезнь новорожденных
- ГВ – гестационный возраст
- ГЗФАП – гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток
- ДАД -диастолическое артериальное давление
- ДВС – диссеминированное сосудистое свертывание
- ДИ – доверительный интервал
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- ЛА – легочная артерия
- ЛЖ – левый желудочек
- ЛК – лазерокоагуляция сосудов сетчатки
- МПР – масса тела при рождении
- НЭК -некротизирующий энтероколит
- ОАП – открытый артериальный проток
- ОЗПК – операция заменное переливание крови
- ОНМТ – очень низкая масса тела
- ОР – относительный риск
- ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
- ОРИТН – отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных

ОШ - отношения шансов

ПВЛ -перивентрикулярная лейкомаляция

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПЭП - полное энтеральное питание

РДС – респираторный дистресс-синдром

РН – ретинопатия недоношенных

РТ – респираторная терапия

САД – систолическое артериальное давление

СВЛЖ – сердечный выброс левого желудочка

CPAP – continuous positive airway pressure (постоянное положительное давление в дыхательных путях)

ТТН – транзиторное тахипное новорожденных

ФГБУ НМИЦ АГП им Кулакова В.И. – Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика Владимира Ивановича Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

ЭП – энтеральное питание

ЭХО-КГ - эхокардиография

А – аденин

ACE - Angiotensin I Converting Enzyme (ангиотензин-1 превращающий фермент)

ADD1 - Adducin 1 (альфа-субъединица белка аддуцина-1)

ADRA2A - Adrenoceptor Alpha 2A (альфа 2a адренорецептор)

- ADRB2 – Adrenoceptor B $\beta$ 2 (Бета-2 адренорецептор)
- AGT – Angiotensinogen (ген, кодирующий белок ангиотензиноген)
- AGTR1 - Angiotensin II Receptor Type 1 (рецептор ангиотензин-превращающего фермента, подтип 1)
- Biphasic – двухфазная вентиляция легких, двухуровневый CPAP
- C- цитозин
- CYP11B2 - Cytochrome P450 Family 11 Subfamily B Member 2 (2ой член подсемейства B семейства 11 цитохрома P450)
- DRD2 - Dopamine Receptor D2 (рецептор дофамина D2)
- DRD4 - Dopamine Receptor D4 (подтип D4 рецептора дофамина)
- EDNRA - Endothelin Receptor Type A (Рецептор эндотелина типа A)
- ESR1 - Estrogen Receptor 1 (Эстрогеновый рецептор 1го типа)
- FiO<sub>2</sub> – фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси
- FN1 - Fibronectin 1 ( фибронектин1)
- Fr- frequency (частота респиратора)
- G- гуанин
- GNB - G Protein Subunit Beta 3 (Гуаниннуклеотид-связывающий белок, бета-субъединица 3)
- GSTP1 - Glutathione S-Transferase P1 1 (Глутатион-S-трансфераза P)
- Hb – гемоглобин
- HTR1A - 5-Hydroxytryptamine Receptor 1A (рецептор серотонина подтип 1A)
- IL12B - Interleukin 12B (интерлейкин 12 B)
- IL1B - Interleukin 1 Beta (интерлейкин 1 бета)
- IL4 - Interleukin 4 (ген, кодирующий белок интерлейкин 4)
- IL4R - Interleukin 4 Receptor (рецептор интерлейкина 4)
- IL8 – interleukin 8 (интерлейкин 8)
- INSURE – Intubation- Surfactant -Extubation – интубация- сурфактант – экстубация (метод введения сурфактанта в легкие)
- IQR - Interquartile range (межквартильный интервал)
- LA/Ao - отношение размеров левого предсердия к корню аорты

LISA - Less Invasive Surfactant Administration – малоинвазивное введение сурфактанта

IVd/Ao - отношение конечного диастолического размера ЛЖ к размеру корня аорты

LVO/SVC - отношение сердечного выброса левого желудочка к кровотоку в верхней полой вене

M – среднее

MAP – mean airway pressure (среднее давление в дыхательных путях)

Me – медиана

MTHFR - Methylene tetrahydrofolate Reductase  
(метилентетрагидрофолатредуктаза)

NOS3 - Nitric Oxide Synthase 3 (эндотелиальная синтаза оксида азота)

NS- not significant (недостаточно)

pCO<sub>2</sub> – partial pressure of carbon dioxide (парциальное давление углекислого газа в крови)

Peep – positive end expiratory pressure (давление в конце выдоха)

pH - pondus Hydrogenii (концентрация ионов водорода – показатель кислотности крови)

Pip – peak inspiratory pressure (давление в конце вдоха)

Ri – индекс резистентности

RR – relative risk (относительный риск)

SD – стандартное отклонение средней

SLC6A2 – Solute Carrier Family 6 Member 2 (Семейство 6 носителей растворенных веществ SLC6A2, член 2)

SOD2 - Superoxide Dismutase 2 (супероксиддисмутаза 2)

SpO<sub>2</sub> – насыщение крови кислородом (сатурация)

T – тимин

Ti- inspiratory time (время вдоха)

TLR9 - Toll Like Receptor 9 (толл-подобный рецептор 9)

TNF - Tumor Necrosis Factor (фактор некроза опухоли)

VEGFA - Vascular Endothelial Growth Factor A (Эндотелиальный фактор роста сосудов A)

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрович, Ю.С. Неинвазивная респираторная поддержка в неонатологии: пособие для врачей / Ю.С.Александрович, К.В. Пшениснов, В.Хиенас. - СПб: Адмирал, 2017. - 75 с.
2. Базовая помощь новорожденному – международный опыт / под ред. Н.Н. Володина, Г.Т. Сухих; науч.ред. Е.Н. Байбарина, И.И. Рюмина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 208 с.
3. Байбарина, Е.Н. Переход на новые правила регистрации рождения детей в соответствии с критериями, рекомендованными Всемирной организацией здравоохранения: исторические, медико-экономические и организационные аспекты / Е.Н. Байбарина, Д.Н. Дегтярев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2011. — №6. — С. 6-9.
4. Богданова, Р.З. Генетические маркёры дыхательных расстройств у новорождённых / Р.З. Богданова, А.И. Фатыхова, К.В. Данилко // Материалы IV Конгресса «Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия». – Москва, 2007. – С.218-219.
5. Бойцова, Е.В. Проблемы и дискуссионные вопросы диагностики пневмоний у новорожденных детей / Е.В. Бойцова, Д.Ю. Овсянников, Е.Ю. Запевалова, М. Халед, Т.Ю. Илларионова, И.В. Кршеминская, А.В. Богданова, Н.Н. Володин // Педиатрия. Журнал им. Сперанского Г.Н. – 2019. – Т. 98, №2. – С. 178-185.
6. Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом: клинические рекомендации / под ред. Н.Н. Володина. М., 2015. - ([http://neonatology.pro/wpcontent/uploads/2015/10/klinrec\\_RDS\\_2015.pdf.pdf](http://neonatology.pro/wpcontent/uploads/2015/10/klinrec_RDS_2015.pdf.pdf)).
7. Володин, Н.Н. Терапия респираторного дистресс-синдрома у поздних недоношенных детей: многоцентровое пилотное исследование / Н.Н. Володин, А.В. Мостовой, А.Л. Карпова, А.С. Петрова, О.И. Милева, Н.И. Захарова, А.В. Дмитриев, Л.И. Ипполитова, Н.Н. Батухтина, А.С. Гараева // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, №5. – С. 85-91.

8. Голубцова, Ю.М. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению раннего неонатального сепсиса / Ю.М. Голубцова, Д.Н. Дегтярев // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2014. – №2. – С. 15-25.
9. Зубков, В.В. Диагностическая значимость признаков пневмонии у новорожденных детей/ В.В. Зубков, Е.Н. Байбарина., И.И.Рюмина, Д.Н. Дегтярев // Журнал «Акушерство и гинекология». – 2012. -№ 7. –С. 68-73.
- 10.Зубков, В.В. Результаты проведения клинического аудита инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных / В. В. Зубков, И. И. Рюмина // Акушерство и гинекология. – 2012. - № 7. – С. 74-79.
- 11.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 имени В.И. Кулакова» Минздрава России / О.В. Ионов, И.В. Никитина, В.В. Зубков, С.Д. Митрохин, К.Н. Крохина, А.Р. Киртбая, А.В. Левадная, Л.А. Любасовская, И.И. Рюмина, Д.Н. Дегтярев, Д.С. Крючко // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2014. - №1. – С. 95-106.
12. 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. акад. В.И. Кулакова / И.Г. Кан, И.Б. Асташева, М.Р. Гусева // Неонатология: новости, мнения, обучение. - 2016. - №4. - С. 76-82.
- 13.Крючко, Д.С. Открытый артериальный проток у недоношенных детей / Д.С. Крючко, А.А. Буров, Д.Н. Дегтярев, О.В. Ионов, З.П. Митупов, Р.Р. Мовсесян, А.В. Мостовой, Ю.В. Нагорная, М.Е. Пруткин, А.Ю. Разумовский, О.И. Сапун // Неонатология: новости, мнения, обучение. -2016. – № 4. – С. 120-128.
- 14.Ленюшкина, А.А. Современные аспекты нутритивной поддержки новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела в неонатальном периоде / А.А.Ленюшкина, А.Г. Антонов, Е.Н.Байбарина,

- Е.В.Трошева, Д.С.Крючко, О.В. Ионов // *Акушерство и гинекология*. – 2012. – № 6. – С.74-80.
15. Мостовой, А.В. Применение двухуровневого назального СРАР с переменным потоком у недоношенных новорожденных после экстубации: многоцентровое рандомизированное клиническое исследование / А.В. Мостовой, К.В. Романенко, А.В. Аверин, А.Л. Карпова, В.Р. Гараев, В.А. Шашилев, А.А. Гаева, В.А. Романенков // *Уральский медицинский журнал*. – 2014. – Т.122, №8. – С. 143-150.
16. Нароган, М.В. Базовые принципы энтерального питания недоношенных детей / М.В. Нароган, И.И. Рюмина, Е.В. Трошева // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. - 2014. - № 3. - С. 120-128.
17. Никитина, И.В. Прокальцитонин в диагностике инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных / И.В. Никитина, О.В. Ионов, О.В. Милая // *Неонатология: новости, мнения, обучение*. - 2014. – № 4. – С. 96-103.
18. Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы в Российской Федерации в 2015 году: методическое письмо Минздрава России / под ред. Е.Н. Байбариной. М., 2016.
19. Петрова, И.В. Роль полиморфизма генов NO-синтаз при бронхиальной астме у детей: дис... канд. ист. Наук 14.00.16, 14.00.09/ Петрова Ирина Валерьевна. - Томск, 2005. -194с.
20. Порядок оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н).
21. Приказ Минздравсоцразвития России от 27.12.2011 №1687н (ред. от 02.09.2013). О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи".
22. Рооз Р. Неонатология: практические рекомендации / Р. Рооз, Генцель- О. Боровичеши, Г. Прокитте. - М.: Медицинская литература, 2011. - 568 с.

23. Тимофеева Л.А. Поздние недоношенные дети: насколько они нуждаются в специализированной медицинской помощи? / Л. А. Тимофеева, А. Р. Киртбая, Д. Н. Дегтярев и др. // Неонатология: новости, мнения, обучение. - 2016. – Т.14, № 4. - С. 94-101.
24. Хаертынов, Х.С. Полиморфизм генов врожденного иммунитета у детей с неонатальным сепсисом / Х.С. Хаертынов, В.А. Анохин, Г.Р. Хасанова, А.А.Ризванов, Ю.Н. Давидюк, С.А. Любин, Л.Л. Панкратьева, В.Е.Мухин, Н.Н. Володин // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.- 2019. – Т. 98, №2. – С. 69-74.
25. Хамидуллина, Л. И. Роль генетических факторов в формировании дыхательных нарушений у новорожденных Научная библиотека диссертаций и авторефератов: дис... канд. ист. Наук 03.02.07: защищена 24.03.2010/ Хамидуллина Лилия Ильдаровна. – М., 2010. -156с.
26. Abiramalatha, T. Routine monitoring of gastric residual for prevention of necrotising enterocolitis in preterm infants. / T. Abiramalatha, S. Thanigainathan, B. Ninan // Cochrane Database Syst Rev. – 2019. – 9;7(7):CD012937.
27. Alan, S. Effects of umbilical cord milking on the need for packed red blood cell transfusions and early neonatal hemodynamic adaptation in preterm infants born < / = 1500 g: a prospective, randomized, controlled trial. / S. Alan, S. Arsan, E. Okulu, I.M. Akin, A. Kilic, S. Taskin, et al. // J Pediatr Hematol Oncol. – 2014. – Vol. 36. – P. 493–8.
28. Alfaleh, K. Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms Investigators. Prevention and 18-month outcomes of serious pulmonary hemorrhage in extremely low birth weight infants: results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms / K. Alfaleh, J.A. Smyth, R.S. Roberts, A. Solimano, E.V. Asztalos, B. Schmidt // Pediatrics. –2008. – Vol. 121(2).
29. Al-Wassia, H. Efficacy and safety of umbilical cord milking at birth: a systematic review and meta-analysis/ H. Al-Wassia, P.S. Shah // JAMA Pediatr. – 2015. – Vol. 169. – P. 18–25.

30. Annibale, D.J. The golden hour / D.J. Annibale, R.L. Bissinger // *Adv Neonatal Care*. – 2010. - Vol. 10, №5. - P. 221-223.
31. Apisarnthanarak, A. Carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: how to prioritize infection prevention and control interventions in resource-limited settings? / A. Apisarnthanarak, L.Y. Hsu, T. Khawcharoenporn, L.M. Mundy // *Expert Rev Anti Infect Ther*. – 2013. - Vol. 11, №2. – P. 147-57.
32. Askelöf, U. Wait a minute? An observational cohort study comparing iron stores in healthy Swedish infants at 4 months of age after 10-, 60- and 180-second umbilical cord clamping / U. Askelöf, O. Andersson, M. Domellöf, A. Fasth, B. Hallberg, L. Hellström-Westas, K. Pettersson, M. Westgren, I.E. Wiklund, C. Götherström // *BMJ Open*. – 2017. – 29. – Vol.7, №12. – P. 017-215.
33. Auriti, C. Procalcitonin in detecting neonatal nosocomial sepsis / C. Auriti, E. Fiscarelli, M.P. Ronchetti, M. Argentieri, G. Marrocco, A. Quondamcarlo [et al.] // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. – 2012. - Vol. 97, №5. – P. 368-70.
34. Backes, C.H. Placental transfusion strategies in very preterm neonates: a systematic review and meta-analysis / C.H. Backes, B.K. Rivera, U. Haque, J.A. Bridge, C.V. Smith, D.J. Hutchon, J.S. Mercer // *Obstet Gynecol*. – 2014. – Vol.124, № 1. – P. 47-56.
35. Balasubramanian, H. Umbilical cord milking in preterm infants: a systematic review and meta-analysis / H. Balasubramanian, A. Ananthan, V. Jain, S.C. Rao, N. Kabra // *PEDIATRICS*. - 2020. – Vol. 146, №5. –P. 11-36.
36. Bancalari, E. The evidence for non-invasive ventilation in the preterm infant / E. Bancalari, N. Claure // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. – 2013. - Vol. 98, №2. – P.98-102.
37. Bekhof, J. Clinical signs to identify late-onset sepsis in preterm infants / J. Bekhof, J.B. Reitsma, J.H. Kok, I.H. Van Straaten // *Eur J Pediatr*. – 2013. - Vol. 172, №4. – P.501-508.
38. Benitz, W.E. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. / W.E. Benitz // *Pediatrics*. – 2016. – Vol.137, №1:e20153730.

39. Benitz, W.E. Treatment of persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: time to accept the null hypothesis? / W.E. Benitz // *J Perinatol.* – 2010. - Vol.30, №4. – P. 241–252.
40. Bhatt, S. Delaying cord clamping until ventilation onset improves cardiovascular function at birth in preterm lambs / S. Bhatt, B.J. Alison, E.M. Wallace, K.J. Crossley, A.W. Gill, M. Kluckow, A.B., te Pas Morley [et al.] // *J Physiol.* – 2013. - Vol. 591, №8. – P. 2113-2126.
41. Bizzarro, M.J. Neonatal sepsis 2004-2013: the rise and fall of coagulase-negative staphylococci / M.J. Bizzarro, V. Shabanova, R.S. Baltimore, L.M. Dembry, R.A. Ehrenkranz, P.G. Gallagher // *J Pediatr.* – 2015. – Vol. 166, №5. – P. 1193-1199.
42. Blackmer, A.B. Three-in-one parenteral nutrition in neonates and pediatric patients: risks and benefits / A.B. Blackmer, M.L. Partipilo // *Nutr Clin Pract.* – 2015. - Vol. 30, №3. – P.337-43.
43. Bora, R. Effect of 40-cm segment umbilical cord milking on hemoglobin and serum ferritin at 6 months of age in full-term infants of anemic and non-anemic mothers / R. Bora, S.S. Akhtar, A. Venkatasubramaniam, J. Wolfson, R. Rao // *J Perinatol.* – 2015. – Vol. 35. – P. 832–836.
44. Brady, J.P. Heart rate changes in the fetus and newborn infant during labor, delivery, and the immediate neonatal period / J.P. Brady, L.S. James // *Am J Obstet Gynecol.* - 1962. – Vol. 84, №1. – P. 1-12.
45. Bruschetti, M. Sustained versus standard inflations during neonatal resuscitation to prevent mortality and improve respiratory outcomes / M. Bruschetti // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2020. - Vol. 3(3):CD004953.
46. Canadian Neonatal Network. The Canadian Neonatal Network Annual Report 2018. Toronto, Canada: Canadian Neonatal Network. – 2019.
47. Capin, I. Are Early-Onset Sepsis Evaluations and Empiric Antibiotics Mandatory for All Neonates Admitted with Respiratory Distress? / I. Capin, A. Hinds, B. Vomero, P. Roth, J. Blau // *Am J Perinatol.* – 2020. - PMID: 32947642.

48. Chao, Y. Low shear stress induces endothelial reactive oxygen species via the AT1R/eNOS/NO pathway / Y. Chao, P. Ye, L. Zhu, X. Kong, X. Qu, J. Zhang // *J Cell Physiol.* – 2018. – Vol. 233, №2. – P. 1384-1395.
49. Chao, Y. Sustained inflation: The lung recruitment maneuvers for neonates / Y. Chao, Y.W. Lin, C.E. Chiang, C.W. Tseng, S.C. Mu // *Paediatr Respir Rev.* – 2019. - №19. – P. 526-542.
50. Chioukh, F.Z. Respiratory disorders among late-preterm infants in a neonatal intensive care unit / F.Z. Chioukh, M.I. Skalli, H. Laajili, H Ben Hmida, K. Ben Ameer, M. Bizid, K. Monastiri // *Arch Pediatr.* – 2014. – Vol. 21, №2. – P.157-161.
51. Chiruvolu, A. Effects of Umbilical Cord Milking on Term Infants Delivered by Cesarean Section / A. Chiruvolu, A. Medders, Y. Daoud // *Am J Perinatol.* - 2020. doi: 10.1055/s-0040-1701617.
52. Chiruvolu, A. Variations in umbilical cord clamping practices in the United States: a national survey of neonatologists / A. Chiruvolu, L.H. Mallett, V.P. Govande, V.N. Raju, K. Hammonds, A.C. Katheria // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2020. - №20. – P. 1-7.
53. Chopra, A. Early versus delayed cord clamping in small for gestational age infants and iron stores at 3 months of age - a randomized controlled trial/ A. Chopra, A. Thakur, P. Garg, N. Kler, K. Gujral // *BMC Pediatr.* – 2018. – Vol.18, №1. –P. 230-234.
54. Chorne, N. Patent ductus arteriosus and its treatment as risk factors for neonatal and neurodevelopmental morbidity/ N. Chorne, C. Leonard, R. Piecuch, R.I. Clyman // *Pediatrics.* – 2007. – Vol.119, №6. – P.1165–1174.
55. Christensen, R.D. Thrombocytosis and thrombocytopenia in the NICU: incidence, mechanisms and treatments / R.D. Christensen, E. Henry, A. Del Vecchio // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2012. - №4. –P. 7-15.
56. Clement, W.A. Unilateral vocal cord paralysis following patent ductus arteriosus ligation in extremely low-birth-weight infants / W.A. Clement, H. El-Hakim, E.Z. Phillipos, J.J // *Coté Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2008. –Vol.134, №1. – P.28–33.

57. Cloherty, J.P. Manual of neonatal care / J.P. Cloherty. - Lippincot Williams & Wilkins, 2012. –P. 386.
58. Clyman, R.I. Patent ductus arteriosus: are current neonatal treatment options better or worse than no treatment at all? / R.I. Clyman, J. Couto, G.M. Murphy // Semin Perinatol. – 2012. – Vol. 36, № 2. – P. 123-129.
59. Consonni, S. Umbilical cord management strategies at cesarean section / S. Consonni, I. Vaglio Tessitore, C. Conti, C. Plevani, M. Condo', F. Torcasio, A. Pintucci, A. Locatelli // J Obstet Gynaecol Res. - 2020. PMID: 32961613.
60. Consortium on Safe Labor / J.U. Hibbard, I. Wilkins, L. Sun, K. Gregory, S. Haberman, M. Hoffman, M.A. Kominiarek [et al.] // Respiratory morbidity in late preterm births. JAMA. – 2010. – Vol. 304, №4. - P. 419-425.
61. Cornette, L. Surfactant use in late preterm infants: a survey among Belgian neonatologists / L. Cornette, A. Mulder, A. Debeer, G. Malfilâtre, V. Rigo, F. Cools [et al.] // Eur J Pediatr. – 2020. - №24. – P.1–8.
62. Dani, C. Effects of surfactant treatment in late preterm infants with respiratory distress syndrome / C. Dani, F. Mosca, G. Vento, P. Tagliabue, S. Picone, G. Lista, V. Fanos, S. Pratesi, L. Boni // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2018. – Vol.31, №10. – P. 1259-1266.
63. Das, B. Effect of Placental Transfusion on Iron Stores in Moderately Preterm Neonates of 30-33 weeks Gestation / B. Das, V. Sundaram, P. Kumar, W.T. Mordi, L.K. Dhaliwal, R. Das // Indian J Pediatr. – 2018. – Vol. 85, №3. –P. 172-178.
64. Daskalakis, G. The influence of delayed cord clamping and cord milking on inflammatory cytokines in umbilical vein and neonatal circulation / G. Daskalakis, A. Papapanagiotou, C. Siristatidis, P. Drakakis, I. Mole, A. Barbouni, [et al] // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2018. – Vol. 97. – P. 624–628.
65. De Paoli, A.G. Devices and pressure sources for administration of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) in preterm neonates / A.G. De Paoli, P.G. Davis, B. Faber, C.J. Morley // Cochrane Database Syst Rev. – 2002. - №4. - CD002977.

66. Deshpande, S. Surfactant Therapy for Early Onset Pneumonia in Late Preterm and Term Neonates Needing Mechanical Ventilation / S. Deshpande, P. Suryawanshi, K. Ahya, R. Maheshwari, S. Gupta // *J Clin Diagn Res.* – 2017. – Vol. 11, №8. – P. 9-12.
67. Dorling, J. Two speeds of increasing milk feeds for very preterm or very low-birthweight infants: the SIFT RCT / J. Dorling, O. Hewer, M. Hurd, V. Bari, B. Bosiak, U. Bowler [et al] // *Health Technol Assess.* – 2020. - Vol. 24, №18. – P. 1-94.
68. Dumpa, V. SNIPPV vs NIPPV: does synchronization matter? / V. Dumpa, K. Katz, V. Northrup, V. Bhandari // *J Perinatol.* – 2012. – Vol. 32, №6. – P. 438-442.
69. El-Khuffash, A. Biochemical markers may identify preterm infants with a patent ductus arteriosus at high risk of death or severe intraventricular haemorrhage / A. El-Khuffash, D. Barry, K. Walsh, P.G. Davis, E.J. Molloy // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 2008. – Vol. 93, №6. – P. 407–412.
70. El-Khuffash, A. Quantitative assessment of the degree of ductal steal using celiac artery blood flow to left ventricular output ratio in preterm infants / A. El-Khuffash, M. Higgins, K. Walsh, E.J. Molloy // *Neonatology.* – 2008. – Vol. 93, №3. – P. 206–212.
71. El-Khuffash, A.F. Troponin T, N-terminal pro natriuretic peptide and a patent ductus arteriosus scoring system predict death before discharge or neurodevelopmental outcome at 2 years in preterm infants/ A.F. El-Khuffash, M. Slevin, P.J. McNamara, E.J. Molloy // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 2011. – Vol. 96, №2. – P. 133–137.
72. El-Naggar, W. Cord milking versus immediate clamping in preterm infants: a randomised controlled trial / W. El-Naggar, D. Simpson, A. Hussain, A. Armson, L. Dodds, A. Warren, et al. // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* - 2018. – Vol. 104, №2. – P. 145-150.
73. Erickson-Owens, D.A. Umbilical cord milking in term infants delivered by cesarean section: a randomized controlled trial / D.A. Erickson-Owens, J.S. Mercer, W. Oh // *J Perinatol.* – 2012. – Vol. 32. – P. 580–584.

74. European Medicines Agency. Report of the Expert Meeting on Neonatal and Paediatric Sepsis. London. - 2010.
75. Evans, N. Preterm patent ductus arteriosus: should we treat it? / N. Evans // *J Paediatr Child Health*. – 2012. – Vol. 48, № 9. – P.753-758.
76. Fallon, E.M. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors, Puder M. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support of neonatal patients at risk for necrotizing enterocolitis / E.M. Fallon, D. Nehra, A.K. Potemkin, K.M. Gura, E. Simpser, C. Compher // *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. – 2012. – Vol. 36, №5. – P. 506-523.
77. Fellman, V. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden / V. Fellman // *JAMA*. -2009. – Vol. 301, №21. – P. 2225-2233.
78. Fenin, A. Very low birth weight infants receive full enteral nutrition within 2 postnatal weeks / A. Fenin, J.C. Newman, S.N. Taylor // *J Perinatol*. – 2020. – Vol. 29. –P. 1–8.
79. Finn, D. Clamping the Umbilical Cord in Premature Deliveries (CUPiD): Neuromonitoring in the Immediate Newborn Period in a Randomized, Controlled Trial of Preterm Infants Born at <32 Weeks of Gestation / D. Finn, D.H. Ryan, A. Pavel, J.M. O'Toole, V. Livingstone, G.B. Boylan, L.C. Kenny, E.M. Dempsey // *J Pediatr*. – 2019. –Vol. 208. – P. 121-126.
80. Fischer, H.S. Sustained inflations and avoiding mechanical ventilation to prevent death or bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis / H.S. Fischer // *Eur Respir Rev*. – 2018. – Vol. 27, №150. – P.180-183.
81. Fogarty, M. Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis / M. Fogarty, D.A. Osborn, L. Askie // *Am J Obstet Gynecol*. – 2018. –Vol. 218, №1. – P. 1–18.
82. Foglia, E.E. Delivery room interventions to prevent bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants / E.E. Foglia // *J Perinatol*. – 2017. - № 37. – P. 1171–1179.
83. Foglia, E.E. Sustained Inflation vs Standard Resuscitation for Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis / E.E. Foglia, A.B. Te Pas, H. Kirpalani, P.G.

- Davis, L.S. Owen, A.H. van Kaam [et al] // JAMA Pediatr. – 2020. – Vol.174, №4:e195897.
- 84.Fuwa, K. Umbilical cord milking versus delayed cord clamping in term infants: a systematic review and meta-analysis / K. Fuwa, N. Tabata, R. Ogawa, N. Nagano, N. Yamaji, E. Ota, F. Namba // J Perinatol. – 2020. -PMID: 32973280.
- 85.Gie, A.G. A Systematic Review of the Influence of Continuous Positive Airway Pressure on Fetal and Newborn Animal Models: Suggestions to Improve Neonatal Respiratory Care / A.G. Gie, T.R. Hubble, Y. Regin, T. Salaets, M. Zamora // Neonatology. – 2020. -№22. – P. 1-10.
- 86.Glaser, M.A. Neonatal Sepsis: A Review of Pathophysiology and Current Management Strategies / M.A. Glaser, L.M. Hughes, A. Jnah, D.Newberry // Adv Neonatal Care. - 2020.- PMID: 32956076.
- 87.Gonzalez, B.E. Early markers of late-onset sepsis in premature neonates: clinical, hematological and cytokine profile / B.E. Gonzalez, C.K. Mercado, L. Johnson, N.L. Brodsky, V. Bhandari // J Perinat Med. – 2003. – Vol.31, №1. – P. 60-68.
- 88.Göpel, W. German Neonatal Network. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial / W. Göpel, A. Kribs, A. Ziegler, R. Laux, T. Hoehn, C. Wieg [et al] // Lancet. – 2011. Vol.378, №9803. – P.1627-1634.
- 89.Hammerman, C. Ductal closure with paracetamol: a surprising new approach to patent ductus arteriosus treatment / C. Hammerman, A. Bin-Nun, E. Markovitch, M.S. Schimmel, M. Kaplan, D.Fink // Pediatrics. -2011. – Vol.128, №6. –P. 1618-1621.
- 90.Healy, C.M. Distinguishing true coagulase-negative Staphylococcus infections from contaminants in the neonatal intensive care unit / C.M. Healy, C.J. Baker, D.L. Palazzi, J.R. Campbell, M.S. Edwards // J Perinatol. – 2013. – Vol.33, №1. – P.52-58.
- 91.Henderson, G. Enteral feeding regimens and necrotising enterocolitis in preterm infants: a multicentre case-control study / G. Henderson, S. Craig, P. Brocklehurst,

- W. McGuire // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. – 2009. – Vol. – 94, №2. – P. 120-123.
92. Hilgendorff, A. Association of polymorphisms in the human surfactant protein-D (SFTPD) gene and postnatal pulmonary adaptation in the preterm infant / A. Hilgendorff, K. Heidinger, A. Bohnert, A. Kleinsteiber, I.R. König, A. Ziegler [et al] // Acta Paediatr. – 2009. – Vol. 98, №1. – P.112-117.
93. Hitchings, L. The effect of delayed cord clamping on blood sugar levels on 34-36 week neonates exposed to late preterm antenatal steroids / L. Hitchings, M. Rodriguez, R. Persaud, L. Gomez // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2020. - №2. – P. 1-8.
94. Hooper, S.B. Imaging lung aeration and lung liquid clearance at birth / S.B. Hooper, M.J. Kitchen, M.J. Wallace, N. Yagi, K. Uesugi, M.J. Morgan [et al] // FASEB J. – 2007. – Vol.21, №12. – P.3329-3337.
95. Hosono, S. Blood pressure and urine output during the first 120 h of life in infants born at less than 29 weeks' gestation related to umbilical cord milking / S. Hosono, H. Mugishima, H. Fujita, A. Hosono, T. Okada, S. Takahashi, et al. // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. – 2009. – Vol. 94. –P.328–331.
96. Hosono, S. One-time umbilical cord milking after cord cutting has same effectiveness as multiple-time umbilical cord milking in infants born at <29 weeks of gestation: a retrospective study / S. Hosono, H. Mugishima, S. Takahashi, S. Takahashi, N. Masaoka, T. Yamamoto, M. Tamura // J Perinatol. – 2015. – Vol.35, №8. – P.590-594.
97. Hosono, S. Residual blood volume in the umbilical cord of extremely premature infants / S. Hosono, K. Hine, N. Nagano, Y. Taguchi, K. Yoshikawa, T. Okada [et al] // Pediatr Int. – 2015. –Vol.57, №1. – P. 68-71.
98. Hosono, S. Umbilical cord milking reduces the need for red cell transfusions and improves neonatal adaptation in infants born at less than 29 weeks' gestation: a randomised controlled trial / S. Hosono, H. Mugishima, H. Fujita, A. Hosono, M. Minato, T. Okada [et al] // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. – 2008. – Vol.93, №1. – P. 14-19.

99. Hull, M.A. Mortality and management of surgical necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates: a prospective cohort study / M.A. Hull, J.G. Fisher, I.M. Gutierrez, B.A. Jones, K.H. Kang, M. Kenny [et al] // *J Am Coll Surg.* – 2014. – Vol. 218, №6. – P. 1148-1155.
100. Hutton, E.K. Late vs early clamping of the umbilical cord in full-term neonates: systematic review and meta-analysis of controlled trials / E.K. Hutton, E.S. Hassan // *JAMA.* – 2007. – Vol.297, №11. – P.1241-1252.
101. Jaiswal, P. Comparison of umbilical cord milking and delayed cord clamping on cerebral blood flow in term neonates / P. Jaiswal, A. Upadhyay, S. Gothwal, H. Chaudhary, A.Tandon // *Indian J Pediatr.* – 2015. – Vol. 82. – P. 890–895.
102. Jhaveri, N. Early surgical ligation versus a conservative approach for management of patent ductus arteriosus that fails to close after indomethacin treatment / N. Jhaveri, A. Moon-Grady, R.I. Clyman // *J Pediatr.* – 2010. – Vol.157, №3. – P.381-387.
103. Jhaveri, N. Early surgical ligation versus a conservative approach for management of patent ductus arteriosus that fails to close after indomethacin treatment / N. Jhaveri, A. Moon-Grady, R.I. Clyman // *J Pediatr.* – 2010. – Vol. 157, №3. – P.381–387.
104. Johnson, T.J. Cost savings of human milk as a strategy to reduce the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants / T.J. Johnson, A.L. Patel, H.R. Bigger, J.L. Engstrom, P.P. Meier // *Neonatology.* - 2015. – Vol. 107, №4. – P. 271-276.
105. Jordan, J.A. Molecular diagnosis of neonatal sepsis / J.A. Jordan // *Clin Perinatol.* – 2010. – Vol. 37, №2. – P. 411-419.
106. Josephsen, J.B. Umbilical Cord Milking in Extremely Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial Comparing Cord Milking with Immediate Cord Clamping / J.B. Josephsen, S. Potter, E.S. Armbrrecht, M. Al-Hosni // *Am J Perinatol.* - 2020. PMID: 32894871.
107. Karody, V. A toll-like receptor 9 (rs352140) variant is associated with placental inflammation in newborn infants / V. Karody, S. Reese, N. Kumar, J. Liedel, J.

- Jarzembowski, V.Sampath // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2016. – Vol. 29, №13. – P.2210-2216.
108. Katheria, A.C. The effects of umbilical cord milking on hemodynamics and neonatal outcomes in premature neonates / A.C. Katheria, T.A. Leone, D. Woelkers, D.M. Garey, W. Rich, N.N. Finer // *J Pediatr.* – 2014. –Vol. 164. – P. 1045–1050.
109. Katheria, A.C. Umbilical Cord Milking Versus Delayed Cord Clamping in Preterm Infants / A.C. Katheria, G. Truong, L. Cousins, B. Oshiro, N.N. Finer // *Pediatrics.* – 2015. – Vol. 136, №1. – P.61-69.
110. Katheria, A.C. Association of umbilical cord milking vs delayed umbilical cord clamping with death or severe intraventricular hemorrhage among preterm infants / A. Katheria, F. Reister, J. Essers // *JAMA.* -2019. –Vol.322, №19. P. 1877–1886.
111. Kieran, E.A. Randomized trial of prongs or mask for nasal continuous positive air way pressure in preterm infants / E.A. Kieran // *Pediatrics.* - 2012. - № 130. – P.1170–1176.
112. Kirpalani, H. A trial comparing noninvasive ventilation strategies in preterm infants / H. Kirpalani, D. Millar, B. Lemyre, B.A. Yoder, A. Chiu, R.S. Roberts // *N Engl J Med.* – 2013. – Vol. 369, №7. – P.611-20.
113. Kirpalani, H. Effect of Sustained Inflations vs Intermittent Positive Pressure Ventilation on Bronchopulmonary Dysplasia or Death Among Extremely Preterm Infants: The SAIL Randomized Clinical Trial / H. Kirpalani, S.J. Ratcliffe, M. Keszler, P.G. Davis, E.E. Foglia, A. Te Pas [et al] // *JAMA.* – 2019. – Vol. 321, №12. – P.1165-1175.
114. Klebermass-Schrehof K. Less invasive surfactant administration in extremely preterm infants: impact on mortality and morbidity / K. Klebermass-Schrehof, M. Wald, J. Schwindt, A. Grill, A.R. Prusa, N. Haiden [et al] // *Neonatology.* – 2013. – Vol.103, №4. – P.252-258.
115. Klingenberg, C. Enteral feeding practices in very preterm infants: an international survey / C. Klingenberg, N.D. Embleton, S.E. Jacobs, L.A. O'Connell, C.A. Kuschel // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 2012. – Vol.97, №1. – P.56-61.

116. Kluckow, M. A randomised placebo-controlled trial of early treatment of the patent ductus arteriosus / M. Kluckow, M. Jeffery, A. Gill, N. Evans // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. – 2014. – Vol.99, №2. – P.99–104.
117. Kluckow, M. A randomised placebo-controlled trial of early treatment of the patent ductus arteriosus / M. Kluckow, M. Jeffery, A. Gill, N. Evans // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. – 2014. – Vol. 99, №2. – P.99-104.
118. Kordek, A. Usefulness of estimation of blood procalcitonin concentration versus C-reactive protein concentration and white blood cell count for therapeutic monitoring of sepsis in neonates / A. Kordek, B. Łoniewska, W. Podraza, T. Nikodemski, J. Rudnicki // Postepy Hig Med Dosw. – 2014. –Vol. 68. – P.1516-1523.
119. Kribs, A. Usefulness of estimation of blood procalcitonin concentration versus C-reactive protein concentration and white blood cell count for therapeutic monitoring of sepsis in neonates / A. Kordek, B. Łoniewska, W. Podraza, T. Nikodemski, J. Rudnicki // Postepy Hig Med Dosw. – 2014. – Vol.21, №68. – P.1516-1523.
120. Krueger, M.S. Delayed cord clamping with and without cord stripping: a prospective randomized trial of preterm neonates / M.S. Krueger, F.G. Eyal, K.J. Peevy, C.R. Hamm, R.M. Whitehurst, D.F. Lewis // Am J Obstet Gynecol. – 2015. – Vol.212, №3. 394– P.1-5.
121. Lago Leal, V. Effect of milking maneuver in preterm infants: a randomized controlled trial / V. Lago Leal, L. Pamplona Bueno, L. Cabanillas Vilaplana, E. Nicolas Montero, M. Blanco et al. // Fetal Diagn Ther. – 2018. –Vol. 45, №1. – P. 57-61.
122. Lampland, A.L. Bi-level CPAP does not improve gas exchange when compared with conventional CPAP for the treatment of neonates recovering from respiratory distress syndrome / A.L. Lampland // Arch Dis Child Fetal Neonatal. – 2015. - № 100. –P.31–34.
123. Lee, J.A. Practice for preterm patent ductus arteriosus; focusing on the hemodynamic significance and the impact on the neonatal outcomes / Lee J.A. // J Pediatrics.- 2019. – Vol.62, №7. P.245-251.

124. Lemmers, P.M. Impact of patent ductus arteriosus and subsequent therapy with indomethacin on cerebral oxygenation in preterm infants / P.M. Lemmers, M.C. Toet, F.van Bel // *Pediatrics*. – 2008. – Vol.121, №1. –P. 142–147.
125. Lemyre, B. Early nasal intermittent positive ventilatin (NIPPV) versus early nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm infants / B. Lemyre, M. Laughon, C. Bose, P.G. Davis // *Cochrane Database Syst Rev*. 2016. – Vol.12, №12: MC6463790.
126. Lemyre, B. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation / B. Lemyre, P.G. Davis, A.G. De Paoli, H.Kirpalani // *Cochrane Database Syst Rev*(2). - 2017. – Vol.2, №2: PMC6464652.
127. Li, J. Does intact umbilical cord milking increase infection rates in preterm infants with premature prolonged rupture of membranes? / J. Li, B. Yu, W. Wang, D. Luo, Q.L. Dai, X.Q.Gan // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2018. – Vol. 33, №2. – P. 184-190.
128. Lista, G. Effects of Breathing and Apnoea during Sustained Inflations in Resuscitation of Preterm Infants / G. Lista, F. Cavigioli, P.A. La Verde, F. Castoldi, I. Bresesti, C.J. Morley // *Neonatology*. – 2017 . –Vol. 111, №4. – P. 360-366.
129. Lista, G. Sustained lung inflation at birth for preterm infants: a randomized clinical trial / G. Lista, L. Boni, F. Scopesi, F. Mosca, D. Trevisanuto, H. Messner [et al] // *Pediatrics*. – 2015. – Vol. 135, №2. – P. 457-64.
130. Liu, C. Diagnostic utility of procalcitonin as a biomarker for late-onset neonatal sepsis / C. Liu, C. Fang, L. Xie // *Transl Pediatr*. – 2020. – Vol. 9, №3. – P. 237-242.
131. Liu, X. Identification of genetic factors underlying persistent pulmonary hypertension of newborns in a cohort of Chinese neonates / X. Liu, M. Mei, X. Chen, Y. Lu, X. Dong, L. Hu [et al] // *Respir Res*. – 2019. – Vol. 20, №1. P.174-184.

132. Liyanage, S.K. Guidelines on Deferred Cord Clamping and Cord Milking: A Systematic Review / S.K. Liyanage, K. Ninan, S.D. McDonald // *Pediatrics*. – 2020. - Vol. 146, № 5. - P.1-16.
133. Lucas, A. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis / Lucas, A. Cole, T.J. // *Lancet*. – 1990. – Vol.336. –P. 1519–1523.
134. Lutsar, I. Current management of late onset neonatal bacterial sepsis in five European countries / I. Lutsar, C. Chazallon, F.I. Carducci, U. Trafojer, B. Abdelkader, V.M. de Cabre [et al] // *Eur J Pediatr*. – 2014. - Vol. 173, №8. – P. 997-1004.
135. Mandhan, P. Surgical closure of patent ductus arteriosus in preterm low birth weight infants / P. Mandhan, S. Brown, A. Kukkady, U. Samarakkody // *Congenit Heart Dis*. – 2009. – Vol. 4, №1. – P. 34–37.
136. March, M.I. The effects of umbilical cord milking in extremely preterm infants: a randomized controlled trial / M.I. March, M.R. Hacker, A.W. Parson, A.M. Modest, M. De Veciana // *J Perinatol*. – 2013. –Vol. 33. – P.763–767.
137. Marttila, R. Surfactant protein A and B genetic variants in respiratory distress syndrome in singletons and twins / R. Marttila // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2003. -№ 168. –P.1216–1222.
138. McDonald, S.J. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes / S.J. McDonald, P. Middleton // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2008. - CD004074. PMID: 18425897.
139. Mehler, K. Developmental outcome of extremely preterm infants is improved after less invasive surfactant application: Developmental outcome after LISA / K. Mehler, A. Broer, C. Roll, W. Göpel, C. Wieg, P. Jahn, N. Teig, T. Höhn, L. et al.// *Acta Paediatr*. 2020. doi: 10.1111/apa.15565. PMID: 32892376.
140. Mercer, J.S. Effects of Delayed Cord Clamping on 4-Month Ferritin Levels, Brain Myelin Content, and Neurodevelopment: A Randomized Controlled Trial / J.S. Mercer, D.A. Erickson-Owens, S.C.L. Deoni, D.C. Dean, J. Collins, A.B. Parker et al. // *J Pediatr*. – 2018. –Vol. 203. – P. 266-272.

141. Mercer, J.S. Effects of delayed cord clamping on residual placental blood volume, hemoglobin and bilirubin levels in term infants: a randomized controlled trial / J.S. Mercer, D.A. Erickson-Owens, J. Collins, M.O. Barcelos, A.B. Parker, J.F.Padbury // *J Perinatol.* – 2017. – Vol. 37, №3. – P. 260-264.
142. Mercer, J.S. Effects of Placental Transfusion on Neonatal and 18 Month Outcomes in Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial / J.S. Mercer, D.A. Erickson-Owens, B.R. Vohr, R.J. Tucker, A.B. Parker, W. Oh [et al] // *J Pediatr.* – 2016. - №168. –P. 50-55.
143. Mercer, J.S. Rethinking placental transfusion and cord clamping issues / J.S. Mercer // *J Perinat Neonatal Nurs.* – 2012. - №26. – P.202–217.
144. Millar, D. A comparison of bilevel and ventilator-delivered non-invasive respiratory support / D. Millar // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 2016. –Vol. 101, №1. – P.21-25.
145. Mitra, S. Management of patent ductus arteriosus in preterm infants—where do we stand? / S. Mitra // *Congenit Heart Dis.* – 2013. – Vol. 8, №6. – P. 500-512.
146. Morgan, J. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants / J. Morgan, L. Young, W. McGuire // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2014. Vol. 12: PMC7063979.
147. Morgan, J. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants / J. Morgan, L. Young, W. McGuire // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2014. – Vol. 12: PMID: 25452221.
148. Mussavi, M. Comparison of the Efficacy of Three Natural Surfactants (Curosurf, Survanta, and Alveofact) in the Treatment of Respiratory Distress Syndrome Among Neonates: A Randomized Controlled Trial / M. Mussavi, K. Mirnia, K.Asadollahi // *Iran J Pediatr.* - 2016. – Vol. 26, №5. – P. 43-57.
149. Natile, M. Short-term respiratory outcomes in late preterm infants / M. Natile, M.L. Ventura, M. Colombo, D. Bernasconi, A. Locatelli, C. Plevani [et al] // *Ital J Pediatr.* – 2014. - №3. – P.40:52.
150. Nemerofsky, S.L. The ductus arteriosus rarely requires treatment in infants >1000 grams / S.L. Nemerofsky // *Am J Perinatol.* – 2008. – Vol. 25, №10. – P.661-666.

151. Neu, J. Necrotizing enterocolitis: the mystery goes on / J. Neu // *Neonatology*. – 2014. – Vol. 106, №4. – P.289-295.
152. Ngo, S. Trends in Patent Ductus Arteriosus Diagnosis and Management for Very Low Birth Weight Infants / S. Ngo, J. Profit, J.B. Gould, H.C. Lee // *Pediatrics*. – 2017. – Vol. 139, №4. – P. 16-23.
153. Nolan, L.S. A Review of the Immunomodulating Components of Maternal Breast Milk and Protection Against Necrotizing Enterocolitis / L.S. Nolan, O.B. Parks, M. Good // *Nutrients*. – 2019. - Vol. 12, №1 – P. 4-14.
154. Noshewan, A. Management of Extremely Low Birth Weight Infants in Delivery Room / A. Noshewan, P.Y. Cheung, G.M. Schmölder // *Clin Perinatol*. – 2017. - Vol. 44, №2. – P. 361-375.
155. O'Donnell, C.P. Sustained versus standard inflations during neonatal resuscitation to prevent mortality and improve respiratory outcomes / C.P. O'Donnell, M. Bruschetti, P.G. Davis, C.J. Morley, L. Moja, M.G. Calevo [et al] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2015. PMID: 26132716.
156. O'Brain, C. Infant flow biphasic nasal continuous positive airway pressure (BP-NCPAP) vs. infant flow NCPAP for the facilitation of extubation in infants'  $\leq 1,250$  grams: a randomized controlled trial / K. O'Brien, C. Campbell, L. Brown, L. Wenger, V. Shah // *BMC Pediatr*. - 2012: PMC3402979.
157. Oddie, S.J. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants / S.J. Oddie, L. Young, W.McGuire // *Cochrane Database Syst Rev*. -2017. – Vol.30;8(8):CD001241.
158. Ohlsson, A. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants / A. Ohlsson, S.S. Shah // *Cochrane Database Syst Rev*. - 2011;(7):CD004213pmid:21735396.
159. Oncel, M.Y. Oral paracetamol versus oral ibuprofen in the management of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial / M.Y. Oncel, S. Yurttutan, O. Erdeve // *J Pediatr*. – 2014. – Vol.164, №3. – P. 510–514.
160. Ortiz-Esquinas, I. Umbilical Cord Milking in Infants Born at  $<37$  Weeks of Gestation: A Systematic Review and Meta-Analysis / I. Ortiz-Esquinas, J. Gómez-

- Salgado, J. Rodríguez-Almagro, Á. Arias-Arias, A. Ballesta-Castillejos, A. Hernández-Martínez // *J Clin Med.* – 2020. – Vol. 9, №4. - p.1071.
161. Pammi, M. Molecular assays in the diagnosis of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis / M. Pammi, A. Flores, M. Leeflang, J. Versalovic // *Pediatrics.* – 2011. – Vol.128, №4. – P. 973-985.
162. Pavlovic, J. Genetic variants of surfactant proteins A, B, C, and D in bronchopulmonary dysplasia / J. Pavlovic, C. Papagaroufalis, M. Xanthou, W. Liu, R. Fan, N.J. Thomas [et al] // *Dis Markers.* – 2006. – Vol. 22, № 5. – P. 277-291.
163. Pérez, L.A. Necrotizing enterocolitis among preterm newborns with early feeding / L.A. Pérez, G.L. Pradilla, G. Díaz, S.M. Bayter // *Biomedica.* – 2011. – Vol. 31, №4. – P. 485-491.
164. Patel, R.M. Causes and timing of death in extremely premature infants from 2000 through 2011 / R.M. Patel, S. Kandeler, M.C. Walsh, E.F. Bell, W.A. Carlo, A.R. Laptook [et al] // *N Engl J Med.* – 2015/ - Vol. 372, №4. – P. 331-340.
165. Poterjoy, B.S. Neonatal respiratory failure due to a novel mutation in the surfactant protein C gene / B.S. Poterjoy, Y. Vibert, M. Sola-Visner, J. McGowan, G. Visner, L.M. Noguee // *J Perinatol.* - 2010. – Vol. 30, №2. – P.151-153.
166. Prescott, S. Patent Ductus Arteriosus in the Preterm Infant: Diagnostic and Treatment Options / S. Prescott, J. Keim-Malpass // *Adv Neonatal Care.* – 2017. – Vol.17, №1. – P. 10-18.
167. Rabe, H. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes/ H. Rabe, G.M. Gyte, J.L. Díaz-Rossello, L.Duley // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2019;(9):CD003248.
168. Rabe, H. Milking compared with delayed cord clamping to increase placental transfusion in preterm neonates: a randomized controlled trial / H. Rabe, A. Jewison, R.F. Alvarez, D. Crook, D. Stilton, R. Bradley [et al] // *Obstet Gynecol.* – 2011/ - Vol. 117. – P. 205-211.
169. Rabe, H. Neurodevelopmental Outcomes at 2 and 3.5 Years for Very Preterm Babies Enrolled in a Randomized Trial of Milking the Umbilical Cord versus

- Delayed Cord Clamping / H. Rabe, A. Sawyer, P. Amess, S. Ayers // *Neonatology*. – 2016. – Vol.109, №2. – P.113-119.
170. Raju, T.N. Timing of umbilical cord clamping after birth for optimizing placental transfusion / T.N.Raju // *Curr Opin Pediatr*. – 2013. –Vol. 25, №2. – P.180–187.
171. Ramaswamy, V.V. Efficacy of noninvasive respiratory support modes for primary respiratory support in preterm neonates with respiratory distress syndrome: Systematic review and network meta-analysis / V.V. Ramaswamy, K. More, C.C. Roehr, P. Bandiya, S.Nangia // *Pediatr Pulmonol*. - 2020 PMID: 32762014.
172. Ricotti, A. N-SIPPV versus bi-level N-CPAP for early treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants / A. Ricotti, V. Salvo, L.J. Zimmermann, A.W. Gavilanes, I. Barberi, G. Lista [et al] // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2013. – Vol. 26, №13. – P. 1346-1351.
173. Rolland, A. Natural evolution of patent ductus arteriosus in the extremely preterm infant / A. Rolland, S. Shankar-Aguilera, D. Diomandé, V. Zupan-Simunek, P. Boileau // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. – 2015. - Vol. 100, №1. – P.55-58.
174. Rosenfeld, C.R. Screening and Serial Neutrophil Counts Do Not Contribute to the Recognition or Diagnosis of Late-Onset Neonatal Sepsis / C.R. Rosenfeld, G. Shafer, L.M. Scheid, L.S. Brown // *J Pediatr*. – 2019. –Vol. 205. –P.105-111.
175. Sahni, R. Strategies for the prevention of continuous positive airway pressure failure / R. Sahni, M. Schiaratura, R.A. Polin // *Semin Fetal Neonatal Med*. – 2016. – Vol.21, №3. – P.196-203.
176. Salas, A. A randomised trial of re-feeding gastric residuals in preterm infants / A.A. Salas, A. Cuna, R. Bhat, G. McGwin, W.A. Carlo, N. Ambalavanan // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. – 2015. - Vol. 100, №3. – P. 224-228.
177. Salvo, V. Comparison of three non-invasive ventilation strategies (NSIPPV/BiPAP/NCPAP) for RDS in VLBW infants / V. Salvo, G. Lista, E. Lupo, A. Ricotti, L.J. Zimmermann, A.W.D. Gavilanes [et al] // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2018. – Vol. 31, №21. – P. 2832-2838.
178. Sankar, M.N. PDA: To treat or not to treat / M.N. Sankar, W.E. Benitz, S. Bhombal, W.E.Benitz // *Congenit Heart Dis*. – 2019. - Vol. 14, №1. – P. 46-51.

179. Schanler, R.J. Randomized trial of donor human milk versus preterm formula as substitutes for mothers' own milk in the feeding of extremely premature infants / R.J. Schanler // *Pediatrics*. – 2005. – Vol. 116. – P. 400–406.
180. Schmolzer, G.M. Sustained inflation versus positive pressure ventilation at birth: a systematic review and meta-analysis / G.M. Schmölzer, M. Kumar, K. Aziz, G. Pichler, M. O'Reilly, G. Lista [et al] // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. – 2015. – Vol.100, №4. – P.361-368.
181. Sehgal, A. Functional echocardiography in staging for ductal disease severity: role in predicting outcomes / A. Sehgal, E. Paul, S.Menahem // *Eur J Pediatr*. – 2013. – Vol. 172, №2. – P. 179–184.
182. Sehgal, A. International perspective on management of a patent ductus arteriosus: Lessons learned / A. Sehgal, P.J. McNamara // *Semin Fetal Neonatal Med*. – 2018. – Vol. 23, №4. – P. 278-284.
183. Sellmer, A. Morbidity and mortality in preterm neonates with patent ductus arteriosus on day 3 / A. Sellmer, J.V. Bjerre, M.R. Schmidt, P.J. McNamara, V.E. Hjortdal, B. Høst, B.H. Bech, T.B. Henriksen // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. – 2013. - Vol. 98, №6. – P. 505-510.
184. Shah, P.S. International Network for Evaluating Outcomes (iNeo) of Neonates. Neonatal Outcomes of Very Low Birth Weight and Very Preterm Neonates: An International Comparison / P.S. Shah, K. Lui, G. Sjörs, L. Mirea, B. Reichman, M. Adams [et al] // *J Pediatr*. – 2016. – Vol. 177. – P. 144-152.
185. Silveyra, P. Genetic variant associations of human SP-A and SP-D with acute and chronic lung injury / P. Silveyra, J.Floros // *Front Biosci (Landmark Ed)*. – 2012. - №17. – P. 407-429.
186. Sobotka, K.S. An initial sustained inflation improves the respiratory and cardiovascular transition at birth in preterm lambs / K.S. Sobotka, S.B. Hooper, B.J. Allison, A.B. Te Pas, P.G. Davis, C.J. Morley, T.J.Moss // *Pediatr Res*. – 2011. – Vol. 70, №1. – P. 56-60.

187. Song, S.Y. Safety of umbilical cord milking in very preterm neonates: a randomized controlled study/ S.Y. Song, Y. Kim, B.H. Kang, H.J. Yoo, M. Lee // *Obstet Gynecol Sci.* – 2017. –Vol. 60. –P. 527–534.
188. Stoll, B.J. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network / B.J. Stoll, N. Hansen, A.A. Fanaroff, L.L. Wright, W.A. Carlo, R.A. Ehrenkranz [et al] // *Pediatrics.* – 2002. – Vol.110, №2. – P. 285-291.
189. Su, B.H. Circulatory Management Focusing on Preventing Intraventricular Hemorrhage and Pulmonary Hemorrhage in Preterm Infants / B.H. Su, H.Y. Lin, F.K. Huang, M.L. Tsai, Y.T. Huang // *Pediatr Neonatol.* – 2016. - Vol. 57, №6. – P. 453-462.
190. Subramaniam, P. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants / P. Subramaniam, J.J. Ho, P.G. Davis // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2016. – Vol. 6:CD001243. PMID: 27315509.
191. Sweet, D.G. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome 2016 Update // D.G. Sweet, V. Carnielli, G. Greisen, M. Hallman, E. Ozek, R. Plavka [et al] // *Neonatology.* -2017 . –Vol. 111, №2. – P.107-125.
192. Sweet, D.G. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update / D.G. Sweet, V. Carnielli, G. Greisen, M. Hallman, E. Ozek, A. Te Pas [et al] // *Neonatology.* – 2019.- Vol.115, №4. – P.432-450.
193. Tarnow-Mordi, W.O. Timing of cord clamping in very preterm infants: more evidence is needed / W.O. Tarnow-Mordi, L. Duley, D. Field // *Am J Obstet Gynecol.* – 2014. –Vol. 211, №2. – P.118–123.
194. te Pas, A.B. A randomized, controlled trial of delivery-room respiratory management in very preterm infants / A.B. te Pas, F.J. Walther // *Pediatrics.* – 2007. – Vol. 120, №2. – P.322-329.

195. te Pas, A.B. Establishing functional residual capacity at birth: the effect of sustained inflation and positive end-expiratory pressure in a preterm rabbit model / A.B. te Pas, M. Siew, M.J. Wallace, M.J. Kitchen, A. Fouras, R.A. Lewis [et al] // *Pediatr Res.* – 2009. – Vol. 65, №5. – P.537-541.
196. Thomas, N.J. Haplotypes of the surfactant protein genes A and D as susceptibility factors for the development of respiratory distress syndrome / N.J. Thomas, R. Fan, S. Diangelo, J.C. Hess, J. Floros // *Acta Paediatr.* – 2007. – Vol. 96, №7. – P.985-989.
197. Thomson M. Changes That Improve Outcome: Challenges & Solutions: Neonatal Practices / M. Thomson // ONPMF. 2017.
198. Ting, J.Y. Association Between Antibiotic Use and Neonatal Mortality and Morbidities in Very Low-Birth-Weight Infants Without Culture-Proven Sepsis or Necrotizing Enterocolitis / J.Y. Ting, A. Synnes, A. Roberts, A. Deshpandey, K. Dow, E.W. Yoon [et al] // *JAMA Pediatr.* – 2016. – Vol.170, №12. – P.1181-1187.
199. Tsitoura, M.I. Surfactant Protein A and B Gene Polymorphisms and Risk of Respiratory Distress Syndrome in Late-Preterm Neonates / M.I. Tsitoura, E.F. Stavrou, I.A. Maraziotis, K. Sarafidis, A. Athanassiadou, G.Dimitriou // *PLoS One.* – 2016. – Vol.11, №11. –P. 506-516.
200. Upadhyay, A. Effect of umbilical cord milking in term and near term infants: randomized control trial / A. Upadhyay, S. Gothwal, R. Parihar, A. Garg, A. Gupta, D. Chawla // *Am J Obstet Gynecol.* – 2013. –Vol. 208, №120. – P. 121–126.
201. Vesoulis, Z.A. Delayed cord clamping and inotrope use in preterm infants / Z.A. Vesoulis, J. Rhoades, P. Muniyandi, S. Conner, A.G. Cahill, A.M. Mathur // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2018. – Vol. 31, №10. – P. 1327-1334.
202. Vesoulis, Z.A. Delayed cord clamping is associated with improved dynamic cerebral autoregulation and decreased incidence of intraventricular hemorrhage in preterm infants / Z.A. Vesoulis, S.M. Liao, A.M. Mathur // *J Appl Physiol.* – 2019. – Vol.127, №1. – P. 103-110.
203. Viswanathan, S. Standardized Slow Enteral Feeding Protocol and the Incidence of Necrotizing Enterocolitis in Extremely Low Birth Weight Infants / S.

- Viswanathan, K. McNelis, D. Super, D. Einstadter, S. Groh-Wargo, M. Collin // JPEN J Parenter Enteral Nutr. – 2015. – Vol. 39, №6. – P. 644-654.
204. Wang, H. Surfactant reduced the mortality of neonates with birth weight  $\geq 1500$  g and hypoxemic respiratory failure: a survey from an emerging NICU network / H. Wang, X. Gao, C. Liu, C. Yan, X. Lin, Y. Dong [et al] // J Perinatol. – 2017. – Vol. 37, № 6. – P. - 645-651.
205. Watterberg, K.L. Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial / K.L. Watterberg, J.S. Gerdes, C.H. Cole // Pediatrics. – 2004. – Vol. 114, №6. – P. 1649–1657.
206. Weber, B. Polymorphisms of surfactant protein A genes and the risk of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants / B. Weber, A. Borkhardt, I. Stoll-Becker, S. Reiss, L. Gortner // Turk J Pediatr. – 2000. – Vol. 42, №3. – P.181-185.
207. Wyckoff, M.H. Neonatal Life Support Collaborators. Neonatal Life Support: 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations / M.H. Wyckoff, J. Wyllie, K. Aziz, M.F. de Almeida, J. Fabres, J. Fawke [et al] // Circulation. – 2020. – Vol.142, № 1. – P. 185-221.
208. Wyckoff, M.H. Part 13: Neonatal Resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care / M.H. Wyckoff, K. Aziz, M.B. Escobedo, V.S. Kapadia, J. Kattwinkel, J.M. Perlman [et al] // Circulation.- 2015. – Vol. 132, №2. P. 543-560.
209. Wyllie, J.P. Prophylactic and early targeted treatment of patent ductus arteriosus / J.P. Wyllie, S. Gupta // Semin Fetal Neonatal Med. – 2018. – Vol. 23, №4. – P. 250-254.
210. Yadav, A.K. Comparison of three types of intervention to enhance placental redistribution in term newborns: randomized control trial / A.K. Yadav, A. Upadhyay, S. Gothwal, K. Dubey, U. Mandal, C.P.Yadav // J Perinatol. – 2015. – Vol.35. – P. 720–724.
211. Yao, A.C. Distribution of blood between infant and placenta after birth / A.C. Yao, M. Moinian, J. Lind // Lancet. – 1969. – Vol. 2, №7626. – P. 871-873.

212. Yusuf, J.H. Genetic selection pressure in TLR9 gene may enforce risk for SLE in Indian Tamils / J.H. Yusuf, D. Kaliyaperumal, M. Jayaraman, G. Ramanathan, P. Devaraju // *Lupus*. – 2017. – Vol. 26, №3. – P. 307-310.
213. Zhai, L. Genetic polymorphism of surfactant protein A in neonatal respiratory distress syndrome / L. Zhai, H.M. Wu, K.L. Wei, S.M. Zhao, H. Jiang // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. – 2008. – Vol. 10, №3. – P. 295-298.
214. Zheng, N. Procalcitonin and C-reactive protein perform better than the neutrophil/lymphocyte count ratio in evaluating hospital acquired pneumonia / N. Zheng, D. Zhu, Y. Han // *BMC Pulm Med*. – 2020. – Vol. 20, №1. – P.166.