Федеральное Государственное Бюджетное

Образовательное Учреждение Высшего Образования

«Ярославский государственный медицинский университет» Министерства

здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

МОСТОВОЙ Алексей Валерьевич

УЛУЧШЕНИЕ ИСХОДОВ ВЫХАЖИВАНИЯ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПУТЕМ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ МЕТОДОВ РЕСПИРАТОРНОЙ ТЕРАПИИ

3.1.21. - Педиатрия (медицинские науки)

3.1.12. – Анестезиология-реаниматология (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:

академик РАН,
доктор медицинских наук, профессор
Володин Н.Н.

доктор медицинских наук, доцент
Проценко Д.Н.

Москва - 2025

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ 5

ГЛАВА 1. РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ И ОСНОВНЫЕ СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЕГО ЛЕЧЕНИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 22

1.1. Недоношенность как фактор риска 22

1.2. Летальность недоношенных новорожденных 24

1.3. Респираторный дистресс-синдром: определение, терминология, эпидемиология и патофизиология 26

1.4. Оценка тяжести и прогноза при респираторном дистресс-синдроме и сопутствующих критических состояниях 33

1.5. Антенатальная профилактика и стартовая терапия дыхательных нарушений у недоношенных новорожденных в родильном зале 37

1.6. Стратегии применения сурфактантов 43

1.7. Эффективность и безопасность респираторной терапии у недоношенных новорожденных 49

1.8. Оценка качества оказания неонатологической помощи путем анкетирования врачей-неонатологов 64

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ 69

2.1. Дизайн исследования и характеристика включенных в исследование новорожденных 69

2.2. Методы обследования недоношенных новорожденных 75

2.3. Методы лечения респираторного дистресс-синдрома у недоношенных детей 82

2.4. Оценка экономической эффективности 99

2.5. Методы анкетирования врачей-неонатологов и врачей-анестезиологов-реаниматологов 101

2.6. Статистическая обработка материала 104

ГЛАВА 3. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРИМЕНЕНИЮ СУРФАКТАНТНОЙ ТЕРАПИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ 106

3.1. Клиническая характеристика недоношенных новорожденных, включенных в исследование 106

3.2. Сравнительный анализ исходов раннего применения сурфактанта в сравнении с отсроченным введением у пациентов с очень низкой и экстремально низкой массой тела 109

3.3. Результаты минимально инвазивного введения берактанта у недоношенных младенцев с гестационным возрастом менее 32 недель..... 112

3.4. Эффективность и безопасность минимально инвазивного введения порактанта альфа у детей, рожденных ранее 32 недели..... 121

3.5. Сравнительный ретроспективный анализ клинической эффективности двух сурфактантов (берактант и порактант альфа) у недоношенных новорожденных с тяжелой дыхательной недостаточностью..... 129

3.6. Предикторы летального исхода у младенцев с гестационным возрастом менее 32 недель 132

3.7. Разработка принципов эффективного и безопасного малоинвазивного введения сурфактанта на основании оценки анатомических параметров трахеи у пациентов с массой тела при рождении менее 1000 граммов 137

ГЛАВА 4. ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ И КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВВЕДЕНИЯ СУРФАКТАНТА ПРИ РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМЕ..... 143

ГЛАВА 5. НОВЫЕ СТРАТЕГИИ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ У ДОНОШЕННЫХ И НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ДЫХАТЕЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ 156

5.1. Клиническая характеристика обследованных детей 156

5.2. Выбор эффективного и безопасного устройства ручной вентиляции легких в родильном зале у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом..... 157

5.3. Результаты использования высокочастотной искусственной вентиляции легких как стартового режима в родильном зале у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом..... 160

5.4. Эффективность и безопасность применения искусственной вентиляции легких с гарантированным дыхательным объемом в родильном зале у детей с массой тела менее 750 г..... 168

5.5. Внедрение ультразвуковых методов верификации положения эндотрахеальной трубки в неонатальную практику..... 182

5.6. Поиск неинвазивных методов оценки эффективности механической вентиляции у новорожденных детей 187

5.7. Определение оптимальных методов экстубации недоношенных новорожденных с массой тела менее 1500 г 195

ГЛАВА 6. СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ ОКАЗАНИЯ РЕСПИРАТОРНОЙ ПОМОЩИ НОВОРОЖДЕННЫМ ДЕТЯМ В РОССИИ СЕГОДНЯ: РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРОСА ВРАЧЕЙ-НЕОНАТОЛОГОВ И АНЕСТЕЗИОЛОГОВ-РЕАНИМАТОЛОГОВ 209

6.1. Общая характеристика опрошенных респондентов. Прохождение обучения респираторной терапии 211

6.2. Помощь новорожденному в родильном зале 214

6.3. Применение неонатологами сурфактантной терапии 218

6.4. Методы респираторной поддержки после родильного зала 220

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 227

ВЫВОДЫ 274

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 278

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 280

ПРИЛОЖЕНИЯ 283

БИБЛИОГРАФИЯ 297

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертационного исследования

Младенческая смертность (МС) – показатель, отражающий смертность детей на первом году жизни, в структуре которого около 50% составляют новорожденные дети [8, 83]. В структуре МС доля недоношенных детей составляет 70% и более, в структуре ранней неонатальной смертности доля недоношенных детей варьирует от 40% до 70%, особенно среди новорожденных с массой тела при рождении менее 1500 г [3, 8, 65, 112].

Одной из ведущих причин летальных исходов раннего неонатального периода у глубоконедоношенных детей до настоящего времени является респираторный дистресс-синдром (РДС) [44, 67, 93, 161, 349, 413]. Основу патогенетической терапии РДС составляет введение сурфактанта [22, 109, 327]. Сегодня доказано, что применение сурфактанта приводит к снижению летальности, а также улучшению исходов [228, 279, 314]. При этом введение сурфактанта в родильном зале до сих пор не стало рутинной практикой в России.

Для введения сурфактанта, помимо традиционного инвазивного способа (через эндотрахеальную трубку [ЭТТ]), всё чаще применяются малоинвазивные методы: Less Invasive Surfactant Administration (LISA) — введение препарата через тонкий катетер, и стратегия INtubation-SURfactant-Extubation (INSURE) — кратковременная интубация с последующей экстубацией [290, 327, 379]. В то же время, в отечественной литературе отсутствуют крупные исследования, подтверждающие клиническую эффективность и обоснованность применения малоинвазивного введения сурфактанта (МИВС) в широкой популяции недоношенных новорождённых. Кроме того, практически не представлены данные об анатомических особенностях трахеи у плодов и новорождённых с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), что ограничивает безопасность МИВС и может приводить к таким осложнениям, как одностороннее введение сурфактанта или регургитация препарата из трахеи [280, 304].

Стоит подчеркнуть, что в РФ на сегодняшний день не проводились крупные рандомизированные исследования по сравнительному анализу эффективности и безопасности различных сурфактантов при инвазивном и малоинвазивном способах введения [81]. В связи с чем проблема применения сурфактанта при терапии РДС в отечественной литературе остается недостаточно изученной.

Доказано, что успехи в выхаживании детей с ЭНМТ, в первую очередь, связаны с улучшением подходов к проведению респираторной терапии (РТ) [155, 285, 288, 351]. Однако до настоящего времени в России стратегия раннего начала РТ непосредственно в родильном зале требует дальнейшего совершенствования.

Кроме того, как в России, так и за рубежом использование различных модификаций ИВЛ, в первую очередь, высокочастотной (ВЧИВЛ), в качестве стартового метода РТ у детей с ЭНМТ остается предметом дискуссий [22, 282]. Следует отметить, что нам не удалось найти в мировой литературе публикации, посвященные применению ВЧИВЛ в родзале у недоношенных детей с ЭНМТ.

Не теряет свою актуальность на сегодняшний день и проблема подбора адекватной РТ у недоношенных детей с массой тела менее 750 г и крайне незрелыми легкими, начиная с этапа родильного зала [341]. Зная, что применение ИВЛ у такой категории пациентов во всем мире считается травмирующим фактором [216], поиск наиболее безопасных и, в то же время, эффективных технологий РТ, является актуальной проблемой современной неонатологии. В ряде зарубежных исследований имеются указания на возможность использования с этой целью ИВЛ с заданным объемом (Volume-Targeted Ventilation, VTV), где подчеркивается высокая эффективность данного метода [299, 411]. Однако в отечественной литературе отсутствуют исследования по применению аппаратов с VTV режимом в РТ недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела в родильном зале.

Степень разработанности темы диссертационного исследования

Термин респираторный дистресс синдром (РДС) был впервые предложен Ashbaugh в 1967 году и с тех пор активно используется в клинической практике. Морфологическим проявлением РДС ранее рассматривалась болезнь гиалиновых мембран (БГМ), при которой гиалин начинает пропотевать внутрь альвеолы, перекрывая доступ для кислорода к сосудам и нарушая, тем самым, газообмен [40].

В настоящее время патогенез острого РДС у новорожденных подробно изучен, и описывается как общее поражение легких, возникающее при их незрелости и недостаточной выработке сурфактанта, следствием которого является острая дыхательная недостаточность [93, 315]. Кроме того, в настоящее время не только хорошо на гистологическом уровне описаны стадии внутриутробного развития легких, но и идентифицированы состав и свойства легочного сурфактанта [270]. Достижением современной науки XXI века является открытие тетрагональной трехмерной структуры сурфактанта, модель которой построена B.P. Reines и B.W. Ninham в 2019 году с помощью криоэлектронной микроскопии [360].

На сегодняшний день среди неонатологов не вызывает сомнений целесообразность применения антенатальных кортикостероидов (АКС) у беременных с высоким риском преждевременных родов [194, 198, 408, 418]. Назначение АКС при угрозе преждевременных родов повышает выживаемость недоношенных, в первую очередь, за счет снижения частоты РДС [26, 352, 408].

Основу патогенетической профилактики и лечения РДС составляет введение сурфактанта. Разработка и внедрение сурфактантной терапии у недоношенных стали важным достижением современной неонатологии [81, 109, 327]. Однако до настоящего времени много проблем остаются нерешенными [39]. В частности, в литературе не представлена оценка эффективности и безопасности наиболее раннего введения сурфактанта недоношенным новорожденным в родильном зале. Работы, посвященные этой теме, крайне

малочисленны и носят поисковый характер, а полученные в них результаты не могут использоваться в рутинной клинической практике.

Несмотря на имеющийся интерес к экономической составляющей лечения РДС у недоношенных новорожденных [226, 262], в отечественной литературе отсутствуют крупномасштабные исследования, посвященные оценке экономических затрат на выхаживание новорожденных с РДС, что не позволяет провести более точные расчеты расходов в отделении интенсивной терапии и реанимации новорожденных (ОРИТН).

Стремительное развитие методик РТ при РДС в мировой неонатологической практике способствовало не только повышению выживаемости новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела (ОНМТ) при рождении, но и улучшению качества их жизни после выписки домой [155, 285, 288]. Сегодня у неонатологов имеется широкий спектр методов РТ различной интенсивности с разными механизмами оказываемого воздействия [48, 371, 410].

В то же время до настоящего времени отсутствуют четкие рекомендации по предотвращению осложнений при использовании того или иного вида РТ. Недостаточно изучено влияние традиционной и высокочастотной ИВЛ на регуляцию мозгового кровообращения и риск развития внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК).

Несмотря на актуальность проблемы, на сегодня не разработан алгоритм проведения стартовой РТ у недоношенных с массой тела <750 г в родильном зале. Также в отечественной литературе отсутствуют исследования по применению аппаратов, оснащенных микропроцессорами, способными обнаруживать очень небольшие изменения дыхательного объема, начиная от 0,5 мл, в РТ детей с ОНМТ и ЭНМТ в родильном зале.

Одним из высокоэффективных инструментов, помогающих оценить возможность и готовность врачей прибегать к высокотехнологичным методам диагностики и лечения различных заболеваний у новорожденных, является анкетирование специалистов [186, 236, 409, 411]. Среди отечественных исследований нами не обнаружено крупномасштабных исследований,

посвященных опросу врачей неонатологов в отношении различных неонатальных стратегий и технологий. Данное обстоятельство, вероятно, затрудняет внедрение современных неонатальных технологий в нашей стране, а также не дает объективной картины для развития новых образовательных технологий для профильных кафедр, обучающих врачей неонатологов.

Все вышеперечисленные данные позволили сформулировать цель и задачи данного исследования.

Цель исследования

Улучшение исходов лечения респираторного дистресс-синдрома при выхаживании недоношенных новорожденных детей на основе персонализированной стратегии применения инновационных респираторных технологий.

Задачи исследования

1. Обосновать раннее назначение в родильном зале, оценить клиническую эффективность и частоту ранних и отдаленных осложнений применения сурфактанта у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом.
2. Сравнить эффективность и безопасность раннего применения порактанта альфа и берактанта в лечении тяжелого респираторного дистресс-синдрома и профилактике неблагоприятных исходов.
3. Разработать показания к малоинвазивной технологии введения сурфактантов с учетом гестационного возраста и анатомических параметров трахеи, обосновать выбор метода введения сурфактанта недоношенным новорожденным с респираторным дистресс-синдромом.
4. Оценить эффективность высокочастотной искусственной вентиляции легких как стартовой терапии в родильном зале. Изучить возможности применения ИВЛ с гарантированным дыхательным объёмом. Разработать алгоритм проведения респираторной терапии в родильном зале и далее в отделении

реанимации и интенсивной терапии новорожденных, изучить его эффективность.

5. Обосновать возможность использования ультразвука для верификации глубины стояния эндотрахеальной трубки в трахее, допплерографии сосудов головного мозга и капнографии / капнометрии в качестве основных неинвазивных методов оценки эффективности и безопасности механической вентиляции у новорожденных, находящихся на высокочастотной или традиционной искусственной вентиляции легких.
6. Обосновать, разработать и внедрить протокол перехода от инвазивной искусственной вентиляции к спонтанному дыханию как компонент профилактики развития бронхолегочной дисплазии инновационной методологии выхаживания недоношенных новорожденных с дыхательной недостаточностью.
7. Разработать алгоритм выхаживания недоношенных детей с дыхательной недостаточностью до 44 недель постконцептуального возраста.
8. Разработать образовательные программы дополнительного профессионального образования (повышения квалификации) по выхаживанию недоношенных детей с дыхательной недостаточностью.

Научная новизна исследования

На основании результатов впервые проведенного исследования анатомических параметров трахеи у детей с ЭНМТ оптимизирован метод введения сурфактанта при РДС у новорожденных с гестационным возрастом менее 32 недель, что позволило существенно повысить эффективность и безопасность терапии при лечении РДС у недоношенных детей.

Обоснована и подтверждена значимость стратегии наиболее раннего («до первого аппаратного вдоха» и в первые 15 минут после рождения) введения сурфактанта через ЭТТ непосредственно в родильном зале.

Подтверждена и обоснована целесообразность применения малоинвазивного введения сурфактантов. Впервые в отечественной практике

проведена анатомическая оценка трахеи у детей с ЭНМТ для определения глубины введения катетера в трахею с целью малоинвазивной безопасной инстилляции сурфактанта.

В ходе исследования впервые установлено, что преодоление первых 48 часов жизни является критически важным прогностическим этапом для недоношенных новорождённых, получающих сурфактант в родильном зале. Выявлены ранее не обозначавшиеся ключевые факторы риска летального исхода: лёгочное кровотечение (увеличивает риск в 19,7 раза), хирургическая стадия НЭК (в 13,3 раза) и ВЖК III степени (в 6,9 раза).

Обоснован алгоритм применения высокочастотной ИВЛ в качестве стартового метода РТ у детей с ЭНМТ и тяжелым РДС в родильном зале.

Впервые обоснованы подходы к выбору оптимальной респираторной терапии у недоношенных детей с массой тела менее 750 г и крайне незрелыми легкими в родильном зале, подтверждена целесообразность использования у данных пациентов ИВЛ с заданным дыхательным объемом.

Впервые разработан метод перехода от искусственной вентиляции легких к спонтанному дыханию, позволяющий снижать частоту бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных.

На основании данных ультразвукового исследования глубины стояния ЭТТ, допплерографии и капнографии обоснована возможность применения неинвазивных методов с целью оценки эффективности механической вентиляции у новорожденных, находящихся на высокочастотной или традиционной ИВЛ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработанная в нашем исследовании стратегия наиболее раннего («до первого аппаратного вдоха» и в первые 15 минут после рождения) введения сурфактанта в родильном зале у недоношенных новорожденных с РДС позволяет снизить летальность, частоту развития инвалидизирующих заболеваний, стоимость сопутствующей терапии, уменьшить длительность ИВЛ и

потребность в повторном введении сурфактанта, сократить продолжительность пребывания и затраты на госпитализацию в ОРИТН. Раннее («до первого аппаратного вдоха» и в первые 15 минут после рождения) введение сурфактанта наиболее экономически выгодно при лечении РДС как у новорожденных с массой тела <1000 г (наименьший показатель «стоимость-эффективность» - 211 320 руб.), так и у детей с массой тела более 1000 г (223 060 руб.).

Тактика малоинвазивного введения сурфактанта при лечении РДС у недоношенных новорожденных обеспечивает снижение частоты бронхолегочной дисплазией (БЛД), перивентрикулярной лейкомаляцией (ПВЛ) и ВЖК III степени.

В проведенном исследовании и выполненном сравнительном анализе результатов введения двух натуральных сурфактантов (поректант альфа и беректант) показана их сопоставимая эффективность и безопасность.

Разработка принципов эффективного и безопасного малоинвазивного введения сурфактанта на основании оценки анатомических параметров трахеи позволяет избежать введения сурфактанта в одно легкое и регургитации препарата из трахеи.

Научно доказано в эксперименте, что для ручной вентиляции легких в родильном зале наиболее безопасными являются реанимационные устройства с Т-образным контуром и клапаном положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) с возможностью обеспечения фиксированного давления на вдохе и выдохе.

Алгоритм использования ВЧИВЛ как стартового режима респираторной терапии в родильном зале у пациентов с ЭНМТ улучшает постнатальную адаптацию дыхательной и сердечно-сосудистой системы, уменьшает потребность в дополнительном кислороде и снижает риск летального исхода.

Разработан, запатентован и внедрен в клиническую практику модуль Апгар-таймера, предназначенный не только для оценки состояния новорожденного по шкале Апгар, но и для генерации звуковых сигналов через заданные промежутки времени с целью проведения ИВЛ с необходимой частотой вдохов, а также

синхронизации ИВЛ и непрямого массажа сердца при проведении сердечно-легочной реанимации благодаря встроенному метроному (патент № 170 360 от 24.04.2017).

Проведенное исследование показало, что ИВЛ с гарантированным дыхательным объемом (ДО) в родильном зале с первых минут жизни у детей с массой тела при рождении менее 750 граммов является безопасной и эффективной стратегией респираторной терапии и может быть рекомендована как стартовая в родильном зале с первых минут жизни. Внедренная стратегия у детей с ЭНМТ позволяет подбирать индивидуальные параметры вентиляции и, тем самым, минимизировать риск развития осложнений.

Доказано, что у недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ, нуждающихся в продленной механической вентиляции легких, использование BiPAP (BiPhasic) с вариабельным потоком представляется более эффективным методом экстубации, в сравнении с традиционным CPAP с вариабельным потоком.

Проведено анкетирование 1048 врачей-неонатологов и анестезиологов-реаниматологов из 80 субъектов Российской Федерации, результаты которого подтверждают внедрение в клиническую практику оптимизированных подходов к сурфактантной и респираторной терапии.

Методология исследования

Методологическая основа диссертационной работы выстроена согласно поставленной цели и задачам исследования, включает в себя применение комплексного подхода с использованием анамнестического, клинического, лабораторного методов, результаты которых подвергались статистическому анализу. Предметом исследования явилась разработка новых стратегий респираторной терапии у новорожденных с РДС, начиная с родильного зала. Выполнена аналитическая оценка клинических данных, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, показателей респираторного мониторинг (РМ). Статистическая обработка результатов

проводилась средствами языка Питон (Python 3.8.) и пакета программ IBM SPSS Statistics 23. Для расчетов были использованы встроенные функции из модулей Statsmodels.api и Scipy. Полученные результаты исследования систематизированы и изложены в главах собственных исследований. По результатам работы сформулированы выводы и практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту

1. Введение сурфактанта в родильном зале «до первого аппаратного вдоха» и в первые 15 минут после рождения является клинически и экономически целесообразным. Малоинвазивный способ введения сурфактантов является эффективным и безопасным методом лечения РДС у новорожденных с гестационным возрастом менее 32 недели.
2. У недоношенных детей с ЭНМТ и тяжелым РДС улучшить исходы позволяет использование в качестве стартового режима в родильном зале высокочастотной ИВЛ с частотой не менее 240 вдохов в минуту. При выборе стартового метода респираторной терапии в родильном зале у новорожденных с массой тела менее 750 г предпочтение следует отдавать ИВЛ с гарантированным дыхательным объемом. Применение двухуровневой неинвазивной вентиляции лёгких (BiPAP с вариабельным потоком) после прекращения ИВЛ снижает риск повторной интубации и улучшает клинические исходы.
3. Новый методологический подход выхаживания недоношенных детей с дыхательной недостаточностью представляет собой комплексный процесс, в рамках которого успех лечения РДС у новорожденных с гестационным возрастом менее 32 недели определяется применением инновационных респираторных технологий, позволяющих персонифицировать ведение пациентов на всех этапах выхаживания до 44 недель постконцептуального возраста.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация «Улучшение исходов выхаживания недоношенных новорожденных детей с дыхательной недостаточностью путем совершенствования методов респираторной терапии» соответствует паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия: п. №1 «Изучение физиологических закономерностей и патологических отклонений, роста, физического, полового, нервно психического и когнитивного развития, состояния функциональных систем детей в различные периоды жизни: внутриутробного периода, новорожденности, раннего, дошкольного и школьного возраста»; п. №3 «Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения - диагностики, профилактики, лечения, абилитации и реабилитации, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями, острой патологией, подвергшихся воздействию внешних факторов, в том числе экологических и социальных»; п. №8 «Исследование проблем профессиональной подготовки, оценки и повышения квалификации, определения кадрового потенциала и потребности для обеспечения качественного решения проблемы охраны здоровья детей и развития педиатрической медицинской науки».

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология»: п. №5 «Разработка и совершенствование шкал, алгоритмов и программ для прогнозирования течения и исходов критических состояний»; п. №6 «Разработка и совершенствование методов, средств и алгоритмов сердечно-легочной и церебральной реанимации»; п. №8 «Оказание помощи по профилю анестезиологии и реаниматологии новорожденным и пациентам детского возраста»; п. №15 «Организационно-методические вопросы оказания медицинской помощи по профилю анестезиологии и реаниматологии»; п. №16 «Подготовка и непрерывное медицинское образование специалистов в области анестезиологии и

реаниматологии»; п. №17 «Анализ и обобщение исторического развития и международного опыта и практики анестезиологии и реаниматологии».

Апробация результатов исследования

Апробация диссертационного исследования проведена на совместном заседании кафедр поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии, педиатрии № 1, педиатрии № 2, педиатрии ИНПО, анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 166 от 11 апреля 2025 года).

Проведение исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России:

- первоначальное одобрение — протокол № 45 от 22.04.2021;
- повторное одобрение окончательной редакции диссертации с учётом включения специальности 3.1.12 «Анестезиология и реаниматология» — протокол № 75 от 27.02.2025.

Тема диссертационной работы утверждена на заседании Учёного совета ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России:

- изначальное утверждение — протокол № 07 от 28.04.2021;
- утверждение откорректированной темы с учётом второй специальности — протокол № 08 от 26.03.2025.

Публикации и участие в научных конференциях

По теме диссертации опубликованы 52 печатных работ, в том числе 49 публикаций в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, 3 статьи в зарубежных научных журналах. Также получен патент Российской Федерации (№ 170360 от 24.04.2017).

Основные результаты работы доложены и обсуждены на V съезде Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (Москва, 14-15

ноября 2005 г.); the 4th Joint National Russian American Medical Association and Russian American Dental Association Conference (New York, USA, September 29 - October 1, 2006); the 22nd International Workshop on Surfactant Replacement (Ancona, Italy, June, 2007); XXIII European Congress of Perinatal Medicine (Paris, France, June 13-16, 2012); Neonatal/perinatal medical forum (Вильнюс, Литва, 09-11 марта 2017 г.); XXVI European Congress of Perinatal Medicine (Saint Petersburg, Russia, 05-08 September, 2018); Neonatal/perinatal medical forum (Рига, Латвия, 07-10 марта 2019 г.); Национальной неонатальной конференции «Интенсивная терапия в неонатологии» (Одесса, Украина, 18-19 ноября 2019 г.); XII Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 26-28 ноября 2019 г.); XV Ежегодном конгрессе специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество» (Онлайн, Москва, Россия, 4-5 октября 2020 г.); jENS Congress of joint European neonatal societies (live online congress, 14–18 September 2021); XIX съезде педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 5-7 марта 2022 г.); XVII Ежегодном всероссийском конгрессе Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество» (Москва, 4-5 октября 2022 г.); I Всероссийском Респираторном конгрессе (Москва, 31 января – 1 февраля 2023 г.); V Региональной научно-практической конференции «Тихоокеанская жемчужина»: «Эволюция взглядов на выхаживание недоношенных детей: от увеличения выживаемости к улучшению качества жизни» (Владивосток, 31 мая – 01 июня 2023 г.); Российском конгрессе «Безопасность фармакотерапии: Noli nocere!» (Москва, 16 - 19 мая 2023 года); VIII Северо-Кавказском неонатальном форуме «Безопасность медицинской деятельности в неонатологии» (Махачкала, Дагестан, 16-17 июня 2023 г.); IX Всероссийской мультимедийной научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной перинатологии: сложные случаи – правильные решения» (онлайн, Москва, Россия, 27 апреля 2023 г.); Всероссийской научно-практической конференции «Школа по

неонатологии им В.А. Таболина» (онлайн, 21 июня 2023 г.); Reproductive health of Uzbekistan: “Achievements and plans for the future” (Samarkand, 22-23 September, 2023); XVIII Ежегодном всероссийском конгрессе специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество» (Москва, 3-4 октября 2023 г.); Межрегиональном неонатальном форуме (Владимир, 10 ноября 2023 г.); V юбилейном научно-методическом форуме организаторов здравоохранения «Организационные решения – каркас столичного здравоохранения» (Москва, 5-7 декабря 2023 г.); Секции по неонатологии московского общества детских врачей (Москва, 21 декабря 2023 г.); Школе по неонатологии имени В.А. Таболина "II Всероссийский Респираторный конгресс" (Москва, 2-3 февраля, 2024 г.); XXV Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 3 марта 2024 г.); I Московском областном конгрессе «Подмосковные вечера. У истоков жизни» (Москва, 23–24 мая 2024 г.); IX Неонатальном форуме в Северо-Кавказском Федеральном округе «Современные технологии в неонатологии» (Пятигорск, Россия, 14-15 июня, 2024 г.); XV Общероссийской конференции «FLORES VITAE. Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии» (Сочи, 6-9 сентября 2024 г.); «4th International Conference on Gynecology, Obstetrics and Women's Health» (Bangkok, 18-19 November 2024); XVII Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 27–29 ноября 2024 г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в работу Государственного бюджетного учреждения здравоохранения (ГБУЗ) г. Москвы «ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ», ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ», ГБУЗ Московской области «Московский областной перинатальный центр», СПб ГБУЗ «Детский городской

многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», ГБУЗ Калужской области «Калужская областная клиническая больница», ГБУЗ Ярославской области «Областной перинатальный центр», ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» МЗ РФ, ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ Республики Татарстан», ГБУЗ Республиканский клинический перинатальный центр МЗ Республики Башкортостан, ГБУЗ «Приморский краевой перинатальный центр», г. Владивосток, ГБУЗ Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница, ГБУЗ Пермского края «Ордена «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница», ГБУЗ Республики Карелия «Республиканский перинатальный центр» им. Гуткина К.А.

Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс на кафедрах Федерального Государственного Бюджетного Образовательного Учреждения Высшего Образования (ФГБОУ ВО) «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет) МЗ РФ, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования России, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

С 2014 по 2021 год в рамках последипломного образования врачей реализован цикл повышения квалификации по теме «Респираторная терапия в неонатологии» (36 академических часов), в ходе которого прошли обучение около 2000 специалистов из различных регионов Российской Федерации.

Разработана и утверждена программа повышения квалификации «Респираторная терапия в неонатологии: практический тренинг» (36 академических часов), одобренная учебно-методическим советом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 28 от 26 октября 2023 года) [см. Приложение 1].

Результаты диссертационного исследования включены в Клинические рекомендации «Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом» под ред. академика РАН Н.Н. Володина (Москва, 2016) [63], Методическое письмо Минздрава России № 15-4/11/2-2570 от 04.03.2020 г. «Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале» [77], Национальное руководство по неонатологии под ред. Н.Н. Володина, и соавт. (Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007; 2013; 2023 г.) [88, 89, 90].

Внедрением автором разработанного алгоритма респираторных технологий стало снижение младенческой смертности за последние 10 лет (с 2014 по 2023 гг.) в Калужской (с 7,3‰ до 3,0‰) и Ярославской (с 5,8‰ до 5,1‰) областях, а также в Чеченской республике (с 15‰ до 5,2‰) и в целом в Северо-Кавказском Федеральном округе [СКФО] (с 11,8‰ до 4,9‰).

Личное участие автора

Личный вклад соискателя заключается в его непосредственном участии на всех этапах выполнения диссертационного исследования: в формулировании цели и задач, разработке дизайна работы, сборе и анализе клинических данных, а также в подготовке научных публикаций и самой диссертации.

Автор лично осуществлял набор пациентов, сбор анамнестических и клинико-инструментальных данных, интерпретацию результатов обследований.

Соискателем лично разработана стратегия наиболее раннего введения сурфактанта («до первого аппаратного вдоха» и в первые 15 минут жизни) в родильном зале, а также предложена концепция оценки анатомических параметров трахеи у новорождённых с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ). Автором инициирована разработка устройства — Апгар-таймера с метрономом для оптимизации алгоритма неонатальной реанимации. Автором лично созданы и внедрены: алгоритм стартовой ВЧИВЛ, протокол использования ИВЛ с контролем дыхательного объема, методика экстубации с

переходом на неинвазивную вентиляцию в режиме BiPAP (BiPhasic) с вариабельным потоком.

Автором разработан и реализован электронный ресурс для анкетирования специалистов, систематизированы ответы и сформирована база клинических данных, включающая 961 пациента. Все полученные материалы были самостоятельно обработаны, обобщены автором и легли в основу сформулированных научных положений, выводов и практических рекомендаций.

Объем и структура и диссертации

Диссертация изложена на 333 страницах печатного текста и состоит из введения, 7 глав, выводов, практических рекомендаций, 2-х приложений, а также указателя литературы, включающего 424 библиографических источника, из них 182 отечественных и 242 иностранных. Диссертация иллюстрирована 63 таблицами и 69 рисунками.

ГЛАВА 1. РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ И ОСНОВНЫЕ СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЕГО ЛЕЧЕНИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Недоношенность как фактор риска

Ежегодно в мире преждевременно рождаются 15 млн детей [9, 38, 87, 102, 109, 149, 151, 352, 407]. Недоношенными считаются дети, родившиеся в сроки от 22 до 36 нед. гестации. Согласно Клиническим Рекомендациям, «Преждевременные роды», выделяют следующие категории недоношенных по сроку рождения: дети, рожденные ранее 28 недель, от 28 до 32 недель и от 32 до 36 недель. По массе тела при рождении выделяются следующие категории: дети с низкой массой тела – <2500 г; очень низкой – <1500 г; экстремально низкой – <1000 г [62]. Недоношенность сопровождается высокой частотой заболеваемости, прежде всего со стороны дыхательной системы (11,3–26,5%) [44, 50, 67, 71, 161]. Основным расстройством дыхания у недоношенных детей, обусловленным незрелостью легких и первичным дефицитом сурфактанта, является респираторный дистресс-синдром (МКБ-10: Р22.0) [137, 368, 407]. При этом чем ниже гестационный возраст (ГВ), тем выше частота РДС: при ГВ = 24–25 нед. частота РДС составляет 92%, ГВ = 26–27 нед. – 88%, ГВ = 28-29 – 76%, ГВ = 30-31 – 57% [258].

РДС у недоношенных детей часто сочетается со следующими заболеваниями: гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы (ЦНС), внутрижелудочковые кровоизлияния, перивентрикулярная лейкомаляция, врожденные инфекции, врожденная пневмония, легочная гипертензия, открытый артериальный проток, бронхолегочная дисплазия, ретинопатия недоношенных, некротизирующий энтероколит (НЭК), анемия, сепсис, ишемия миокарда, врожденные пороки развития, острое повреждение почек и пр. [2, 10, 18, 35, 38, 58, 82, 121, 131, 138, 142, 165, 176, 178, 181].

Среди хронических заболеваний у новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ авторы в своих работах особо выделяют бронхолегочную дисплазию (БЛД) [22, 23, 49,

70, 86, 108]. БЛД характеризуется гетерогенным повреждением ткани легкого (в отличие от относительного равномерного при РДС) и повышенной сопротивляемостью дыхательных путей, проявляется дыхательными нарушениями различной степени выраженности и дыхательной недостаточностью, в тяжелых случаях требует длительной респираторной терапии [20, 23, 44, 96, 140, 156]. БЛД ассоциируется с пожизненным ограничением легочной функции, психомоторного развития и снижением качества жизни [23, 41, 180, 423].

Актуальной проблемой периода новорожденности у недоношенных детей является ранний неонатальный сепсис (РНС) и тяжелые инфекции, характеризующиеся развитием метаболических нарушений, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), пневмонии, легочной гипертензии, системного воспаления, полиорганной недостаточности (ПОН) и септического шока вследствие незрелости иммунной системы и нейтропении [139, 389]. Основными этиологическими агентами развития сепсиса считаются *Escherichia coli* и *Streptococcus agalactiae*, редкими – *Staphylococcus spp., Klebsiella pneumoniae, H. influenzae* [139, 369]. РНС в 26-37% наблюдений приводят к летальному исходу, ПОН – в 44-76% [19, 116, 139, 178]. Возникновению поздних неонатальных инфекций у глубоконедоношенных детей способствуют частые инвазивные процедуры, пребывание в стационаре, применение антимикробной терапии, госпитальные штаммы микроорганизмов [92, 101, 114].

Несмотря на повышение выживаемости недоношенных благодаря использованию сурфактантов, тем не менее, в катамнезе у таких детей часто отмечаются: неблагоприятные неврологические исходы (когнитивные нарушения, церебральный паралич, эпилепсия, двигательные расстройства), нейросенсорный дефицит (глухота и слепота), эндокринные нарушения, заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и почек [36, 44, 68, 82, 119, 122, 146, 150, 151, 159, 175, 181, 201, 322, 407].

В связи с нарушением функции сразу нескольких систем недоношенность становится причиной инвалидности у детей. Ребенок-инвалид имеет ограничения практически всех видов жизнедеятельности: самообслуживания, ориентации, общения, передвижения, обучения; когнитивные и поведенческие расстройства развиваются с раннего детства [103, 107, 115, 149, 160, 163].

Именно поэтому рождение ребенка на ранних сроках представляется не только сложной медицинской проблемой, но и важной социальной задачей, связанной с адаптацией недоношенных детей к жизни в обществе и необходимостью оказания психологической поддержки семьям, в которых воспитываются дети-инвалиды [52, 74, 98, 109, 155].

Таким образом, анализ данных литературы показал, что проблема недоношенности сегодня сохраняет свою актуальность, так как неонатологам, а потом и педиатрам приходится выхаживать и лечить глубоконедоношенных детей, рожденных в середине срока беременности, имеющих при рождении поврежденные незрелые органы, а в последующем склонных к развитию различных заболеваний, в первую очередь, респираторных, сердечно-сосудистых, неврологических. Во многом здоровье недоношенного ребенка в будущем определяется при его рождении в момент оказания первичной неонатологической помощи, что определяет необходимость дальнейшего совершенствования реанимационных технологий и методик сурфактантной терапии, позволяющих предупредить развитие патологических состояний, приводящих к инвалидности.

1.2. Летальность недоношенных новорожденных

Преждевременные роды и незрелость плода являются основными причинами неонатальной смертности во всем мире [9, 60, 352]. Младенческая смертность (МС) среди недоношенных детей в 25-35 раз выше, чем среди доношенных [130]. При снижении массы тела ребенка менее 1500 г этот показатель повышается до 70% [19, 22, 31, 103, 107]. Среди факторов неонатальной смертности у глубоконедоношенных новорожденных выделяют:

ВЖК III степени, внутриутробная инфекция, врожденные пороки развития, НЭК [9, 26, 82]. РДС остаётся одной из основных причин летальности в раннем неонатальном периоде у детей с ЭНМТ.[349, 363, 366].

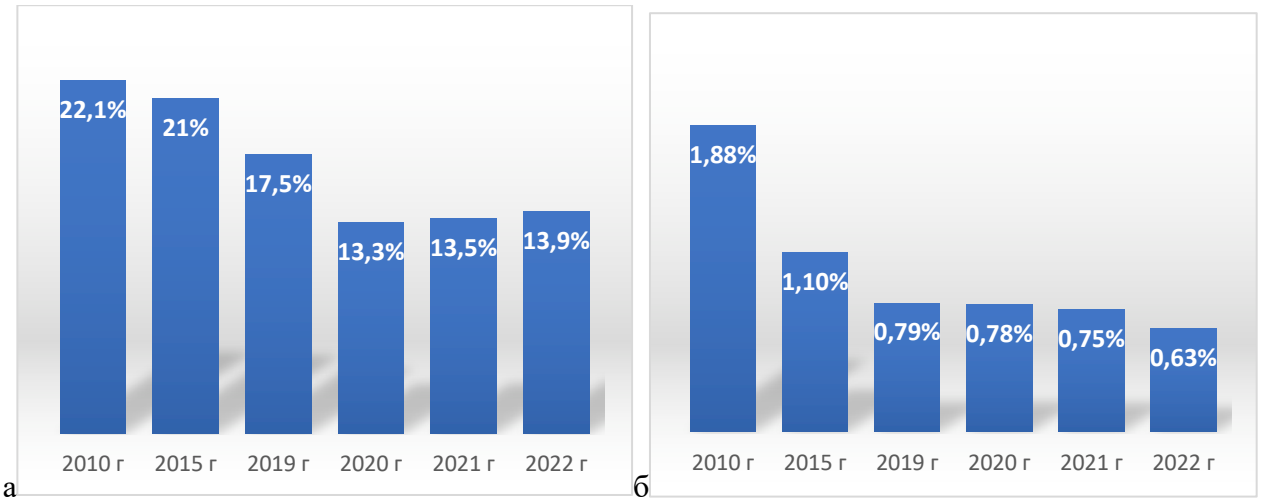
Самые высокие показатели летальности недоношенных новорожденных детей наблюдаются в странах Южной Азии и Африки [272]. В развитых странах на протяжении последних десятилетий благодаря внедрению антенатальных глюкокортикостероидов, совершенствованию технологий РТ, использованию терапии сурфактантом и внедрению новейших методов выхаживания недоношенных детей отмечено снижение смертности таких пациентов [4, 22, 27, 31, 33, 257, 390].

В США уровень младенческой смертности недоношенных новорожденных снизился с 33,7‰ (95% ДИ: 33,7–34,0) в 1995–1997 гг. до 23,3‰ (95% ДИ: 23,1–23,6) в 2018–2020 гг. (95% ДИ, 23,05-23,58) [254, 325].

В 2020 г. в Российской Федерации всего умерло 825 недоношенных детей с ЭНМТ из 6455 умерших в возрасте до 1 года (12,8%), что эквивалентно 9,2 случаям на 1000 живорождённых недоношенных, в том числе, от РДС – 99 детей (1,10), от ВЖК – 80 (0,89). В 2022 году среди родившихся с массой тела 500-999 г умерли 1017 новорожденных, из них в возрасте 0-6 дней – 615 детей (0,49%); среди родившихся с массой тела ≥1000 г – 688 (9,087%) [104, 105]. Больничная летальность новорожденных за период 2010–2022 гг. представлена на рис. 1.1, из данных которого следует, что, начиная с 2020 года, показатели стабилизировались.

Показатель младенческой смертности является одним из ключевых индикаторов эффективности перинатальной и педиатрической помощи, а также качества медико-социальной помощи в целом [91].

В связи с чем, Постановлением Правительства РФ № 1640 утверждена государственная программа развития здравоохранения с 2018 по 2024 гг., одной из целей которой является снижение к 2024 году младенческой смертности до 4,5 случая на 1 тыс. родившихся живыми [123]. В 2023 году показатель младенческой смертности в РФ уже составил 4,2‰ [145].



а б

Рис. 1.1. Больничная летальность новорожденных с массой тела 500-999 г (а) и ≥1000 г (б) [105]

Тем не менее, сохраняется высокая летальность, связанная с дыхательной недостаточностью, а также значительная частота осложнений, приводящих к инвалидизации, прежде всего бронхолёгочной дисплазии. Это подчёркивает необходимость дальнейших исследований в области респираторной терапии и совершенствования сурфактантной заместительной терапии у недоношенных новорождённых.

1.3. Респираторный дистресс-синдром: определение, терминология, эпидемиология и патофизиология

1.1.1. Внутриутробное развитие легких

Процесс внутриутробного развития системы дыхания имеет ключевое значение для понимания патогенеза и обоснования терапевтических стратегий в отношении респираторного дистресс-синдрома.

На основании гистологических признаков классически выделяются пять стадий внутриутробного развития легких (рис. 1.2) [56, 157, 188, 230, 273, 274, 424]:

1. *эмбриональная (4–7 нед. гестации)*; завершается образованием пяти долевых бронхов трехдолевого правого и двухдолевого левого легких;

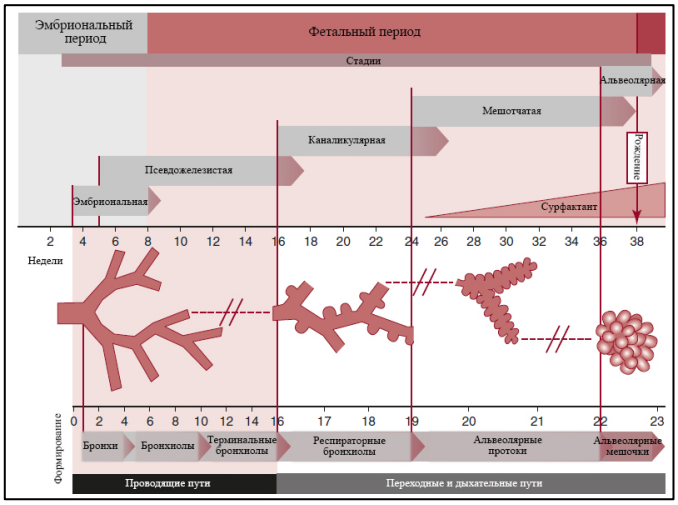


Рисунок 1.2. Этапы внутриутробного развития легких (адаптировано из Bancalari E., Polin R.A., 2018) [395]

2. *псевдожелезистая (5–17 нед.)*; в течение этой стадии формируются 16 поколений ветвлений проводящих дыхательных путей до уровня терминальных бронхиол; сосудистый рост непосредственно приближается к разветвлениям дыхательных путей; к концу стадии проводящие дыхательные пути соответствуют схеме строения легких взрослого человека;

3. *каналикулярная (16-26 недель)*; на этой стадии бронхиолы ветвятся до последних 7 порядков («поколений») дыхательного дерева; образуются будущие ацинусы (обладают способностью осуществлять некоторый газообмен при рождении плода на 24-й неделе); На этой стадии формируется выраженная капиллярная сеть, тесно прилежащая к развивающимся ацинусам, что создаёт анатомическую основу для последующего газообмена; начинают дифференцироваться пневмоциты II типа для синтеза сурфактанта, истончаются окружающие мезенхимальные ткани; формируются первые участки альвеолярно-капиллярного барьера;

4. *мешотчатая (24–36 недели)*; появляются скопления тонкостенных мешочков, образующих альвеолярные протоки (предшественники альвеол); пневмоциты II типа способны продуцировать сурфактант; пневмоциты I типа могут участвовать в процессах газообмена;

5. *альвеолярная (с 36-й недели беременности);* формируются вторичные септы, разделяющие альвеолярные мешочки; пневмоциты II и I типов

продолжают дифференцироваться; постнатально число альвеол увеличивается за счет вторичных септ; к моменту рождения доношенного ребенка в легких насчитывается около 50 миллионов альвеол, которые обеспечивают достаточный газообмен на этапе внеутробной жизни.

Для осуществления первого вдоха альвеолокапиллярный барьер должен быть как можно более тонким и покрывать как можно более значимую площадь поверхности легких, на которой происходит газообмен [395].

Постнатально альвеолы продолжают увеличиваться в размерах и количестве за счет септ, образуя в итоге около 300 миллионов единиц во взрослом легком. Капиллярная сеть, начиная со средней стадии внутриутробного развития, располагается в непосредственной близости от альвеолярной поверхности [185, 237]. С периода рождения и до достижения возраста взрослого человека площадь альвеолярной поверхности увеличивается почти в 20 раз, а объем капиллярной сети легкого — в 35 раз [395]. Площадь для диффузии газов в легких у взрослых достигает 70 $м^2$, что обеспечивает способность поддерживать потребление кислорода от 250 мл/мин (в состоянии покоя) до 5500 мл/мин (при максимальной физической нагрузке) [237, 395].

1.1.2. Состав и физиология легочного сурфактанта

Согласно современным представлениям, легочный сурфактант покрывает внутреннюю поверхность альвеол, образуя монослой на границе воздух–жидкость. Сурфактант синтезируется альвеолоцитами II типа и бронхиолярными клетками Клара [270, 301]. На 80% сурфактант состоит из фосфолипидов (дипальмитоилфосфатидилхолина [ДПФХ], фосфатидилглицерина, фосфатидилинозитола, сфингомиелина, фосфатидилсерина и фосфатидилэтаноламина), а также холестерина, моно-, ди- и триглицеридов, свободных жирных кислот и белков (20%) [203, 208, 212, 215, 318, 339].

Идентифицированы четыре основных белка сурфактанта: гидрофильные белки A (SP-A) и D (SP-D), а также гидрофобные протеины B (SP-B) и C (SP-C)

[203, 266, 308, 394]. Основные характеристики белков сурфактанта представлены в таблице 1.1.

Таблица 1.1

Характеристика белков сурфактанта (адаптировано из Manning R.R., 2022) [215]

Белок	**Место синтеза (1) Ответственная хромосома (2). Молекулярные свойства (3)**	**Функции**
SP-A	Пневмоциты II типа, клетки Клара, подслизистые железистые клетки Хромосома 10 Молекулярный вес 650 мкДа, октамер, гидрофильный	Участвует во врожденном иммунитете Молекула переключения между врожденным и приобретенным иммунитетом Опсонирование бактерий и вирусов для фагоцитоза альвеолярными макрофагами Противовоспалительное действие. Защита сурфактанта от белков плазмы
SP-B	Пневмоциты II типа Хромосома 2 79 аминокислот, катионный, гомодимер, очень гидрофобный	Необходим для внутри- и внеклеточного гомеостаза сурфактанта Снижение поверхностного натяжения в альвеолах и терминальных бронхиолах Стимуляция адсорбции и растекания фосфолипидов сурфактанта на пограничной поверхности «воздух-жидкость»
SP-C	Пневмоциты II типа Хромосома 8 35 аминокислот, мономер или димер, чрезвычайно гидрофобный	Снижение поверхностного натяжения в альвеолах и терминальных бронхиолах Стимуляция адсорбции и растекания фосфолипидов сурфактанта на пограничной поверхности «воздух-жидкость»
SP-D	Пневмоциты II типа, клетки Клара, подслизистые железистые клетки Хромосома 10 12 субъединиц, каждая по 43 кДа, гидрофильный	Поддержание гомеостаза альвеолярного сурфактанта Уничтожение патогенов путем агрегации и агглютинации Снижение активности воспалительных процессов

Согласно традиционным представлениям, основной функцией легочного сурфактанта является образование «пленки» на границе раздела фаз «воздух–жидкость» для снижения поверхностного натяжения тонкого слоя жидкости, покрывающего альвеолярный эпителий в дистальных отделах дыхательных путей [203, 214, 337, 422]. Когда альвеолы сжимаются во время выдоха, фосфолипиды и нейтральные липиды выталкиваются из сурфактанта и подвергаются деградации под действием SP-A и SP-D, что и создает поверхностное натяжения слоя жидкости [208, 301]. В конце выдоха в составе сурфактанта преобладают такие фосфолипиды, как ДПФХ, образующие структуру «геодезического дома» (каркаса), за счет чего альвеолы не спадаются.

Однако в ряде современных исследований обсуждается пересмотр традиционного представления о ведущей роли сурфактанта в регуляции альвеолярного поверхностного натяжения.

Так, в разгар пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) исследователи A.C. Koumbourlis и E.K. Motoyama опубликовали революционный вывод о том, что вопреки имеющимся представлениям, недоношенные дети при РДС, несмотря на дефицит сурфактанта, имели нормальный легочный комплаенс [302]. При этом, если при РДС у недоношенных дефицит сурфактанта был обусловлен гестационным возрастом, то при мекониальной аспирации у доношенных новорожденных сурфактант оказался инактивированным вследствие попадания мекония в легкие. При этом в обеих группах была отмечена низкая резистентность дыхательных путей вне зависимости от дефицита сурфактанта [302].

Достижением современной науки нашего столетия является открытие строения сурфактанта. В своей работе B.P. Reines, B.W. Ninham (2019) показали, что сурфактант имеет тетрагональную трехмерную структуру, модель которой построена авторами с помощью криоэлектронной микроскопии (рис. 1.3).

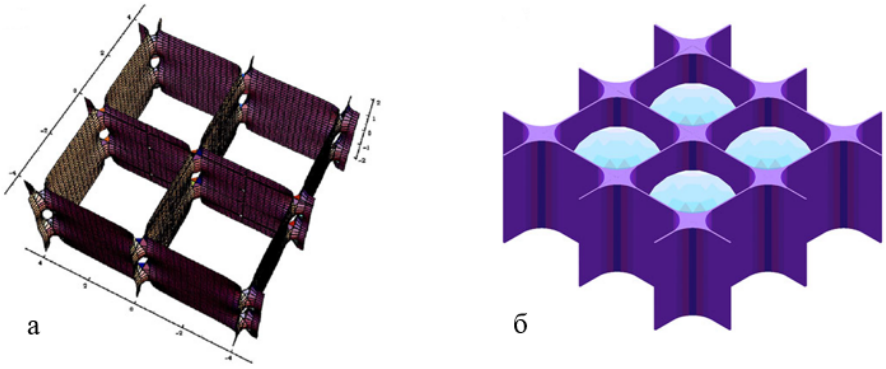


Рисунок 1.3. Тетрагональная структура легочного сурфактанта: а — криоэлектронная микроскопия, б — графическая иллюстрация сурфактанта на полном вдохе in vivo [360]

Фундаментальной по своему содержанию и анализу огромного пласта исследований о легочном сурфактанте следует признать публикацию B. Ninham et al. (2022). В исследовании показано, что одиночный липидный бислой молекул сурфактанта изогнут в пространстве, образуя тетрагональную фигуру, стенки

которых параллельны двум ортогональным направлениям [355]. Гексамер белка SP-A локализуется в вершинах тетрагональной структуры сурфактанта. Газовые наноструктуры стабилизируются в пеноподобной системе сурфактанта в тетрагональной 3D структуре легочного сурфактанта, высвобождаются и диффундируют в ткани под действием градиента давления [355]. Во время открытия кислород и азот поступают в ячейки и далее в кровоток, а углекислый газ и вода выводятся с выдохом (рисунок 1.4).

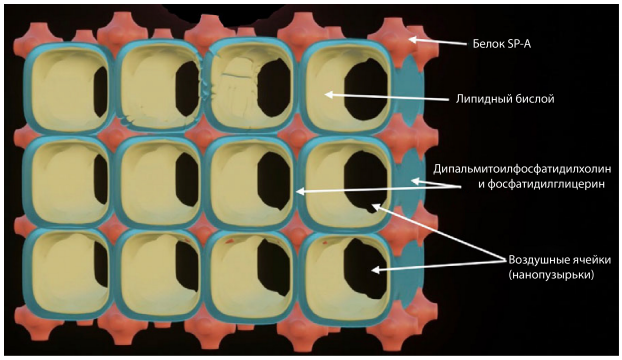


Рисунок 1.4. Структура легочного сурфактанта в норме: 3D-модель [355]

B. Ninham et al. (2022) также обратили внимание, что изогнутый бислой сурфактанта асимметричен (рисунок 1.5).

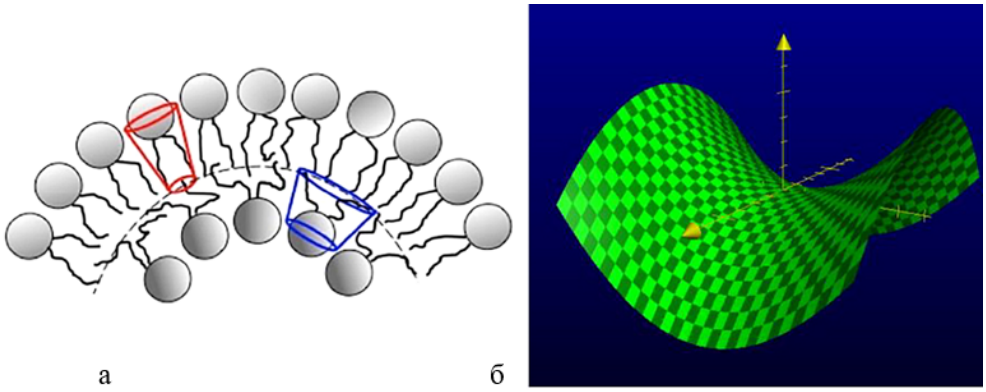


Рисунок 1.5. Бислой сурфактанта: схема ассиметричного расположения липидов (а) и визуализация трехмерной поверхности (б) [355]

При дыхании наступает момент, когда внешняя цепь липидов больше не может растягиваться, а внутренняя цепь достигла критического сжатия. Натяжение может быть снижено путем перехода к другому расположению липидов, где средняя кривизна границы раздела бислоя остается на нуле как у плоского бислоя, но кривизна Гаусса (искривленность) непрерывно изменяется по поверхности [355].

1.1.3. Респираторный дистресс-синдром как исход сурфактантной недостаточности и незрелости легких

Впервые термин «острый респираторный дистресс-синдром взрослых» был введен в медицинскую практику в 1967 году Ashbaugh. Морфологическим проявлением РДС ранее рассматривалась болезнь гиалиновых мембран [40]. Считалось, что образование гиалиновых мембран является результатом тяжелейшего повреждения альвеолярной стенки, при котором гиалин начинает пропотевать внутрь альвеолы, перекрывая доступ для кислорода к сосудам и нарушая, тем самым, газообмен. Описывались две морфологические формы БГМ — болезнь желтых гиалиновых мембран и болезнь розовых гиалиновых мембран [40, 287]. Однако сегодня в связи с изменением стратегии терапии РДС и повсеместным внедрением сурфактанта гиалиновые мембраны в практике неонатологии практически не встречаются [276].

В современной неонатологии острый РДС описывается как общее поражение легких, возникающее при их незрелости и недостаточной выработке сурфактанта, вызывающее острую дыхательную недостаточность (ДН) [315]. Рядом авторов подтверждена роль в развитии РДС вторичных изменений синтеза сурфактантов [42, 396], а также гипоксии плода, асфиксии новорожденного, гиповентиляции, гипотермии, ацидоза [56, 317]. Среди других факторов риска РДС выделены: преэклампсия и сахарный диабет у беременной, преждевременная отслойка и врастание плаценты, экстренное кесарево сечение (КС), гемолитическая болезнь плода тяжелой формы, мужской пол плода, рождение вторым из двойни [137, 320, 368].

Описывая механизм развития РДС, авторы указывали [208, 395, 423], что на фоне дефицита сурфактанта повышается проницаемость альвеолярно-капиллярных мембран, и, как следствие, возникает интерстициальный отек из-за стаза крови в капиллярах. После рождения раньше срока легкие ребенка не могут расправиться, уменьшаются их дыхательный объем и жизненная емкость, не поддерживается остаточный объем, возникают ателектазы [208, 423].

Рядом клиницистов РДС рассматривался как компенсаторная реакция, возникающая в ответ на нарушение легочной структуры и снижение числа аэрированных альвеол, направленная на поддержание газообмена и частоты дыхания. При истощении компенсаторных ресурсов развивается ДН, при которой функция внешнего дыхания не справляется с обеспечением нормального газового состава крови [12, 37, 48, 137, 174].

При усугублении ДН возникают различные сердечно-сосудистый нарушения: дисфункция желудочков, венозный застой, вторичная легочная гипертензия, гипотензия [113, 317, 423].

Таким образом, анализ данных литературы продемонстрировал, что на современном этапе имеются новейшие достижения в изучении молекулярной структуры легочного сурфактанта и его функций. Понимание ключевых процессов развития легких значительно улучшилось благодаря обширным исследованиям в области молекулярной генетики. Современными учеными описан механизм развития РДС, основанный на знаниях структурных взаимодействий и гистологической модели, пространственно-временной клеточной пролиферации и дифференцировки тканей легких ребенка. Полученные данные являются основой разработки и внедрения новейших технологий выхаживания недоношенных новорожденных, которые важно использовать, начиная с момента рождения.

1.4. Оценка тяжести и прогноза при респираторном дистресс-синдроме и сопутствующих критических состояниях

Клинические проявления РДС, как правило, типичны и позволяют установить диагноз в большинстве случаев. Выделяют следующие характерные для РДС симптомы [22, 317]:

- ✓ одышка, тахипноэ, цианоз, «стонущее» дыхание
- ✓ Раздувание крыльев носа и щек (в некоторых источниках описывается как симптом «дыхания трубача»)
- ✓ втягивание межреберий и грудины (симптом Оливера-Кардарелли)
- ✓ западение подложечной области

- ✓ ослабленное дыхание и крепитирующие хрипы при аускультации.

Клиническая оценка тяжести РДС проводится по шкалам Даунса и Сильвермана [283, 306, 364, 374]. Также при постановке диагноза учитываются данные рентгенологического исследования грудной клетки, которые при РДС характеризуются наличием «воздушной бронхограммы», снижением пневматизации легких, затемнением легких по типу «матового стекла» («белые легкие»), отсутствием четких границ сердца [99, 397]. На сегодняшний день основными инструментами контроля интенсивной терапии являются анализ газового состава крови и пульсоксиметрия (определение сатурации крови кислородом — SpO_2) [241].

А. Ю. Иванашкин с целью определения тяжести РДС у детей на инвазивной ИВЛ (табл. 1.2) использовал индексы оксигенации (OI) и сатурации (OSI) [48]:

$$OI = MAP \times FiO_2 \times 100 / PaO_2, (1)$$
$$OSI = MAP \times FiO_2 \times 100 / SpO_2, (2)$$

где MAP (mean airway pressure) - среднее давление в дыхательных путях
FiO_2 (Fraction of Inspired Oxygen) - фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси
PaO_2 - парциальное давление кислорода в артериальной крови.
SpO_2 - уровень насыщения гемоглобина кислородом артериальной крови, измеренный методом пульсоксиметрии

Таблица 1.2

Критерии постановки диагноза детского острого респираторного дистресс-синдрома и оценка его степени тяжести [48]

Неинвазивная вентиляция лицевой маской	**Искусственная вентиляция легких**		
CPAP 5 см вод.ст. $PaO_2 / FiO_2 \leq 300$ $SpO_2 / FiO_2 \leq 264$	Легкий ОРДС*	Средний ОРДС*	Тяжелый ОРДС*
	4≤ OI <8 5≤ OSI <7,5	8 ≤ O I < 16 7,5≤ OSI <12,3	OI ≥16 OSI ≥12,3

*ОРДС – острый респираторный дистресс синдром

С.С. Межинский и соавт. диагноз ДН устанавливали при повышении $PaCO_2$ в артериальной крови более 50 мм рт. ст. и/или снижение PaO_2 менее 50 мм рт. ст. при самостоятельном дыхании ($FiO_2 = 0,21$) [141].

Клинический и биохимический анализ крови играет важную роль в диагностике и мониторинге состояния недоношенных новорождённых, особенно при подозрении на РДС, некротизирующий энтероколит, сепсис или полиорганную недостаточность. [24, 36, 135]. Сегодня в литературе появляются

данные о перспективах использования в качестве биомаркеров острого РДС следующих показателей: ИЛ-6, белков D и KL-6, ангиопоэтина-2, рецептора продуктов гликирования (Soluble receptor for advanced glycation end products, sRAGE) [120, 199, 348]. Такие лабораторные параметры как: количество лейкоцитов, абсолютное количество нейтрофилов, концентрация прокальцитонина, пресепсина, С-реактивного белка, сывороточного амилоида А, цитокинов, ФНО-а, фибронектина и пр. широко применяются для раннего выявления неонатального сепсиса и инфекций у недоношенных детей [19, 69, 114].

Т.А. Мустафин и соавт. рекомендовали в качестве предиктора летального исхода у недоношенных с ОНМТ использовать число нейтрофилов на 2-е сутки – у умерших этот показатель был меньше (p=0.029), чем у выживших: $3080.0*10^9$/л против $5220.0*10^9$/л [60]. Особое значение в своих исследованиях авторы уделяли диагностике РНС и ПОН у недоношенных новорожденных [116, 178, 182, 251, 369]. По данным Г.В. Кулижникова, основным фактором риска неблагоприятного исхода у недоношенных новорожденных был уровень интерлейкинов-8 (ИЛ-8) > 124,3 пг/мл в 1-е сутки жизни; чувствительность – 87,5%, специфичность - 80,6% [69].

В своей работе И.В. Никитина выявила, что неблагоприятный прогноз неонатального сепсиса у детей, рожденных до 32 недели, возможен при уменьшении экспрессии фактора некроза опухоли α (tumor necrosis factor α, TNF-α) в крови, прогноз НЭК – при повышении экспрессии толл-подобного рецептора 4 (toll-like receptor 4, TLR4) [92].

По данным Е.Н. Балашовой и соавт., у недоношенных детей с инфекционными заболеваниями снижалось количество экспрессирующих Р-селектин тромбоцитов, что авторы объяснили формированием тромбоцито-лейкоцитарных комплексов [34].

В исследованиях ряда авторов показана возможность прогноза внутрижелудочковых кровоизлияний и смертности недоношенных детей по шкале неонатальной полиорганной дисфункции или недостаточности (Neonatal

Multiple Organ Dysfunction Score, NEOMOD) [36, 57, 69, 178]. По данным Е.И. Добровольской, оценка по шкале NEOMOD более 5,5 баллов у детей, рожденных в сроки 24-27^6 недель, прогнозировала высокий риск поражений головного мозга [36]. Г.В. Кулижников выявил обратную корреляцию между уровнем белка ангиогенеза VEGF и тяжестью состояния, оцененной по шкале NEOMOD (R=-0,480; p=0,002) [69].

В своем исследовании А.Л. Карпова с соавт. продемонстрировали, что тяжесть ПОН, оцененная по шкале NEOMOD, у детей с ОНМТ в раннем неонатальном периоде находилась в обратной зависимости от массы тела, роста и гестационного возраста ребенка, а также повышалась при преждевременном разрыве плодных оболочек (ПРПО) у матери. Полный курс пренатальной стероидной профилактики РДС обладал протективным действием в отношении развития ПОН [178].

Несмотря на наличие характерных симптомов РДС, ряд авторов подчёркивает необходимость проведения дифференциальной диагностики дыхательной недостаточности у недоношенных новорождённых. В этом случае, по мнению клиницистов, следует, в первую очередь, исключать: транзиторное тахипноэ, идиопатическую легочную гипертензию, сепсис, врожденную пневмонию, синдром острого легочного повреждения, полицитемию, врожденные пороки сердца и легких, врожденный дефицит сурфактантного белка SP-B [33, 35, 121, 131, 177, 180].

По данным И.В. Никитиной и соавт., наиболее значимыми маркерами при дифференциальной диагностике между РДС, врожденной пневмоний и транзиторным тахипноэ был рост уровня ИЛ-6 в 1-е сутки жизни в крови у недоношенных новорожденных [33]. А.Л. Карпова и соавт. обнаружили, что уровень ИЛ-6 более 30 пг/мл в крови у недоношенных новорожденных детей с массой тела менее 1500 г в первые 24 ч жизни можно рассматривать как индикатор тяжести ПОН [51].

Таким образом, анализ данных литературы выявил новейшие достижения в области обследования недоношенных с целью прогноза жизнеугрожающих

состояний - инфекционных заболеваний, сепсиса, ПОН, НЭК, ВЖК. Дальнейшая разработка и внедрение инновационных методов диагностики и лечения недоношенных новорождённых с РДС, органной дисфункцией является ключевым направлением в неонатологии и важным условием повышения выживаемости и качества жизни этих пациентов.

1.5. Антенатальная профилактика и стартовая терапия дыхательных нарушений у недоношенных новорожденных в родильном зале

1.5.1. Современные методы антенатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома

Согласно современным клиническим рекомендациям, профилактика респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорождённых должна начинаться на антенатальном этапе и проводиться мультидисциплинарной командой, включающей акушеров-гинекологов и неонатологов [32, 75, 97, 106, 267, 350]. Прогнозирование вероятности наступления преждевременных родов (ПР) – в центре научного интереса большинства ученых мира [6, 129, 130, 147, 152, 196, 398].

Согласно КР, преждевременные роды при наличии риска РДС должны проводиться в специализированных медицинских центрах (медицинских организациях третьего уровня оказания перинатальной помощи – перинатальных центрах), в которых возможна квалифицированная стабилизация состояния недоношенных [126, 169], так как оказание первичной неонатальной помощи в таких учреждениях улучшает долгосрочные последствия для здоровья у глубоконедоношенных детей [26, 31, 32, 238, 314].

К широко применяемым методам прогнозирования преждевременных родов относятся цервикометрия и определение уровня фетального фибронектина в вагинальных выделениях. [47, 263, 264, 400]. Среди инновационных технологий оценки вероятности наступления ПР выделяются использование панелей органических кислот и белков в амниотической или цервиковагинальной жидкостях [45, 110, 111], определение уровней кахектина

и аннексина V в крови беременной [166], а также изучение протеомики, геномики, метаболомики и транскриптомики матери [136].

По данным ряда авторов, причиной спонтанных ПР в 60%-80% наблюдений являются цервиковагинальные инфекции [1, 6, 17, 124, 127, 128, 166]. И.И. Крукиер и соавт. в исследовании показали роль в патогенезе спонтанных ПР повышенного содержания в сыворотке крови ИЛ-33, антагониста рецептора ИЛ-IRa и лимонной кислоты [143].

В исследованиях выявлено, что в случае досрочного разрыва плодных оболочек преждевременные роды можно отсрочить посредством назначения антибиотиков [125, 144, 177, 197, 256, 335]. Ряд авторов у беременных с риском наступления ПР рекомендовали введение токолитических препаратов [26, 228, 261, 402, 421], а также применение сульфата магния для предотвращения неврологических нарушений у ребенка [17, 261].

Имеются работы, в которых подтверждена эффективность прогестерона у беременных с укороченной шейки матки и преждевременными родами в анамнезе [14, 15, 30, 46, 294]. По данным В.С. Белоусовой всем пациенткам из группы высокого риска ПР рекомендован ежедневный прием аспирина в дозе 100 мг от момента наступления беременности вплоть до 37 недели [17].

На сегодняшний день в центре внимания неонатологов находится вопрос применения **антенатальных кортикостероидов (АКС)** у пациенток с высоким риском преждевременных родов [194, 198, 408, 418]. В ряде исследований доказано, что назначение беременным АКС при угрозе преждевременных родов повышает выживаемость недоношенных новорожденных, в первую очередь, за счет снижения частоты РДС [26, 173, 195, 352, 408].

По данным авторов, проведение одного курса АКС не связано с развитием каких-либо значимых побочных эффектов у матери или плода в краткосрочной перспективе [344]. Помимо этого, АКС уменьшают вероятность развития ВЖК и некротизирующего энтероколита [206, 399].

Наиболее часто применяемыми препаратами антенатальной стероидной профилактики являются дексаметазон и бетаметазон [133, 173, 358, 401, 406].

Согласно действующим в РФ клиническим рекомендациям «Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом» терапия АКС показана всем беременным с угрозой преждевременных родов в сроки от 24 $^{0/7}$ до 33 $^{6/7}$ нед. [63]. Американским обществом акушеров и гинекологов введение курса АКС смещено на более поздние сроки (34–36^{6} нед.) при наличии риска наступления ПР [375]. По рекомендациям Королевского общества акушеров-гинекологов и Российского общества акушеров-гинекологов беременным с аномалиями расположения плаценты сроки введения АКС также увеличены до 36 недель [61, 342, 408].

Однако использование АКС в качестве антенатальной профилактики РДС сегодня все чаще подвергается критике не только из-за широкого спектра метаболических, эндокринных и иммунных последствий [198, 408], но и вследствие влияния на развитие мозга плода, в частности, нейрогенез, синаптогенез и миелинизацию, требующие пониженного уровня кортизола [260, 297, 408, 418], а также с риском неблагоприятного влияния на нейропсихическое развитие в детском и взрослом возрасте [356].

Кроме того, в литературе дискуссионным является вопрос о безопасности повторных курсов дексаметазона [173]. Согласно рекомендациям РОАГ у пациенток с врастанием плаценты при повторяющихся эпизодах кровяных выделений возможно повторение курса АКС не позднее 14-го дня после окончания основного курса [61]. В то же время, зарубежные авторы [260] назначение более одного курса кортикостероидов сочли нецелесообразным из-за риска возникновения тяжелых нервно-психических нарушений к возрасту 2-х лет.

По мнению AH. Jobe и соавт., особое значение сегодня имеют усилия по оптимизации режимов антенатального применения стероидов на основе изучения их фармакокинетики и фармакодинамики, необходимости оптимального таргетного воздействия и четкого понимания как потенциальных преимуществ, так и возможного вреда в различных клинических случаях [297].

1.5.2. Мероприятия, проводимые в родильном зале

Процессы адаптации новорождённого к внеутробной среде начинаются непосредственно в родильном зале, в первые минуты жизни [155]. Первым этапом постнатальной помощи является пережатие (перевязка) пуповины, время которого оказывает влияние на гемодинамическую адаптацию [53]. Сегодня в литературе имеются данные, свидетельствующие о благоприятных клинических эффектах отсроченного пересечения пуповины (30–60 секунд) у недоношенных новорожденных, в числе которых повышение выживаемости и снижение постнатальной заболеваемости [77, 133, 247, 249, 393, 405, 414].

Однако, исследование О.Ф. Серовой и соавт. не продемонстрировало уменьшения частоты развития НЭК при отсроченном пережатии пуповины (30–60 секунд): относительный риск развития НЭК — 1,597 (95% ДИ: 0,734–3,476; p=0,236) [124]. Результаты исследователей о влиянии отсроченного пережатия пуповины на риск развития ВЖК у глубоконедоношенных также противоречивы [148].

В последнее время качестве альтернативы отсроченного пережатия, когда последнее невозможно, рекомендуется применять процедуру сцеживания пуповины [234]. Метод повышает уровень гемоглобина аналогично отсроченной перевязке пуповины (на 30-й секунде) [247].

Одним из важных мероприятий стабилизации состояния и адаптации недоношенного, родившегося ранее 28 недели, к внеутробной жизни путём помещения новорождённого в термостойкий полиэтиленовый пакет или под плёнку с внешним источником инфракрасного обогрева. Для поддержания температуры тела новорожденного важна температура воздуха в родильном зале [319].

Сразу после рождения основным инструментом контроля сатурации гемоглобина крови кислородом (SpO_2) у новорожденного является пульсоксиметрия. Согласно современным рекомендациям, целевые значения

SpO_2 у недоношенных детей составляют: через 1 минуту — 60–65%, через 3 минуты — 70–75%, через 5 минут — 80–85%, через 10 минут — выше 85% [346].

Одним из основных определяющих прогноз для жизни мероприятий при стабилизации состояния и адаптации недоношенного ребенка в родильном зале и в последующем является респираторная терапия [155]. Респираторная терапия представляет собой комплекс мероприятий, направленных на поддержание или восстановление дыхательной функции у новорождённых путём воздействия на лёгочную вентиляцию и газообмен (адаптировано и модифицировано по Зильбер А.П., 1997). К основным направлениям респираторной терапии относятся:

1. оксигенотерапия (низкопоточные и высокопоточные канюли);
2. сурфактантная заместительная терапия;
3. респираторная поддержка: неинвазивная (CPAP, нИВЛ) и инвазивная (ИВЛ, ВЧ ИВЛ);
4. ингаляционная фармакотерапия (включая ингаляции оксида азота);
5. физиотерапевтические методы (положение на животе, пронпозиция);
6. экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) [90, 153, 156].

Под респираторной (дыхательной) поддержкой (РП) понимают одну из составляющих частей респираторной терапии, заключающейся в применении аппаратного воздействия для поддержания остаточного объема легких или дыхания у пациента. РП включает в себя неинвазивную поддержку (CPAP или нИВЛ), инвазивную традиционную терапию (принудительную или вспомогательную ИВЛ), высокочастотную неинвазивную и инвазивную терапию (нВЧИВЛ или ВЧИВЛ) в различных модификациях [100, 134].

По данным ряда неонатологов, для стабилизации состояния недоношенных, рожденных ранее 32 недели, ранее нередко приходилось использовать стартовую оксигенотерапию с концентрацией вдыхаемого кислорода не более 30% [284, 332].

В последние годы в зарубежной литературе широко обсуждается неинвазивная РТ, начатая непосредственно в родильном зале, в комбинации с терапией сурфактантом. Авторы отметили, что раннее введение сурфактанта с

последующей CPAP-терапией приводило к улучшению исходов и снижению летальности [189, 228, 279, 314].

Метод сверхраннего введения сурфактанта «до первого аппаратного вдоха», разработанный А.В. Мостовым и соавт. в 2004 году, представляет собой важный подход к профилактике РДС и требует дальнейшего внедрения в родильные залы как элемент персонализированной неонатальной стратегии [22]. Однако до настоящего времени в Российской Федерации эта стратегия и другие технологии раннего начала отдельных наиболее щадящих методов респираторной терапии (например, высокочастотная ИВЛ, ИВЛ с гарантированным объемом) непосредственно в родильном зале все еще не нашли широкого применения вероятно, из-за отсутствия четких показаний к выбору того или иного метода [25]. В то же время есть и продвижения в этом вопросе. Так, в Методическом письме МЗ РФ «Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале» появилась рекомендация при необходимости использовать как традиционную, так и высокочастотную ИВЛ, совместно с введением сурфактанта сразу после рождения в родильном зале [77].

Понятие «золотого часа» в неонатологии было впервые обосновано Р. Рейнольдс и соавт. (2009), как период критически важной стабилизации жизненно важных функций недоношенного новорождённого в течение первых 60 минут жизни. [391]. Стабилизация состояния таких пациентов должна быть четко скоординирована для постнатальной адаптации. В одной из своих публикаций О.В. Завьялов и соавт. описали основные реанимационные мероприятия «золотого часа» у глубоконедоношенных детей [12]:

- ✓ отсроченное пережатие пуповины
- ✓ респираторная и сердечно-сосудистая поддержка
- ✓ профилактика переохлаждения /тепловая поддержка
- ✓ нутриционная поддержка и профилактика гипогликемии
- ✓ лабораторные и радиологические исследования
- ✓ профилактика и лечение инфекций
- ✓ общение с семьей.

Таким образом, несмотря на существующие успехи, остаётся актуальной задачей разработка алгоритмов персонализированного выбора стартовой респираторной терапии в родильном зале, основанных на гестационном возрасте, массе тела и клиническом статусе новорождённого. Однако на в настоящее время остаются нерешенными ряд вопросов: не разработан алгоритм выбора наиболее эффективного и безопасного метода инвазивной РТ недоношенных детей с РДС, проводимой в родильном зале, что требует дальнейших исследований.

1.6. Стратегии применения сурфактантов

Сурфактантная терапия является краеугольным элементом патогенетической профилактики и лечения РДС у недоношенных новорожденных. Внедрение этой технологии стало одним из ключевых достижений современной неонатологии, существенно улучшивших исходы у глубоко недоношенных детей [22, 109, 155, 327]. Экзогенные сурфактанты делятся на 3 вида [21]:

1. Натуральные сурфактанты — препараты, полученные из лёгочной ткани млекопитающих (например, порактант альфа, беректант, кальфактант), содержащие гидрофобные белки SP-B и SP-C, а также фосфолипиды (>80%).
2. Синтетические сурфактанты первого поколения, не содержащие белков и основанные преимущественно на дипальмитоилфосфатидилхолине (например, пумактант, кольфосцерил).
3. Сурфактанты второго поколения, содержащие синтетические или рекомбинантные аналоги белков SP-B и SP-C (например, синапультид, лузупультид).

Синтетические сурфактанты нового поколения, содержащие аналоги белка сурфактанта, обладают более выраженной эффективностью, чем старые синтетически сурфактанты, и в настоящий момент проводятся клинические испытания по оценке результатов использования этих препаратов [380, 383]. Тем

не менее, в данное время синтетические сурфактанты ни первого, ни второго поколения не доступны для лечения РДС.

На сегодняшний день разработаны и внедрены в клиническую практику более 10 вариантов различных экзогенных сурфактантов [208]. Наиболее пристальное внимание в исследованиях уделялось таким сурфактантам, как: поractант альфа (Куросурф®) [синтезируется из легких свиней]; беractант (Сурванта®), кальфактант (Инфасурф®) и тауractант (сурфактанты бычьего происхождения = сурфактант БЛ) [13, 21, 155, 207, 221, 259, 419].

Согласно современным международным рекомендациям, сурфактант следует вводить детям из групп высокого риска РДС, особенно недоношенным с ГВ <28 недель и массой тела <1250 г, при отсутствии курса антенатальных кортикостероидов или наличии сахарного диабета у матери [252, 347]. Европейские руководства подчёркивают необходимость начала терапии в течение 15 минут после рождения у детей до 26 недель гестации [258]. По данным L. Wang и соавт., чем раньше принято решение о введении сурфактанта, тем выше у новорожденного шанс избежать ИВЛ и выжить [417]. Однако в этом случае может потребоваться повторное введение препарата [21, 232].

По современным представлениям показаниями к назначению сурфактанта являются уровень среднего давления в дыхательных путях (MAP) более 7,0 см вод.ст. и FiO_2 >0,3 для поддержания целевого уровня сатурации кислорода в крови (SpO_2) в пределах 90 – 95% [94]. В зарубежной литературе появились сообщения о возможности использования биохимических тестов («клик-тест», «тест на стабильность микропузырьков», подсчет пластинчатых телец и метод «вынужденных колебаний»). Однако полученных результатов недостаточно для того, чтобы рекомендовать эти тесты для широкого использования [303].

По данным С.С. Межинского и соавт., назначение сурфактанта в родильном зале приводило к уменьшению риска развития синдрома утечки воздуха, неонатальной смертности и частоты БЛД [141]. В своем исследовании А.В. Андреев показал, что применение поractанта альфа было фактором, снижающим в несколько раз риск развития ВЖК [11].

Для введения сурфактанта сегодня используются инвазивные (через ЭЭТ) и малоинвазивные способы. К последним относятся стратегии LISA и INSURE [286, 290, 327, 379].

В исследовании K. Mehler и соавт. проводилась оценка исходов неврологического развития у 156 глубоконедоношенных детей. Техника LISA (малоинвазивное введение сурфактанта) позволяет избежать интубации и ассоциирована с лучшими неврологическими исходами [236]. Однако она сопряжена с риском технических осложнений, включая одностороннее распределение сурфактанта, регургитацию препарата [280, 384] и повышение резистентности дыхательных путей при использовании катетеров неподходящего диаметра (например, 6,0 Fr у детей с ЭНМТ увеличивает сопротивление в 270 раз по сравнению с желудочным зондом 4,0 Fr) [304].

S. Patra и соавт. провели сравнительный анализ двух методов введения берактанта LISA и INSURE у недоношенных детей, рожденных ранее 34 недель, с РДС [220]. Было установлено, что использование LISA ассоциировалось с более низкими показателями смертности, частоты БЛД, неэффективности CPAP, частоты ВЖК тяжелой степени. В то же время, при LISA чаще отмечалась преходящая брадикардия и десатурация [220].

Сегодня широко обсуждается возможность введения сурфактанта при помощи современных мембранных небулайзеров и ларингеальной маски [192, 193, 416]. S. Parmigiani и соавт. в своем исследовании показали, что у всех недоношенных детей после введения порактанта альфа наблюдалось значительное улучшение соотношения PaO_2 / FiO_2 [336]. Наряду с традиционными методами, активно изучаются альтернативные пути доставки сурфактанта: через надгортанный воздуховод (iGel®), ларингеальную маску (LMA®), а также с использованием современных мембранных небулайзеров. Эти методы демонстрируют потенциальные преимущества по газообмену и времени наступления эффекта.

В литературе обсуждается вопрос целесообразности использования сурфактантной терапии у поздних недоношенных новорожденных. О.В. Ионов

сообщил, что ее назначение с целью коррекции тяжелых дыхательных нарушений в шесть раз снижало частоту применения «жесткой» и осцилляторной ИВЛ (в высокоинтенсивных режимах ИВЛ и ВЧИВЛ) у поздних недоношенных новорожденных; но не влияло на частоту осложнений, длительность ИВЛ, сроки пребывания в ОРИТН и выживаемость [53]. Другие исследователи [161], напротив, показали, что у 60% поздних недоношенных новорожденных имеется потребность в сурфактантной терапии, половина из них – нуждаются в повторном курсе [9]. За рубежом, как и в РФ не существует единого подхода к терапии сурфактантом у поздних недоношенных новорожденных [385], что требует продолжения исследований в этой области.

Работы ряда авторов посвящены сравнительной оценке эффективности лечения РДС при использовании различных натуральных сурфактантов. Согласно полученным данным, порактант альфа демонстрирует лучшие фармакокинетические свойства (длительный период полувыведения, выраженный острый эффект) и может быть эффективен при однократном введении в дозе 200 мг/кг [202]. Большинство сравнительных исследований последних лет не выявили статистически значимых различий между порактантом альфа, беректантом и кальфактантом в отношении основных клинических исходов (летальность, частота БЛД, ВЖК) [21, 205, 248, 278].

R. Izadi и соавт., сравнив эффективность четырех натуральных сурфактантов: Сурванта®, BLES (Bovine Lipid Extract Surfactant) ®, Куросурф® и Альвеофакт®, установили, что использование BLES было оптимальным для лечения РДС у детей, рожденных позже 32 недели, тогда как Сурванта стал лучшим вариантом терапии для недоношенных, рожденных ранее 32 недели. Куросурф имел средний уровень эффективности вне зависимости от сроков гестации [219].

D. Dilli и соавт. сравнили результаты применения трех натуральных сурфактантов (порактант альфа, беректант и кальфактант) у 62 недоношенных детей (25–34 недель) с РДС. Было показано, что порактант альфа и беректант

одинаково снижали потребность в кислороде и по эффективности превосходили Кальфактант [227].

M. Yalaz и соавт., изучив результаты использования двух натуральных сурфактантов (берактант 100 мг/кг [В-100], поректант альфа в дозе 100 мг/кг [Рα-100] и 200 мг/кг [Рα-200]) у 45 недоношенных, рожденных ранее 32 недели гестации, с РДС, установили, что существенных различий между группами по частоте БЛД, пневмоторакса и показателям смертности не обнаружено. В то же время, было доказано различное иммуномодулирующее действие препаратов природного сурфактанта, учитывая тот факт, что РДС и респираторная поддержка активируют процессы воспаления в легких и приводят в последующем к ремоделированию их структуры [244]. Установлено, что после введения берактанта 100 мг/кг (В-100) в образцах аспирата трахеи значительно снижалось число эозинофилов, уровней гамма-интерферона (IFN-γ), эотаксина, высвобождаемого из эозинофилов, и фактора некроза опухоли бета-1 (TGF-β1), в то же время, увеличивался уровень ИЛ-8. После введения Рα-100 и Рα-200 уменьшилось число эозинофилов и уровень IFN-γ, увеличились уровни эотаксина, TGF-β1 и ИЛ-8 [244]. В качестве важного маркера ответа Th1 клеточного иммунитета при использовании Рα-100 и Рα-200 отмечено снижение IFN-γ, в то время как в уровне ITaC, который измерялся для оценки хемотаксиса, существенных изменений не наблюдалось. С другой стороны, для терапии Рα-100 и Рα-200 был характерен значительный рост ИЛ-8, который является индикатором воспаления, окислительного стресса и маркером преобладания Th2 клеточного иммунитета. Кроме того, значительно повышался уровень эотаксина, который характеризовал миграцию эозинофилов и аллергическую реакцию. Полученные данные свидетельствуют о сдвиге в сторону Th2 клеточного иммунитета при введении поректанта альфа [244]. Уровень ИЛ-9, ассоциирующийся с бронхиальной гиперреактивностью, также был незначительно повышен в группе поректанта альфа. M. Yalaz и соавт. сделали выводы, что иммуномодулирующая способность сурфактанта, особенно поректанта альфа, может предрасполагать к аллергическим воспалительным

состояниям, таким как бронхиальная астма и гиперреактивность, в старшем возрасте, что требует проведения дальнейших исследований и разработки новых препаратов, которые, в отличие от существующих, будут включать белки SP-A и SP-D, уменьшающие аллергическое воспаление и гиперчувствительность бронхов [244]. Исходя из описанного выше применение сурфактанта в комбинации с будесонидом в будущем, возможно, позволит не только снизить риск развития БЛД, но и уменьшить проявления аллергических реакций у недоношенных детей [296].

Стоит подчеркнуть, что в РФ до настоящего времени не проводилось крупных рандомизированных исследований по сравнительному анализу эффективности и безопасности различных препаратов сурфактанта при введении как инвазивным, так и малоинвазивным способом. В связи с чем, проблема применения сурфактанта при терапии РДС в отечественной литературе требует дальнейшего многогранного изучения [81].

Большой научный и практический интерес представляет оценка экономической эффективности использования различных схем и препаратов сурфактанта для заместительной терапии [213]. В.Г. Серпик и соавт. выявили экономическую привлекательность использования раннего введения сурфактанта (INSURE - 170 266 руб., LISA - 167 547 руб.) по отношению к CPAP (187 035 руб.). Метод введения LISA оказался самым экономически выгодным [170]. Аналогичные результаты получены итальянскими учеными. C. Federici и соавт. подтвердили, что раннее введение сурфактанта путем LISA, по сравнению с CPAP-терапией, экономило средства у детей с РДС, рожденных в сроки беременности 25–28 недель, в среднем, на 5146 фунтов стерлингов на ребенка (вероятность экономии затрат – 97,4%). В то же время, для недоношенных, рожденных в более поздние сроки (29-32 недели), экономия при использовании LISA была меньше - 176 фунтов стерлингов (вероятность экономии средств – 85%) [262].

Иранские исследователи сравнили клинико-экономическую эффективность применения натурального сурфактанта, произведенного в Иране (Бераксурф®), и

хорошо известного сурфактанта из бычьего липидного экстракта (BLES) при лечении РДС у недоношенных. Было установлено, что оба сурфактанта сопоставимы по краткосрочным результатам, однако экономически более привлекательным оказался иранский сурфактант [226].

Таким образом, заместительная терапия сурфактантом остаётся ключевым компонентом лечения РДС у недоношенных детей. Несмотря на достигнутый прогресс, остаются открытыми вопросы, касающиеся выбора оптимального препарата, способа введения и оценки фармакоэкономической эффективности. Перспективой для будущих исследований является изучение иммунологических эффектов сурфактантов, их долгосрочного влияния на здоровье, разработка и изучение эффективности препаратов, включающих белки SP-A и SP-D с противовоспалительными свойствами.

1.7. Эффективность и безопасность респираторной терапии у недоношенных новорожденных

1.7.1. Современные подходы к проведению респираторной терапии

Стремительное развитие методов респираторной терапии при РДС способствовало не только повышению выживаемости новорождённых с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, но и улучшению их долгосрочного соматического и неврологического прогноза [155, 285, 288, 351].

На сегодняшний день имеется широкий спектр методов РТ различной интенсивности с разными механизмами оказываемого воздействия, представленный на рис. 1.6. [48, 53, 70, 231, 286, 313, 371, 410].

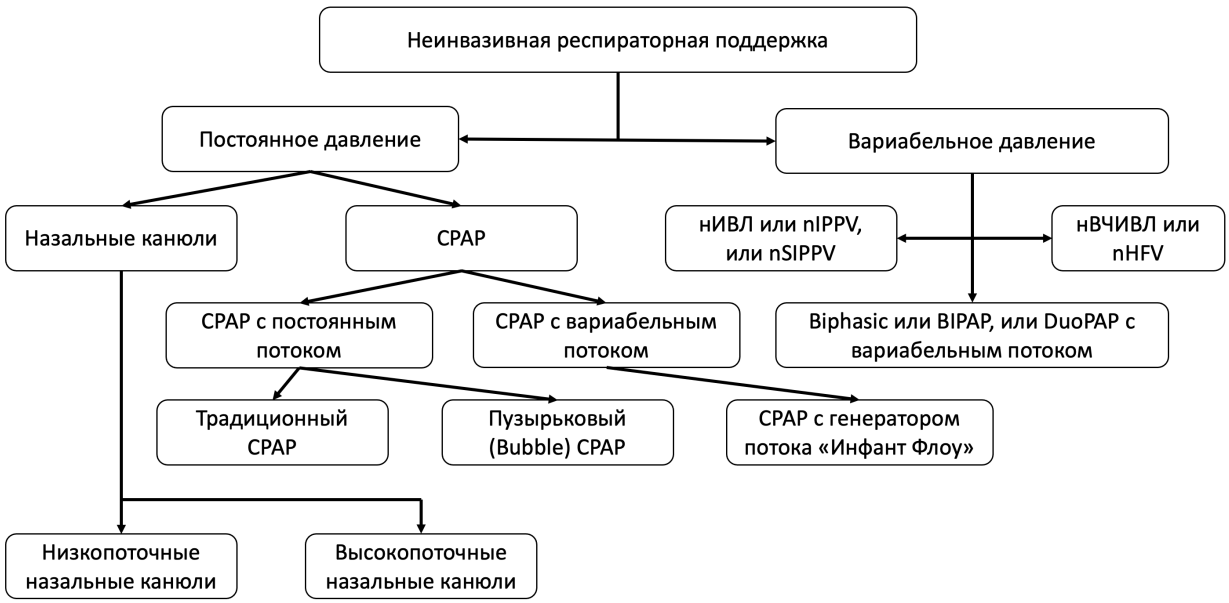


Рис. 1.6. Методы неинвазивной респираторной терапии, модифицировано из публикации R.A. Mahmoud et al. (2011) [313]

Сегодня при выборе метода стартовой терапии у глубоконедоношенных детей важно учитывать риск развития ВЖК, поэтому согласно современным рекомендациям предпочтительно применение щадящих подходов к проведению первоначальной респираторной терапии [417]. Наиболее щадящими методами стартовой терапии при РДС считаются малоинвазивное введение сурфактанта (LISA, INSURE) и неинвазивная респираторная поддержка, обеспечивающие снижение риска ВЖК и волюмотравмы [290, 362].

Основным неинвазивным способом респираторной терапии для стабилизации состояния недоношенных новорожденных с сохраненным самостоятельным дыханием в настоящее время является CPAP-терапия [183, 334, 372]. CPAP-терапия представляет собой относительно простой и в то же время высокоэффективный метод, обеспечивающий стабилизацию дыхания, повышение функциональной остаточной ёмкости лёгких и предотвращение их спадения [282].

Согласно данным исследований, чем раньше начато проведение CPAP, тем меньше возникает необходимость в сурфактанте, механической вентиляции (МВ) и переводе в ОРИТН [224, 329, 353]. В то же время, ряд авторов подчеркивают, что введение сурфактанта в сочетании с CPAP-терапией

позволяет повысить эффективность стабилизации новорожденных с ЭНМТ и снизить частоту проведения у них традиционной ИВЛ - с 84% до 30% [189, 228, 279, 314].

Согласно требованиям, указанным в Методическом письме МЗ «Интенсивная терапия и принципы выхаживания детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении», всем имеющим самостоятельное дыхание детям, родившимся ранее 32 недели гестации, сразу в родильном зале необходимо установить канюли для проведения CPAP [79].

О.В. Ионов показал, что разработанная им методика продленного вдоха (с давлением 20-25 см вод.ст. и продолжительностью 10-20 с) с CPAP уменьшала частоту перевода на традиционную ИВЛ непосредственно в родзале в 1,9 раз, в первые двое суток жизни – в 2 раза [53]. Однако повторное применение методики продленного вдоха в течение первых суток жизни ассоциировалось с повышением риска летального исхода, что ограничивает её использование исключительно в качестве стартового однократного вмешательства [246].

По данным D.G. Tingay и соавт., использование продленного вдоха приводит хоть и к быстрой, но неравномерной аэрации, травмирующей легкие. По мнению авторов, такие краткосрочные эффекты могут быть опасны негативными последствиями в долгосрочной перспективе [191, 275]. Кроме того, альтернативные методы респираторной терапии на старте в родильном зале, в частности, IPPV – англ. Intermittent Positive Pressure Ventilation — перемежающаяся вентиляция лёгких с положительным давлением, зарекомендовали себя как более эффективные и безопасные методы в сравнении с продленным раздуванием [387].

В ряде неонатальных центров у недоношенных детей в качестве допустимой альтернативы CPAP используются назальные канюли с высокой скоростью потока. Однако эффективность и безопасность данного метода еще не подтверждены [281, 371].

При отсутствии дыхания при рождении у недоношенного ребенка по рекомендациям как отечественных, так и зарубежных клиницистов,

целесообразна неинвазивная ИВЛ через маску [22, 258, 326]. Показания для ее проведения следующие [77]:

- ✓ тахипноэ (ЧДД выше нормы более, чем в 1.5 раза),
- ✓ участие в дыхании вспомогательной мускулатуры,
- ✓ втяжения уступчивых мест грудной клетки,
- ✓ парадоксальное дыхание,
- ✓ гипоксемия (SpO_2 / FiO_2 <200),
- ✓ респираторный ацидоз ($PaCO_2$> 45 мм рт.ст.; pH <7,3).

В современной практике основными режимами неинвазивной респираторной терапии являются CPAP, неинвазивная вентиляция с перемежающимся положительным давлением (NIPPV – англ. Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation), а также двухуровневые режимы типа BiPAP (Bilevel Positive Airway Pressure — Двухуровневое положительное давление в дыхательных путях) и их модификации. Рядом авторов доказано, что NIPPV эффективно устраняет РДС, стабилизируя состояние недоношенного ребенка, что сопровождается нормализацией ЧД и ЧСС [70, 370]. С.Б. Дальжинова сообщила об опыте использования NIPPV в качестве стартового метода стабилизации состояния недоношенных, рожденных в сроки $26^0/_7$-$29^6/_7$ недель. Установлено, что применение NIPPV на 67% снижало частоту ретинопатии, на 30% - частоту БДЛ [29].

По данным С.Б. Линхоевой и соавт., применявших NIPPV в родильном зале, преимуществом метода, по сравнению с традиционной ИВЛ, было отсутствие синдрома утечки воздуха и других осложнений ИВЛ. Однако малочисленность наблюдений требует проведения большого, хорошо спланированного рандомизированного контролируемого исследования, для подтверждения полученных результатов [25].

По мнению О.В. Завьялова и соавт., у детей с ЭНМТ при выборе стартовой респираторной терапии чрезвычайно сложным является определение потенциала готовности к осуществлению спонтанного дыхания [37].

N. Bamat и Y. Shi с соавт. в своих работах показали, что у недоношенных детей с ОНМТ и ЭМНТ неинвазивная ИВЛ - NIPPV и SIPAP (англ. - Synchronized intermittent positive airway pressure) – синхронизированная неинвазивная вентиляция с перемежающимся положительным давлением) были более эффективными, чем традиционная CPAP-терапия [184, 324]. В исследованиях ряда неонатологов указано, что неинвазивная ИВЛ предотвращала эпизоды апноэ у недоношенных детей [225, 340].

Согласно данным О.В. Ионова, использование неинвазивной ИВЛ позволило снизить частоту ретинопатии недоношенных и потребность в лазерной коагуляции сосудов сетчатки у детей, рожденных в сроки 24-29 недель, до 4,8% [53]. Согласно данным других авторов, NIPPV уменьшает необходимость в повторной интубации, перевода на ИВЛ и может быть эффективнее назального CPAP при терапии апноэ, однако, не оказывает влияния на долгосрочные исходы [250, 253].

Несмотря на широкое внедрение в практику неинвазивной респираторной терапии, тем не менее, для стабилизации состояния некоторых недоношенных новорожденных необходима интубация трахеи в родильном зале [25, 203, 373].

Согласно Клиническим рекомендациям «Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом» с целью стабилизации состояния недоношенного по показаниям применяется традиционная ИВЛ в различных вариантах, в том числе, с использованием Т-коннектора, способного фиксировать давление на вдохе [63].

До настоящего времени сохраняет актуальность проблема подбора режима инвазивной респираторной терапии для недоношенных новорожденных с высоким комплаенсом легких, выраженным дефицитом сурфактанта и ЭНМТ, которая сможет обеспечить короткий вдох и поступление в легкие небольшого количества газа.

Подобные условия можно достичь путем проведения высокочастотной ИВЛ (ВЧИВЛ) [48, 155, 285]. В 1994 г. R. Clark дал определение ВЧИВЛ как методу, при котором частота вдохов превышает нормальную физиологическую в четыре

и более раз [217]. Таким образом, у пациентов с ЭНМТ частота дыхания 240 и более в минуту может рассматриваться в качестве порога для классификации режима вентиляции как высокочастотного.

При ВЧИВЛ в дыхательные пути ребенка с высокой частотой (от 2 до 15 Гц) подается дыхательная смесь в объеме, не превышающем таковой мертвого анатомического пространства [100]. Благодаря небольшим дыхательным объемам использование ВЧИВЛ может также предотвратить развитие ателектазов [285]. В отличие от традиционной ИВЛ, которая с большей вероятностью провоцирует повреждение легких, высокочастотные колебания поддерживают альвеолярный объем и, следовательно, уменьшают риск повреждения легких. По этой причине во всем мире стратегия ВЧИВЛ применяется у глубоконедоношенных детей для предотвращения волюмотравмы путем ограничения дыхательного объема [285]. Так, по данным R.D. Himmelstein и соавт., ВЧИВЛ можно использовать в качестве основного режима вентиляции у недоношенных детей или у тех новорожденных, у кого традиционная ИВЛ оказалась неэффективной. Более того, комбинация ВЧИВЛ с введением сурфактанта, по данным B.W. Ackermann и соавт., позволяет нормализовать кислородный статус и легочной объем недоношенного ребенка, положительно влияя на внутригрудное давление. Применение ВЧИВЛ позволило избежать баротравмы лёгких и снизить токсическое действие гипероксии. [282].

Однако все обсуждаемые исследования были посвящены применению ВЧИВЛ у недоношенных новорожденных детей только после родильного зала, исследований, посвященных применению ВЧИВЛ у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела в родильном зале, в доступной нам зарубежной литературе не обнаружено. Исследования Мостового А.В. и соавт. [54, 84, 153] позволили включить в Методическое письмо МЗ РФ «Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале» возможность применения ВЧИВЛ в родильном зале с ЧД ≥240 вдохов в минуту без специального оборудования посредством ручного аппарата ИВЛ и Т-коннектора (Методическое письмо Минздрава РФ № 15-4/11/2-2570 от 4.03.2020 г.

«Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале», 2020).

В настоящее время существует три основных способа высокочастотной ИВЛ (рис. 1.7): высокочастотная осцилляторная вентиляция (HFOV – англ. High-Frequency Oscillatory Ventilation — Высокочастотная осцилляторная вентиляция лёгких), высокочастотное прерывание потока (HFFI – англ. High-Frequency Flow Interruption — Высокочастотное прерывание потока воздуха) и высокочастотная струйная вентиляция (HFJV – англ. High-Frequency Jet Ventilation — Высокочастотная струйная вентиляция лёгких). HFFI использует короткие выбросы газа, подаваемые непосредственно в вентиляционный контур, например, с помощью быстрых электромагнитных клапанов [73]. Выдох при HFFI осуществляется пассивно, либо с помощью системы Вентури, которая помогает вернуть давление к исходному уровню выдоха и приводит к умеренному активному отрицательному отклонению. HFJV использует быстрые импульсы свежего газа, производимые прижимным клапаном и выпускаемые в виде струи, либо непосредственно в верхние дыхательные пути через специальную эндотрахеальную трубку, либо в Y-образный элемент контура. В отличие от HFOV, выдох является пассивным, и для минимизации риска захвата газа часто применяются более низкие рабочие частоты. HFOV относится к методам, создающим активное двухфазное смещение воздуха как во время вдоха, так и во время выдоха. При данном виде ВЧИВЛ колебания давления создаются с помощью поршня или мембраны с электромагнитным приводом и постоянного смещаемого потока в контуре пациента. Важной отличительной особенностью HFOV является именно наличие активного выдоха [282].

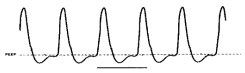
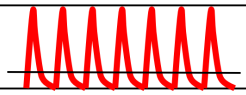
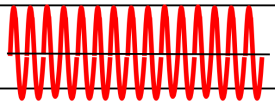
	HFFIV	HFJV	HFOV
Форма волны			
Соотношение вдох : выдох	Переменное От 1:3 до 1:6	Переменное От 1:4 до 1:8	Постоянное 1:1 или 1:2
Выдох	Пассивный	Пассивный	Активный
Оптимальная частота	8 – 12 Hz	5 – 10 Hz	8 – 15 Hz
Дыхательный объем	>МАП	>МАП	<МАП

Рис. 1.7. Основные типы высокочастотной ИВЛ* [73]

***Примечание**: HFFIV – High frequency flow interrupter ventilation (высокочастотная вентиляция с прерыванием потока); HFJV – high frequency jet ventilation (высокочастотная струйная вентиляция); HFOV – High frequency oscillatory ventilation (высокочастотная осцилляторная вентиляция); МАП – мертвое анатомической пространство

Аналогом HFFI также следует считать способ ВЧИВЛ - HFPPV - High-Frequency positive pressure ventilation - высокочастотная вентиляция с положительным давлением, который может осуществляться ручными устройствами для проведения ИВЛ или специально адаптированными аппаратами с высокой частотой [223]. А аналогом и HFFI, и HFJV считается такой способ ВЧИВЛ, как HFPV - High-Frequency Percussive Ventilation - высокочастотная перкуссионная вентиляция. HFPV может быть альтернативным методом «реанимационной» стратегии или «спасения» новорожденных с ЭНМТ с тяжелыми заболеваниями легких, особенно у пациентов с нарушенной оксигенацией и трудностями вентиляции из-за смещающегося ателектаза и обструкции воздухоносных путей [309].

Таким образом, каждый из методов ВЧИВЛ имеет уникальные особенности по механике дыхания, характеристикам выдоха и устройству подачи газа. Их применение определяется индивидуальной клинической ситуацией и возможностями технического оснащения.

В Российской Федерации высокочастотную осцилляторную (ВЧО) ИВЛ для лечения РДС первым применил А.В. Мостовой в 1998 году, получив отличные

результаты. Так, если до внедрения метода ВЧО длительность стандартной ИВЛ составляла в среднем 3–4 недели, сопровождалась осложнениями, то использование ВЧО ИВЛ позволяло значительно улучшить функцию легких новорожденного и снизить параметры ИВЛ, сократить длительность ИВЛ [22]. В настоящее время ВЧО ИВЛ находит все более широкое применение в неонатальных центрах Согласно данным А.Ю. Иванашкина при использовании высокочастотной ИВЛ у новорожденных на протяжении всего периода наблюдения отмечается стойкое повышение SpO_2, в то же время, при традиционной ИВЛ поддержание стабильной оксигенации может быть затруднено [48]. С.С. Межинский и соавт. отмечают, что у недоношенных новорожденных с различными механическими свойствами в разных участках легких ВЧО ИВЛ не всегда может быть эффективна [100]

Предметом дискуссий является влияние ВЧО ИВЛ на центральную нервную систему. В ряде исследований показано, что ВЧО ИВЛ, сопровождающаяся невысоким средним внутригрудным давлением, снижает уровень центрального и, соответственно, мозгового венозного давления, что ведет к уменьшению риска возникновения и тяжести ВЖК [243]. В то же время, по мнению других авторов, ВЧО ИВЛ может, наоборот, привести к росту числа ВЖК [312, 328, 359]. По этой причине в мире до настоящего времени продолжается поиск наиболее оптимальных и безопасных во всех отношениях методов ВЧИВЛ, среди которых все большую популярность начинает приобретать ВЧИВЛ с гарантированным объемом [310].

Вентиляция с гарантированным дыхательным объёмом (Volume-Targeted Ventilation, VTV) рассматривается как одна из наиболее щадящих стратегий респираторной поддержки у глубоко недоношенных новорождённых, особенно при стартовой терапии в родильном зале. В этом контексте особый интерес приобретает проблема подбора адекватной РТ у недоношенных с массой тела менее 750 г с крайне незрелыми легкими. [341]. Применение ИВЛ у такой категории пациентов считается травмирующим фактором, так как в 21,1% наблюдений приводит к развитию тяжелых ВЖК, в 13,3% - к вентилятор-

ассоциированной пневмонии (ВАП), в 17,6% – к летальному исходу [277, 331]. В ряде зарубежных исследований имеются указания на возможность применения с протективной целью традиционной ИВЛ с заданным объемом (VTV – англ. Volume Targeted Ventilation – Объёмно-ориентированная вентиляция или вентиляция с целевым дыхательным объёмом), демонстрируется высокая эффективность метода [299, 411]. В связи с чем, в США отмечено более широкое применение VTV у глубоконедоношенных новорожденных детей.

Так, по данным L.D. Hatch и соавт., если использование любого режима VTV в мае 2016 г. составляло 83% часов механической вентиляции (18 694 из 22 387), то к декабрю 2016 г этот показатель увеличился до 94% (72 846 из 77 264), а в период 2017-2019 гг. составил 96% (58 174 из 60 605; P <0,001). Применение исключительно VTV-режима также выросло с 27% (5967 из 22 387) до 61% (47 364 из 77 264) и 76% (46 091 из 60 605) всех часов МВ, соответственно (P <0,001) [292].

J. Tang и соавт. (2023), выполнив системный анализ эффективности ИВЛ с контролем давления (PCV, pressure support ventilation) и режимом вентиляции с целевым объемом (VTV), показали, что VTV снижала частоту БЛД и показатель смертности у глубоконедоношенных новорожденных [415].

Следует отметить, что, в отечественной литературе отсутствуют крупные исследования, посвящённые применению VTV у новорождённых с ЭНМТ в условиях родильного зала, что подчёркивает необходимость проведения рандомизированных исследований в этом направлении.

1.7.2. Мониторинг качества проведения респираторной терапии

При проведении РТ чрезвычайно важно контролировать ее качество. Эффективность неинвазивной респираторной терапии рекомендуется оценивать через 30–60 минут от её начала. Основными признаками её неэффективности считаются: [37]:

– нарастание дыхательного дистресса,

– выраженная тахипноэ (ЧД> 2–2,5 норм),

– гипоксемия (SpO_2 <90%),

– прогрессирующая гиперкапния ($PaCO_2$> 50 мм рт.ст.),

– ацидоз (pH <референсных значений).

При этом как гипер-, так и гипокапния связаны с ухудшением прогноза: гипокапния ассоциирована с риском БЛД и неблагоприятным неврологическим исходом (Pasha et al., 2018) [338].

Сегодня для контроля $PaCO_2$ используются капнометрия (измерение концентрации или парциального давления CO_2 во вдыхаемом и выдыхаемом воздухе) и капнография (графическое отображение уровня углекислого газа в конце выдоха, $EtCO_2$) [209, 357].

Проведение капнографии возможно только при достаточно равномерных вентиляции и перфузии легких, что недостижимо при тяжелых респираторных нарушениях у новорожденных, часто сочетающихся с множественными ателектазами и снижением альвеолярной вентиляции. В эру применения сурфактанта использование капнографии стало возможным [420].

1.7.3. Осложнения респираторной терапии

Проведение искусственной вентиляции незрелых легких у недоношенных детей повышает риск их повреждения [328]. Среди часто встречающихся осложнений ИВЛ, требующих экстренных вмешательств и приводящих к гибели или инвалидизации детей, следует выделить синдром утечки воздуха (СУВ), включающий в себя: пневмоторакс, пневмомедиастинум, пневмоперитонеум, пневмоперикард, легочную и подкожную эмфиземы [330, 367].

При СУВ из-за баротравмы и перерастяжения терминальных отделов дыхательных путей повреждаются ткани, нарушаются механические свойства легких, в периваскулярном и перибронхиальном пространствах накапливаются газы, ухудшается легочный кровоток, меняется диффузия газов [59, 100]. Частота СУВ согласно данным Ю.А. Иванашкина достигает 13–15%[48]. В исследовании О.К. Кирилочева СУВ может иметь место в результате неоптимальных мероприятий сердечно-легочной реанимации [59].

«Агрессивные» параметры ИВЛ на фоне дефицита сурфактанта и ухудшения механических свойств легочной ткани вследствие баро- и волюмтравмы могут спровоцировать вентилятор-ассоциированное повреждение легких (ВАПЛ) [316].

M. Keszler et al. и M. Al. Qurashi et al. во избежание ВАПЛ рекомендовали использовать методы протективной вентиляции легких с использованием VTV [299, 411]. Сосредоточение внимания на патофизиологии легких, индивидуальных настройках ИВЛ и целевых показателях дыхательного объема, по мнению авторов, имеет важное значение для успешного лечения РДС и улучшения клинических результатов [411].

Среди основных повреждений легких выделяют вентилятор-ассоциированную пневмонию (ВАП), частота которой в среднем составляет 3,3 случая на 1000 дней ИВЛ [277, 331]. В исследовании A. Tuteja и соавт. показано, что ВАП повышала продолжительность госпитализации и летальность среди недоношенных детей [255]. При многофакторном анализе установлено, что длительность механической ИВЛ провоцировала развитие ВАП, поэтому основная политика в неонатальных отделениях при организации респираторной терапии, по мнению авторов, должна быть направлена на применение неинвазивных методик (CPAP и NIPPV), что поможет снизить частоту ятрогенных повреждений легких [255].

Результаты исследования A. Thatrimontrichai и соавт. показали, что у детей с ВАП, по сравнению с детьми без ВАП, дольше использовалась ИВЛ, были больше частота БЛД и количество койко-дней, соответственно, выше стоимость пребывания в стационаре, детям чаще назначались стероиды [413].

Другим жизнеугрожающим состоянием, осложняющим терапию РДС, является легочное кровотечение [100, 392]. Экспериментальные данные подтвердили инактивацию собственного нативного сурфактанта после легочного кровотечения [204]. В ряде исследований показано, что дополнительная заместительная терапия сурфактантом после развития легочного кровотечения способствовала улучшению оксигенации [354]. Однако

крупных рандомизированных контролируемых исследований, подтвердивших эффективность сурфактанта при легочном кровотечении у новорожденных, нет [204].

Известно, что традиционная ИВЛ у недоношенных детей, повреждая легочную ткань, активирует каскадный цикл арахидоновой кислоты и синтез простагландинов, участвующих в функционировании артериального протока (ОАП) [5, 80]. Согласно данным О.В. Ионова (2020), неинвазивная ИВЛ, по сравнению с традиционной, позволила уменьшить частоту гемодинамически значимого ОАП у недоношенных, способствуя его консервативному закрытию [53]. Однако при сравнении влияния инвазивной и неинвазивной ИВЛ на частоту гемодинамически значимого ОАП следует учитывать, что причиной перевода на инвазивную ИВЛ через ЭТТ может быть тяжесть состояния пациента, обусловленная более выраженной ДН, а также проявлениями инфекционного процесса. [172]. Другими факторами, оказывающими влияние на закрытие ОАП, являются срок гестации, масса тела при рождении и показатели кислородной емкости крови [5].

К другим негативным последствиям использования традиционной ИВЛ у недоношенных с ОНМТ и ЭМНТ относится кратное увеличение риска тяжелых ВЖК с последующей инвалидизацией [28, 210, 378, 392]. В исследовании О.П. Сарыевой и соавт. повышению риска развития ВЖК способствовала сердечно-легочная реанимация недоношенных в родильном зале и увеличение количества попыток интубации, в то время как применение CPAP, наоборот, приводило к снижению частоты развития тяжелых ВЖК [148].

А.Р. Киртбая и соавт. (2024) выявили, что к развитию ВЖК у недоношенных новорожденных были причастны: ранние сроки рождения, низкая масса тела при рождении и потребность в инвазивной РТ, а также снижение диастолического артериального давления (≤23,5 мм рт.ст.) и колебания ЧСС (увеличение или уменьшение ЧСС на ≥40 ударов в минуту) за сутки до возникновения ВЖК [168].

Среди других факторов риска развития ВЖК, влияющих на колебания мозгового кровотока, авторы выделяли: низкое число тромбоцитов (<100 ×10^9/л), гипокоагуляцию, СУВ, открытый артериальный проток и инфекции [102, 148].

По данным А.А. Губич, проведение инвазивной РТ было прогностически значимыми для образования ВЖК и перивентрикулярной лейкомаляции (r=0,41, p <0,05) [28]. Е.И. Добровольская в своей работе доказала, что при использовании не только традиционной, но и высокочастотной ИВЛ в 4,5 раза повышалась частота перинатальных поражений головного мозга у детей, рожденных в сроки 24-27$^6/_7$ нед. гестации, в 2,7 раза – в сроки 28-33$^6/_7$. Однако указанные повреждения были обусловлены, в первую очередь, тяжелой дыхательной недостаточностью, а не РТ [36].

D. Sankaran и соавт. в своей работе отметили, что начало ВЧИВЛ нередко сочеталось с гипервентиляцией, гипокарбией и респираторным алкалозом, способными вызвать ишемическое повреждение мозга [328]. Во избежание развития тяжелых ВЖК при инициации ВЧИВЛ авторы рекомендовали осуществлять постоянный мониторинг с использованием приборов для транскутанного определения газов крови и витальных функций с целью предотвращения эпизодов резкого колебания мозгового кровотока [328].

В работах ряда исследователей отмечено, что ИВЛ может потенцировать развитие БЛД [41, 53, 100]. F.G. Costa и соавт. выявили четкую связь между проведением ИВЛ через ЭТТ с последующим развитием БЛД [229]. По мнению U.S. Akpan и соавт., при проведении ИВЛ важно избегать гипокапнии, поскольку это состояние связано с увеличением риска БЛД и ПВЛ [291]. H.R. Dai и соавт. доказали, что досрочное прекращение ИВЛ сопровождается снижением частоты БЛД [345].

В то же время, согласно данным О.В. Ионова, рост частоты БЛД у недоношенных детей гестационного возраста 24-26 недель является не абсолютным, а относительным, так как автором отмечено увеличение числа детей с БДЛ исключительно на фоне повышения их выживаемости, которого удалось добиться благодаря использованию щадящих технологий

респираторной поддержки. При этом у детей более старшего гестационного возраста между выживаемостью и частотой БЛД корреляции не отмечено [53].

Перспективным методом терапии БЛД в настоящее время считается применение мезенхимальных стволовых клеток. Использование данной технологии в лечении БЛД в дальнейшем может дать глубоконедоношенным детям возможность иметь здоровые легкие [41].

Среди неблагоприятных исходов за последние 15 лет в зарубежной литературе достаточно широко обсуждается комбинированный показатель, или единый комплексный исход «БЛД + летальный исход» [218, 222]. Так, N. Ambalavanan с соавт. в своем исследовании использовали вместо оценки только частоты БЛД отдельно комплексный исход – «БЛД + летальный исход» [293]. Авторы расценили данный показатель более информативным, поскольку летальный исход является конкурирующим исходом для БЛД (младенцы, которые умирают рано, до 28 суток жизни или 36 недель постконцептуального возраста, не могут развить БЛД согласно критериям постановки диагноза). В отечественных научных исследованиях анализ данного критерия при оценке исходов у недоношенных детей с РДС нам не встретился.

Рядом исследователей показано, что воздействие избытка кислорода в дыхательной смеси, частые апноэ, колебания насыщения крови кислородом при лечении РДС у недоношенных детей повышают частоту развития ретинопатии недоношенных (РН), являющейся одной из основных причин снижения зрения у детей [27, 162, 333, 365, 377]. РН в России занимает 3-4 место в структуре инвалидности по зрению [117, 118, 171].

В исследовании M.G. Gantz и соавт. было продемонстрировано двукратное снижение частоты РН и трехкратное уменьшение потребности в ее лазерном лечении при стабильной 40%-ой концентрации O_2 в дыхательной смеси и раннем переводе на самостоятельное дыхание [190]. И.И. Дюмин и соавт. показали, что тяжесть РН коррелировала с потребностью детей в ИВЛ и ее длительностью ($p < 0,05$) [167]. По данным П.Е. Ходкевича и соавт., частота РН была в 7 раз выше у детей с ЭНМТ, чем с ОНМТ [44].

Тяжелая РН требует хирургического вмешательства – проведения транспупиллярной лазерной коагуляции сетчатки, интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза не позже 35-й недели постконцептуального возраста (ПКВ) [72], а при прогрессировании заболевания – витрэктомии в сроки 36–39 недель ПКВ [118].

Л.А. Катаргиной и соавт. в эксперименте показана возможность использования эналаприлата, снижающего активность ренин-ангиотензиновой системы у животных с РН, в качестве средства профилактики развития РН. Однако требуется продолжение исследований в данной области с целью оценки безопасности препарата у детей [179].

Таким образом, анализ современной литературы подтверждает достижения в области респираторной терапии новорожденных, однако подчёркивает сохраняющиеся нерешённые вопросы, касающиеся оптимального выбора стартовой терапии в родильном зале, особенно у детей с ЭНМТ. В частности, остаётся открытым вопрос о применении микропроцессорных аппаратов с высокой чувствительностью к изменениям дыхательного объёма, а также о выборе наименее инвазивного, но в то же время максимально эффективного режима ИВЛ у детей с массой тела <750 г.

1.8. Оценка качества оказания неонатологической помощи путем анкетирования врачей-неонатологов

В последние десятилетия благодаря развитию современных технологий и ряду научных открытий значимо изменились стратегии по выхаживанию глубоконедоношенных детей. Постоянно совершенствуются инновационные методы респираторной терапии, при освоении и внедрении которых в широкую практику у специалистов нередко возникают сложности.

Одним из высокоэффективных инструментов, помогающих оценить возможность и готовность врачей неонатологов и реаниматологов прибегать использовать высокотехнологичные методы диагностики и лечения различных заболеваний у новорожденных, является анкетирование [268].

Опросы специалистов, оказывающих медицинскую помощь новорожденным детям, помогают оценить качество оказания неонатологической помощи в различных регионах страны, проанализировать результаты внедрения новых прогрессивных технологий и стратегий оказания респираторной терапии в периоде новорожденности.

Так, C. Panchangam и соавт. представили опрос ведущих американских неонатологов по вопросам проведения электрической кардиоверсии и дефибрилляции у новорожденных. Многие доктора сообщили о дискомфорте при выполнении дефибрилляции новорожденным, что устранялось симуляционным обучением и психологическими тренингами [186].

J.S. Hwang и соавт. провели анкетирование неонатологов в США на предмет используемых в их практике клинических подходов к диагностике перинатальных инфекций. Установлено, что ряд специалистов при выборе диагностического алгоритма существенно отклонялись от имеющихся клинических рекомендаций [239].

B. Mehta и соавт. опросили неонатологов о ведении новорожденных, находящихся в группе высокого риска по нарушениям дыхания во сне. Было выявлено отсутствие единых стандартов по диагностике и лечению данной патологии у новорожденных [386].

Опрос, проведенный A. Chiruvolu и соавт. среди неонатологов в отношении методов пережатия пуповины в США, показал, что среди 517 (14,8%) ответивших врачей большинство (85,5%) использовали отсроченное пересечение пуповины вне зависимости от срока родоразрешения. Методику сцеживания крови из пуповины чаще выполняли клиницисты с опытом работы более 20 лет, чем менее опытные специалисты [409].

M. Al. Qurashi и соавт. (2024) оценили практику использования протективной вентиляции легких с технологией VTV среди неонатологов, работающих в отделениях интенсивной терапии новорожденных Саудовской Аравии. Анкета была предоставлена в электронном виде 153 практикующим неонатологам, работающим в 39 отделениях интенсивной терапии. ИВЛ с

целевым объемом (VTV) регулярно использовали 67,2% опрошенных. Основными причинами отказа от внедрения VTV были ограниченная доступность аппаратов ИВЛ с функцией VTV, а также отсутствие опыта применения данной методики [411].

В доступных нам источниках литературы не обнаружено отечественных исследований, посвященных исследованиям эффективности работы неонатологической службы в Российской Федерации методом анкетирования. Несмотря на сохраняющуюся актуальность проблемы, на сегодняшний день среди отечественных публикаций отсутствуют исследования, направленные на оценку внедрения современных технологий в неонатологии посредством массового опроса.

Таким образом, подводя итоги проведенного анализа публикаций, посвященных проблеме РДС у недоношенных новорожденных, можно сделать следующие выводы. Проблема недоношенности находится в центре внимания ведущих специалистов во всем мире. Диагностика РДС на сегодняшний день не представляет сложностей. В современной литературе отмечены новейшие достижения в области обследования плода и недоношенного ребенка с целью прогноза жизнеугрожающих состояний - сепсиса, НЭК, ПОН, ВЖК – состояний, развивающихся у новорожденных с РДС, способствующих нарастанию тяжести РДС и оказывающих значительное влияние на прогноз. Разработаны инновационные технологии, направленные на диагностику и лечение различных заболеваний у недоношенных новорожденных для повышения их выживаемости и улучшения здоровья в последующие годы жизни.

На сегодняшний день хорошо изучены молекулярная структура легочного сурфактанта и его функции, ключевые процессы внутриутробного развития легких, механизмы развития РДС. Использование экзогенного сурфактанта широко внедрено в практику неонатологов во всем мире.

Не вызывают сомнений успехи в достижении эффективной респираторной терапии недоношенных детей, в том числе, в области поиска оптимальных режимов ИВЛ.

Однако до настоящего времени ряд проблем остаются нерешенными. В частности, в литературе не представлена оценка эффективности и безопасности раннего (до первого аппаратного вдоха) введения сурфактанта недоношенным новорожденным в родильном зале. Работы, посвященные этой теме, крайне малочисленны и носят поисковый характер, а полученные в них результаты не могут использоваться в рутинной клинической практике.

Не разработан алгоритм проведения стартовой респираторной терапии у недоношенный с массой тела <750 г в родильном зале. Также в отечественной литературе отсутствуют исследования по применению аппаратов, оснащенных микропроцессорами, способными обнаруживать очень небольшие изменения дыхательного объема, начиная от 0,5 мл, при проведении респираторной терапии детей с ОНМТ и ЭНМТ в родильном зале. Нами не было найдено исследований по применению у глубоконедоношенных детей ВЧИВЛ в родильном зале. Отсутствуют опубликованные исследования, сравнивающие эффективность двух режимов неинвазивной респираторной терапии (CPAP и BiPhasic), применяемых после экстубации недоношенных новорожденных.

Нет четких рекомендаций по предотвращению осложнений при использовании того или иного вида респираторной терапии. Недостаточно изучено влияние ВЧИВЛ на мозговую гемодинамику, не оценена ее роль в снижении риска развития ВЖК.

В доступных нам литературных источниках отсутствуют крупномасштабные исследования, посвященные оценке экономических затрат на выхаживание новорожденных с РДС, что не позволяет провести более точные расчеты расходов в ОРИТН, что существенно осложняет работу в отношении подготовки стандартов оказания медицинской неонатологической помощи.

В Российской Федерации отсутствуют крупные исследования, посвященные опросу врачей неонатологов в отношении использования различных неонатальных стратегий и технологий, с целью оценки реального положения дел на местах и принятия организационных мероприятий на основе полученных данных. Данное обстоятельство затрудняет анализ внедрения

современных неонатальных технологий в нашей стране, не позволяет сформировать объективную картину состояния неонатологической службы в Российской Федерации в регионах для разработки образовательных программ на профильных кафедрах образовательных учреждений для врачей неонатологов и реаниматологов, основанных на современных подходах к профилактике и лечению РДС у недоношенных новорожденных.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования и характеристика включенных в исследование новорожденных

Настоящее исследование выполнено в период с 2005 по 2025 годы на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России. В исследовании приняли участие 15 многопрофильных и перинатальных центров, расположенных в различных регионах Российской Федерации:

1. ГБУЗ г. Москвы ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова (главный врач – д.м.н., профессор А.Е. Войновский),
2. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ (генеральный директор – д.м.н., профессор Н.С. Грачев),
3. ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ» (главный врач – к.м.н. В.В. Горев),
4. ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» (главный врач – д.м.н., профессор И.М. Османов),
5. ГБУЗ Московской области «Московский областной перинатальный центр» (главный врач – д.м.н. О.Ф. Серова),
6. СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий» (главный врач – д.м.н., профессор А.В. Гостимский),
7. ГБУЗ Калужской области «Калужская областная клиническая больница» (главный врач – Е.В. Разумеева),
8. ГБУЗ Ярославской области «Областной перинатальный центр» (главный врач – к.м.н. С.Ю. Кирдянов),

9. ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» МЗ РФ (директор – д.м.н., профессор А.И. Малышкина),

10. ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ Республики Татарстан» (главный врач – к.м.н. Р.Ф. Шавалиев),

11. ГБУЗ Республиканский клинический перинатальный центр МЗ Республики Башкортостан (главный врач – И.С. Засядкин),

12. ГБУЗ «Приморский краевой перинатальный центр», г. Владивосток (главный врач – к.м.н. Т.Ю. Курлеева),

13. ГБУЗ Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница (главный врач – к.м.н. П.Е. Дудин),

14. ГБУЗ Пермского края «Ордена «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница» (главный врач – к.м.н. А.В. Касатов).

15. ГБУЗ Республики Карелия «Республиканский перинатальный центр» им. Гуткина К.А. (и.о. главного врача – М.А. Ястребов).

В мультицентровое ретроспективно-проспективное исследование включены 961 новорождённый с респираторным дистресс-синдромом (РДС), из которых 354 ребёнка (36,8%) были включены ретроспективно, а 607 (63,2%) — проспективно. В исследовании выделено два этапа:

1. Оценка эффективности различных подходов к сурфактантной терапии у недоношенных детей с РДС (n=667).
2. Разработка и апробация новых стратегий проведения искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) у новорождённых с РДС (n=294).

В зависимости от целей терапии и типа вмешательства, все пациенты были распределены на шесть сравнительных групп (табл. 2.1), схема дизайна исследования представлена на рисунке 2.1.

Таблица 2.1.

Группы обследованных пациентов (n=961)

Этапы исследования	**Кол-во пациентов**	**Группы**	
	393 *(40,9%)*	**I**	вводился поракта́нт альфа
	256 *(26,6%)*	**II**	вводился берактант

Оценка эффективности сурфактантной терапии (n=667)	***18** (1,9%)*	**III**	сурфактант не назначен (контрольная группа)
Разработка новых стратегий ИВЛ (n=294)	***113** (11,8%)*	**IV**	применялась ВЧИВЛ
	***170** (17,7%)*	**V**	выполнена традиционная ИВЛ
	***11** (1,1%)*	**VI**	ИВЛ с гарантированным ДО

Дизайн, направления и этапы исследования представлены на рис. 2.1.

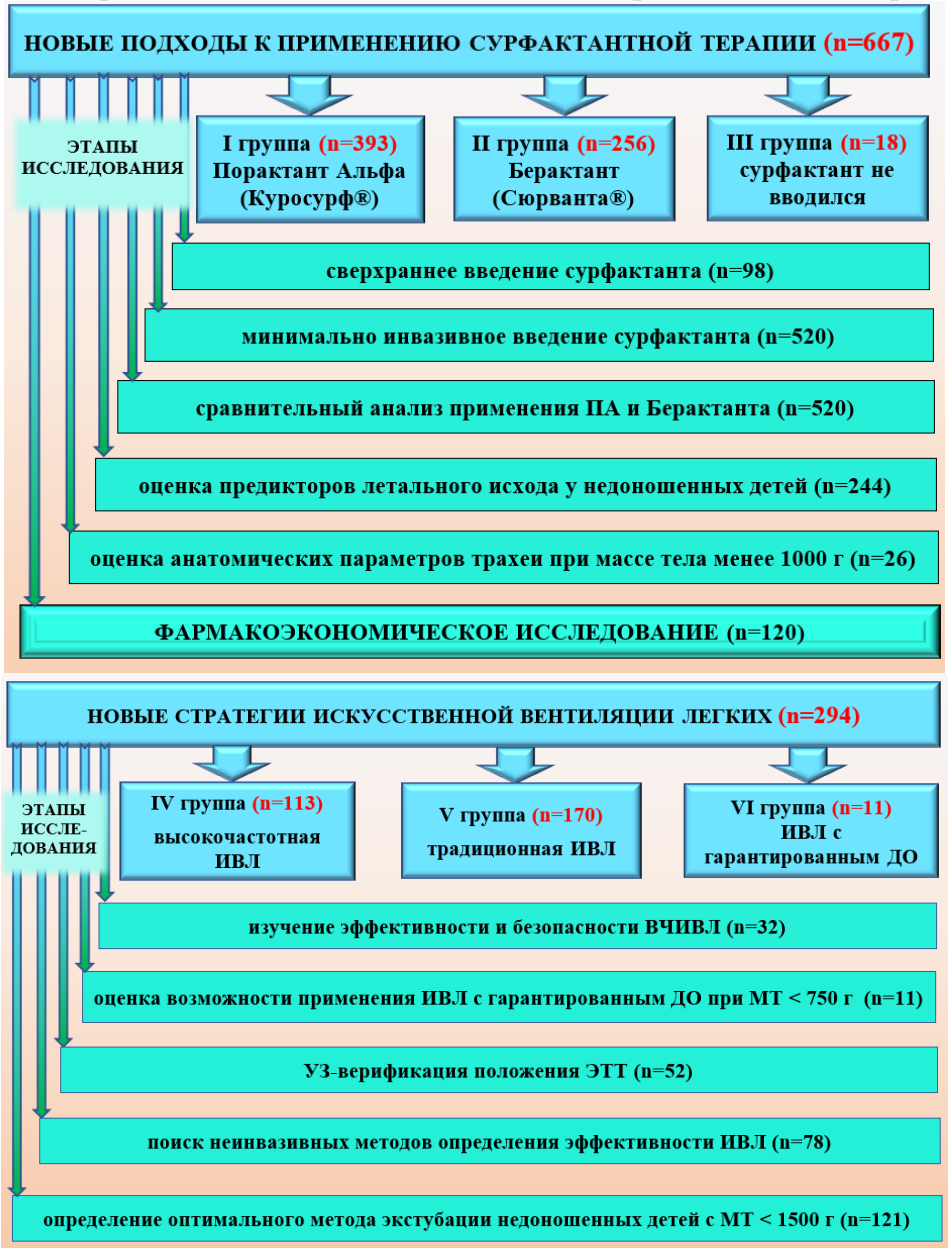


Рис. 2.1. Дизайн исследования

Пациенты I и II групп (n=649) дополнительно подразделялись в зависимости от метода введения сурфактанта: путем ЭТТ (подгруппа А; n=447), INURE (Б; n=106), LISA (В; n=96).

С целью разработки современных подходов к применению сурфактантной терапии обследовано 667 недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. В ходе проведенного исследования выполнялись (рис. 2.1):

- ✓ оценка влияния применения порактанта альфа (I группа) при раннем (n=48) и отсроченном (n=50) введении на исходы у 98 недоношенных новорожденных с массой тела 500-1300 г;
- ✓ определение оптимальных методов назначения берактанта у 256 недоношенных детей с РДС (II группа), которым сурфактант вводился через ЭТТ (подгруппа А; n=152) или малоинвазивными методами: INSURE (подгруппа Б; n=77) / LISA (подгруппа В; n=27).
- ✓ изучение эффективности и безопасности минимально инвазивного введения порактанта альфа (I группа) у 264 детей, рожденных ранее 32 недели, в подгруппах А (ЭТТ; n=200), Б (INSURE; n=19) и В (INSURE; n=45).
- ✓ сравнительный анализ клинической эффективности двух сурфактантов у 428 недоношенных новорожденных с тяжелой дыхательной недостаточностью I (порактант альфа; n=224) и II (берактант; n=204) групп;
- ✓ выявление предикторов летального исхода у 264 младенцев с гестационным возрастом менее 32 недель (I группа);
- ✓ разработка принципов эффективного и безопасного малоинвазивного введения сурфактанта на основании оценки анатомических параметров трахеи у 26 пациентов с массой тела при рождении менее 1000 г (I–III группы);
- ✓ сравнительный анализ стоимости терапии РДС у новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ при различном времени и месте введения сурфактанта порактант альфа (I группа): «до первого аппаратного вдоха» в родовой палате (n=21); в течение ≤15 мин после рождения, стабилизации состояния и перевода на ИВЛ (n=15); в течение 15-60 мин после рождения, стабилизации состояния и перевода на ИВЛ (n=55); после первого часа жизни, стабилизации состояния, перевода в ОРИТН и на ИВЛ (n=11); а также у тех детей (n=18), у которых терапия сурфактантом не проводилась (III группа, контрольная).

Вторым этапом нашего исследования стала разработка новых стратегий искусственной вентиляции легких у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом (n=294), было выполнено:

✓ сравнительный анализ использования высокочастотной (n=17) и традиционной ИВЛ (n=15) в родильном зале у 32 недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом (IV и V группа, соответственно);

✓ оценка эффективности и безопасности применения искусственной вентиляции легких с гарантированным объемом в родильном зале у 11 детей с массой тела менее 750 граммов (VI группа);

✓ внедрение ультразвуковых методов верификации положения эндотрахеальной трубки в неонатальную практику на опыте 52 новорожденных V группы;

✓ поиск основных неинвазивных методов оценки эффективности механической вентиляции у 78 новорожденных детей, находящихся на высокочастотной (IV группа; n=25) или традиционной ИВЛ (V группа; n=53);

✓ определение оптимального метода экстубации недоношенных новорожденных с массой тела менее 1500 г на опыте 71 пациента IV группы и 50 – V группы.

Критерии включения и исключения новорожденных в исследование представлены в табл. 2.2.

Практически треть детей, включенных в наше исследование (305 из 961 / 31,7%), были рождены ранее 28 недель, больше половины (533 из 961 / 55,5%) – с 28 по 31^6 нед., каждый десятый ребенок (98 / 10,2%) – с 32 по 36^6 недель.

Таблица 2.2.

Критерии включения в исследование и критерии исключения

Группы		**Критерии включения**	**Критерии исключения**
I	вводился порактант альфа	ГВ <33 недель, РДС, назначение сурфактанта в течение первых 12 часов после рождения	тяжелые ВПР, хромосомные и/или генетические аномалии, отечная форма гемолитической болезни новорожденных, тяжелая асфиксия, тяжелое поражение ЦНС, выявленное
II	вводился берактант		
III	сурфактант не назначен	ГВ <32 недель, РДС	
IV	применялась ВЧИВЛ		

V	применялась традиционная ИВЛ	ГВ <29 недель, РДС, необходимость в интубации трахеи в родильном зале*	пренатально, ранний неонатальный сепсис, наследственные болезни обмена, позднее поступление в ОРИТН (после 48 часов жизни), рождение вне акушерского стационара, синдром аспирации мекония
VI	ИВЛ с гарантированным ДО	ГВ ≤ 25 недель, МТ <750 г, отсутствие самостоятельного дыхания	

* - показания для интубации трахеи в родильном зале и начала ИВЛ: цианоз, отсутствие или неадекватное для нормального газообмена дыхание, втяжение уступчивых мест грудной клетки, аускультативно крепитирующие хрипы

Начиная с родильного зала, в период с 2017 по 2020 гг. нами проведено обследование и лечение 294 детей с дыхательными нарушениями, рожденных в сроки 21–41 нед. гестации. Лишь 2,6% (25 из 961) детей были рождены в срок и включены в исследование в качестве небольшой группы сравнения. Характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 2.3.

Таблица 2.3

Характеристика включенных в исследование новорожденных (n=961)

Гестационный возраст	**21–27⁶/₇ нед. n=305**	**28–31⁶/₇ нед. n=533**	**32–36⁶/₇ нед. n=98**	**37–40⁶/₇ нед. n=25**
Возрастные категории	**1**	**2**	**3**	**4**
Гестационный возраст, нед (Me [Q1; Q3])*	26 [25; 27]	30 [29; 31]	32 [32; 34]	40 [39; 40]
Масса тела при рождении, г (Me [Q1; Q3]) *	800 [700; 950]	1320 [1100; 1490]	1850 [1630; 1920]	3350 [3120; 3610]
Оценка по шкале Апгар на 1-й мин, баллы (Me [Q1; Q3])*	4 [3; 5]	5 [4; 6]	6 [5; 6]	8 [7; 9]
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин, баллы (Me [Q1; Q3])*	6 [5; 6]	6 [6; 7]	7 [6; 7]	9 [8; 9]
Мальчики, абс. (%)	161 (52,8%)	271 (50,8%)	49 (50%)	13 (52%)
Полный курс стероидов, абс. (%)	157 (53,4%)[4]	278 (52,2%)[4]	49 (50%)[4]	5 (20%)[1,2,3]
Кесарево сечение, абс. (%)	161 (52,8%)[2,3]	400 (75,1%)[1,4]	80 (81,6%)[1,4]	10 (40%)[2,3]

* значения показателя в возрастной категории статистически значимо отличались от такового в других возрастных категориях (p <0,05)

[n] - значения показателя статистически значимо отличались от такового в возрастной категории n (p<0,05)

Для всех возрастных подгрупп представлены показатели гестационного возраста, массы тела, баллов по шкале Апгар, пола, частоты назначения пренатальных стероидов и родоразрешения методом кесарева сечения (табл. 2.3).

Полные межгрупповые различия статистически достоверны по большинству параметров (p <0,05). Полный курс пренатальных стероидов с целью профилактики РДС чаще получали дети, рожденные ранее 28 недель (53,4%), с 28 по 31⁶/₇ нед. (52,2%) и с 32 по 36⁶/₇ нед. (50%). Путем КС чаще (p <0,05) рождались дети с ГВ 28–31⁶/₇ нед. (75,1%) и 32–36 ⁶/₇ нед. (81,6%). Гендерных различий между пациентами разных возрастных категорий не обнаружено (p>0,05).

2.2. Методы обследования недоношенных новорожденных

При проведении исследования, проанализированы анамнестические данные (особенности акушерского анамнеза, течение и осложнения беременности и родов, проведение антенатальной стероидной профилактики), проведена комплексная клинико-инструментальная оценка состояния 961 недоношенного новорождённого:

- ✓ определение половой принадлежности, измерение антропометрических показателей при рождении и в динамике,
- ✓ оценка состояния ребенка при рождении по шкале Апгар,
- ✓ выявление признаков дыхательной недостаточности (стон, ритмичное спонтанное дыхание, одышка, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, раздувание крыльев носа, наличие или частые эпизоды апноэ, потребность в кислороде), а также определение степени тяжести дыхательных нарушений по шкалам Даунса (англ. - Downes Score) и/или Сильвермана (англ. Silverman Anderson Score) [табл. 2.4, 2.5],

Таблица 2.4

Оценка тяжести РДС по модифицированной шкале Даунса (Downes Score) [364]

Баллы	Частота дыханий в минуту	Цианоз	Втяжение грудной клетки	Затрудненный выдох	Характер дыхания при аускультации
0	Менее 60	Нет при 21% O_2	Нет	Нет	Пуэрильное
1	60–80	Есть, исчезает при 40% O_2	Умеренное	Выслушивается стетоскопом	Изменено или ослаблено

2	Более 80 или апноэ	Исчезает при O_2 более 40%	Значительное	Слышно на расстоянии	Плохо проводится

✓ диагностика сердечно-сосудистой недостаточности и оценка степени выраженности по наличию нарушений сердечного ритма (тахикардии или брадикардии), артериальному давлению с обязательной оценкой среднего АД, пульсации на периферических артериях, осмотру с определением симптома белого пятна, потребности в назначении инотропных препаратов,

✓ выявление клинических признаков функционирования ОАП (шума на основании сердца с проведением в подлопаточную область, систолодиастолического шума, высокого скачущего пульса, тахикардии более 170 ударов в минуту, усиленного верхушечного толчка, гепатомегалии, тахипноэ, эпизодов апноэ, дыхательной недостаточности, легочного кровотечения, стойкого метаболического ацидоза),

Таблица 2.5

Оценка тяжести РДС по шкале Сильвермана (Silverman Anderson Score) [374]

Клинические признаки	Оценка в баллах*		
	0	1	2
Движение грудной клетки	Грудь и живот равномерно участвуют в акте дыхания	Аритмичное, неравномерное дыхание	Парадоксальное дыхание
Втяжение межреберий	Нет	Не резко выражено	Резко выражено
Втяжение грудины	Нет	Не резко выражено	Резко выражено
Положение нижней челюсти	Рот закрыт, нижняя челюсть не западает	Рот закрыт, нижняя челюсть западает	Рот открыт, челюсть западает
Дыхание	Спокойное, ровное	При аускультации слышен затрудненный выдох	Стонущее, слышно на расстоянии

* оценка в 2–3 балла соответствовала легкой тяжести РДС, в 4–5 баллов — средней тяжести, 6 и более баллов —тяжелому течению РДС

✓ изучение неврологической симптоматики с оценкой реакции ребенка на осмотр, изучение позы, спонтанной двигательной активности, мышечного тонуса, безусловных рефлексов, глазных симптомов, наличия патологических движений: тремора, клонусов, спонтанных оральных автоматизмов, судорог,

✓ оценка функции почек, адекватности проводимой инфузионной терапии и парентерального питания (ежедневное взвешивание с оценкой динамики массы тела, диурез),

✓ оценка функции желудочно-кишечного тракта с определением объема энтерального питания, резидуального объема, выраженности вздутия живота, частоты стула, наличия патологических примесей,

✓ офтальмологическое обследование с целью своевременного выявления ретинопатии.

Инструментальные и лабораторные методы, которые использовались при проведении исследования, представлены в табл. 2.6.

Таблица 2.6

Инструментальные и лабораторные методы обследования новорожденных

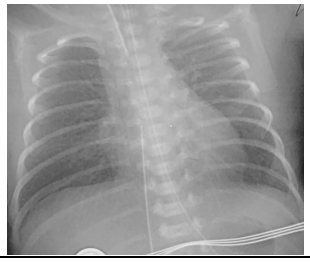
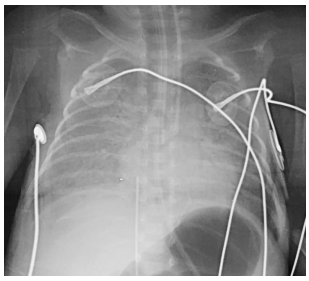
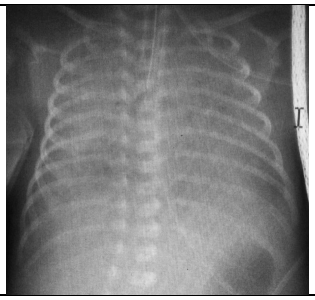
Методы		**Количество исследований**
инструмен-тальные методы	рентгенографическое исследование органов грудной и брюшной полости	**2400**
	УЗИ органов грудной клетки	**794**
	нейросонография	**8649**
	допплерография сосудов головного мозга	**8649**
	эхокардиография с применением допплерографии	**728**
лабораторные методы	определение газового состава артериальной и капиллярной крови	**23064**
	клинический анализ крови	**3844**
	общий анализ мочи	**3844**
	биохимический анализ крови (уровень билирубина, глюкозы, электролитов, креатинина, мочевины, С-реактивного белка, прокальцитонина)	**3844**
мониторинг	сатурация крови кислородом	**961**
	оценка основных витальных функций (ЧСС, ЧД, систолического, диастолического и среднего АД, температуры тела, диуреза)	**961**
	уровень CO_2 в выдыхаемом воздухе	**3844**
определение анатомических параметров длины трахеи		**26**
	Объем исследований	***61 608***

*общее число исследований проведено в течение периода госпитализации 961 новорождённого, часть процедур выполнялась многократно

Рентгенографическое исследование органов грудной и брюшной полости проводилось всем детям при поступлении, далее по показаниям, но не реже 1 раза в 5–7 дней. Наличие признаков тяжелого респираторного дистресс-синдрома определяли по данным рентгенограммы (табл. 2.7).

Таблица 2.7

Рентгенологическая оценка степени выраженности РДС (результаты собственных наблюдений)

Степень	Изменения	Типичная рентгенологическая картина	Комментарии
I	Мелкогранулярные изменения в легких		Гранула: свободные от воздуха (ателектазированные) альвеолярные области
II	Мелкогранулярные изменения в легких + обогащенная аэрограмма бронхов на контурах сердца		Участки легких, стабильно остающиеся открытыми и содержащие воздух, хорошо видны на фоне не содержащей воздуха (ателектазированной) легочной ткани и не содержащего воздуха сердца
III	Мелкогранулярные изменения в легких + обогащенная аэрограмма бронхов на контурах сердца + нечеткое отграничение легочных полей от сердца и диафрагмы		Содержание воздуха в легких, особенно в периферических областях, так сильно снижено, что стирается контраст с не содержащими воздух тканями сердца, диафрагмы и печени
IV	«Белые легкие»		Содержание воздуха в легких снижено настолько, что нет контраста с не содержащими воздух тканями сердца, диафрагмы и печени

У интубированных новорожденных различного ГВ и разной массы тела при рождении, находящихся на эндотрахеальной ИВЛ, оценивалось положение дистального конца ЭТТ по данным рентгенографии грудной клетки. Анатомическими ориентирами положения конца ЭТТ служили тела грудных позвонков. В качестве оптимального положения ЭТТ при рентгенографии был принят уровень выше Th3 позвонка, что соответствовало расстоянию «дуга аорты - дистальный конец ЭТТ» равному 1,0 см [154]. С целью корректного определения уровня стояния ЭТТ подсчет начинали с двенадцатого грудного позвонка (Th12), идентификация которого была осуществлена по двенадцатому

ребру. Рентгеновские снимки выполнялись с помощью передвижных аппаратов для рентгенографии «Ренекс» (Россия, Москва, ООО «С.П. Гелпик») и Italray Compact Basic.

С целью уточнения возможностей УЗИ для идентификации положения дистального конца ЭТТ у 52 интубированных новорожденных различного ГВ и разной массы тела проводилось УЗИ органов грудной клетки. Перед началом исследования был пройден тренинг по определению структур сердца при помощи УЗИ, а также визуализации позиции «ЭТТ-дуга аорты».

Для визуализации ЭТТ при помощи УЗИ использовали высокий парастернальный доступ справа в положении ребенка лежа на спине, голову новорожденного слегка отклоняли в противоположную сторону (рис. 2.2).

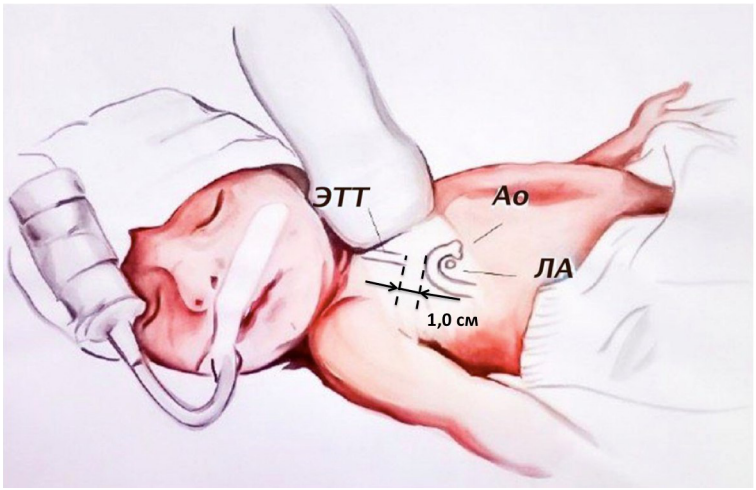


Рис. 2.2. Высокий парастернальный доступ справа в положении ребенка лежа на спине для визуализации ЭТТ при помощи УЗИ (Рисунок А.В. Дружба)

Ультразвуковое сканирование проводилось портативным ультразвуковым аппаратом GE Healthcare LOGIQ™ e (США) с применением микроконвексного датчика с диапазоном частот 4-10 Hz. Основным этапом исследования являлось выведение дистального конца ЭТТ и дуги аорты в одной плоскости и измерение расстояния между ними.

С целью идентификации положения дистального конца ЭТТ проводилось ее незначительное смещение (на 0,5 см) и оценка характера движения на дисплее аппарата УЗИ.

Расстояние менее 1,0 см рассматривалось как глубокое положение ЭТТ. Оптимальным считалось расстояние ≥1,0 см и <1,5 см. Данные, полученные при проведении УЗИ, сопоставляли с результатами рентгенологического исследования («золотой стандарт»), а также с другими параметрами: глубиной стояния ЭТТ у угла рта, длинной тела, массой тела на момент исследования и расстоянием от фильтрума до козелка. Временной интервал между выполнением снимка и проведение УЗИ составлял 30–60 мин.

У 728 (75,8%) недоношенных новорожденных с МТ при рождении ≤1500 граммов в первые 24–48 часов от момента поступления с целью исключения ОАП осуществлялась эхокардиография (ЭХО-КГ) сердца с допплерографией. ЭХО-КГ выполнялось на аппарате Acuson Sequoia 512 (Германия).

С целью мониторинга качества проводимой инвазивной респираторной терапии у всех новорожденных выполнялась эхографическая оценка мозговых структур на ультразвуковом аппарате ACUSON/ASPEN (США)**.** В ходе нейросонографии оценивались следующие параметры: архитектоника мозговой ткани, наличие паренхиматозных и внутрижелудочковых очаговых образований, их размеры и эволюция, проходимость сосудов, сосудистая геометрия, скоростные и спектральные характеристики кровотока, объемная скорость кровотока, ударный и минутный сердечный выброс.

Изучение мозгового кровотока методом допплерографии выполнялось в наиболее крупных магистральных артериях головного мозга: внутренней сонной, передней, средней, базилярной. При проведении допплерографии ориентировались на визуализацию точки максимальной пульсации артерии в двумерном режиме, звуковой сигнал и изображения кривой скорости кровотока на мониторе. Допплерографическое исследование проводилось на ультразвуковом аппарате ACUSON/ASPEN (США) с использованием секторального датчика с допплеровской приставкой 5,0 и 7,5 МГц. Анализ допплерограмм строился на оценке скоростных характеристик потока и периферического сопротивления, а также показателей кинематики, спектральных характеристик и сосудистой реактивности. Состояние мозговой

гемодинамики проводилось на основании оценки индекса сопротивления в сосуде (ИС). При изучении допплерограмм и структурного состояния мозга у недоношенных детей, находящихся на ИВЛ, акцент делали на визуализации характерных допплерографических паттернов: магистрального кровотока, «затрудненной» перфузии, «шунта», остаточного потока, стеноза, вазоспазма церебральных сосудов и эмболии. Всего проведено 8649 УЗ исследований.

В течение периода наблюдения всем детям непрерывно проводился мониторинг витальных функций (ЧД, ЧСС, АД, диурез, температура тела), который выполнялся на прикроватных мониторах, разрешенных к применению в неонатологии. Для проведения пульсоксиметрии применялись наиболее распространенные в России технологии «Nellcor» (Medtronic, Covidien, США) или «Masimo Set» (MASIMO, США). Для определения газового состава артериальной и/или капиллярной крови использовались газовые анализаторы ABL-500, ABL 800, ABL 830 ("Radiometer Medical ApS", Дания).

В качестве неинвазивного метода мониторинга адекватности проведения механической вентиляции легких использовалась капнография, проводился анализ результатов измерений уровня углекислого газа в выдыхаемом воздухе (End tidal CO_2, $EtCO_2$). Измерение уровня $EtCO_2$ осуществлялось в течение 60 минут через равные промежутки времени (10 минут), затем вычислялось среднее значение $EtCO_2$. В середине измерений (на 30-й минуте от начала исследования) производился забор артериальной крови из артериального катетера для определения газового состава. Полученные пары $PaCO_2$ и $EtCO_2$ сопоставлялись. Каждому ребенку выполнялось минимум два подобных исследования. Капнография и/или капнометрия производились с помощью технологии «MicroStream» (Medtronic, США). В нашем исследовании использовался портативный прибор «Microcap® Handheld Capnograph» (Oridion, Israel), который представлен на рис. 2.3.

Рис. 2.3. Портативный прибор «Microcap® Handheld Capnograph»

Определение анатомических параметров длины трахеи проведено при аутопсийных исследованиях 26 плодов и новорожденных детей с массой тела при рождении менее 1000 г. Во время рутинных аутопсий измерялись следующие показатели: расстояние от голосовой щели до бифуркации, периметр трахеи под связками, периметр трахеи в средней части и периметр трахеи на уровне бифуркации (рис. 2.4).

Морфометрическая оценка длины трахеи проводилась с использованием металлической линейки (ГОСТ 427–75), диаметр трахеи рассчитывался по формуле $d = P/\pi$, где P — периметр.

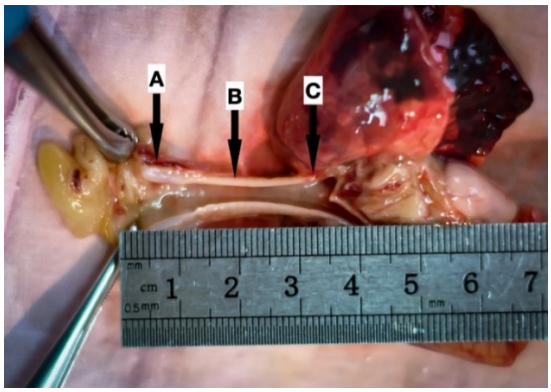


Рис. 2.4. Измерение длины трахеи у ребенка с массой тела при рождении 470 граммов и гестационным возрастом 23 недели, умершего в возрасте 96 часов жизни. Стрелками указаны области измерения периметра в верхней трети (A), средней трети (B) и нижней трети (C) трахеи

2.3. Методы лечения респираторного дистресс-синдрома у недоношенных детей

2.3.1. Основной уход и вскармливание новорожденных

Все включенные в исследование новорожденные во время проведения интенсивной терапии с первых минут жизни выхаживались в условиях инкубатора с поддержанием температурного режима (36,5–37,5 °C) и влажности

воздуха (60–80%), где находились не менее двух недель. Соблюдались принципы развивающего ухода, включая защиту от шума, яркого света, обеспечение необходимого положения тела при помощи специальных укладок («гнездо»), обезболивании при проведении инвазивных манипуляций. Выхаживание выполнялось в соответствии с установленными стандартами асептики и антисептики, принятыми в неонатологической практике.

Все включенные в настоящее исследование новорожденные получали энтеральное и парентеральное питание (ПП) с первых суток жизни. Энтеральное питание начинали после стабилизации состояния с минимальных трофических объёмов, которые затем постепенно увеличивали. На этапе пребывания в родильном доме основным источником питания служило грудное молоко. В случае отсутствия возможности обеспечить грудное вскармливание новорожденные получали специализированную молочную смесь для недоношенных детей. ПП проводилось, исходя из следующих принципов [64]:

- ✓ суточный объем вводимой жидкости соответствовал общепризнанным в современной неонатологи нормам, не превышая допустимые значения;
- ✓ аминокислоты назначались детям с массой тела 500–1000 г в дозе 2,5–3,0 г/кг/сутки с первого дня; детям с массой тела 1000–1500 г – в дозе 2,0–2,5 г/кг/сутки;
- ✓ жировые эмульсии вводились по 0,5 г/кг/сутки с последующим увеличением дозы по 0,5 г/кг/сутки;
- ✓ углеводы назначались из расчета скорости утилизации глюкозы не менее 4–8 мкг/кг/мин.

Лечение сопутствующих заболеваний проводилось согласно существующим протоколам и утвержденным клиническим рекомендациям.

При проведении респираторной терапии у новорожденных в настоящем исследовании была использована общая технология увлажнения кислородно-воздушной смеси с использованием увлажнителей компании Fisher&Paykel MR730 и MR850 (Fisher & Paykel Healthcare, Новая Зеландия).

2.3.2 Стратегия, способ и дозы назначения сурфактантной терапии

Назначение сурфактантной терапии новорождённым с респираторным дистресс-синдромом осуществлялось в строгом соответствии с действующими национальными клиническими рекомендациями [63]. В нашем исследовании применялись два экзогенных сурфактанта: поractант альфа (Куросурф®), беractант (Сурванта®).

Беractант (AbbVie Inc., Северный Чикаго, США) - сурфактант бычьего происхождения, применяется как при первом, так и повторном введении в дозе 100 мг/кг. Поractант альфа производится компанией Киези Фармасьютичи (Парма, Италия). Препарат синтезируется из рубленого легкого свиньи, представляет собой кремово-белую стерильную суспензию, содержащую поверхностно-активное вещество в физиологическом растворе в концентрации 80 мг/мл фосфолипида. Препарат получают методом экстракции хлороформ-метанолом с последующей аффинной хроматографией на жидком геле и содержанием ~ 99% полярных липидов. Поractант альфа (ПА) поставлялся в ПЦ в готовых к использованию одноразовых флаконах, содержащих 1,5 мл (120 мг фосфолипида) сурфактанта. При первом введении доза ПА составляла 200 мг/кг, при повторном - 100 мг/кг.

Сурфактант вводился либо сразу в родильном зале («до первого аппаратного вдоха» или в первые 15 минут после рождения), либо в палате/отделении реанимации и интенсивной терапии после стабилизации состояния и после начала проведения ИВЛ.

Согласно протоколу ведения недоношенных новорожденных детей с РДС [63] показания для применения сурфактанта в родильном зале были следующими:

✓ у детей с МТ более 1000 граммов – МАР ≥7,0 см вод.ст. и FiO2 ≥0,4 для поддержания целевого уровня сатурации 90–94%;

✓ у недоношенных новорожденных с МТ менее 1000 граммов – МАР ≥7,0 см вод.ст. и FiO2 ≥0,3 для поддержания целевого уровня сатурации 90–94% при

отсутствии выраженной работы дыхания (втяжение уступчивых мест грудной клетки выше ключиц, супрастернальной ямки, грудины).

Всем детям, получающим сурфактант, при возможности проводилась неинвазивная РТ или CPAP. В случае нарастания дыхательной недостаточности пациенты переводились на инвазивную ИВЛ или ВЧИВЛ.

В родильном зале сурфактант вводили при наличии цианоза, при отсутствии или неадекватном для нормального газообмена дыхании, при наличии втяжений уступчивых мест грудной клетки, крепитирующих хрипов в различном возрасте:

- ✓ «до первого аппаратного вдоха» в родовой палате - инстилляция препарата до начала вентиляции самораспрaвляющимся мешком или аппаратом ИВЛ, при этом не исключалось, что ребенок мог сделать попытку самостоятельного вдоха сразу после рождения;
- ✓ в течение ≤15 мин после рождения, стабилизации состояния и перевода на ИВЛ;
- ✓ в течение 15–60 мин после рождения, стабилизации состояния и перевода на ИВЛ.

Введение сурфактанта осуществлялось тремя способами:

1. инвазивное введение через ЭТТ (подгруппа А); после обсушивания под источником лучистого тепла выполнялась интубация трахеи; после уточнения глубины введения интубационной трубки ребенок получал болюс всей дозы сурфактанта, приготовленного и согретого к моменту рождения, после чего начиналось проведение ИВЛ с помощью самораспрaвляющегося мешка комнатным воздухом с последующим переводом на продленную ИВЛ;
2. методом LISA (подгруппа Б) через стерильный одноразовый желудочный зонд (4-6 Fr), который использовался для введения сурфактанта как тонкий катетер, помещенный под прямой ларингоскопией в трахею на глубину 15-20 мм ниже голосовых связок, на фоне неинвазивного непрерывного поддержания постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP) не менее 6 см вод.ст. через мононазальную или биназальные канюли при помощи ручного

аппарата ИВЛ с Т-образным коннектором; сурфактант вводился в течение 30-120 секунд с последующим продолжением CPAP;

3. при помощи техники «INSURE» (подгруппа В); при этом пациенту на непродолжительное время устанавливалась ЭТТ, в которую с помощью катетера болюсом водился сурфактант, и начиналась ИВЛ в течение 5–15 минут, после чего ЭТТ удалялась, и ребенок переводился на самостоятельное дыхание с помощью CPAP с положительным давлением на выдохе не менее 6,0 см вод.ст.

Если введение сурфактанта планировалось в палате/отделении реанимации и интенсивной терапии, то после стабилизации состояния в родильном зале новорожденные транспортировались в ОРИТН, где и получали первую дозу. После поступления в палату/отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденные подключались к аппарату ИВЛ с применением стандартных стартовых параметров в зависимости от гестационного возраста: положительное давление в конце вдоха (Positive End Expiratory Pressure, PEEP) – 5,0 см вод.ст., пиковое давление на вдохе (Peak Inspiratory Pressure, PIP) – 10-14 см вод.ст., FiO_2 – 0,21, ЧД – 15-20 вдохов в мин., время вдоха (Inspiratory Time, Tin) - 0,26-0,32 с.

Количество используемых доз сурфактанта в течение всего курса лечения не превышало три на одного новорожденного и зависело от клинической картины заболевания и параметров респираторной терапии, необходимых для обеспечения адекватного газообмена.

2.3.3. Стратегия использования ИВЛ у недоношенных новорожденных, начиная с родильного зала

На первом этапе разработки новых стратегий респираторной терапии у недоношенных детей нами проведен ряд экспериментов с вентиляцией модели через эндотрахеальную трубку. Для выполнения экспериментальных исследований мы использовали искусственную модель легких (LF01280-LF01281 Life/form® Micro-Preemie Simulator – Light, США) [рис. 2.5].

Симулятор (манекен) представлял собой искусственную модель, имитирующую младенца с массой тела при рождении около 800 граммов, со

встроенными в грудную клетку «искусственными легкими», которые при каждом аппаратном вдохе расширялись, что сопровождалось визуально заметными экскурсиями грудной клетки.

Рис. 2.5. Экспериментальные исследования на искусственной модели легких: А. -манекен для стендовых испытаний LF01280-LF01281 Life/form® Micro-Preemie Simulator и монитор «FPSense» с интегрированным датчиком поток/давление для симуляции неонатальной вентиляции (Peak Medical Ltd., Израиль); Б. - проведение стендовых испытаний ИВЛ самораспрaвляющимся мешком и маской на неонатальном симуляторе под контролем дыхательного монитор «FPSense».

Аппаратные вдохи осуществлялись при помощи нескольких видов аппаратов ИВЛ: самораспрaвляющийся мешок Амбу, Neo-Tee (реанимационный аппарат искусственной вентиляции легких с ручным управлением для новорожденных [Mercury Medical, Clearwater, Florida, USA]), Neopuff (ручной аппарат ИВЛ с Т-образным коннектором для младенцев [Fisher & Paykel Healthcare Limited, Новая Зеландия]). Для регистрации респираторных параметров были проведены стендовые испытания дыхательного монитора с потоковым датчиком (анемометром), который фиксировался между мешком Амбу/дыхательным контуром и коннектором ЭТТ, установленной в трахею манекена. Респираторный мониторинг (РМ) подразумевает наблюдение над изменением дыхательных показателей (дыхательных объемов) и механических свойств легких (эластичности и резистентности легких и их производных), отражающих функцию дыхания пациента. В нашем эксперименте дыхательный мониторинг позволил контролировать частоту ИВЛ, давление на вдохе и дыхательный объем.

У новорожденных реанимационные мероприятия в родильном зале до 23 августа 2010 года выполнялись в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации «О совершенствовании первичной и реанимационной помощи новорожденным в родильном зале» [132], после указанной даты – согласно Методическому письму [78] и включали в себя выполнение всех требований, изложенных в протоколе.

В акушерских стационарах в родильном зале с первых минут жизни по показаниям начиналось проведение респираторной терапии с дозированным введением дополнительного кислорода.

До введения сурфактанта в родильном зале применялись различные ручные устройства для ИВЛ, в том числе: самораспрaвляющийся мешок типа «Амбу» (Ambu, Дания), самораспрaвляющийся мешок с манометром и клапаном положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) «VBM» (VBM Medizintechnik, Германия) или Т-образный коннектор с клапаном ПДКВ (аппарат «Поток», Уральский приборостроительный завод, г. Екатеринбург, Россия), Ручной аппарат ИВЛ Neopuff с Т-образным коннектором для младенцев (Fisher & Paykel Healthcare Limited, Новая Зеландия; Mercury Medical, Clearwater, Florida, USA), а также реанимационные комплексы с респираторным блоком Panda iRes Warmer (GE HealthCare, США), DRÄGER RESUSCITAIRE RW (Германия). Частоту ИВЛ задавали с помощью электронного метронома, уровни давления на вдохе и выдохе контролировали встроенным манометром.

С 2017 года для задания частоты дыхания использовался запатентованный модуль Апгар-таймера со встроенным метрономом (патент на изобретение № 170360 от 24.04.2017). Модуль Апгар-таймера представляет собой устройство с лицевой панелью и основанием, на тыльной стороне которого размещено крепление для фиксации на рейлинг (рис. 2.6).

На лицевой части (1) корпуса размещено окно (2) жидкокристаллического индикатора [ЖКИ] (11) и четыре окна (3) для светодиодных индикаторов (12), три из которых расположены в непосредственной близости от соответствующих элементов управления - кнопки включения / выключения (4), кнопки

искусственной вентиляции легких (5) и кнопки непрямого массажа сердца (6), а около четвертого окна светодиодного индикатора (12) помещен графический знак (9), обозначающий состояние заряда блока питания.

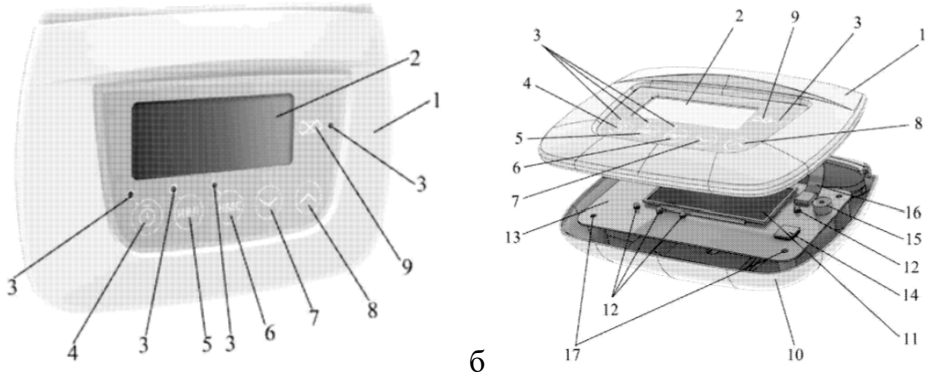


Рис. 2.6. Устройство модуля Апгар-таймера: а - внешний вид устройства, б - конструктивная схема устройства

С торцевой стороны корпуса имеется крышка для доступа к блоку питания, который представлен двумя батарейками типа АА. Кнопки 7 и 8 с нанесенными графическими знаками (<) и (>) используются для уменьшения или увеличения периодичности или громкости генерации звуковых сигналов. К основанию корпуса на опорных элементах посредством элементов крепления (17) закреплена печатная плата (13) с радиоэлементами, на которой размещены ЖКИ (11), светодиодные индикаторы (12), микроконтроллер (14), звуковой излучатель (15), электрически соединенные друг с другом и с блоком питания. Звуковой излучатель (15) выполняет команды на генерацию основного звукового сигнала и звуковых сигналов искусственной вентиляции легких и непрямого массажа сердца, имеющих разную периодичность. Элементы управления, представленные кнопками 4, 5, 6, 7, 8, выполнены в виде гибкой (пленочной) клавиатуры, которая прикреплена к лицевой части (1) корпуса и посредством шлейфа (16) электрически соединена с печатной платой (13) с радиоэлементами.

Традиционную ИВЛ начинали в родильном зале с помощью ручных аппаратов до введения сурфактанта, проводили заместительную терапию сурфактантами, стабилизировали состояние пациента, после этого ребенка транспортировали в ОРИТН, где продолжали ИВЛ выбранным режимом с помощью аппарата с коррекцией параметров ИВЛ в зависимости от клинической

ситуации. Показания к ИВЛ определялись индивидуально для каждого новорожденного. При этом учитывались тяжесть состояния и характер течения заболевания, гестационный и постнатальный возраст ребенка, клинические проявления дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, данные рентгенографии и газового состава крови.

Высокочастотную ИВЛ в режиме HFPPV при необходимости начинали непосредственно в родильном зале до введения сурфактанта при условии, что у пациента невозможно было достичь целевых уровней оксигенации SpO_2, стабилизировали состояние, вводили сурфактант, а затем, после оценки состояния, переключали на традиционную ИВЛ или переводили на ВЧОИВЛ (аппарат доставляли в родильный зал). Для проведения высокочастотной ИВЛ в режиме HFPPV мы использовали как самораспрaвляющийся мешок с манометром и клапаном ПДКВ (VBM Medizintechnik GmbH, Германия), так и ручной аппарат ИВЛ «Поток» с Т-образным коннектором. Вентиляция проводилась с частотой 240 вдохов в минуту и стартовыми параметрами – положительным давлением в конце выдоха (PEEP) равным 6,0–8,0 см вод.ст. и пиковым давлением (PIP) – 20,0 см вод.ст., при необходимости достижения целевого уровня оксигенации, поток кислородно-воздушной смеси увеличивался таким образом, чтобы МАР возрастало согласно потребности пациента. Уровни давления на вдохе и выдохе контролировались с помощью встроенного манометра. Мониторинг витальных функций осуществлялся с помощью многофункционального монитора. Частота дыхания задавалась в ритме электронного метронома путем поочередного перекрытия отверстия выдоха на Т-коннекторе пальцем оператора, при этом в дыхательные пути ребенка направлялся поток кислородно-воздушной смеси (стартовый 8,0 л/мин).

Для проведения неинвазивной ИВЛ и/или CPAP в ОРИТН применялись аппараты Infant Flow Advance (EME, VIASYS Healthcare inc., CA, USA), Infant Flow SiPAP (Cardinal Health, USA). Аппарат «Infant Flow SIPAP» позволял подавать в легкие положительное давление на двух уровнях или BIPAP (BiPhasic). Верхний уровень давления устанавливался на 3–5 см вод.ст. выше

базового. Возможности аппарата также позволяли определять время вдоха (длительность верхнего уровня давления) и «частоту вдохов». Особенностью данных аппаратов было наличие специального генератора вариабельного потока, позволяющего снизить работу дыхания пациента [265, 300]. В случае отсутствия аппаратов Infant Flow, для проведения CPAP терапии применялся любой аппарат ИВЛ с короткими биназальными канюлями.

В ОРИТН в нашем исследовании часть пациентов получали традиционную пациент-триггерную ИВЛ. Для проведения традиционной ИВЛ использовались аппараты: Bear Cub 750vs (VIASYS Healthcare inc., США), Bird VIP (VIASYS Healthcare inc., США), V.I.P. Bird gold (Viasys Healthcare, USA), Servo 300 (Siemens, Германия), Babylog 8000 plus (Draeger, Германия), Babylog VN500 (Dräger, Германия), SERVO-i (Maquet, Solna, Швеция), Leoni Plus (Heinen + Löwenstein, Bad Ems, Германия), Fabian (ACUTRONIC, Hirzel, Швейцария), Engström Carestation (GE Healthcare, Little Chalfont, Великобритания), AVEA (CareFuson, Yorba Linda, CA, США), SLE 5000 infant ventilator (SLE systems, Великобритания), которые позволяют осуществлять респираторный мониторинг, а именно контролировать дыхательный объем. Основными клиническими показаниями к проведению ИВЛ у новорожденных, включенных в настоящее исследование, была тяжелая дыхательная недостаточность: рефрактерная гипоксемия, чрезмерная работа дыхания, эпизоды апноэ, сопровождающиеся выраженной брадикардией и центральным цианозом. Дополнительными критериями служили показатели газового состава крови: PaO_2 <50 мм рт.ст. при FiO_2 >0,6, PaO_2 <50 мм рт.ст. при CPAP >8,0 см вод.ст., $PaCO_2$ >60 мм рт.ст. и pH <7,25.

Во всех случаях использовались стандартные, наиболее распространенные режимы, контролируемые по давлению. Из пациент-триггерных режимов чаще других применялись «SIMV» - синхронизированная перемежающаяся механическая вентиляция и/или «SIMV+PSV» - синхронизированная перемежающаяся механическая вентиляция с поддержкой давлением, «Assist Control = A/C = SIPPV» - вспомогательная контролируемая ИВЛ, «AC + VG» -

вспомогательная контролируемая ИВЛ с гарантированным объемом, «PSV» - ИВЛ с поддержкой давлением.

При применении режима SIMV достигалась синхронность между аппаратными вдохами и вдохами пациента. Если в определенный отрезок времени («окно ожидания») попытка вдоха отсутствовала, происходил принудительный вдох, определяемый временем между дыхательными циклами или частотой ИВЛ. Если частота дыхания пациента превосходила частоту дыхательных циклов, установленных на аппарате, ребенок осуществлял самостоятельное дыхание из основного потока внутри дыхательного контура.

В более тяжелых случаях и/или у более маловесных новорожденных допускалось применение режима «Assist Control», инициация вдоха происходила при регистрации изменений потока или давления в контуре. При пациент-триггерной вентиляции в режиме Assist/Control (A/C) все вдохи инициировались дыхательными попытками пациента, пусковыми механизмами служили изменения потока в контуре или давления. Как только регистрировалась попытка вдоха пациента, аппарат автоматически инициировал вдох с заданными параметрами (PIP, время вдоха, поток). При отсутствии спонтанных попыток дыхания или недостаточной силы, чтобы сработал триггерный механизм, аппарат переключался в принудительный режим с частотой, заданной оператором.

Отдельный комбинированный режим A/C + VG заключался в поддержке микропроцессором аппарата ИВЛ заданного целевого дыхательного объема, а пиковое давление на вдохе определялось механическими свойствами легких самого пациента в зависимости от массы тела, возраста, патологического процесса и длительности ИВЛ. Целевой дыхательный объем (ДО) обычно устанавливался в диапазоне 4,0–8,0 мл/кг в зависимости от индивидуальных параметров пациента.

В ходе проведения респираторной терапии нами были выбраны патофизиологические обоснованные стратегии при респираторном дистресс-синдроме. Так как РДС характеризуется низкими комплайнсом и

функциональным резидуальным пространством, поэтому оптимальная стратегия традиционной ИВЛ предполагала соблюдение следующих патофизиологически обоснованных принципов: назначение низкого давления вдоха и дыхательного объема, PEEP в пределах 4,0-6,0 см вод.ст., пермиссивную (допустимую) гиперкапнию, где уровень PCO_2 45-65 мм рт.ст., а также разумное использование седации/миорелаксации и максимально быстрый уход от механической ИВЛ.

Стратегия пермиссивной гиперкапнии (или контролируемой механической гиповентиляции) с уровнем $PaCO_2$ 65–80 мм рт.ст. при pH >7,22 применялась в случаях, требующих высокоинтенсивных («агрессивных») параметров вентиляции. Основной целью данной стратегии было предотвращение перераздувания и волюмотравмы легочной ткани; вторичной задачей — поддержание адекватного газообмена.

Экстубация и перевод на неинвазивную респираторную поддержку рассматривались при необходимости поддержания MAP ≤7,0 см вод.ст., FiO_2 ≤0,3 и наличии стабильного спонтанного дыхания в течение ≥6–12 часов для поддержания целевого уровня SpO_2=88-94% (не было апноэ, значимых снижений SpO_2 ≥10% и/или брадикардий). Стартовыми параметрами неинвазивной РП были: MAP = 5,0 см вод.ст., FiO_2 = 0,3 (регулировалось в дальнейшем для поддержания SpO_2 = 88–94%), частота дыхательных циклов неинвазивной ИВЛ (нИВЛ) составляла 15–20 в минуту.

Мониторинг витальных функций, включая ЭКГ, пульсоксиметрию и артериальное давление, осуществлялся с использованием многофункциональных мониторов (например, IntelliVue MX450 и MX500, Philips Healthcare, Германия; DASH 4000 Pro, GE Healthcare, США; BeneVision N17 Mindray, Китай и др.).

Традиционная ИВЛ расценивалась как недостаточно эффективная при необходимости применения высоких параметров вентиляции для достижения целевых уровней оксигенации. Пациенты находились на ВЧИВЛ до достижения стабилизации состояния и снижения потребности в кислороде (FiO_2 <0,3–0,4), после чего переводились на традиционную ИВЛ или неинвазивную вентиляцию.

В отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных применялась высокочастотная осцилляторная вентиляция легких (ВЧО ИВЛ) как разновидность высокочастотной респираторной поддержки. ВЧО ИВЛ осуществлялась с использованием следующих аппаратов: SensorMedics 3100A (VIASYS Healthcare, США), SLE 5000 (SLE Systems, Великобритания) и Babylog VN500 (Dräger, Германия). Показаниям к выбору данного метода механической вентиляции легких в настоящем исследовании у новорожденных были следующие параметры традиционной ИВЛ: MAP >8,0-10,0 см вод. ст., PIP >25,0 см вод.ст., OI >12, наличие признаков воздушной утечки из легочной ткани (пневмоторакс, интерстициальная эмфизема, пневмомедиастинум).

Частота осцилляций составляла от 300 до 900 циклов в минуту (для SensorMedics 3100A) или от 5,0 до 20,0 Гц (1,0 Гц = 60 вдохов в минуту) для современных комбинированных аппаратов ИВЛ, сверхнизким дыхательным объемом, не превышающим анатомическое мертвое пространство и наличием активного вдоха и выдоха. Из известных механизмов газообмена при ВЧО ИВЛ ключевыми в клиническом аспекте являются прямая альвеолярная вентиляция и молекулярная диффузия. В ходе настоящего исследования параметры ВЧО ИВЛ выбирались с учетом существующих общепринятых требований и правил:

- ✓ MAP (среднее давление в дыхательных путях), напрямую влияющее на уровень оксигенации, устанавливалось на 2,0–5,0 см вод.ст. выше, чем при традиционной ИВЛ;
- ✓ частота осцилляций - в диапазоне 5–20 Гц; снижение частоты вентиляции приводили к увеличению дыхательного объема и элиминации углекислого газа;
- ✓ начальное значение амплитуды осцилляций (ΔP = Delta P) рассчитывали по формуле: ΔP = MAP × 2, с последующей индивидуальной коррекцией по визуальному контролю вибрации грудной клетки; чем выше ΔP, тем больше дыхательный объем, тем больше элиминация CO_2;
- ✓ FiO_2 устанавливали на таком же уровне, как при традиционной ИВЛ.

Коррекцию параметров ВЧО ИВЛ проводили в соответствии с показателями газового состава крови:

- ✓ при гипоксемии (PaO_2 <50 мм рт.ст.) увеличивали пошагово МАР на 1,0–2,0 см вод.ст., FiO_2 на 10%; применяли методику расправления легких;
- ✓ при гипероксии (PaO_2 >90 мм рт.ст.) уменьшали FiO_2 до 0,3–0,21;
- ✓ при гипокапнии ($PaCO_2$ <35 мм рт.ст.) снижали амплитуду на 10–20%, увеличивали частоту осцилляций (на 1–2 Гц) или планировали перевод на традиционную ИВЛ или экстубацию;
- ✓ при гиперкапнии ($PaCO_2$ >65 мм рт.ст.) повышали МАР и амплитуду на 20%, снижали частоту осцилляций (на 1–2 Гц).

При стабилизации состояния пациента ВЧО ИВЛ завершали поэтапно: сначала снижали FiO_2 с шагом 0,05–0,1 до уровня 0,3–0,21, затем поэтапно уменьшали МАР с шагом 1,0–2,0 см вод. ст. до 9,0–7,0 см вод.ст.

Вентиляция с гарантированным дыхательным объёмом применялась как на этапе стабилизации в родильном зале, так и в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорождённых (ОРИТН). На этапе родильного зала данный режим ИВЛ применялся у 11 глубоко недоношенных новорождённых с массой тела менее 750 г и гестационным возрастом ≤25 недель, у которых отсутствовало эффективное спонтанное дыхание. Сразу после рождения всем детям выполняли интубацию трахеи с последующим началом ИВЛ на аппарате Dräger Babylog VN500 (Dräger Medical, Германия) в режиме PC-AC + VG (Pressure Control Assist Control + Volume Guarantee – англ., вспомогательная вентиляция, контролируемая по давлению с гарантированным объемом). Начальные параметры вентиляции включали: дыхательный объём — 4,0 мл/кг, частоту дыхания — 60 в минуту, время вдоха (Ti) — 0,25 секунды, концентрацию кислорода во вдыхаемой смеси (FiO_2) — 0,21.

Аппарат Dräger Babylog VN500 оснащён высокочувствительным термоанемометрическим датчиком потока с двойной нагревательной спиралью, обеспечивающим точное измерение минимальных дыхательных объёмов, позволяющим определять минимальные изменения дыхательных объемов не только при традиционной ИВЛ, но и при высокочастотной осцилляторной ИВЛ, когда используются заведомо более низкие значения. Датчик устанавливался

проксимально, вблизи Y-образного коннектора и эндотрахеальной трубки (ЭТТ), что обеспечивало максимальную точность регистрации потока (рис. 2.7). Давление каждого вдоха определялось потребностью доставки гарантированного ДО в легкие пациента через эндотрахеальную трубку (ЭТТ) диаметром 2,0–2,5 мм.

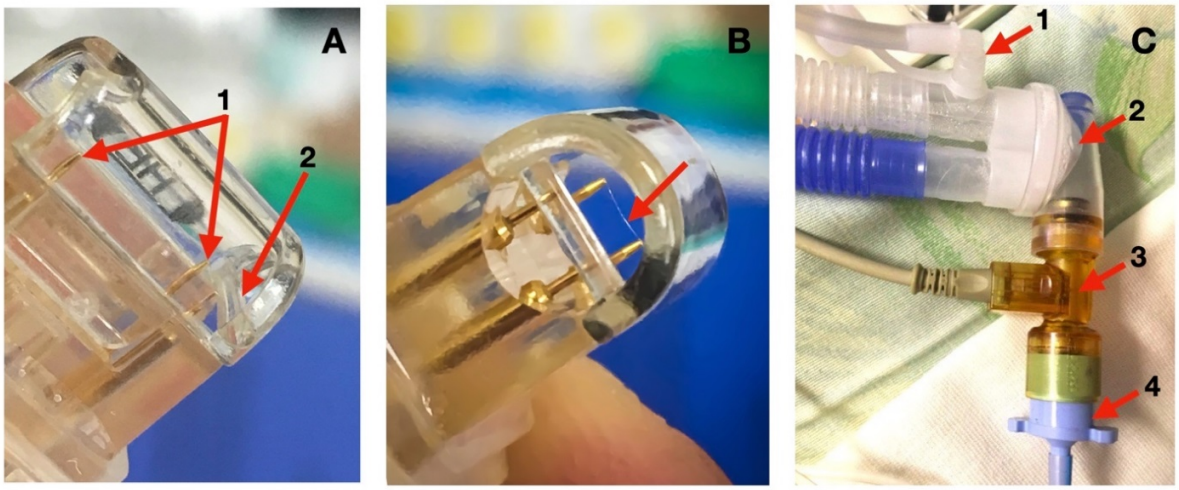


Рис. 2.7. Датчики потока и дистальная часть неонатального дыхательного контура:

А — основной элемент датчика потока аппарата Dräger Babylog VN500 с контактной втулкой и фиксаторами нагревательной нити (1); защитный выступ (2) экранирует нагревательную нить от выдыхаемого газа, и аппарат определяет направление потока газа по разности температур охлаждения нагревательных элементов; В – стрелкой обозначена тончайшая нить нагрева, которая имеет температуру до 400°С, охлаждение на 3-5°С позволяет прибору определить даже слабое изменение потока газа; С – конечная часть контура аппарата ИВЛ Fabian HFO Acutronic (Фабиан Акутроник) с проксимально расположенным датчиком потока, 1 – линия для измерения давления в контуре аппарата, 2 – Y-образный коннектор, 3 – датчик потока, 4 – коннектор ЭТТ пациента

Мониторинг витальных функций осуществлялся с помощью многофункционального монитора (IntelliVue MX500, Philips Healthcare, США). В соответствии с рекомендациями Dawson и со ссылкой на целевые значения сатурации крови у новорождённых, проводилась индивидуальная коррекция FiO_2 с целью поддержания уровня SpO_2 в рекомендуемых пределах [233].

Все новорождённые стабилизировались в родильном зале с использованием инкубатора в сочетании с открытой реанимационной системой и системой лучистого обогрева (Модификация-трансформер «Giraffe Omnibed», GE Healthcare, США или Инкубатор-трансформер «Atom Dual Incu i», ATOM Medical, Япония), затем переводились в отделение реанимации и интенсивной терапии новорождённых, где продолжалась вентиляция тем же аппаратом Dräger

Babylog VN500 в ранее установленном режиме. Температура тела у детей поддерживалась в пределах нормотермии 36,5 – 37,5°C.

Регистрация параметров ИВЛ в отделении реанимации и интенсивной терапии новорождённых осуществлялась до 120-й минуты жизни, после чего сохранялись все графики и показатели, зафиксированные аппаратом. При нарастании дыхательной недостаточности — характеризующейся необходимостью увеличения FiO_2 до 0,3 и MAP выше 7,0 см вод.ст. для поддержания SpO_2 в пределах 90–94% — принималось решение о повторном введении сурфактанта и/или переводе пациента на высокочастотную осцилляторную вентиляцию лёгких (SLE 5000, SLE Systems, Великобритания).

Экстубация и перевод новорождённых на менее инвазивные методы респираторной поддержки выполнялись в интервале от 7,1 до 852 часов с момента начала ИВЛ, в зависимости от клинического состояния. После экстубации дети, как правило, переводились либо на неинвазивную РТ через назальные канюли, либо на оксигенотерапию. Для дополнительной кислородотерапии применялись кислородные биназальные канюли или кислородная маска.

Для восстановления спонтанного дыхания применялись два метода: двухфазный назальный CPAP (BiPhasic) и однофазный CPAP, оба — с генерацией вариабельного потока. Неинвазивная ИВЛ и CPAP проводились с использованием аппаратов Infant Flow Advance (VIASYS Healthcare, США) и Infant Flow SiPAP (Cardinal Health, США). Увлажнение кислородно-воздушной смеси осуществляется с помощью увлажнителя Fisher&Paykel MR730 и MR850. Мониторинг витальных функций (ЧСС, АД, SpO_2) проводится на любых прикроватных мониторах, разрешенных к применению в неонатологии.

Основными показаниями к экстубации в период проведения исследования являлись:

- уровень SpO_2 в пределах 88–94%;
- среднее давление в дыхательных путях (MAP) менее 7,0 см вод.ст.;
- частота дыхания менее 25 вдохов в минуту;

- потребность в кислороде (FiO_2) менее 0,35;
- среднее артериальное давление, соответствующее или превышающее гестационный возраст в неделях;
- уровень гемоглобина — не менее 100–110 г/л
- уровень С-реактивного белка (СРБ) — ≤10 мг/л;
- уровень прокальцитонина (ПКТ) — ≤5 нг/мл;
- нейтрофильный индекс (НИ) — не выше 0,25;
- наличие эффективного спонтанного дыхания

Начальные параметры терапии в режиме CPAP включали: PEEP = 5,0 см вод.ст.; FiO_2 – как при традиционной ИВЛ + 0,05; поток – 8,0 л/мин (для поддержания заданного уровня PEEP = 5,0 см вод.ст.). Цели проведения CPAP: SpO_2 = 88–94%; PO_2 >40 мм рт.ст. и <80 мм рт.ст. (в капиллярной крови); $PaCO_2$ >35 мм рт.ст. и <65 мм рт.ст.

Стартовые параметры неинвазивной ИВЛ: PEEP = 5,0 см вод.ст.; PIP = 12,0 см вод.ст.; FiO_2 – как при традиционной ИВЛ + 0,05; базовый поток – 8,0 л/мин (необходимый для поддержания PEEP = 5,0 см вод.ст.); инспираторный поток – 4-5 л/мин (необходимый для поддержания PIP); Tin = 0,8 – 1,2 секунды; частота дыхания как на традиционной ИВЛ + 5 вдохов в минуту. Цель проведения неинвазивной ИВЛ: SpO_2 = 88–94%; PO_2 >40 мм рт.ст. и <80 мм рт.ст. (в капиллярной крови); $PaCO_2$ >35 мм рт.ст. и <65 мм рт.ст.

Переход от CPAP или неинвазивной ИВЛ к самостоятельному дыханию осуществлялся при достижении следующих критериев:

— положительное давление в конце выдоха (PEEP) — 3,0–4,0 см вод. ст.;

— пиковое давление вдоха (PIP) — 8,0–10,0 см вод. ст.;

— концентрация кислорода (FiO_2) — менее 0,30;

— продолжительность вдоха (Tin) — 0,8–1,0 сек;

— частота дыхания — менее 15 в минуту;

— SpO_2 — 90–94%;

— парциальное давление кислорода в капиллярной крови (PaO_2) — 40–80 мм рт. ст.;

— парциальное давление углекислого газа ($PaCO_2$) — 35–65 мм рт. ст.;

— наличие стабильных показателей на протяжении не менее 3 часов;

— наличие адекватного спонтанного дыхания.

Показания к повторной интубации включали:

1. Респираторные параметры:

— PEEP> 8,0 см вод. ст.;

— PIP ≤ 12,0 см вод. ст.;

— $FiO_2 \leq 0,60$;

— SpO_2 <85%.

2. Нарушения газообмена:

— PaO_2 <40 мм рт. ст.;

— $PaCO_2$> 65 мм рт. ст.

3. Клинические признаки дыхательной недостаточности:

— частые эпизоды апноэ у недоношенных (≥5 эпизодов в час);

— апноэ с брадикардией, требующее тактильной стимуляции (≥3–4 эпизода в час);

— глубокое апноэ, не поддающееся масочной вентиляции;

— развитие шока.

2.4. Оценка экономической эффективности

С целью определения экономически обоснованной стратегии применения сурфактанта был проведён сравнительный анализ стоимости стандартной терапии и раннего введения сурфактанта («до первого аппаратного вдоха» и в первые 15 минут жизни) в зависимости от времени введения при терапии РДС у 120 новорождённых с очень низкой и экстремально низкой массой тела, включённых в исследование.

У 102 из 120 (85%) детей применялся порактант альфа (80 мг/мл) в дозе 100 мг/кг (группа I). Пациенты были распределены на четыре подгруппы в зависимости от времени и условий введения сурфактанта:

- ✓ *Подгруппа 1:* 21 (17,5%) новорождённый — порактант альфа введён до первого аппаратного вдоха в родильном зале;
- ✓ *Подгруппа 2:* 15 (12,5%) детей — препарат введён в течение ≤15 минут после рождения, после стабилизации состояния и перевода на ИВЛ;
- ✓ *Подгруппа 3:* 55 (45,8%) новорождённых — сурфактант введён в интервале 15–60 минут после рождения (после стабилизации и перевода на ИВЛ);
- ✓ *Подгруппа 4:* 11 (9,2%) пациентов — введение сурфактанта осуществлялось после первого часа жизни, после перевода в ОРИТН и начала ИВЛ.

Контрольную группу (группа III) составили 18 (15%) детей, которым сурфактантная терапия не проводилась.

Относительная эффективность лечения больных РДС оценивалась на основании изучения сокращения летальности (конечная «твердая» точка) на момент выписки из стационара и в течение первого года после выписки (при наличии информации). Для расчёта относительной эффективности терапии использовалась формула:

$$E = 100 - \left(\frac{N_{\text{смертей}}}{N_{\text{всего}}} \right) \times 100$$

где E — относительная эффективность (%), $N_{смертей}$ — число умерших пациентов, $N_{всего}$ — общее число пациентов в группе.

Стоимость процедур и расчет койко-дня производились исходя из тарифов ДГКБ №1 г. Санкт-Петербурга. Стоимость лекарственных и сопутствующих препаратов (препаратов крови, энтерального питания и прочего) была взята из закупочных накладных от оптовых поставщиков в ДГКБ №1 г. Санкт-Петербург.

После определения итоговых затрат и относительной эффективности в каждой сравниваемой группе были рассчитаны показатели «затраты-

эффективность» (CER) для каждой альтернативной схемы по следующей формуле:

$$CER = \frac{cost}{effectiveness}$$; где:

cost – затраты в группе
effectiveness – показатель относительной эффективности

Также проведен анализ «приращения затрат» (iCEA). Для оценки приращения затрат проведён расчёт показателя iCER (incremental cost-effectiveness ratio) — величины, отражающей дополнительную стоимость одной дополнительной единицы эффективности (например, одного сохранённого года жизни):

$$iCER = \frac{\Delta \text{cost}}{\Delta \text{effectiveness}}$$

Δ_{cost} – *приращение затрат фармакотерапии (разность стоимости между более дорогостоящей, но и более эффективной, и менее дорогостоящей, но и менее эффективной схемой фармакотерапии)*;

$\Delta_{effectiveness}$ – *приращение относительной эффективности фармакотерапии (разность в относительной эффективности между более эффективной, но и более дорогостоящей, и менее эффективной, но и менее дорогостоящей)*.

iCER – *показатель, показывающий какую сумму необходимо дополнительно заплатить за достижение дополнительной единицы эффективности – 1 сохраненного года жизни недоношенного новорожденного*.

Пороговым уровнем фармакоэкономической целесообразности для России считали стоимость сохраненного года жизни. Для оценки фармакоэкономической целесообразности дополнительно рассчитывался показатель стоимости одного сохранённого года жизни (LYS — life year saved) по формуле:

$$LYS = \frac{N \times \text{средняя стоимость стратегии}}{N_{\text{выживших}}}$$

где N — общее количество пациентов в группе, $N_{выживших}$ — число детей, выживших в течение первого года.

2.5. Методы анкетирования врачей-неонатологов и врачей-анестезиологов-реаниматологов

С целью получения объективного представления о состоянии респираторной терапии в неонатальной практике и оценки эволюции внедрения

современных респираторных стратегий в России за последнее десятилетие был проведён опрос 1048 врачей-неонатологов и анестезиологов-реаниматологов, оказывающих помощь новорожденным детям, в различные периоды исследования: 532 специалиста (1-я группа опрошенных) – в 2013 г.; 489 (2-я группа) – в 2021 г.; 27 (3-я группа) – в 2024 г.

Опрос охватил более 80 городов России — от Владивостока до Калининграда (рис. 2.8), были представлены практически все регионы Российской Федерации. Наибольшее число анкет поступило из Европейской части страны. Максимальное количество анкет было полностью заполнено в Европейской части России.

Рис. 2.8. Распределение участников опроса

Врачи принимали участие в анкетировании добровольно. В начале анкеты нами было представлено обращение к респонденту, в котором излагались цели и задачи данного опроса. Никакие формы вознаграждения или стимулирования участия специалистов в опросе не применялись.

Опрос врачей проводился анонимно при помощи веб-ресурса путем заполнения электронной формы анкеты, которая была размещена на независимом профессиональном интернет-ресурсе со свободным доступом в

любое время суток. Оповещение врачей о проведении анкетирования осуществлялось через доступные нам информационные каналы (профильные группы в социальных сетях, профильные чаты). Разработанная нами анкета-опросник для респондентов 1-й группы (опрос 2013 г.) содержала более 30 вопросов, касающихся различных аспектов интенсивной терапии в неонатологии, включая вопросы по техническому оснащению неонатальных отделений, готовности к оказанию первичной реанимационной помощи, стратегии респираторной терапии, используемым подходам к заместительной терапии сурфактантом и парентеральному питанию недоношенных детей.

Анкета для врачей 2-й группы (опрос 2021 г.) состояла из семи блоков, включающих 82 вопроса по различным аспектам организации и проведения респираторной терапии у новорожденных детей на всех этапах оказания медицинской помощи (родильный зал, ОРИТН, отделение патологии новорожденных и недоношенных детей).

Каждый из блоков анкеты был посвящен отдельной тематике в рамках РТ, а также предполагал указание некоторых анкетных данных врача (возраст, стаж работы, уровень оказания перинатальной помощи, пол, специальность). Любой вопрос сопровождался не только определенным набором наиболее стандартных ответов с возможностью выбора одного или нескольких из них, а также допускал строку, в которой можно было выразить собственное мнение, указать данные, отличные от представленных ответов. В ряде вопросов респондентам предлагалось оценить уровень своих знаний по изучаемой проблеме по 10-балльной шкале. При этом большинство вопросов в анкете совпадали с предыдущим опросом (2013 г.) и были составлены с учетом внедренных в нашей стране клинических рекомендаций по лечению РДС, реанимационной помощи и стабилизации состояния ребенка в родильном зале.

Анкета для респондентов 3-й группы (опрос 2024 г.) содержала 40 вопросов, восемь из которых были общие, характеризующие МО и отделения.

При первичной обработке полученных материалов производилась выбраковка анкет, шифровка и кодирование ответов на вопросы анкеты.

Следует отметить, что в ходе анализа учитывался методологический факт: высокая численность респондентов в социологических опросах не всегда обеспечивает достоверность и валидность полученных результатов. Поэтому при интерпретации данных особое внимание уделялось качеству заполнения анкет и степени их соответствия критериям включения в исследование.

2.6. Статистическая обработка материала

Сбор данных осуществлялся с использованием электронных таблиц Microsoft Excel (2016). Статистическая обработка проводилась с применением языка программирования Python (версия 3.8) и пакета IBM SPSS Statistics (версия 23). Для расчётов применялись функции из модулей *statsmodels.api* и *scipy*.

Количественные переменные проверялись на соответствие нормальному распределению с использованием критерия Шапиро–Уилка. Для рядов данных с нормальным распределением определяли среднее значение (M) и величину стандартного отклонения (SD). Для сравнения рядов непрерывных переменных при нормальном распределении использовали непарный t-тест Стьюдента (Student *t*-test). При нормальном распределении рассчитывались среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD). При отклонении от нормальности данные описывались медианой (Me) и межквартильным интервалом [Q1; Q3]. Для сравнения медианы трех или более независимых выборок показателей, распределение которых отличалось от нормального, для сравнения трёх и более групп использовался критерий Краскела–Уоллиса с последующим попарным анализом с помощью критерия Манна–Уитни. [16]. Для решения проблемы множественных сравнений использовали поправку Бонферрони. Корректировка порогового уровня статистической значимости осуществляли по формуле [85]:

$$p_{\text{скоррект.}} = \frac{0{,}05}{m}$$

где – $p_{\text{скоррект}}$ скорректированный уровень p; m – число статистических сравнений (гипотез).

Результаты качественных признаков выражались в абсолютных числах с указанием долей (%). Сравнение номинальных данных в группах проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. При ожидаемом значении менее 10 в одной из ячеек таблицы сопряжённости использовался точный критерий Фишера.

Корреляция между признаками оценивалась методом Спирмена.

Для построения прогностической модели наличия признака использовалась множественная логистическая регрессия. Для оценки качества построенной модели использованы следующие критерии: точность, чувствительность специфичность, FPR, FNR, тест Вальда и ROC AUC. Функция выживаемости оценивалась методом Каплана–Майера, сравнение кривых проводилось с использованием критерия Log Rank.

Для многофакторного анализа применялась регрессионная модель Кокса (Cox regression) с пошаговым исключением переменных по критерию Вальда.

Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРИМЕНЕНИЮ СУРФАКТАНТНОЙ ТЕРАПИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ

3.1. Клиническая характеристика недоношенных новорожденных, включенных в исследование

Введение экзогенных сурфактантов в клиническую практику стало одним из ключевых достижений современной неонатологии, существенно повлиявших на снижение летальности и заболеваемости при респираторном дистресс-синдроме (РДС) у недоношенных новорожденных [22, 109, 155, 327]. Несмотря на подтверждённую эффективность сурфактантной терапии, продолжается активный поиск оптимальных стратегий её применения с целью дальнейшего улучшения исходов и минимизации возможных осложнений.

В рамках настоящего исследования был проведён ретроспективно-проспективный анализ течения РДС и результатов респираторной терапии у **667 недоношенных новорождённых**, родившихся в гестационном возрасте от 23 до 33 недель в период с 2005 по 2021 год. Все пациенты получали лечение в условиях специализированных отделений реанимации и интенсивной терапии новорождённых, при этом применялись различные режимы респираторной поддержки и подходы к сурфактантной терапии.

Этапы проведения исследования, включая стратификацию пациентов по сроку гестации, типу сурфактантной терапии и методам респираторной поддержки, представлены на рисунке 3.1.

В зависимости от потребности в сурфактантной терапии и вида вводимого сурфактанта все 697 детей были разделены на 3 группы: в I-ю группу вошли 393 (58,9%) пациента, которым вводился порактант альфа [ПА] (Куросурф®); во II-ю – 256 (38,4%) детей, которым назначен беракта́нт (Сурванта®); в III-ю группу включены 18 (2,7%) недоношенных, которым сурфактант не вводился.

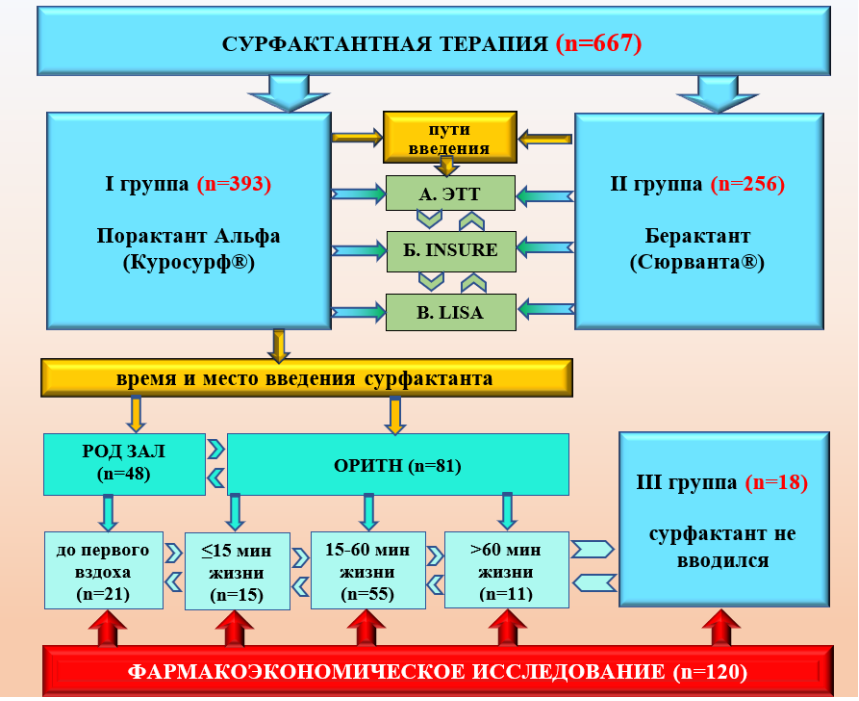


Рис. 3.1. Дизайн исследования, посвященного оценке клинико-экономической эффективности и безопасности сурфактантной терапии

Пациенты I-й и II-й групп дополнительно подразделялись в зависимости от метода введения сурфактанта: путем ЭТТ (подгруппа А), INURE (Б), LISA (В). Характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 3.1.

Было установлено, что ГВ, МТ, оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах пациентов из I (29 нед., 1100 г, 5 и 6 баллов) и II (30 нед., 1342,5 г, 5 и 7 баллов) групп не отличались от таковых у детей из III группы (29 нед., 986,5 г, 5 и 6 баллов; $p>0,017$).

Отмечено, что через ЭТТ и методом LISA статистически значимо чаще ($p<0,05$) вводился ПА (75,1% и 17,6%, соответственно), чем беректант (59,4% и 10,5%); в то же время, метод INURE чаще применялся для терапии беректантом, по сравнению с ПА (30,1% и 7,4%) [$p<0,001$].

Таблица 3.1.

Характеристика обследованных пациентов (n=667)

Параметр / **группы**	**ПА (n=393)**	**Беректант (n=256)**	**III группа контроль (n=18)**	**p**
	I	**II**	**III**	
Гестационный возраст, нед (Me [Q1; Q3])	29,0 [27,0; 30,0]	30,0 [27,0; 31,0]	29,0 [28,0; 30,0]	**p <0,001** **p_{I-II} <0,001*** p_{I-III}=0,626* p_{II-III}=0,137*
Масса тела при рождении, г (Me [Q1; Q3])	1100,0 [820,0; 1140,0]	1342,5 [920,0; 1700,0]	986,5 [950,0; 1400,0]	**p <0,001** **p_{I-II} <0,001*** p_{I-III}=0,852* p_{II-III}=0,119*
Оценка по шкале Апгар на 1-й мин, баллы, (Me [Q1; Q3])	5,0 [4,0; 5,0]	5,0 [4,0; 6,0]	5,0 [4,0; 5,0]	**p=0,007** **p_{I-II}=0,002*** p_{I-III}=0,797* p_{II-III}=0,386*
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин, баллы, (Me [Q1; Q3])	6,0 [5,0; 7,0]	7,0 [6,0; 7,0]	6,0 [5,0; 7,0]	**p <0,001** **p_{I-II} <0,001*** p_{I-III}=0,809* p_{II-III}=0,094*
Подгруппа А ЭТТ, абс. (%)	295 (75,1%)	152 (59,4%)	-	**p_{I-II} <0,001**
Подгруппа Б INSURE, абс. (%)	29 (7,4%)	77 (30,1%)	-	**p_{I-II} <0,001**
Подгруппа В LISA, абс. (%)	69 (17,6%)	27 (10,5%)	-	**p_{I-II}=0,017**
Мальчики, абс. (%)	205 (52,2%)	126 (49,2%)	10 (55,6%)	p_{I-II}=0,471 p_{I-III}=0,814 p_{II-III}=0,634
Полный курс стероидов, абс. (%)	230 (58,5%)	138 (53,9%)	11 (61,1%)	p_{I-II}=0,252 p_{I-III}=1,0 p_{II-III}=0,630
Кесарево сечение, абс. (%)	274 (69,7%)	194 (75,8%)	12 (66,7%)	p_{I-II}=0,107 p_{I-III}=0,796 p_{II-III}=0,402

*различия между подгруппами (p_{I-II}, p_{I-III}, p_{II-III}) при попарных сравнениях методом Манна Уитни считали статистически значимыми при $p \leq 0,017$ (после пересчета на число сравнений)

Гендерных различий между группами не обнаружено ($p>0,017$). Кесарево сечение одинаково часто проводилось во всех трех группах пациентов. Полный курс стероидов антенатально получали одинаковое число недоношенных детей ($p>0,05$). Подробная характеристика пациентов представлена далее.

3.2. Сравнительный анализ исходов раннего применения сурфактанта в сравнении с отсроченным введением у пациентов с очень низкой и экстремально низкой массой тела

На первом этапе исследования, с целью научного обоснования целесообразности сверхраннего применения сурфактанта в родильном зале, а также оценки его клинической эффективности и влияния на частоту ранних и отдалённых осложнений, было проведено проспективное наблюдение за 98 недоношенными новорождёнными, родившимися в гестационном возрасте от $25^{0}/_{7}$ до $31^{6}/_{7}$ недель с массой тела от 500 до 1300 г.

В исследовании оценивались как первичные клинические исходы (респираторный статус, выраженность неврологических нарушений), так и вторичные показатели (длительность госпитализации, общие исходы заболевания, частота осложнений). У всех 98 новорождённых имелись показания к интубации и началу ИВЛ в родильном зале: выраженный цианоз, отсутствие или недостаточная эффективность дыхания, втяжения уступчивых мест грудной клетки и наличие крепитации при аускультации.

Всем (98) вводился сурфактант порактант альфа (Куросурф®) в дозе от 100 до 200 мг/кг и с концентрацией фосфолипидов 80 мг/мл через ЭТТ (I группа А подгруппа). Общее количество введённых доз сурфактанта варьировало от одной до пяти и зависело от клинической динамики и параметров респираторной поддержки.

Все 98 детей в зависимости от места и сроков начала сурфактантной терапии были рандомизированы в две дополнительные подгруппы:

1) включала 48 из 98 (49%) новорожденных с РДС, получивших сурфактант в возрасте первых пяти минут жизни «до первого аппаратного вдоха» (далее «до первого вдоха») непосредственно в родильном зале до начала искусственной вентиляции самораспрaвляющимся мешком или аппаратом ИВЛ (основная подгруппа);

2) 50 детей (51%), которым сурфактант был введен в возрасте 20–120 минут жизни после перевода в ОРИТН, проведения ИВЛ и стабилизации состояния (контрольная подгруппа).

При оценке респираторного статуса определялось количество детей в группе, нуждающихся в ИВЛ к моменту 12 и 24 часов жизни, общая продолжительность пребывания в ОРИТН и ИВЛ, продолжительность общей респираторной терапии и кислородотерапии. В таблице 3.2 представлены данные респираторного статуса в группах исследуемых больных.

Таблица 3.2

Респираторный статус 98 новорожденных I группы [M (SD)]

Параметры респираторного статуса	**Подгруппа 1 родовый зал (n=48)**	**Подгруппа 2 ОРИТН (n=50)**	**p - value**
Длительность ИВЛ, час	84,0 (11,0)	306,3 (240,8)	**0,013**
Длительность CPAP, час	45,2 (30,1)	76,5 (48,6)	**0,029**
Количество сурфактанта на одного пациента, мг/кг	147,0 (62,0)	187,2 (116,8)	**0,037**
Продолжительность пребывания в ОРИТН, суток	13,7 (8,6)	21,2 (13,4)	**0,002**
Продолжительность госпитализации, суток	49,5 (17,2)	53,2 (30,3)	0,461

Как следует из данных табл. 3.2, у детей, которым сурфактант вводился сразу в родильном зале «до первого вдоха», была статистически значимо меньше длительность как инвазивной, так неинвазивной ИВЛ (84,0 и 45,2 часа, соответственно), по сравнению с новорожденными, лечение которых начато только в ОРИТН (306,3 и 76,5 часа, соответственно; $p < 0,05$).

Нами была рассчитана средняя суммарная доза порактанта альфа на весь курс лечения в каждой подгруппе. В итоге, при более раннем назначении детям требовалась меньшая кумулятивная доза сурфактанта 147,0 (62,0) мг/кг, чем в контрольной группе – 187,2 (116,8) мг/кг ($p=0,037$). Также нами выявлена статистически значимая разница между продолжительностью пребывания в реанимации между основной и контрольной подгруппами (13,7 и 21,2 суток, соответственно; $p=0,002$).

Все недоношенные дети нуждались в динамическом наблюдении и выписывались домой только после достижения массы тела более 2000 граммов, перевода на полное энтеральное питание и стабилизации состояния. Различий в продолжительности общей госпитализации между подгруппами нет (p=0,461).

При оценке неврологического статуса у новорожденных особое внимание уделялось степени развития внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК), наличию тяжелых степеней ВЖК (III–IV). В табл. 3.3 представлены данные неврологического статуса пациентов двух подгрупп.

Таблица 3.3

Неврологический статус 98 новорожденных I группы [n / %]

Параметры респираторного статуса	**Подгруппа 1 род. зал (n=48)**	**Подгруппа 2 ОРИТН (n=50)**	**p - value**
ВЖК I–II	18 / 37,5%	24 / 48%	0,067
ВЖК III–IV, %	2 / 4,2%	18 / 36%	<0,001
Без ВЖК, %	28 / 58,3%	8 / 16%	<0,001
Благоприятный неврологический исход, %	41 / 85,4%	18 / 36%	<0,001

Согласно представленным данным, различий между подгруппами в частоте развития ВЖК I–II степени не выявлено (p=0,067). В то же время частота ВЖК III и IV степени была выше при позднем введении сурфактанта, по сравнению с детьми, которым препарат введен в родильном зале (36% и 4,2% соответственно; p <0,001). Детей без ВЖК было больше в подгруппе 1 (родильный зал), чем в подгруппе 2 (ОРИТН) - 58,3% против 16% (p <0,001).

Также нами оценена частота благоприятного неврологического исхода (отсутствие неврологических нарушений и потребности в длительном наблюдении неврологом амбулаторно) на момент выписки из стационара, которая была выше при раннем введении сурфактанта, чем при начале терапии в ОРИТН (85,4% и 36%, соответственно; p <0,001).

При оценке осложнений и исходов заболевания, основное внимание нами уделялось развитию БЛД и показателю летальности в группах пациентов (рис. 3.1). Как видно из данных рис. 3.2, дети, которым сурфактант назначался «до

первого вдоха», реже страдали БЛД (4,2%) и погибали (6,3%), по сравнению с новорожденными, которым препарат вводился отсрочено в ОРИТН (34% и 30%, соответственно; p <0,001).

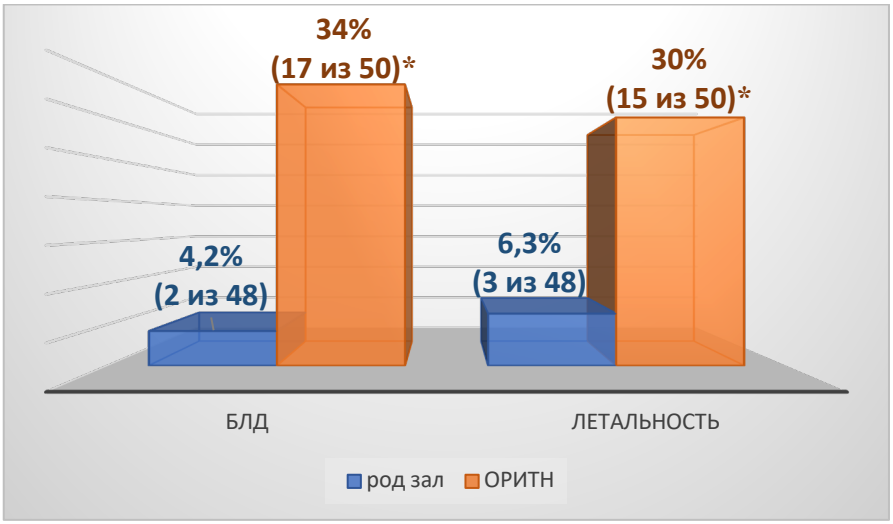


Рис. 3.2. Частота развития БЛД и показатель летальности при различных сроках введения сурфактанта (*p <0,001)

Таким образом, при сверхраннем введении сурфактанта («до первого вдоха») у недоношенных новорожденных с РДС существенно улучшается прогноз в отношении летального исхода и развития инвалидизирующих заболеваний, достоверно сокращается длительность ИВЛ и продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных, уменьшается потребность в повторном введении сурфактанта.

3.3. Результаты минимально инвазивного введения берактанта у недоношенных младенцев с гестационным возрастом менее 32 недель

Учитывая выявленный нами дефицит информации по отечественному опыту применения берактанта у недоношенных новорожденных детей с гестационным возрастом менее 32 недель, мы предприняли попытку ретроспективного анализа результатов выхаживания таких новорожденных в различных региональных перинатальных центрах нашей страны, оценивая при этом клинические характеристики и исходы в зависимости от способа введения берактанта с целью разработки показаний к малоинвазивной технологии введения сурфактантов.

В связи с поставленной целью и задачами в исследование было включено 256 недоношенных детей, родившихся в центрах-участниках и получавших бератант для лечения РДС (II группа). Все новорожденные были разделены на 3 подгруппы: в подгруппу А вошли 152 (59,4%) ребенка, которым бератант вводился через эндотрахеальную трубку (ЭТТ); в подгруппу Б включены 77 детей (29,8%), у которых использовался метод INSURE; в подгруппу В – 27 (10,5%) детей, у которых применен метод LISA. Для оценки эффективности минимально инвазивного введения сурфактанта (МИВС) также дополнительно нами проведен сравнительный анализ результатов при инвазивном (подгруппа А, n=154) и неинвазивном (подгруппы Б + В = МИВС, n=104) введении сурфактанта. Основные клинические характеристики недоношенных новорожденных детей, включенных в исследование, представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4

Основные клинические характеристики подгрупп детей II группы

Параметр / **группа**	**Все дети (n=256)**	**Подгруппа А ЭТТ (n = 152)**	**МИВС (n = 104)**	**Подгруппа Б INSURE (n = 77)**	**Подгруппа В LISA (n = 27)**	**p**
		А	**БВ**	**Б**	**В**	
Мальчик, абс. (%)	126 (49,2%)	79 (52,0%)	47 (45,2%)	35 (45,0%)	12 (44,0%)	p =0,564 $p_{А-Б}$ =0,351 $p_{А-В}$ =0,471 $p_{Б-В}$: =0,928 $p_{А-БВ}$ =0,286
Гестационный возраст, нед, Me [Q1; Q3]	30,0 [27,0; 31,0]	30,0 [26,7; 32,0]	30,0 [28,0; 31,0]	30,0 [29,0; 31,0]	28,0 [26,5; 31,0]	p=0,132 $p_{А-Б}$ =0,039* $p_{А-В}$ =0,324* $p_{Б-В}$ =0,048* $p_{А-БВ}$ =0,107*
Масса тела при рождении, граммы, Me [Q1; Q3]	1342,5 [920,0; 1700,0]	1244,0 [850,0; 1750,0]	1405,0 [990,0; 1675,0]	1490,0 [1200,0; 1690,0]	1100,0 [795,0; 1515,0]	**p=0,004** **$p_{А-Б}$ =0,006*** $p_{А-В}$ =0,094* **$p_{Б-В}$ =0,001*** $p_{А-БВ}$ =0,067*
Полный курс пренатальных стероидов, абс. (%)	138 (53,9%)	79 (52,0%)	59 (56,7%)	43 (56,0%)	16 (59,0%)	p =0,720 $p_{А-Б}$ =0,579 $p_{А-В}$ =0,484 $p_{Б-В}$ =0,758 $p_{А-БВ}$ =0,453
Кесарево сечение, абс. (%)	194 (75,8%)	114 (75,0%)	80 (76,9%)	57 (74,0%)	23 (85,0%)	p=0,477 $p_{А-Б}$ =0,873 $p_{А-В}$ =0,328 $p_{Б-В}$ =0,296 $p_{А-БВ}$ =0,724

Параметр / группа	Все дети (n=256)	Подгруппа А ЭТТ (n = 152)	МИВС (n = 104)	Подгруппа Б INSURE (n = 77)	Подгруппа В LISA (n = 27)	p
		А	БВ	Б	В	
Оценка по шкале Апгар на 1 мин, баллы Me [Q1; Q3]	5,0 [4,0; 6,0]	5,0 [3,0; 6,0]	5,0 [4,7; 6,0]	6,0 [5,0; 6,0]	5,0 [4,0; 6,0]	**p <0,001** **$p_{А-Б}$ <0,001*** $p_{А-В}$ =0,099* **$p_{Б-В}$ =0,013*** **$p_{А-БВ}$ <0,001***
Оценка по шкале Апгар на 5 мин, баллы Me [Q1; Q3]	7,0 [6,0; 7,0]	6,0 [5,0; 7,0]	7,0 [6,0; 7,0]	7,0 [6,0; 7,0]	6,0 [6,0; 7,0]	**p <0,001** **$p_{А-Б}$ <0,001*** $p_{А-В}$ =0,150* **$p_{Б-В}$ =0,005*** **$p_{А-БВ}$ <0,001***
pH при поступлении в ОРИТН	7,27 [7,22; 7,33]	7,29 [7,23; 7,35]	7,25 [7,2; 7,3]	7,25 [7,21; 7,3]	7,21 [7,15; 7,29]	**p <0,001** **$p_{А-Б}$ =0,004*** **$p_{А-В}$ <0,001*** $p_{Б-В}$ =0,018* **$p_{А-БВ}$ <0,001***

*различия между подгруппами ($p_{А-Б}$, $p_{А-В}$, $p_{Б-В}$, $p_{А-БВ}$) при попарных сравнениях методом Манна Уитни считали статистически значимыми при p≤0,013 (после пересчета на число сравнений)

Как видно из таблицы 3.4, дети всех исследуемых подгрупп не различались по полу, ГВ, частоте проведения полного курса антенатальной стероидной профилактики РДС, составляющей в общей сложности 53,9%, и способу родоразрешения с преобладанием кесарева сечения (75,8%). В то же время масса тела при рождении была статистически значимо выше в подгруппе детей, которым препарат водился методом INSURE (1490 г), по сравнению подгруппами ЭТТ (1244 г) и LISA (1100 г). Однако между подгруппами ЭТТ и МИВС статистически значимой разницы по массе тела при рождении, пренатальной профилактике РДС и частоте кесарева сечения не было.

В подгруппе инвазивного введения сурфактанта [А] оценка по шкале Апгар как на 1-й, так и на 5-й минутах была ниже (5 и 6 баллов, соответственно), а pH при поступлении в ОРИТН выше (7,29), чем при МИВС [БВ] (5 и 7 баллов, 7,25; соответственно) [p ≤0,013]. У детей с более высокой оценкой по шкале Апгар как на 1-й (6 баллов), так и на 5-й минутах (7 баллов) предпочтение отдавали методу INSURE (p ≤0,013). Следовательно, стратегия INSURE чаще применялась у более крупных детей с более высокой оценкой по шкале Апгар; МИВС – при меньших показателях pH (7,25), по сравнению с подгруппой А (7,29) [p ≤0,013].

Путем многофакторной логистической регрессии получена математическая модель прогноза способа введения сурфактанта (ЭТТ или малоинвазивный):

$$\text{ПРОГН_МИВС} = \frac{1}{1 + e^{-x}}$$

Где ПРОГН_МИВС - вероятность выбора малоинвазивного способа введения сурфактанта

x = 0,8000* (Апгар 5) - 6,0817*(pH при поступлении в ОРИТН) + 38,6977

Если значение ПРОГН_МИВС ≥0,41, то пациент относится к группе применения малоинвазивного способа.

Информативность указанной модели прогноза способа введения сурфактанта оценена методом ROC-анализа: точность составила 65,7%, специфичность – 56,9%, чувствительность – 67,3%, площадь по кривой (ROC-AUC) - 72,7% (рис. 3.3).

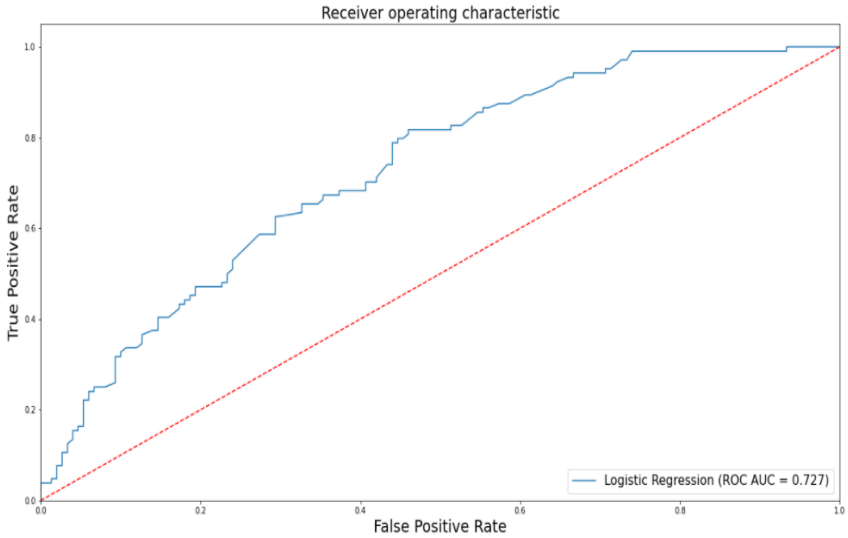


Рис. 3.3. ROC-кривая оценки информативности модели прогноза малоинвазивного введения сурфактанта у недоношенных новорожденных

Модель описывает 15,1% дисперсии (R2 = 0.1513). Тест Вальда указывает на статистически значимое отличие от 0 значений коэффициентов b в Модели (p <0,001).

Также методом многофакторной логистической регрессии получена математическая модель прогноза вида малоинвазивного способа введения сурфактанта (INSURE или LISA):

$$\text{ПРОГН_LISA} = \frac{1}{1 + e^{-x}}$$

где ПРОГН_LISA - вероятность выбора способа введения сурфактанта LISA

x = 1,6939* (Вес при рождении) – 0,0021

Если значение ПРОГН_LISA ≥ 0,3, то пациент относится к группе применения метода LISA, при <0,3 – INSURE.

Методом ROC-анализа описана информативность указанной модели прогноза способа введения сурфактанта: точность - 70,2%, специфичность – 45,0%, чувствительность – 66,7%, площадь под кривой – 70,1% (рис. 3.4). Модель описывает 14.2% дисперсии (R^2 = 0.1419). Тест Вальда указывает на статистически значимое отличие от 0 значений коэффициентов b в Модели (p=0,001).

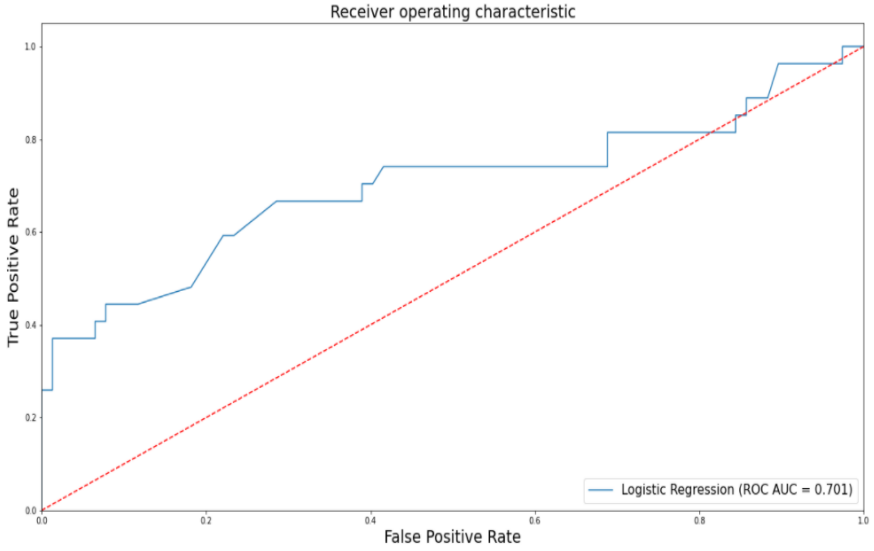


Рис. 3.4. ROC-кривая оценки информативности модели прогноза введения сурфактанта методом LISA у недоношенных новорожденных

Результаты анализа особенностей проведения респираторной терапии у недоношенных новорожденных исследуемых групп представлены в таблице 3.5. В целом обследованные недоношенные дети, которые нуждались в интубации трахеи в родильном зале (подгруппа А), статистически значимо раньше получали сурфактант, в сравнении с подгруппой МИВС (на 10-й и 15-й минутах жизни, соответственно; p=0,003).

При этом дети, у которых использовалась стратегия INSURE, получали беректант позже, чем новорожденные, которым препарат вводился методом LISA (на 20-й и 10-й минутах жизни соответственно; p=0,004).

Таблица 3.5

Характеристика респираторной терапии у недоношенных новорожденных детей II группы

Параметр	Все дети (n=256)	Подгруппа А ЭТТ (n = 152)	МИВС (n = 104)	Подгруппа Б INSURE (n = 77)	Подгруппа В LISA (n = 27)	Р
		А	БВ	Б	В	
Возраст на момент применения первой дозы бектанта, мин Me [Q1; Q3]	10,0 [10,0; 30,0]	10,0 [10,0; 20,0]	15,0 [10,0; 44,5]	20,0 [10,0; 60,0]	10,0 [10,0; 13,0]	**p <0,001** **$p_{А-Б}$ <0,001*** $p_{А-В}$ =0,411* **$p_{Б-В}$ =0,004*** **$p_{А-БВ}$ =0,003***
Частота повторных введений бектанта, абс. (%)	24 (9,4%)	15 (9,9%)	9 (8,7%)	9 (12,0%)	0 (0,0%)	$p_{А-Б}$ =0,655 $p_{А-В}$ =0,132 $p_{Б-В}$ =0,107 $p_{А-БВ}$ =0,829
Возраст на момент 2-го введения бектанта, мин Me [Q1; Q3]	570,0 [300,0; 1340,0]	480,0 [270,0; 1325,0]	742,0 [480,0; 1440,0]	742,0 [480,0; 1440,0]	-	p =0,269 $p_{А-Б}$ =0,141** $p_{А-БВ}$ =0,141**
Общая продолжительность респираторной терапии, часы Me [Q1; Q3]	159,5 [82,0; 461,0]	196,0 [87,0; 705,0]	120,0 [72,0; 282,7]	119,0 [72,0; 175,0]	181,0 [80,0; 442,0]	**p=0,003** **$p_{А-Б}$ <0,001*** $p_{А-В}$ =0,267* $p_{Б-В}$ =0,051* **$p_{А-БВ}$ =0,001***
Потребность в ВЧО ИВЛ, абс. (%)	38 (14,8%)	30 (19,7%)	8 (7,7%)	7 (9,0%)	1 (4,0%)	**$p_{А-Б}$ =0,039** $p_{А-В}$ =0,0514 $p_{Б-В}$ =0,677 **$p_{А-БВ}$ <0,001**
Потребность в ИВЛ, абс. (%)	178 (69,5%)	145 (95,4%)	33 (31,7%)	29 (38,0%)	4 (15,0%)	**$p_{А-Б}$ <0,001** **$p_{А-В}$ <0,001** **$p_{Б-В}$ =0,032** **$p_{А-БВ}$ <0,001**
Потребность в CPAP, абс. (%)	221 (86,3%)	118 (77,6%)	103 (99,0%)	76 (99,0%)	27 (100,0%)	**$p_{А-Б}$ <0,001** **$p_{А-В}$ <0,001** $p_{Б-В}$ =1,0 **$p_{А-БВ}$ <0,001**
Максимальная FiO2 в первые 72 часа жизни Me [Q1; Q3]	0,4 [0,3; 0,5]	0,4 [0,3; 0,5]	0,4 [0,3; 0,45]	0,4 [0,3; 0,45]	0,4 [0,3; 0,45]	p =0,819 $p_{А-Б}$ =0,287* $p_{А-В}$ =0,344* $p_{Б-В}$ =0,458* $p_{А-БВ}$ =0,264*
Максимальное МАР в первые 72 часа жизни, см вод.ст. Me [Q1; Q3]	9,0 [7,0; 11,0]	9,0 [8,0; 12,0]	7,1 [6,5; 9,0]	7,2 [6,3; 12,5]	7,1 [7,0; 8,0]	**p <0,001** **$p_{А-Б}$ =0,002*** **$p_{А-В}$ < 0,001*** $p_{Б-В}$ =0,404* **$p_{А-БВ}$ <0,001***

*различия между подгруппами ($p_{А-Б}$, $p_{А-В}$, $p_{Б-В}$, $p_{А-БВ}$) при попарных сравнениях методом Манна Уитни считали статистически значимыми при p≤0,013 (после пересчета на число сравнений)

**различия между подгруппами ($p_{А-Б}$, $p_{А-БВ}$) при попарных сравнениях методом Манна Уитни считали статистически значимыми при p≤0,025 (после пересчета на число сравнений)

В повторном введении бектанта нуждался каждый десятый ребенок, различий между подгруппами по данному показателю не выявлено. Медиана возраста повторного введения приходилась на 570 минуту (9,5 часов) жизни.

Общая продолжительность респираторной терапии у всех детей составила 159,5 часов (6,6 суток). При этом в подгруппе детей с ЭТТ (А) по сравнению с подгруппой МИВС и, в том числе, с подгруппой INSURE, продолжительность РТ была статистически значимо больше (196, 120 и 119 часов, соответственно; p ≤0,001).

Также установлено, что недоношенные дети, которым сурфактант вводился через ЭТТ, статистически значимо чаще нуждались в проведении ВЧО ИВЛ (19,7%) и ИВЛ (95,4%), реже – в CPAP (77,6%), в сравнении со всеми новорожденными, получившими берактант малоинвазивно (7,7%; 31,7% и 99%, соответственно; p <0,001). Среди детей, у которых использовалось МИВС, потребность в ИВЛ была выше в подгруппе INSURE (38%), чем в подгруппе LISA (15%, p=0,032).

При этом несмотря на то, что между подгруппами не было различий по максимальному показателю FiO_2, новорожденные подгруппы А нуждались в создании статистически значимо более высокого уровня MAP (9,0 см вод.ст.) при проведении респираторной терапии, по сравнению с детьми из подгрупп МИВС, Б и В (7,1; 7,2 и 7,1 см вод.ст., соответственно; p ≤0,002).

Способ введения берактанта оказывал влияние и на исходы выхаживания недоношенных детей; результаты представлены в таблице 3.6.

Дети, получившие берактант через ЭТТ (А), статистически значимо дольше нуждались в лечении в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных в сравнении с теми, кто получил сурфактант малоинвазивными методами в целом (МИВС), в том числе, при использовании INSURE (Б) и LISA (В): 10, 6, 7 и 6 дней, соответственно (p <0,001).

Заболеваемость БЛД определялась как потребность в респираторной терапии на 28 сутки жизни, в нашем исследовании достигала 26,8%, что соответствовало данным мировой литературы – 7% - 30% [220, 244, 413, 415]. При этом потребность в назначении дополнительного кислорода (FiO_2 >0,21) и/или РТ на 28 сутки жизни в группе с ЭТТ (35,8%) была статистически значимо

выше, чем в целом у детей, которые получали сурфактант малоинвазивно (13,6%), и, в частности, при помощи стратегии INSURE (11%) [p <0,001].

Таблица 3.6

Исходы выхаживания новорожденных до выписки из стационара

Параметр	**Все дети (n=256)**	**Подгруппа А ЭТТ (n = 152)**	**МИВС (n = 104)**	**Подгруппа Б INSURE (n = 77)**	**Подгруппа В LISA (n = 27)**	**P**
		А	**БВ**	**Б**	**В**	
Летальный исход всего, абс. (%)	10 (3,9%)	7 (4,6%)	3 (2,9%)	2 (3,0%)	1 (4,0%)	p=0,758 $p_{А-Б}$ =0,722 $p_{А-В}$ =1,0 $p_{Б-В}$ =1,0 $p_{А-БВ}$ =0,744
Летальный исход в возрасте 168 часов жизни, абс. (%)	5 (2,4%)	4 (3,2%)	1 (1,2%)	1 (2,0%)	-	p=0,572 $p_{А-Б}$ =0,552 $p_{А-В}$ =0,357 $p_{Б-В}$ =0,508 $p_{А-БВ}$ =0,651
Потребность в FiO_2 >0,21 и/или в РП на 28 день жизни, абс. (%)	68 (26,8%)	54 (35,8%)	14 (13,6%)	8 (11,0%)	6 (22,0%)	**p <0,001** **$p_{А-Б}$ <0,001** $p_{А-В}$ =0,171 $p_{Б-В}$ =0,128 **$p_{А-БВ}$ <0,001**
Длительность пребывания в ОРИТН, койко-день Me [Q1; Q3]	8,0 [5,0; 18,0]	10,0 [6,0; 27,3]	6,0 [5,0; 10,0]	7,0 [5,0; 10,0]	6,0 [5,0; 9,7]	**p<0,001** **$p_{А-Б}$ <0,001*** **$p_{А-В}$ =0,009*** $p_{Б-В}$ =0,438* **$p_{А-БВ}$ <0,001***
ВЖК 3 ст., абс. (%)	8 (3,1%)	6 (3,9%)	2 (1,9%)	2 (3,0%)	-	p =0,527 $p_{А-Б}$ =0,721 $p_{А-В}$ =0,593 $p_{Б-В}$ =1,0 $p_{А-БВ}$ =0,479
ПВЛ кистозная форма, абс. (%)	2 (0,8%)	2 (1,3%)	-	-	-	p=0,502 $p_{А-Б}$ =0,552 $p_{А-В}$ =1,0 $p_{Б-В}$ =1,0 $p_{А-БВ}$ =0,515
Пневмоторакс, абс. (%)	6 (2,3%)	3 (2,0%)	3 (2,9%)	3 (4,0%)	-	p=0,461 $p_{А-Б}$ =0,407 $p_{А-В}$ =1,0 $p_{Б-В}$ =0,566 $p_{А-БВ}$ =0,689

*различия между подгруппами ($p_{А-Б}$, $p_{А-В}$, $p_{Б-В}$, $p_{А-БВ}$) при попарных сравнениях методом Манна Уитни считали статистически значимыми при p≤0,013 (после пересчета на число сравнений)

Наше исследование подтвердило высокую эффективность и безопасность применения берактанта в лечении РДС у недоношенных новорожденных детей с ГВ менее 32 недель, так как при проведении обсуждаемой сурфактантной терапии выявлено небольшое количество осложнений, в первую очередь, ВЖК III ст. (3,1%) и летальных исходов (3,9%), частота которых не превышала таковые в общей популяции глубоконедоношенных новорожденных

[Статистические материалы «Основные показатели здоровья матери и ребенка», 2023]. При этом нами не выявлены статистически значимые различия между подгруппами по частоте ВЖК III ст., ПВЛ, пневмотораксу и показателю летальности (p >0,05).

Таким образом, малоинвазивный способ введения сурфактанта является эффективным и безопасным методом лечения РДС у новорожденных с ГВ менее 32 недель. В целом недоношенные дети из подгрупп МИВС позже получали 1-ю дозу сурфактанта (на 15-й минуте жизни; p=0,003), чаще нуждались в проведении CPAP (99%; p <0,001), реже в ВЧО ИВЛ (7,7%; p <0,001), ИВЛ (31,7%; p <0,001), назначении дополнительного кислорода (FiO_2 >0,21) и/или РП на 28 сутки жизни (13,6%; p <0,001), а также при проведении РП у них требовалось создание менее высокого уровня MAP (7,1 см вод.ст.; p<0,001) в сравнении с подгруппой ЭТТ (на 10-й минуте жизни; 77,6%; 19,7%; 95,4%; 35,8% и 9 см вод.ст., соответственно).

Продолжительность респираторной терапии и длительность госпитализации в ОРИТН также были больше в подгруппе ЭТТ (196 часов и 10 дней), в сравнении с теми, кто получил сурфактант малоинвазивными методами в целом (120 часов и 6 дней), в том числе, INSURE (119 часов и 7 дней) [p≤0,001].

Среди детей, у которых использовалось МИВС, новорожденные из INSURE получали беректант позже (20-я минута жизни), а потребность в ИВЛ у них была выше (38%), чем в подгруппе LISA (10-я минута [p=0,004] и 15% [p=0,032]).

Показания к проведению малоинвазивным технологиям введения сурфактантов определялись на основании оценки состояния недоношенного ребенка с РДС. Нами разработана модель прогноза малоинвазивного введения сурфактанта (ПРОГН_МИВС) в зависимости от оценки по шкале Апгар на 5-й минуте и значения pH при поступлении в ОРИТН. Если значение ПРОГН_МИВС ≥0,41, то пациент относился к группе применения малоинвазивного способа. Точность метода составила 65,7%, специфичность – 56,9%, чувствительность – 67,3%, площадь по кривой (ROC-AUC) - 72,7%.

Также нами создана модель прогноза использования LISA (ПРОГН_ LISA) в зависимости от веса ребенка при рождении. Если значение ПРОГН_ LISA ≥0,3, то пациент относится к группе применения метода LISA, при <0,3 – INSURE. Точность модели составила 70,2%, специфичность – 45,0%, чувствительность – 66,7%, площадь под кривой – 70,1%.

Метод LISA применялся при более низких показателях массы тела (1100 г) и pH (7,21), по сравнению с подгруппами INSURE (1490 г; p=0,001) и ЭТТ (7,29; p <0,001]. Стратегия INSURE, наоборот, чаще использовалась у более крупных детей с более высокой оценкой по шкале Апгар.

Высокая эффективность и безопасность применения берактанта в лечении РДС у недоношенных новорожденных детей с ГВ менее 32 недель подтверждена также небольшим количеством осложнений, в первую очередь, ВЖК III ст. (3,1%) и летальных исходов (3,9%) в нашем исследовании.

3.4. Эффективность и безопасность минимально инвазивного введения поракта альфа у детей, рожденных ранее 32 недели

Активное внедрение в нашей стране технологий, поддерживающих самостоятельное дыхание у новорожденного ребенка, способов малоинвазивного введения сурфактанта, позволило нам организовать и провести многоцентровое когортное эпидемиологическое исследование и отследить результаты выхаживания у пациентов с РДС, родившихся на сроке гестации менее 32 недель, у которых сразу же после рождения возникла потребность в заместительной терапии сурфактантом порактантом альфа. Также проведен сравнительный анализ результатов малоинвазивного введения двух сурфактантов (порактанта альфа [I группа] и берактанта [II]) в лечении тяжелого респираторного дистресс-синдрома и в профилактике неблагоприятных исходов.

В связи с поставленными целью и задачами нами обследовано **264 недоношенных ребенка**, рожденных до 32 недели, которые нуждались в проведении РТ и получили заместительную сурфактантную терапию препаратом порактант альфа (группа I) в дозе 200 мг/кг в родильном зале, а также по

показаниям - повторную дозу 100 мг/кг. В зависимости от метода введения сурфактанта дети были разделены на три подгруппы: А (200 детей) – инвазивное введение ПА (ЭТТ); Б (19 детей) - введение ПА методом INSURE; подгруппа В (45 детей) – использование стратегии LISA.

Характеристики всех пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 3.7.

Таблица 3.7

Основные клинические характеристики пациентов I группы, включенных в исследование

Параметр	**Все дети (n=264)**	**ЭТТ (n=200)**	**INSURE (n=19)**	**LISA (n=45)**	**p value A vs Б A vs В Б vs В**
Группы		**А**	**Б**	**В**	
Количество пациентов, абс. (%)	264 (100)	200 (75,8)	19 (7,2)	45 (17,0)	
Гестационный возраст, нед (Me [Q1; Q3])	28,0 [26,0; 30,0]	28,0 [26,0; 30,0]	30,0 [30,0; 31,0]	29,0 [27,0; 31,0]	**<0,001*** 0,034* 0,025*
Масса тела при рождении, г (Me [Q1; Q3])	1090,0 [830,0; 1382,5]	990,0 [800,0; 300,0]	1400,0 [1245,0; 1505,0]	1190,0 [975,0; 1430,0]	**<0,001*** **0,012*** 0,021*
Оценка по шкале Апгар на 1-й мин, баллы (Me [Q1; Q3])	5,0 [4,0; 5,0]	4,0 [4,0; 5,0]	6,0 [6,0; 6,0]	6,0 [5,0; 6,0]	**<0,001*** **<0,001*** **0,003***
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин, баллы (Me [Q1; Q3])	6,0 [5,0; 7,0]	6,0 [5,0; 6,0]	7,0 [7,0; 7,0]	7,0 [6,0; 7,0]	**<0,001*** **<0,001*** **0,014***
Ребенок из двойни, абс. (%)	53 (20,1%)	38 (19%)	3 (15,8%)	12 (26,7%)	1,00 0,305 0,521
Мальчики, абс. (%)	134 (50,8)	97 (48,5)	12 (63,0)	25 (56,0)	0,222 0,392 0,574
Полный курс стероидов, абс. (%)	164 (62,1)	120 (60,0)	13 (68,0)	31 (69,0)	0,473 0,268 0,971
Кесарево сечение, абс. (%)	185 (70,1)	143 (71,5)	15 (79,0)	27 (60,0)	0,489 0,130 0,145

*различия между подгруппами ($p_{А-Б}$, $p_{А-В}$, $p_{Б-В}$) при попарных сравнениях методом Манна Уитни считали статистически значимыми при $p \leq 0,017$ (после пересчета на число сравнений)

Каждый пятый ребенок был из двойни (20,1%). Половина пациентов имели мужской пол (50,8%). Полный курс стероидной профилактики РДС удалось провести в 62,1% наблюдений. Частота оперативного родоразрешения составила 70,1%. Статистически значимых различий между А, Б и В по перечисленным показателям не выявлено ($p>0,05$).

Также нами установлено, что в инвазивном введении сурфактанта через ЭТТ (А) чаще нуждались дети с меньшим ГВ (28 нед.) и меньшей массой тела при рождении (900 г), по сравнению с новорожденными, у которых использовался метод INSURE [Б] (30 нед. и 1400 г; p <0,001).

Медиана оценки по шкале Апгар на первой минуте у 264 недоношенных новорожденных I группы составила 5 баллов, на пятой - 6. Аналогично тенденциям, отмеченным во II группе (берактант), при использовании порактанта альфа (I группа) в подгруппе ЭТТ оценка по шкале Апгар как на 1-й, так и на 5-й минутах была ниже (4 и 6 баллов, соответственно), чем при МИВС: 6 и 7 баллов.

Всех 264 пациентов в исследовании объединяла тяжесть РДС, в результате чего возникала потребность во введении сурфактанта уже в течение первых 10–20 минут жизни (табл. 3.8). На примере недоношенных детей I группы нами предпринята попытка оценить реакцию на введение сурфактанта. Отмечено, что негативной она была, в основном, при использовании LISA (В).

Так, в подгруппе В (LISA) чаще, чем в подгруппах Б (INSURE) и А (ЭТТ), во время введения сурфактанта определялась брадикардия (20% и 5% [p=0,138]; 6% [p=0,002]) и снижалась сатурация крови кислородом [SpO_2] (71%; 16% и 51,5%, соответственно; p <0,05). В то же время частота определения минимальных показателей SpO_2 во время введения сурфактанта была выше в подгруппе INSURE (84,5%), чем в подгруппе LISA (78%; p=0,017). Минимальная ЧСС во время введения сурфактанта, составляя 90 (80,5; 95,0) ударов в минуту, статистически значимо не различалась между подгруппами (p>0,017).

Из всех недоношенных детей, у которых возникла потребность введения сурфактанта в родильном зале в течение первых 10 минут, две трети нуждались не только в интубации трахеи, но и в проведении пролонгированной ИВЛ. Четверть пациентов после введения сурфактанта остались на спонтанном дыхании с применением CPAP терапии на момент перевода из родильного зала в ОРИТН.

Таблица 3.8

Сроки введения первой-третьей доз поракта альфа и осложнения сурфактантной терапии у недоношенных новорожденных

Параметр	**Все дети (n=264)**	**ЭТТ (n=200)**	**INSURE (n=19)**	**LISA (n=45)**	**p value А vs Б А vs В Б vs В**
Группы		**А**	**Б**	**В**	
Возраст первого введения сурфактанта, мин (Me [Q1; Q3])	10,0 [10,0; 10,0]	10,0 [10,0; 10,0] (n=200)	10,0 [10,0; 10,0] (n=19)	10,0 [9,0; 10,0] (n=45)	0,098* 0,162* 0,035*
Брадикардия во время введения сурфактанта, абс. (%)	22 (8,3%)	12 (6,0%)	1 (5,0%)	9 (20,0%)	0,897 **0,002** 0,138
Минимальные показатели ЧСС во время введения сурфактанта, ударов в мин (Me [Q1; Q3]), (n)	90,0 [80,5; 95,0]	86,5 [79,5; 5,75] (n=12)	78,0 [78,0; 78,0] (n=1)	94,0 [90,0; 95,0] (n=9)	0,251* 0,159* 0,147*
Падение сатурации крови кислородом во время введения сурфактанта, абс. (%)	138 (52,3%)	103 (51,5%)	3 (16,0%)	32 (71,0%)	**0,003 0,017 <0,001**
Минимальные показатели сатурации крови кислородом во время введения сурфактанта, % (Me [Q1; Q3]), (n)	78,0 [71,0; 82,0] (n=131)	78,0 [72,0; 82,0] (n=96)	84,5 [81,75; 6,25], (n=4)	78,0 [70,0; 82,5] (n=31)	0,021* 0,367* **0,017***
Число детей, которым потребовалась 2-я доза сурфактанта, абс. (%)	53 (20,1%)	47 (17,8%)	-	6 (2,3%)	0,099 0,856 0,100
Возраст повторного введения сурфактанта, часы (Me [Q1; Q3])	6,0 [4,0; 8,0] (n=53)	6,0 [4,0;8,0] (n=42)	2,5 [2,5; 2,5] (n=1)	6,0 [4,25;6,75] (n=10)	0,073* 0,381* 0,132*
Число детей, которым потребовалась 3-я доза сурфактанта, абс. (%)	2 (0,8%)	2 (1%)	-	-	

*различия между подгруппами ($p_{А-Б}$, $p_{А-В}$, $p_{Б-В}$) при попарных сравнениях методом Манна Уитни считали статистически значимыми при $p \leq 0{,}017$ (после пересчета на число сравнений)

Повторная доза потребовалась каждому пятому ребенку (53 из 264 / 20,1%), большинство из которых находились на инвазивной ИВЛ (47 из 200 / 17,8%). Лишь шесть детей (2,3%) в подгруппе LISA нуждались в повторной дозе сурфактанта. Введение второй дозы произошло в возрасте от 4–8 часов жизни (6; 4; 8), различий в этом показателе между подгруппами нет ($p > 0{,}017$).

Третье введение не потребовалось ни одному ребенку в группах малоинвазивного введения сурфактанта (INSURE и LISA), и лишь два (1%) пациента в подгруппе ЭТТ получили дополнительно 100 мг/кг поракта альфа.

При оценке результатов последующей респираторной терапии нами учитывались такие показатели, как максимальное значение фракции вдыхаемого кислорода (FiO_2), максимальный уровень среднего давления в дыхательных путях (MAP) в первые 72 часа жизни ребенка. Подробно показатели для каждой подгруппы представлены в таблице 3.9.

Таблица 3.9

Основные респираторные показатели в группах введения ПА в возрасте 72 часов

Параметр	**Все дети (n=264)**	**ЭТТ (n=200)**	**INSURE (n=19)**	**LISA (n=45)**	**p value А vs Б А vs В Б vs В**
Группы		**А**	**Б**	**В**	
Максимальная FiO_2 (Me [Q1; Q3])	0,3 [0,3; 0,45]	0,35 [0,3; 0,5]	0,3 [0,29; 0,3]	0,3 [0,3; 0,4]	**0,015*** 0,117* 0,037*
Максимальное МАР, см вод.ст. (Me [Q1; Q3])	9,0 [8,0; 10,0]	9,35 [8,3; 11,0]	6,5 [6,3; 6,95]	8,8 [7,0; 10,0]	**<0,001*** **<0,001*** **<0,001***
Потребность в ИВЛ в течение 72 часов, абс. (%)	218 (82,6)	197 (98,5)	4 (21,0)	17 (38,0)	**<0,001** **<0,001** 0,193
Потребность в ВЧО ИВЛ, абс. (%)	59 (24,0)	57 (31,0)	1 (6,0)	1 (2,0)	**0,023** **<0,001** 0,507
Общая продолжительность РТ, часы (Me [Q1; Q3])	435,0 [168,0; 1058,5]	642,5 [212,5; 203,0]	113,0 [52,5; 188,0]	241,0 [144,0; 672,0]	**<0,001*** **<0,001*** **0,001***

*различия между подгруппами ($p_{А-Б}$, $p_{А-В}$, $p_{Б-В}$) при попарных сравнениях методом Манна Уитни считали статистически значимыми при $p \leq 0,017$ (после пересчета на число сравнений)

Из таблицы 3.9. следует, что максимальный FiO_2 требовался детям в подгруппе ЭТТ (0,35), по сравнению с новорожденными из подгрупп INSURE (0,3; p=0,015). Как и у пациентов, получавших бератант (II группа), при использовании ПА (I группа) максимальный уровень МАР был в подгруппе ЭТТ, по сравнению с подгруппами INSURE и LISA (9,35; 6,5 и 8,8 см вод.ст., соответственно; $p < 0,001$).

Не все дети из подгруппы А (инвазивная ИВЛ) дожили до 72 часов, результаты оценены у 98,5%, из которых треть были переведены на высокочастотную осцилляторную ИВЛ (ВЧО ИВЛ). И аналогично данным II группы, у недоношенных детей, которым вводился ПА (I группа), потребность в ИВЛ и ВЧО ИВЛ к концу периода наблюдения (72 часа) была статистически значимо выше ($p < 0,05$) в подгруппе ЭТТ (98,5% и 31%, соответственно), чем в подгруппах INSURE (21% и 6%) и LISA (38% и 2%).

Медиана общей продолжительности респираторной терапии в когорте пациентов, нуждающихся в лечении поректантом альфа в родильном зале, составила 435 [168; 1058,5] часов, или 18,1 [7; 44] дней. Как и при введении бератанта, при использовании ПА продолжительность общей респираторной

терапии была больше в подгруппе ЭТТ, чем в подгруппах INSURE и LISA (642,5; 113; 241 час; p ≤0,001). Минимальная длительность респираторной терапии отмечена у пациентов в подгруппе INSURE (113 часов), что может быть обусловлено относительно большим гестационным возрастом и массой тела детей подгруппы Б.

В таблице 3.10 представлены респираторные и другие соматические исходы у недоношенных детей различных подгрупп. Наиболее значимым показателем респираторной заболеваемости явилась бронхолегочная дисплазия, определяемая нами как потребность ребенка в дополнительном кислороде и/или респираторной поддержке при 36 неделях постконцептуального возраста. Как в I, так и во II группах максимальная заболеваемость БЛД ожидаемо отмечена в подгруппе ЭТТ (43% и 35,8%, соответственно; p >0,05). Реже БЛД диагностировалась в подгруппе LISA (27% и 22%; p >0,05), минимальная частота отмечена в подгруппе INSURE (5% и 11%; p >0,05).

Пневмоторакс развивался одинаково часто как в I (ПА), так и во II (берактант) группах – по 2,3%; при этом в обеих группах не отмечено статистически значимых различий в зависимости от метода введения сурфактанта (p >0,05).

Кистозная форма перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ) статистически значимо чаще встречались в I группе (ПА), чем во II (берактант) – 6,9% (18 из 256) и 0,8% (2 из 256) [p <0,001]; в основном, в подгруппе ЭТТ – 8,6% (17 из 200) и 1,3% (2 из 152) [p=0,033]. Если во II группе (берактант) статистически значимых различий по частоте ВЖК 3 ст. между подгруппами не было, то в I группе (ПА) этот показатель был выше в подгруппе ЭТТ (16,5% против 4% - в подгруппе LISA; p=0,037).

В I группе пациентов (ПА) не обнаружили статистически значимой разницы между подгруппами по частоте развития НЭК, гемодинамически значимого артериального протока, легочных кровотечений, хирургической стадии ретинопатии недоношенных (p <0,05).

Таблица 3.10

Респираторные и другие соматические исходы у недоношенных детей в зависимости от метода введения порактанта альфа

Параметр	**Все дети (n=264)**	**ЭТТ (n=200)**	**INSURE (n=19)**	**LISA (n=45)**	**p value A vs Б A vs В Б vs В**
Группы		**А**	**Б**	**В**	
Хирургическая стадия НЭК, абс. (%)	8 (3,0)	4 (2,0)	1 (5,0)	3 (7,0)	0,363 0,090 0,832
БЛД, абс. (%)	99 (37,5)	86 (43,0)	1 (5,0)	12 (27,0)	**0,001** **0,043** 0,059
ВЖК III ст., абс. (%)	36 (13,6)	33 (16,5)	1 (5,0)	2 (4,0)	0,196 **0,037** 0,887
Пневмоторакс, абс. (%)	6 (2,3)	6 (3,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,443 0,238 1,000
Хирургическая стадия РН, абс. (%)	19 (7,3)	18 (9,1)	0 (0,0)	1 (2,0)	0,169 0,120 0,513
ГЗОАП, абс. (%)	44 (16,7)	38 (19,0)	1 (5,0)	5 (11,0)	0,135 0,209 0,463
Легочное кровотечение, абс. (%)	24 (9,1)	21 (10,5)	1 (5,0)	2 (4,0)	0,468 0,208 0,887
ПВЛ кистозная форма, абс. (%)	18 (6,9)	17 (8,6)	1 (5,0)	0 (0,0)	0,616 **0,042** 0,121
Койко-дни в ОРИТН, дни (Me [Q1; Q3])	20,0 [10,0; 43,2]	25,0 [11,0;50,25] (n=200)	8,0 [7,0; 12,0] (n=19)	15,0 [8,0; 34,0] (n=45)	**<0,001*** **0,004*** **0,007***
Продолжительность общей госпитализации, дни (Me [Q1; Q3])	56,0 [37,0; 81,0]	62,0 [39,5; 88,25], (n=200)	35,0 [28,5; 44,5] (n=19)	51,0 [37,0; 61,0] (n=45)	**<0,001*** **0,007*** 0,022*
Количество умерших детей, абс. (%)	20 (7,6)	17 (8,5)	0 (0,0)	3 (7,0)	0,186 0,685 0,249

*различия между подгруппами ($p_{А-Б}$, $p_{А-В}$, $p_{Б-В}$) при попарных сравнениях методом Манна Уитни считали статистически значимыми при $p \leq 0,017$ (после пересчета на число сравнений)

Длительность пребывания в ОРИТН в I группе (ПА) была выше среди пациентов подгруппы ЭТТ, чем у новорожденных подгрупп INSURE и LISA: 25, 8 и 15 дней, соответственно ($p < 0,017$), аналогично показателям у пациентов II группы (берактант): 10, 7 и 6 дней, соответственно ($p < 0,013$).

Продолжительность общей госпитализации у пациентов, которым вводился ПА, составила 56 (37; 81) дней и была максимальной в подгруппе ЭТТ (62 дня), по сравнению подгруппам INSURE (35 дней; $p < 0,001$) и LISA (51 день; $p=0,007$).

В обеих группах статистически значимой разницы по показателю летальности в зависимости от выбранной тактики введения сурфактанта не обнаружено (p >0,05).

Таким образом, в ходе проведенного исследования обосновано использование ЭТТ при введении сурфактанта у недоношенных детей с РДС. Инвазивному введению препарата предпочтение отдавали у детей с более низкой оценкой по шкале Апгар как на 1-й, так и на 5-й минутах же (4 и 6 баллов, соответственно). Большинству детей, находящихся на инвазивной ИВЛ (47 из 200 / 17,8%), потребовалась повторная доза препарата, 1% - третье введение. При введении ПА через ЭТТ детям был необходим максимальный MAP (9,35 см вод. ст.; p <0,001), к концу периода наблюдения (72 часа) оказалась выше потребность в ИВЛ (98,5%; p <0,001) и ВЧО ИВЛ (31%; p <0,05), была больше продолжительность общей респираторной терапии (642,5 часа; p ≤0,001), длительность пребывания в ОРИТН (25 дней; p <0,017) и общей госпитализации (62 дня; p <0,017), по сравнению с новорожденными из подгрупп INSURE и LISA (6,5 и 8,8 см вод. ст.; 21% и 38%; 6% и 2%; 113 и 241 час; 8 и 15 дней; 35 и 51 дней, соответственно).

Стратегия INSURE использовалась у детей с большими ГВ (30 нед.) и МТ (1400 г) при рождении, чем у детей их подгруппы ЭТТ (28 нед. и 990 г; p <0,001). В связи с чем данный метод характеризовался минимальной длительностью РТ (113 часов; p ≤0,001). В подгруппе INSURE отмечена минимальная частота БЛД (5%). В то же время, во время введения сурфактанта методом INSURE определялись меньшие показатели SpO_2 (84,5%), чем в подгруппе LISA (78%).

Лишь шесть детей (2,3%) в подгруппе LISA нуждались в повторной дозе сурфактанта. Наше исследование подтвердило высокую эффективность и безопасность малоинвазивного введения ПА методом LISA в лечении РДС у недоношенных новорожденных, так как нами выявлена более низкая (p <0,05) частота заболеваемости в подгруппе LISA, в первую очередь, БЛД (27%), ПВЛ (0%) и ВЖК 3 ст. (4%), чем в подгруппе ЭТТ (43%; 8,6%; 16,5%, соответственно). Но при этом во время введения сурфактанта методом LISA чаще, чем в других

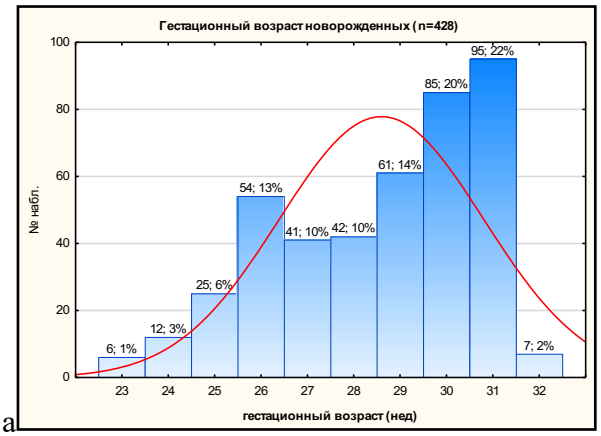
подгруппах, определялась брадикардия (20%) и снижение сатурации [SpO_2] (71%).

3.5. Сравнительный ретроспективный анализ клинической эффективности двух сурфактантов (берактант и поractант альфа) у недоношенных новорожденных с тяжелой дыхательной недостаточностью

Нами проведен сравнительный анализ результатов применения двух препаратов натурального сурфактанта (поractанта альфа и берактанта) у недоношенных новорожденных детей с тяжелой дыхательной недостаточностью, манифестировавшей с первых минут жизни, в лечении тяжелого респираторного дистресс-синдрома и в профилактике неблагоприятных исходов.

Для решения поставленных цели и задач нами обследовано 428 недоношенных детей: 224 (52,3%) – из I группы (поractант альфа, Куросурф®), 204 (47,7%) новорожденных – из II (берактант, Сурванта®). Препарат Сурванта® первый раз и повторно вводился в дозе 100 мг/кг; Куросурф® - 200 и 100 мг/кг, соответственно.

Полный курс пренатальных стероидов получали одинаковое число новорожденных I и II групп (62,5% и 55,4%, соответственно; p=0,141). Кесарево сечение произведено у большинства матерей недоношенных детей (73,8%); статистически значимых различий между группами пациентов по указанным характеристикам не было (71,4% и 76,5%, соответственно; p=0,271). Гендерные различия между новорожденными двух групп также не выявлены (p=0,923). Гестационный возраст 428 новорожденных обеих групп варьировал от 23 до 32 нед. гестации, масса тела – в интервале от 470 до 2380 кг (рис. 3.5.).

а 

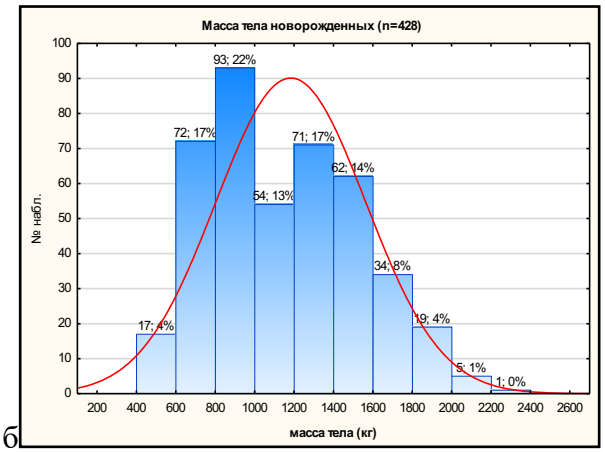
б 

Рис. 3.5. Гестационный возраст (а) и масса тела (б) недоношенных новорожденных (n=428)

Статистически значимых различий между группами в массе тела, ГВ, оценке по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах не отмечено. Обе группы пациентов были сопоставимы по клиническим характеристикам (табл. 3.11).

Таблица 3.11

Основные клинические характеристики, доза сурфактанта, кратность и длительность респираторной терапии пациентов двух групп с различным гестационным возрастом (n=428)

Показатели	**Все дети (n=428)**	**I группа ПА (n=224)**	**II группа беракtант (n=204)**	**p**
ГВ, нед. (Me [Q1; Q3])	29 [27; 30]	29 [27; 30]	29 [27; 30]	0,622
Масса тела, г (Me [Q1; Q3])	1150 [889; 1450]	1150 [900; 1425]	1135 [865; 1480]	0,998
Оценка по шкале Апгар на 1-й мин, баллы, (Me [Q1; Q3])	5 [4; 6]	5 [4; 5]	5 [4; 6]	0,620
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин, баллы, (Me [Q1; Q3])	6 [5; 7]	6 [5; 7]	6 [5; 7]	0,061
Мальчики, абс. (%)	211 (49,3%)	111 (49,6%)	100 (49%)	0,923
Полный курс стероидов, абс. (%)	253 (59,1%)	140 (62,5%)	113 (55,4%)	0,141
Кесарево сечение, абс. (%)	316 (73,8%)	160 (71,4%)	156 (76,5%)	0,271
Макс. FiO_2 в родильном зале (Me [Q1; Q3])	0,35 [0,3; 0,5]	0,3 [0,3; 0,4]	0,4 [0,3; 0,5]	**<0,001**
Макс. MAP в родильном зале, см вод.ст. (Me [Q1; Q3])	9 [8; 10]	9 [8; 10]	9 [7; 12]	0,651
Возраст 1-го введения сурфактанта, мин. (Me [Q1; Q3])	10 [10; 13]	10 [10; 10]	10 [10; 20]	**<0,001**
Число детей, которым введена 2-я доза сурфактанта, абс. (%)	61 (14,3%)	39 (17,4%)	22 (10,8%)	0,053
Возраст 2-го введения сурфактанта, часы (Me [Q1; Q3])	7 [4; 10]	6 [3; 8]	10,8 [5; 20]	**0,006**

Изучая основные параметры респираторной терапии, мы установили, что максимальная фракция ингаляционного кислорода [FiO_2] исходно в родильном зале была выше (p <0,001) у детей, получавших беракtант, то есть течение РДС

у детей II группы было более тяжелым. В то же время, по показателю МАР обе группы не различались (p=0,651). Возраст 1-го введения препарата был статистически значимо больше в группе берактанта, чем в группе ПА: 10 [10; 20] и 10 [10; 10] (p <0,001).

Методом Спирмена обнаружена слабая статистически значимая (p <0,05) прямая корреляция между сроком 1-го введения препарата, МТ ребенка (r_s=0,259) и оценкой по шкале Апгар на 5-й минуте (r_s=0,208).

Повторное введение сурфактанта потребовалось 61 (14,3%) ребенку I и II групп; различия между группами не выявлены (p=0,053). На момент 2-го введения препарата возраст детей из I группы (6 [3; 8]) был меньше (p=0,006), чем новорожденных из II группы (10,8 [5; 20]). Методом Спирмена обнаружена слабая статистически значимая (p <0,05) прямая корреляция между сроком 2-го введения препарата, МТ ребенка (r_s=0,289) и ГВ (r_s=0,258).

Наиболее значимым показателем респираторной заболеваемости считается бронхолегочная дисплазия. В нашем исследовании, как и в ряде других (Kadıoğlu Şimşek G. et al., 2020; Sánchez Luna M. et al., 2020; Sekar K. et al., 2019), не было статистически значимых различий в частоте БЛД между группами (p=0,612), что подтверждало отсутствие влияния выбора сурфактанта на данный исход у недоношенных новорожденных (табл. 3.12).

Важно отметить, что частота выявления маркеров воспаления (СРБ >5 мг/л, тромбоцитопения) статистически значимо не различалась между группами пациентов (p >0,05).

Сравнение комбинированного показателя «БЛД + летальный исход» при использовании поракта альфа и берактанта не выявило статистически значимых различий (p=0,621), что лишний раз подтверждает отсутствие влияния выбора сурфактанта как на БЛД, так и на летальный исход у недоношенных новорожденных (табл. 3.12). Риск летального исхода в нашем исследовании существенно увеличивался, если ребенок нуждался в высоком МАР (r_s=0,345, p=0,001) и повторном введении сурфактанта (r_s=0,252, p=0,012).

Таблица 3.12

Заболеваемость недоношенных новорожденных детей и исходы в обеих группах недоношенных детей (n=428)

Показатели	**Все дети (n=428)**	**I группа ПА (n=224)**	**II группа берактант (n=204)**	**Все дети (n=428)**
БЛД [n / %]	149 / 34,8%	75 / 33,5%	74 / 36,3%	0,612
Тромбоциты менее 100 тыс. в первые 72 часа [n / %]	41 / 9,6%	24 / 10,7%	17 / 8,3%	0,417
СРБ>5 мг/л [n / %]	96 / 22,4%	57 / 25,4%	39 / 19,1%	0,132
Максимальный уровень СРБ в первые 72 часа, мг/л (Me [Q1; Q3])	10 [7,3; 16]	9,1 [7,2; 13,4]	10,3 [7,6; 21,1]	0,164
Летальный исход [n / %]	21 / 4,9%	11 / 4,9%	10 / 4,9%	1,00
Комбинированный исход (БЛД + летальный исход), [n / %]	170 / 39,7%	86 / 38,4%	84 / 41,2%	0,621

Таким образом, анализ результатов применения двух натуральных сурфактантов показал, что у детей из I группы (ПА), по сравнению с новорожденными из II группы (берактант), были меньше сроки как 1-го (10 [10; 10] и 10 [10; 20] мин.), так и 2-го введений сурфактанта (6 [3; 8] и 10,8 [5; 20] часа) и максимальная FiO_2 в родильном зале (0,3 [0,3; 0,4] и 0,4 [0,3; 0,5]).

Не выявлено статистически значимых различий между I и II группами пациентов по частоте БЛД (33,5% и 36,3%, соответственно; p=0,612), летальности (4,9% и 4,9%; p=1,00) и комбинированному показателю «БЛД + летальный исход» (38,4% и 41,2%; p=0,621), что подтвердило отсутствие влияния выбора сурфактанта на исходы у недоношенных новорожденных.

3.6. Предикторы летального исхода у младенцев с гестационным возрастом менее 32 недель

Одной из задач данного обсервационного когортного проспективного исследования была оценка заболеваемости, а также поиск предикторов летального исхода у недоношенных новорожденных, получавших терапию препаратом поractант альфа (I группа).

С этой целью 264 недоношенных детей I группы, которым был введен ПА, мы дополнительно разделили на две подгруппы: выжившие (n=244) и погибшие (n=20) дети. Выявленные статистически значимые различия представлены в таблице 3.13.

Таблица 3.13

Наиболее значимые индикаторы, приведшие к летальному исходу недоношенных новорожденных

Параметр	Подгруппа «жив» (n = 244)	Подгруппа «умер» (n = 20)	p
	1	2	3
Гестационный возраст, недель (Me [Q1; Q3])	29,0 [27,0; 30,0]	25,0 [24,0; 26,0]	<0,001
Масса тела при рождении, г (Me [Q1; Q3])	1130,0 [907,5; 1400,0]	785,0 [590,0; 822,5]	<0,001
Оценка по шкале Апгар на 1-й мин, баллы, (Me [Q1; Q3])	5,0 [4,0; 5,0]	4,0 [2,75; 4,0]	0,002
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин, баллы, (Me [Q1; Q3])	6,0 [5,0; 7,0]	5,0 [5,0; 6,0]	0,003
Потребность в ВЧО ИВЛ, абс. (%)	49 (21,6%)	10 (53,0%)	0,002
Максимальная FiO_2 (Me [Q1; Q3])	0,3 [0,3; 0,4]	0,5 [0,35; 1,0]	<0,001
Максимальное МАР, см вод.ст. (Me [Q1; Q3])	9,0 [8,0; 10,0]	11,5 [9,0; 14,5]	0,002
Количество детей, у которых развился ГЗОАП, абс. (%)	37 (15,2%)	7 (35,0%)	0,022
Количество детей, у которых развилось легочное кровотечение, абс. (%)	12 (4,9%)	12 (60,0%)	<0,001
Количество детей, у которых развилась хирургическая стадия НЭК, абс. (%)	3 (1,2%)	5 (25,0%)	<0,001
Количество детей, у которых развилось ВЖК III ст., абс. (%)	28 (11,5%)	11 (55,0%)	<0,001

Установлено, что у погибших детей были статистически значимо ниже ($p<0,05$), чем у выживших, ГВ (25 и 29 недель, соответственно), масса тела при рождении (785 и 1130 г), оценка по шкале Апгар на 1-й (4 и 5 баллов) и 5-й (5 и 6 баллов) минутах; в то же время, оказались выше потребность в ВЧО ИВЛ (53% и 21,6%), максимальные FiO_2 (0,5 и 0,3) и МАР (11,5 и 9 см вод.ст.), частота ГЗОАП (35% и 15,2%), легочного кровотечения (60% и 4,9%), НЭК (25% и 1,2%) и ВЖК 3 ст. (55% и 11,5%).

Однодневная выживаемость недоношенных детей с ГВ менее 32 недель составила 0,94 [0,9; 0,96], двухдневная – 0,92 [0,88; 0,95], трехдневная – 0,92 [0,88; 0,95], четырехдневная – 0,92 [0,88; 0,95], пятидневная – 0,92 [0,88; 0,95]. Из данных рис. 3.6. видно, что, если ребенок выжил в первые 48 часов, то в дальнейшем риск летального исхода становился существенно ниже.

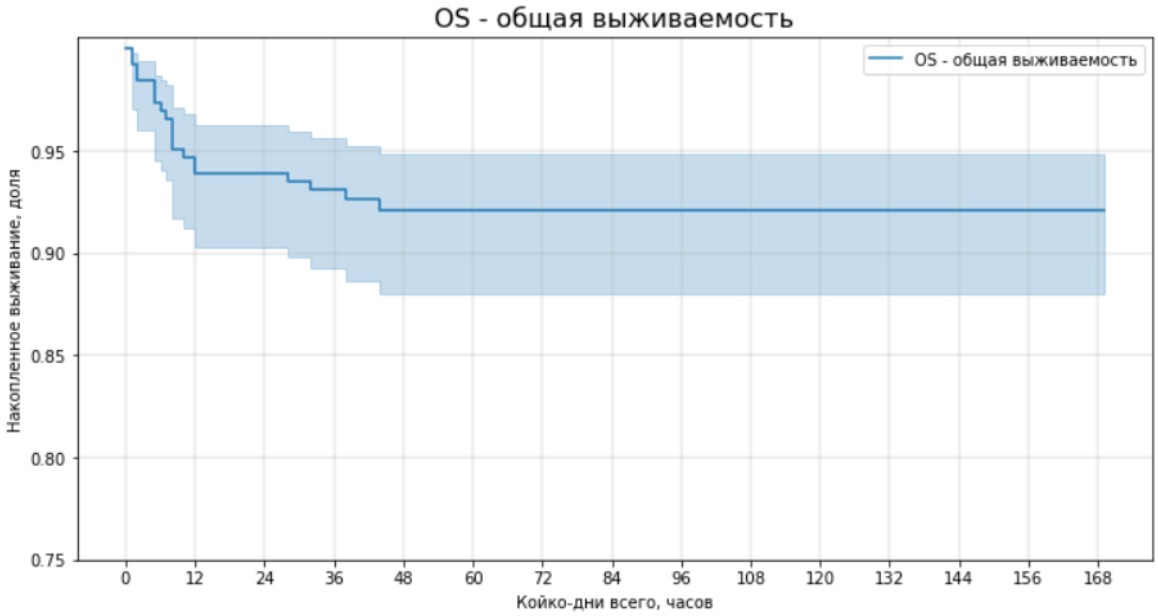


Рис. 3.6. График кумулятивной выживаемости прогноза смертельного исхода в течение периода наблюдения (Кривая Каплана-Меера)

Однофакторный анализ показал, что значение Exp(B) [спрогнозированное изменение риска при изменении значения независимой переменной на единицу] для переменной «pulm hemorrhage = 1» составило 19,744 [95% ДИ: 8,050; 48,426; p <0,001]. Следовательно, у пациентов с легочным кровотечением риск летального исхода был в 19,7 раза выше, чем у детей без кровотечения (рис. 3.7).

Рис. 3.7. График кумулятивной выживаемости пациентов с легочным кровотечением и без такового (Кривая Каплана-Меера)

Также в 13,3 раза увеличивало риск смерти наличие у ребенка хирургической стадии НЭК (рис. 3.8). Exp(B) для переменной «NEC surg = 1» было равно 13,246 [95% ДИ: 4,781; 36,698; p <0,001].

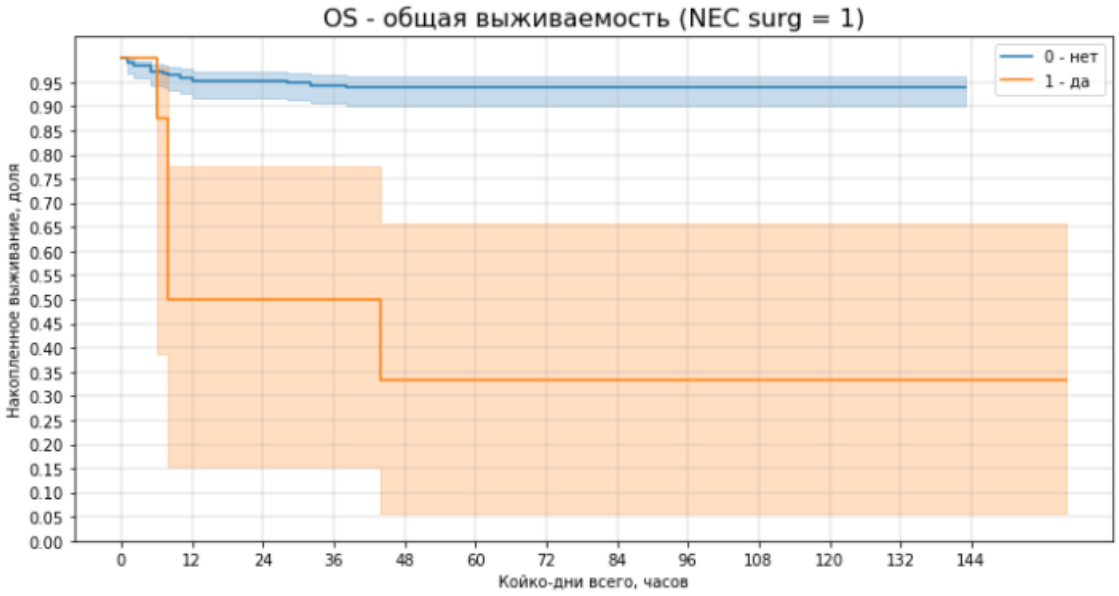


Рис. 3.8. График кумулятивной выживаемости пациентов с НЭК и без такового (Кривая Каплана-Меера)

Нами отмечено повышение вероятности летального исхода в 6,9 раза у недоношенных детей с ВЖК 3 степени, по сравнению с новорожденными без ВЖК (рис. 3.9). Exp(B) для переменной «IVH_3 = 1» составило 6,939 [95% ДИ: 2,832; 16,999; p <0,001].

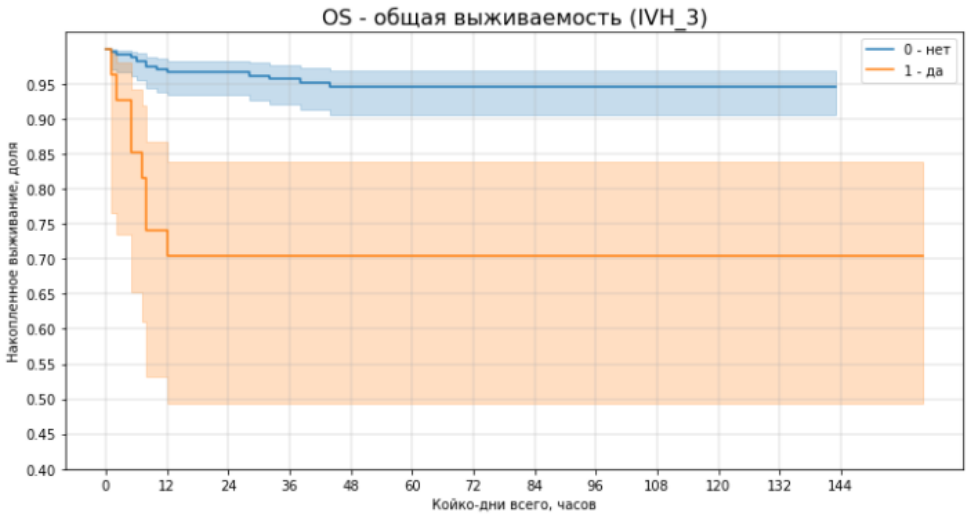


Рис. 3.9. График кумулятивной выживаемости пациентов с ВЖК III степени и без таковых (Кривая Каплана-Меера)

Также на выживаемость влиял гестационный возраст. При этом выживаемость была выше у детей с ГВ 29–33 недели [Exp (B) = 0,470; 95% ДИ: 0,355; 0,621; p <0,001]. В ходе математического анализа для переменной «гестационный возраст» было выведено, что риск смерти снижался на 53% с каждым месяцем увеличения гестационного возраста. Риск смерти у пациентов, гестационный возраст которых увеличивался на 3 месяца, снижался на 90% (рис. 3.10).

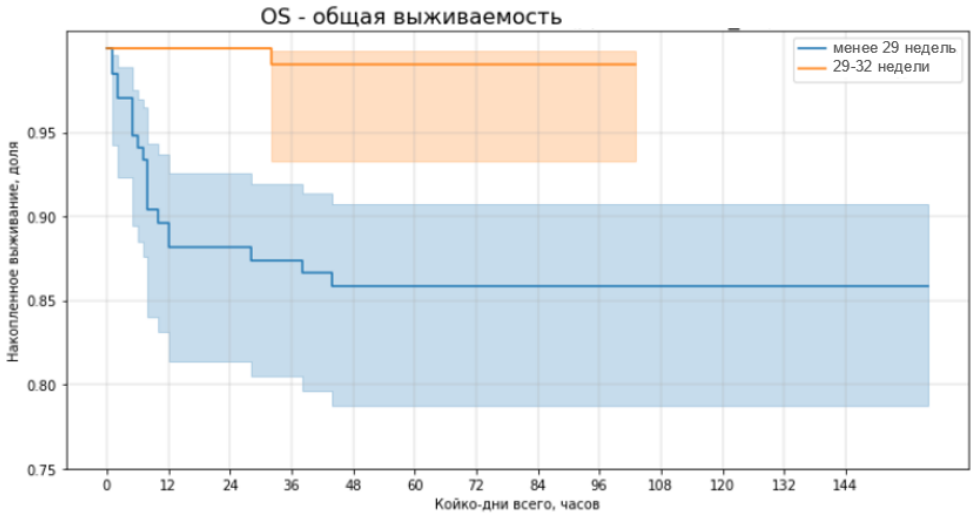


Рис. 3.10. График кумулятивной выживаемости пациентов с ГВ менее 29 недели и детей с ГВ 29–32 недели (Кривая Каплана-Меера)

Выживаемость недоношенных зависела от МТ при рождении и была меньше у детей с МТ менее 1000 г [Exp (B)=0,994; 95% ДИ: 0,992; 0,997; p <0,001].

Основными предикторами смерти у недоношенных младенцев, с ГВ менее 32 недель, нуждающихся в лечении сурфактантом в родильном зале, являются (p <0,001): низкий вес при рождении [Exp (B)=0,994; 95% ДИ: 0,992; 0,997], гестационный возраст [Exp(B)=0,470; 95% ДИ: 0,355; 0,621], наличие легочного кровотечения [Exp(B)=19,744; 95% ДИ: 8,050; 48,426], развитие хирургической стадии НЭК [Exp(B)=13,246; 95% ДИ: 4,781; 36,698] и ВЖК [Exp(B)=6,939; 95% ДИ: 2,832; 16,999].

Таким образом, помимо подтверждения общеизвестных факторов риска (недоношенность, низкая масса тела при рождении, тяжесть респираторных и инфекционных осложнений), в ходе проведённого исследования нам удалось

выделить ряд ранее не фиксировавшихся как ключевые предикторов летального исхода у новорождённых с гестационным возрастом менее 32 недель, получавших сурфактант в родильном зале.

Выявлено, что критически важным для прогноза выживаемости является преодоление первых 48 часов жизни: риск летального исхода существенно снижается у детей, переживших данный период. Кроме того, установлено, что наличие лёгочного кровотечения увеличивает риск смерти в 19,7 раза, хирургической стадии НЭК — в 13,3 раза, а ВЖК III степени — в 6,9 раза. Выраженное снижение риска смерти (на 53% за каждый дополнительный месяц гестации) при увеличении гестационного возраста, а также зависимость от массы тела при рождении, позволяют рассматривать эти параметры как клинически значимые критерии выживаемости и учитывать их при стратификации риска и планировании интенсивной терапии в первые сутки жизни.

3.7. Разработка принципов эффективного и безопасного малоинвазивного введения сурфактанта на основании оценки анатомических параметров трахеи у пациентов с массой тела при рождении менее 1000 граммов

В ходе литературного анализа не было выявлено исследований, посвящённых анатомическим особенностям трахеи у плодов и новорождённых с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ). В связи с этим было инициировано собственное проспективное исследование. Целью работы стало определение безопасной глубины введения тонкого катетера и обоснование его оптимального диаметра для проведения малоинвазивного введения сурфактанта у недоношенных новорождённых с РДС и обосновать выбор метода введения лекарственного средства недоношенным пациентам с РДС на основе гестационной возрастной характеристики анатомических параметров трахеи.

Определение анатомических параметров длины трахеи проводилось при аутопсийных исследованиях плодов и новорожденных детей I–III групп с массой тела при рождении менее 1000 граммов, возрастом на момент летального исхода

не более 168 часов от момента рождения без анатомических пороков развития дыхательной системы (n=26).

В качестве тонкого катетера использовали неонатальные желудочные зонды (ЖЗ) различного диаметра. Неонатальные желудочные зонды имеют на дистальном конце два отверстия, расположенные на различном расстоянии от слепо запаянного края. На рис. 3.11 представлены применяемые для МИВС в неонатальной практике желудочные зонды под №№ 1, 2, 3 диаметром 4,0 Fr (под №4 и №5 – 5,0 Fr различных производителей, зарегистрированных в РФ). Центр дальнего от конца отверстия варьирует от 14 до 18 мм.

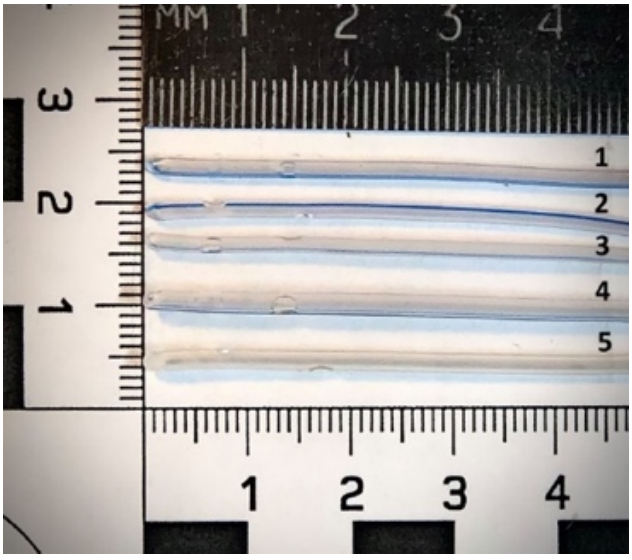


Рис. 3.11. Дистальный конец неонатальных одноразовых желудочных зондов с измерением расстояния от конца зонда до максимально удаленного от него отверстия

От высоты расположения наиболее отдаленного от дистального конца ЖЗ отверстия во многом зависит успех МИВС. Чем дальше от края расположено данное отверстие (на 1,5 см и более), тем более высока вероятность выброса (регургитации) сурфактанта из трахеи при проведении МИВС при помощи ЖЗ, особенно если нет четкого понимания допустимой и безопасной глубины введения катетера в трахею (рис. 3.12).

На снимке А (рис. 3.12) видно расположение верхнего отверстия желудочного зонда (обведены кружками) над голосовыми связками (указаны желтой вертикальной линией) при погружении зонда в трахею менее, чем на 20 мм (отмечено черной меткой на зонде). На фото В (рис. 3.12) глубокое расположение желудочного зонда с вероятностью введения сурфактанта в одно

легкое, а также максимальная обструкция просвета трахеи для самостоятельного спонтанного дыхания. На изображении С (рис. 3.12) желудочный зонд визуально погружен в трахею на 20 мм ниже голосовых связок, при этом оба отверстия располагаются в просвете трахеи ниже голосовой щели для наиболее безопасного введения сурфактанта у ребенка на спонтанном дыхании, что считаем оптимальным.

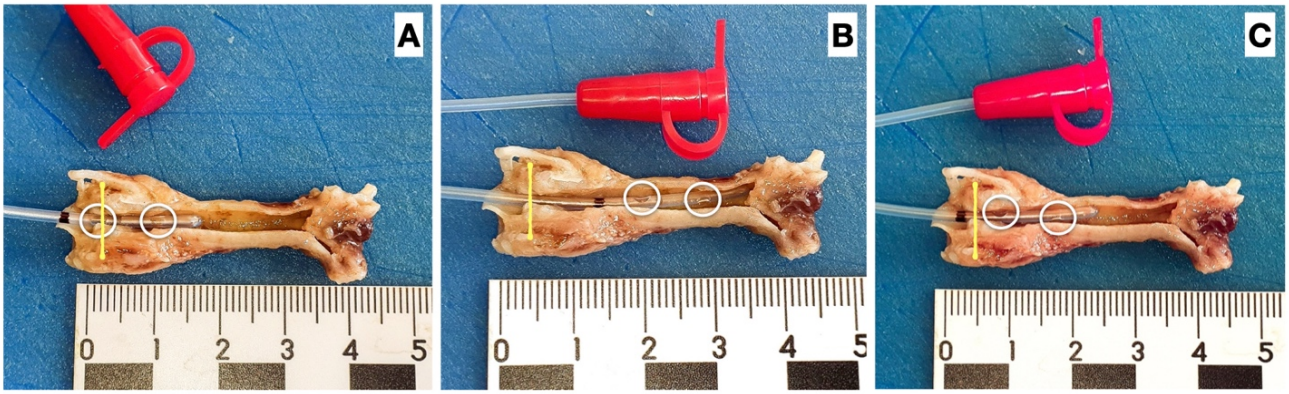


Рис. 3.12. Моделирование расположения желудочного зонда для введения сурфактанта малоинвазивным методом в трахее новорожденного ребенка с ЭНМТ (940 граммов, 27 недель гестации, 160 часов жизни): А - погружение зонда в трахею менее чем на 20 мм; В - глубокое расположение желудочного зонда с вероятностью введения сурфактанта в одно легкое; С - желудочный зонд погружен в трахею на 20 мм

Основные оцениваемые антропометрические данные при рождении включенных в исследование плодов и недоношенных новорожденных детей представлены в таблице 3.14.

Таблица 3.14

Основные антропометрические данные плодов и новорожденных с ЭНМТ при рождении (n=26)

Показатели	Среднее, M (SD)	Медиана, Me	Min	Max
Гестационный возраст, нед.	25,1	25,0	21,0	33,0
Масса тела, г*	684,6 (160,8)	675,0	340,0	990,0
Длина тела, см	30,9	30,5	22,0	35,0
Окружность головы, см	22, 7	22,0	16,0	35,0
Окружность груди, см*	19,1 (2,8)	19,0	14,0	25,0

Анатомические параметры трахеи у плодов и недоношенных новорожденных детей с массой тела при рождении менее 1000 граммов в первые 168 часов жизни и их процентильное распределение представлены в табл. 3.15. У плодов и новорожденных детей с ЭНМТ в первые 168 часов жизни длина трахеи от голосовых связок до бифуркации, в среднем, составила 34,3 (5,3) мм.

Следует отметить, что расстояние от голосовой щели до бифуркации (длина трахеи) у самого маловесного включенного в исследование новорожденного ребенка (масса тела при рождении 340 г) ровнялось 30 мм. Диаметр трахеи под связками в средней части и на уровне бифуркации был практически одинаковым с некоторым незначительным уменьшением в центре, составляя 3,5 мм, что считаемым необходимым учитывать при выборе диаметра тонкого катетера для проведения процедуры МИВС.

Таблица 3.15

Анатомические параметры трахеи у недоношенных новорожденных детей с ЭНМТ в первые 168 часов жизни и их процентильное распределение

Показатели	Среднее M (SD)	Медиана Me	Min	Max	Процентили						
					5	10	25	50	75	90	95
Расстояние от голосовой щели до бифуркации, мм	34,3 (5,3)	33,0	22,0	45,0	23,4	28,1	31,8	33,0	38,5	41,9	44,7
Диаметр трахеи под связками*, мм	3,5 (0,6)	3,5	2,20	4,8	2,2	2,7	3,2	3,5	3,8	4,6	4, 8
Диаметр трахеи в средней части*, мм	3,4 (0,6)	3,2	2,20	5,1	2,3	2,6	3,2	3,2	3,8	4,2	5,1
Диаметр трахеи на уровне бифуркации*, мм	3,7 (0,8)	3,5	2,20	5,4	2,3	2,9	3,2	3,5	4,1	5,0	5,4

Следовательно, зная, что длина трахеи от голосовых связок до бифуркации у детей с ЭНМТ, в среднем, составляет 34,3 (5,3) мм, а ее минимальное значение равно 22,0 мм, при проведении процедуры МИВС можно уверенно вводить тонкий катетер на глубину в пределах 15-20 мм ниже голосовых связок с учетом, в первую очередь, массы тела, поскольку между длиной трахеи у детей с ЭНМТ и величиной МТ отмечена прямая корреляция (табл. 3.16).

От диаметра тонкого катетера зависит проходимость и резистентность верхних дыхательных путей при проведении процедуры МИВС [Luca D.D., 2020]. Зная диаметр тонкого катетера, который, например, у ЖЗ 4,0 Fr составляет около 1,3 мм, и диаметр трахеи у новорожденного с ЭНМТ, величина которого, по нашим данным, в разных участках трахеи находилась в диапазон 3,2-3,5 мм, можно предположить, что в данной ситуации обтурация трахеи тонким катетером во время процедуры МИВС будет менее значимой.

С целью оценки взаимосвязей между изучаемыми анатомическими данными нами был выполнен статистический анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (табл. 3.16).

Таблица 3.16

Корреляционные взаимосвязи между анатомическими параметрами трахеи и антропометрическими данными у плодов и детей с ЭНМТ

Показатели	R	p
Масса тела при рождении – расстояние от голосовой щели до бифуркации	0,434	0,027
Масса тела при рождении – диаметр трахеи под связками	0,485	0,012
Масса тела при рождении – диаметр трахеи в средней части	0,513	0,021
Масса тела при рождении – диаметр трахеи на уровне бифуркации	0,599	0,004
Длина тела - диаметр трахеи под связками	0,664	<0,001
Длина тела - диаметр трахеи в средней части	0,727	<0,001
Длина тела - диаметр трахеи на уровне бифуркации	0,650	0,001
Окружность головы - диаметр трахеи в средней части	0,760	0,001
Окружность головы - диаметр трахеи на уровне бифуркации	0,562	0,029
Окружность груди - диаметр трахеи в средней части	0,629	0,012
Гестационный возраст – диаметр трахеи под связками	0,455	0,019
Гестационный возраст – диаметр трахеи в средней части	0,469	0,037

Анализ позволил установить статистически значимую корреляцию между длиной и диаметром трахеи и основными антропометрическими параметрами (масса тела, длина, окружности головы и груди), а также гестационным возрастом у пациентов с массой тела менее 1000 граммов. Полученные данные отражают особенности развития системы органов дыхания: формирование трахеобронхиального дерева (ТБД) в целом и его отдельных структур завершается полностью к 17 неделе внутриутробного развития, а затем происходит только увеличение размеров структур ТБД. В большей степени от массы и длины тела, окружности головы и груди, а также гестационного возраста зависели показатели диаметра трахеи под голосовыми связками, в средней части и над бифуркацией. Расстояние от голосовой щели до бифуркации (длина трахеи) находилось в прямой корреляционной зависимости только от величины массы тела ребенка.

Таким образом, длина и диаметр трахеи у новорожденных с ЭНМТ в возрасте первых семи суток жизни зависят от антропометрических данных

(массы тела, длины, окружности головы и груди), а также от гестационного возраста при рождении. Длина трахеи от голосовых связок до бифуркации у ЭНМТ, в среднем, составляет 34,31 (±5,28) мм, минимальное значение - 22 мм. Оптимальной для введения тонкого катетера за голосовые связки у детей с ЭМНТ является глубина 15–20 мм.

У детей с ЭМНТ при проведении МИВС в качестве тонкого катетера целесообразно использовать ЖЗ 4,0 Fr диаметром 1,3 мм из-за минимального риска обтурации трахеи, медиана диаметра которой в разных участках составляет 3,2–3,5 мм.

Учет изученных нами показателей при выборе размера катетера для проведения малоинвазивного применения сурфактанта и глубины его введения в трахею у новорожденных с ЭНМТ позволит избежать таких осложнений, как однолегочное введение сурфактанта и его регургитацию мимо трахеи во время проведения процедуры МИВС, что повысит, тем самым, эффективность и безопасность малоинвазивного метода введения сурфактанта.

Полученные данные при их использовании в клинической практике позволят более безопасно оказывать помощь в крайне уязвимой группе новорожденных с ЭНМТ.

ГЛАВА 4. ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ И КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВВЕДЕНИЯ СУРФАКТАНТА ПРИ РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМЕ

Назначение сурфактанта при РДС ассоциируется с улучшением клинических исходов и снижением неонатальной летальности. Наиболее эффективной оказалась стратегия сверхраннего введения сурфактанта («до первого вдоха») или его применения в течение первых 15 минут жизни с последующим переводом на неинвазивную респираторную поддержку. Эти подходы обеспечивают лучшие клинические и экономические результаты по сравнению с отсроченным введением препарата на фоне продолжительной ИВЛ. Как было показано в разделе 3.2, наиболее раннее введение сурфактанта у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела снижает риск развития ранних осложнений, летальность и, вероятно, приводит к экономическому эффекту.

Однако для определения экономически обоснованной стратегии применения сурфактанта требовалось проведение дополнительных фармакоэкономических исследований. Целью настоящего этапа исследования стало проведение сравнительного анализа стоимости сурфактантной терапии в зависимости от времени её начала у новорождённых с ОНМТ и ЭНМТ.

Для решения поставленных цели и задач нами обследовано **120 недоношенных детей с РДС**, рожденных в сроки 23 $^{6}/_{7}$ – 33 $^{6}/_{7}$ недель гестации, с массой тела при рождении 400 – 1500 г. У 102 из 120 (85%) детей вводился поракта нт альфа (**I группа)**. Основную группу составили 102 пациента, получившие поракта нт альфа. В зависимости от сроков и условий введения сурфактанта пациенты были распределены на 4 подгруппы:

- ✓ в 1-ю подгруппу включен 21 (17,5%) новорожденный, которому ПА введен «до первого вдоха» в родильном зале;
- ✓ в 2-ю – 15 (12,5%) детей, у которых ПА назначен в течение ≤15 мин после рождения, стабилизации состояния и перевода на ИВЛ;

- ✓ 3-ю группу сформировали 55 (45,8%) пациентов, которым осуществлялось раннее введение сурфактанта в течение 15–60 мин. после рождения, стабилизации состояния и перевода на ИВЛ;
- ✓ 4-ю – 11 (9,2%) новорожденных с введением сурфактанта после первого часа жизни, стабилизации состояния, перевода в ОРИТН и на ИВЛ.

В контрольную группу вошли 18 (15%) детей, у которых терапия сурфактантом не проводилась (III группа).

Анализ потребления ресурсов показал, что сурфактантная терапия ассоциировалась с удлинением сроков пребывания на продленной оротрахеальной интубации (ПОТИ), неинвазивной ИВЛ, кислородной и парентеральной терапии. При этом наблюдалось сокращение длительности госпитализации в отделении реанимации новорождённых и на втором этапе выхаживания (табл. 4.1).

Таблица 4.1

Структура потребляемых ресурсов [M (SD)]

Потребляемые ресурсы	**III группа контрольная**	**I группа ПА**	**p**
Продолжительность пребывания на продленной оротрахеальной интубации, часы	160,8 (212,4)	238,4 (368,4)	**0,034**
Продолжительность пребывания на неинвазивной ИВЛ, часы	64,1 (64,7)	88,5 (114,2)	**0,021**
Продолжительность кислородотерапии, сутки	11,5 (10,5)	14,0 (13,9)	0,659
Продолжительность пребывания в ОРИТ, сутки	24,3 (22,7)	22,5 (22,0)	0,347
Продолжительность госпитализации на втором этапе выхаживания, сутки	52,5 (34,2)	50,9 (21,2)	0,998
Продолжительность нахождения на парентеральном питании, сутки	17,6 (14,7)	19,2 (33,8)	0,231

Основные фармакоэкономические расчеты производились нами в зависимости от МТ при рождении, количества детей с ЭНМТ (менее 1000 г) и ОНМТ (1000 – 1500 г), число которых в целом в I группе составило 34 (33%) и 68 (67%); в III группе - 10 (56%) и 8 (44%) [p=0,110].

Средняя стоимость введенного ПА в I группе составила 41 849 рублей (табл. 4.2). При массе тела ребенка <1000 г оптимальным по стоимости было введение

сурфактанта в течение ≤ 15 мин после рождения (23 914 руб.); при массе более 1000 г – введение ПА после первого часа жизни (28 696 рублей).

Таблица 4.2

Стоимость сурфактанта в зависимости от времени введения сурфактанта и массы тела

Время введения сурфактанта, подгруппы		**Средняя стоимость, руб.**		
		В группе	**МТ <1000 г**	**МТ ≥1000 г**
1	*«до первого вдоха»*	44 411	43 842	43 343
2	*≤ 15 мин после рождения*	43 044	23 914	47 827
3	*15–60 мин после рождения*	39 784	44 188	36 724
4	*≥ 60 мин после рождения*	47 827	63 770	28 696
В среднем в I группе		**41 849**	**44 069**	**39 987**

Средняя кумулятивная доза введенного ПА составила 210 мг (табл. 4.3). У детей с массой тела менее 1000 г наименьшей была доза при введении в течение ≤ 15 мин после рождения (120 мг); у новорожденных с МТ более 1000 г – при введении после первого часа жизни (144 мг) [p<0,05].

Таблица 4.3

Кумулятивная доза сурфактанта в зависимости от времени введения сурфактанта и массы тела

Время введения сурфактанта, подгруппы		**Средняя доза, мг**			**p**
		в подгруппе	**МТ <1000 г**	**МТ ≥1000 г**	
1	*«до первого вдоха»*	205 (87)	220 (93)	218 (88)	0,784
2	*≤ 15 мин после рождения*	216 (93)	120 (67)	240 (97)	**0,027**
3	*15-60 мин после рождения*	203 (86)	222 (95)	184 (68)	0,538
4	*≥ 60 мин после рождения*	180 (65)	320 (106)	144 (56)	**0,012**
В среднем в I группе		**210 (98)**	**221 (96)**	**201 (83)**	0,981

В табл. 4.4 представлены лабораторные методы исследования, которые применялись для диагностики различных заболеваний у недоношенных детей, и их стоимость. Наиболее дорогостоящими были биохимический анализ сыворотки крови (620 руб.), исследование испражнений на дисбактериоз (600 руб.) и патогенные бактерии семейства кишечных (420 руб.), коагулограмма (430 руб.), исследование материалов со слизистых на микробную обсемененность и исследование мочи на бактериурию (по 420 руб.).

Таблица 4.4

Лабораторные методы исследования

Наименование	**Стоимость, руб.**
HBV-ДНК (вирус гепатита В), кровь- качественный анализ	50
Анализ крови на автоматическом анализаторе (включает лейкоциты, гемоглобин, эритроциты, гематокритная величина, тромбоциты)	200
Бактериологическое исследование соскобов с кожи и слизистых	250
Билирубин общий	50
Биохимический анализ сыворотки крови	620
Глюкоза сыворотки крови или капиллярной (из пальца)	60
Диагностика заболеваний, передающиеся половым путем, методом полимеразной цепной реакции [ПЦР] (каждый возбудитель)	300
Исследование дуоденального содержимого	300
Исследование испражнений на дисбактериоз	600
Исследование испражнений на патогенные бактерии семейства кишечных	420
Исследование материалов со слизистых (носа, зева уха, гайморовых пазух, уретры, цервикального канала, вагины) на микробную обсемененность	420
Исследование мокроты, бронхиальных смывов на микробную обсемененность	420
Исследование мочи на бактериурию	420
Исследование на дрожжеподобные грибы	200
Исследование на стерильность грудного молока (1 железа)	100
Исследование на стерильность крови	300
Исследование на стерильность ликвора	300
Исследование пунктатов, экссудатов на микробную обсемененность	300
Кислотно-основной состав крови	220
Коагулограмма	430
Комплекс серологических реакций на сифилис	50
Общий анализ кала	150
Общий анализ крови	200
Общий анализ мочи	150
Определение HBs-антигена	140
Определение HCV-антител	50
Определение антител к вирусу иммунодефицита человека 1,2 (иммуноферментный анализ)	50
Определение антител к цитомегаловирусу	140
Тиреотропный гормон	140

В табл. 4.5. указан расчет средней стоимости лабораторных методов исследований у недоношенных детей в зависимости от времени введения сурфактанта и массы тела. В целом введение сурфактанта сокращало затраты на лабораторные методы с 28 123 руб. до 22 433 руб., однако использование ПА в течение первых 15 мин жизни увеличивало расходы до 27 293 руб. Как видно из данных табл. 4.5., с увеличением массы тела при рождении снижались затраты на лабораторные методы исследования.

Таблица 4.5

Стоимость лабораторных методов исследований

Время введения сурфактанта, подгруппы		**Средняя стоимость, руб.**		
		В группе	**МТ <1000 г**	**МТ ≥1000 г**
в III группе (без ПА)		***28 123***	***37 530***	***21 640***
1	*«до первого вдоха»*	22 859	21 053	22 863
2	*≤ 15 мин после рождения*	27 293	41 393	23 768
3	*15-60 мин после рождения*	20 188	22 493	18 320
4	*≥ 60 мин после рождения*	22 163	35 667	16 716
В среднем в I группе		***22 433***	***24 996***	***20 452***
В среднем во всех группах		***22 915***	***27 085***	***20 558***

В табл. 4.6 представлена стоимость инструментальных методов исследования, применяемых в диагностике заболеваний у недоношенных.

Таблица 4.6

Стоимость инструментальных методов исследования

Наименование	**Стоимость, руб.**
Компьютерная томография (КТ) без контрастирования	1 500
Нейросонография (НСГ)	900
Офтальмоскопия под мидриазом	700
Рентгенография брюшной полости (обзорная)+ Rg-скопия (2 снимка)	1 200
Рентгенография грудной клетки	400
Суточное мониторирование АД	2 700
УЗИ одного органа	1 100
Электрокардиограмма (ЭКГ) детям до 3-х лет	400
Эхокардиография с допплеровским анализом	1 300
Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру	2 500

Из данных табл. 4.7. следует, что затраты на инструментальные методы исследования были одинаковыми в контрольной (13 633 руб.) и основной (13 552) группах. Однако введение сурфактанта в течение первых 15 минут после рождения сокращало затраты на инструментальные методы до 9 873 руб. Чем была меньше масса тела ребенка при рождении, тем были больше расходы на инструментальные методы исследования.

Таблица 4.7

Стоимость инструментальных методов исследования в зависимости от времени введения сурфактанта и массы тела

Время введения сурфактанта, подгруппы		**Средняя стоимость, руб.**		
		В группе	**МТ <1000 г**	**МТ ≥1000 г**
в III группе (без ПА)		***13 633***	***7 414***	***5 214***
1	*«до первого вдоха»*	*10 505*	*3 833*	*12 506*
2	*≤ 15 мин после рождения*	*9 873*	*12 467*	*9 225*
3	*15-60 мин после рождения*	*14 491*	*17 126*	*12 775*
4	*≥ 60 мин после рождения*	*19 618*	*41 833*	*7 100*
В среднем в I группе		***13 552***	***16 566***	***11 541***
В среднем во всех группах		***13 558***	***15 040***	***10 975***

В табл. 4.8. показана стоимость пребывания недоношенных в стационаре на различных этапах выхаживания, а также с учетом проведения необходимых операций.

Таблица 4.8

Стоимость пребывания недоношенных детей в стационаре

Наименование	**Стоимость, руб.**
Лигирование ОАП (вмешательство)	180 000
Пребывание в ОРИТ, койко-день	3 555
Пребывание в стационаре, койко-день	2 400
Пребывание на втором этапе выхаживания, койко-день	1 600

Как видно из данных табл. 4.9, введение сурфактанта снижало затраты на госпитализацию в ОРИТ с 86 505 до 80 706 руб. Сверхраннее введение сурфактанта («до первого вдоха») сокращало затраты до 58 065 руб. Чем меньше была масса тела ребенка при рождении, тем больше были расходы на ОРИТ.

Таблица 4.9

Стоимость госпитализаций в ОРИТ в зависимости от времени введения сурфактанта и массы тела

Время введения сурфактанта, подгруппы		**Средняя стоимость, руб.**		
		В группе	**МТ <1000 г**	**МТ ≥1000 г**
в III группе (без ПА)		***86 505***	***105 126***	***50 955***
1	*«до первого вдоха»*	58 065	61 028	55 103
2	*≤ 15 мин после рождения*	67 545	106 650	57 769
3	*15-60 мин после рождения*	88 616	122 570	68 180
4	*≥ 60 мин после рождения*	73 685	154 050	151 231
В среднем в I группе		***80 706***	***113 354***	***60 435***
В среднем во всех группах		***78 951***	***111 983***	***59 586***

В табл. 4.10 представлена стоимость госпитализации на 2-м этапе выхаживания в зависимости от времени введения сурфактанта и массы тела.

Таблица 4.10

Стоимость госпитализации на 2-м этапе выхаживания в зависимости от времени введения сурфактанта и массы тела

Время введения сурфактанта, подгруппы		**Средняя стоимость, руб.**		
		В группе	**МТ <1000 г**	**МТ ≥1000 г**
в III группе (без ПА)		***69 956***	***83 657***	***49 067***
1	*«до первого вдоха»*	46 914	56 267	68 200
2	*≤ 15 мин после рождения*	76 693	87 467	74 000
3	*15-60 мин после рождения*	72 727	67 617	72 686
4	*≥ 60 мин после рождения*	81 891	77 333	80 640
В среднем в I группе		***70 383***	***68 206***	***72 420***
В среднем во всех группах		***72 280***	***70 781***	***70 328***

Из данных табл. 4.10. следует, что введение сурфактанта не влияло на затраты по госпитализации на 2-м этапе выхаживания, так как стоимость пребывания на 2-м этапе выхаживания была практически одинаковой у пациентов I и III групп (70 383 и 69 956 рублей).

Анализ обобщенной стоимости госпитализации (в ОРИТ и на 2-м этапе выхаживания) в зависимости от времени введения сурфактанта и массы тела недоношенных детей представлен в табл. 4.11. Как было установлено, введение сурфактанта в целом у всех недоношенных вне зависимости от массы тела незначительно снижало общие затраты на госпитализацию, в среднем, с 156 461 до 151 089 рублей; у детей с массой тела при рождении менее 1000 г – с 188 784 до 181 559 рублей. У детей с МТ ≥1000 г введение сурфактанта, наоборот, повышало затраты на госпитализацию – с 100 022 до 132 855 рублей.

Таблица 4.11

Обобщенная стоимость госпитализаций в ОРИТ и на 2-м этапе выхаживания в зависимости от времени введения сурфактанта и МТ

Время введения сурфактанта, подгруппы		**Средняя стоимость, руб.**		
		В группе	**МТ <1000 г**	**МТ ≥1000 г**
в III группе (без ПА)		***156 461***	***188 784***	***100 022***
1	*«до первого вдоха»*	122 979	117 294	123 303
2	*≤ 15 мин после рождения*	144 238	194 117	131 769
3	*15-60 мин после рождения*	161 344	190 188	140 866
4	*≥ 60 мин после рождения*	155 576	231 383	121 167
В среднем в I группе		***151 089***	***181 559***	***132 855***
В среднем во всех группах		***151 231***	***182 763***	***129 914***

Стоимость препаратов для лечения сопутствующей патологии отражена в табл. 4.12, наиболее дорогостоящими из которых были: переливание отмытых эритроцитов (за одну дозу – 1580 руб.), СЗП (1450 руб.), имипенем + циластатин (за флакон - 772,86 руб.), ванкомицин (за флакон сухого вещества - 304,61 руб.).

В табл. 4.13. отражена стоимость терапии сопутствующей патологии в зависимости от времени введения сурфактанта и массы тела ребенка. Как видно из представленных данных, введение сурфактанта «до первого вдоха» снижало стоимость терапии как в целом у всех детей (с 9 288 до 6 302 рублей), так и у новорожденных с массой тела <1000 г (с 8 971 до 5 609 руб.). В то же время, у

детей с МТ ≥1000 г введение ПА, наоборот, повышало стоимость медикаментозной терапии вне зависимости от времени введения сурфактанта.

Таблица 4.12

Стоимость препаратов для лечения сопутствующей патологии

Препарат	**Стоимость 1 мл (ЕД), руб.**
адреналин 2 мг ампула 2 мл 0,1%	9,062
актовегин 80 мг ампула 2 мл	17,4
альбумин 10% флакон	0,24
амикацин лиоф. д/ин. 500 мг фл. 10 мл №1 в/в	2,58
аминовен-инфант 100 мл флакон 10%	6,41
ампициллин 500 мг (за 1 ампула сухого вещества)	4,55
метамизол натрия 2 мл ампула 50%	1,1
пипекурония бромид 2 мг ампула 2 мл 0,1%	30,12
атропин 0,1% ампула	1,98
беродуал 10 мл флакон (раствор для ингаляций)	11,75
ванкомицин 500 мг (за 1 флакон сухого вещества)	304,61
спиронолактон таб 0,025 (за 1 таб)	3,14
менадион натрия бисульфит 20 мг ампула 2 мл	4,744
виферон супп. ректал. 150тМЕ №10	17,16
гентамицин 80 мг флакон 2 мл	1,065
дексаметазон 8 мг ампула 2 мл 0,4%	6,66
флуконазол 200 мг флакон 100 мл	6,79
этамзилат 250 мг ампула 2 мл №50	5,42
дофамин ампула. 4% 5 мл №5	42,39
инстенон 100 мг ампула 2 мл	14,73
интраглобин норм. ампула 1.5 мл/доза 1доза №1	198
каптоприл таб 0,025 за 1 таб	4,76
введение тромбоконцентрата – 1 доза	1270
кортексин лиоф. д/приг. р-ра в/м 10мг 5мл №10	17,35
кофеин бензоат 200 мг ампула 1 мл 20%	1,035
порактант альфа фл. 80 мг/мл 1.5 мл №1	23 913,22
липофундин 20% с MCT/LCT 500 мл флакон 10%	0,77
меропенем 500 мг (за 1 флакон сухого вещества)	1039,84
метронидазол 5% 100 мл	0,152
натрия гидрокарбонат (кг)	95,92
натрия хлорид 0,9%	0,29
пирацетам 1000 мг фл 5 мл 20%	0,4298
будесонид 500 мкг ампула 2 мл (раствор для ингаляции)	25,55
диазепам	5,86
переливание свежезамороженной плазмы (СЗП) – 1 доза	1450
имипенем + циластатин 500 мг флакон	772,86
пентоксифиллин ампула. 100 мг 5 мл №5	4,36
аминофенилмасляная кислота (таб 0,25)	6,01
фенобарбитал (таб 0,1)	0,417
фентанил 0,1 мг ампула 2 мл	9,62
переливание отмытых эритроцитов – 1 доза	1580
переливание эритроцитной массы – 1 доза	1000

Таблица 4.13

Стоимость терапии сопутствующей патологии в зависимости от времени введения сурфактанта и массы тела

Время введения сурфактанта, подгруппы		Средняя стоимость, руб.		
		В группе	МТ <1000 г	МТ ≥1000 г
в III группе (без ПА)		***9 288***	***8 971***	***5 162***
1	*«до первого вдоха»*	6 302	5 609	6 377
2	*≤ 15 мин после рождения*	8 184	18 437	5 620
3	*15-60 мин после рождения*	7 296	8 957	5 329
4	*≥ 60 мин после рождения*	7 397	13 523	5 602
В среднем в I группе		***7 138***	***9 587***	***5 683***
В среднем во всех группах		***7 541***	***9 484***	***5 637***

При расчете общей стоимости терапии всех 120 недоношенных пациентов было установлено, что затраты, в среднем, на одного ребенка в III группе (без ПА) составили 204 859 рублей, в I группе (ПА) - 228 923 рубля (табл. 4.14).

Таблица 4.14

Суммарная стоимость терапии недоношенных новорожденных в зависимости от времени введения сурфактанта и массы тела

Время введения сурфактанта, подгруппы		Средняя стоимость, руб.		
		В группе	МТ <1000 г	МТ ≥1000 г
в III группе (без ПА)		***204 859***	***261 141***	***134 508***
1	*«до первого вдоха»*	200 754	186 022	202 015
2	*≤ 15 мин после рождения*	224 449	271 890	212 588
3	*15-60 мин после рождения*	235 807	273 995	208 685
4	*≥ 60 мин после рождения*	245 184	372 653	173 679
В среднем в I группе		***228 923***	***267 190***	***204 834***
В среднем во всех группах		***224 470***	***264 460***	***197 853***

Был также проведён анализ показателя «затраты–эффективность» (CER) в зависимости от времени введения сурфактанта. Наименьшие значения показателя зарегистрированы у недоношенных новорожденных, получивших поракта нт альфа «до первого вдоха» (200 754 руб.) и в течение первых 15 минут жизни (224 449 руб.). В целом у детей I группы (ПА) CER был ниже, чем у детей III группы (без ПА) – 263 130 руб. против 310 392 руб. (табл. 4.15).

Таблица 4.15

Показатель «стоимость-эффективность» терапии недоношенных детей

Время введения сурфактанта, подгруппы		Средняя стоимость, руб.	Относительная эффективность	CER, руб.
в III группе (без ПА)		***204 859***	***0,66***	***310 392***
1	*«до первого вдоха»*	200 754	0,85	236 181
2	*≤ 15 мин после рождения*	224 449	1,00	224 449
3	*15-60 мин после рождения*	235 807	0,83	284 105
4	*≥ 60 мин после рождения*	245 184	0,90	272 427
В среднем в I группе		***228 923***	***0,87***	***263 130***

Также установлено, что у новорожденных I группы (ПА) с МТ менее 1000 г вне зависимости от времени введения сурфактанта CER был ниже, чем у детей той же массы III группы (без ПА) – 251 564 руб. против 266 051 руб. (табл. 4.16). Минимальный показатель CER зафиксирован у детей с массой тела <1000 г при введении ПА «до первого вдоха» (211 320 руб.).

Таблица 4.16

Показатель «стоимость-эффективность» терапии недоношенных детей с массой тела менее 1000 г

Время введения сурфактанта, подгруппы		**Средняя стоимость, руб.**	**Относительная эффективность**	**CER, руб.**
в III группе (без ПА)		***204 859***	***0,77***	***266 051***
1	*«до первого вдоха»*	200 754	0,95	211 320
2	*≤ 15 мин после рождения*	224 449	1,00	224 449
3	*15-60 мин после рождения*	235 807	0,87	271 042
4	*≥ 60 мин после рождения*	245 184	0,90	272 427
В среднем в I группе		***228 923***	***0,91***	***251 564***

Дополнительно был рассчитан инкрементальный показатель «затраты–эффективность» (iCER), представляющий собой отношение прироста затрат к приросту клинической эффективности между сравниваемыми стратегиями. Для детей I группы (ПА), которым сурфактант введен «до первого вдоха» и в течение первых 15 минут после рождения, iCER составил 262 580 руб. на одного выжившего новорожденного, что соответствует критериям Всемирной организации здравоохранения по приемлемости затрат в здравоохранении.

Расчёт показателя CER в зависимости от массы тела показал, что минимальное значение зафиксировано у недоношенных с МТ ≥1000 г, получивших сурфактант «до первого вдоха» (223 060 руб.). У новорождённых с МТ ≥1000 г, получавших ПА, среднее значение CER составило 238 461 руб., что было выше, чем в контрольной группе без сурфактанта (232 794 руб.) [табл. 4.17].

Инкрементальный показатель (iCER) для недоношенных с МТ ≥1000 г составил 70 843 руб. на одного дополнительно выжившего пациента, что соответствует рекомендациям ВОЗ расценивать вмешательство экономически оправданным, если ICER (или iCER) ≤ 1–3 × ВВП на душу населения страны. В медицинской экономике вмешательство принято считать «высокоэффективным», если его стоимость ≤ 1–3 × ВВП/душу населения,

«экономически эффективным» – не превышала 3× ВВП/душу населения [235]. По данным Росстата, номинальный ВВП России в 2024 году оценен примерно в 200 трлн рублей, что при населении около 146 млн человек даёт ВВП на душу населения около 1 370 000 рублей (ориентировочно 11 000 долларов США) [158].

Таким образом, показатель iCER равный 70 843 рубля находится минимум от 6 до 20 раз ниже базового порога, что делает вмешательство однозначно экономически эффективным по критериям ВОЗ.

Таблица 4.17

Показатель «стоимость-эффективность» терапии детей с МТ ≥1000 г

Время введения сурфактанта, подгруппы		**Средняя стоимость, руб.**	**Относительная эффективность**	**CER, руб.**
в III группе (без ПА)		***204 859***	***0,88***	***232 794***
1	*«до первого вдоха»*	200 754	0,90	223 060
2	*≤ 15 мин после рождения*	224 449	1,00	224 449
3	*15-60 мин после рождения*	235 807	0,96	245 632
4	*≥ 60 мин после рождения*	245 184	1,00	245 184
В среднем в I группе		***228 923***	***0,96***	***238 461***

Также нами оценивался другой важный показатель - стоимость сохраненного года жизни (LYS) недоношенного новорожденного (табл. 4.18). Максимальное значение LYS отмечено в контрольной группе (307 288 руб.), тогда как наименьшее — у пациентов, получивших сурфактант в течение первых 15 минут жизни (224 449 руб.).

Таблица 4.18

Стоимость сохраненного года жизни (LYS) недоношенного ребенка при различных стратегиях профилактики и терапии РДС

Время введения сурфактанта, подгруппы		**LYS, руб.**
в III группе (без ПА)		***307 288***
1	*«до первого вдоха»*	234 213
2	*≤ 15 мин после рождения*	224 449
3	*15–60 мин после рождения*	281 943
4	*≥ 60 мин после рождения*	269 702
В среднем в I группе		***262 361***

При расчете показателя «стоимости-эффективности» лечения недоношенных с ОАП установлено, что его величина у детей, которым хирургическое вмешательство не потребовалось, составил 274 057 руб.; у новорожденных, которым выполнено лигирование ОАП – 538 245 руб.

Стоимость сохраненного года жизни (LYS) была ниже у детей, которым операция не проводилась (табл. 4.19).

Таким образом, применение сурфактанта у недоношенных детей, вне зависимости от сроков введения и массы тела, способствовало снижению расходов на лабораторную диагностику (с 28 123 до 22 433 руб.), сокращала длительность пребывания в ОРИТ (с 86 505 до 80 706 руб.) и стоимость медикаментозной терапии (с 9 288 до 6 302 руб.). Также наблюдалось уменьшение совокупных затрат на госпитализацию — с 156 461 до 151 089 руб. У пациентов I группы, получавших ПА, по сравнению с детьми из III группы, не получавшими сурфактант, наблюдались более низкие значения CER (263 130 против 310 392 руб.) и LYS (262 361 против 307 288 руб.). При стратификации по массе тела также отмечено снижение CER у детей с МТ <1000 г (251 564 против 266 051 руб.) и МТ ≥1000 г (232 794 против 238 461 руб.).

Таблица 4.19

Расчет стоимости лечения и коэффициента «затраты-эффективности» у недоношенных детей с ОАП

Ресурсы	**ОАП без хирургии (n=22)**	**ОАП с хирургией (n=20)**
Продолжительность пребывания в ОРИТ	30,9 дней × 3555 руб./сут × 22 пац. = 2 416 689 руб.	40,26 дней × 3555 руб./сут × 20 пац. = 2 862 486 руб.
Продолжительность госпитализации на 2 этапе выхаживания	54,67 дней × 1600 руб./сут × 22 пац. = 1 924 384 руб.	50,35 дней × 1600 руб./сут × 20 пац. = 1 611 200 руб.
Лигирование ОАП	-	20 пац. × 180 000 руб. = 3 600 000 руб.
ВСЕГО:	4 341 073 руб.	8 073 686 руб.
Стоимость за 1 новорожденного	197 321 руб.	403 684 руб.
Летальность в условиях стационара и после выписки до 1 года	6 пациентов	5 пациентов
Относительная эффективность	0,72	0,75
CER	274 057 руб. (доминирует)	538 245 руб.
iCER	-	6 878 766 руб.
LYS	271 316 руб. (доминирует)	538 245 руб.

С увеличением массы тела новорожденного снижались затраты на лабораторные и инструментальные методы исследования, а также расходы на ОРИТН.

Введение сурфактанта в первые минуты жизни («до первого вдоха») способствовало снижению затрат на госпитализацию в ОРИТ (до 58 065 руб.), сопутствующую терапию (с 9 288 до 6 302 руб.) и наименьшему значению CER (200 754 руб.), а также было наиболее экономически выгодным как для новорожденных с массой тела < 1000 г (наименьший показатель «стоимость-эффективность» - 211 320 руб.), так и для недоношенных детей с массой тела более 1000 г (223 060 руб.).

Введение сурфактанта в течение первых 15 минут после рождения вне зависимости от массы тела ребенка сокращало затраты на инструментальные методы исследования (до 9 873 руб.), показатели CER (до 224 449 руб.) и LYS (до 224 449 руб.); однако увеличивало затраты на лабораторные методы (до 27 293 руб.).

Расчёт iCER, выполненный для детей, получивших сурфактант «до первого вдоха» и в течение первых 15 минут после рождения, составил 262 580 руб. на одного дополнительно выжившего пациента. Этот уровень укладывается в пороговые значения, рекомендованные ВОЗ как экономически оправданные для здравоохранения.

Необходимость в хирургическом вмешательстве у детей с открытым артериальным протоком (ОАП) приводила к увеличению показателей CER (с 274 057 до 538 245 руб.) и LYS (с 271 316 до 538 245 руб.), что, вероятно, связано с ростом затрат на операционное лечение, последующее наблюдение и возможные осложнения, а также с увеличением ресурсов, необходимых для достижения дополнительного года жизни.

ГЛАВА 5. НОВЫЕ СТРАТЕГИИ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ У ДОНОШЕННЫХ И НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ДЫХАТЕЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

5.1. Клиническая характеристика обследованных детей

Как было показано выше, с целью разработки и внедрения наиболее щадящих и точных (с применением дыхательного мониторинга) методов респираторной терапии у новорожденных детей, включенные в исследование новорождённые были распределены на 3 группы в зависимости от вида стартовой респираторной терапии (рис. 5.1):

Рис. 5.1. Дизайн исследования по разработке новых стратегий ИВЛ

✓ в IV группу включены 113 из 294 (38,4%) детей, которым в качестве стартовой проводилась высокочастотная ИВЛ; в том числе, у 25 – высокочастотная осцилляторная ИВЛ (ВЧО ИВЛ);

✓ в V группу вошли 170 новорожденных (57,8%), которым на старте выполнялась традиционная ИВЛ;

✓ VI группу сформировали 11 детей (3,7%) с МТ менее 750 граммов, у которых в родильном зале проводилась ИВЛ с гарантированным дыхательным объемом (ДО).

Характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 5.1.

Таблица 5.1

Характеристика обследованных пациентов (n=294)

Параметры	Значения
Гестационный возраст, нед (Me [Q1; Q3])	29,0 [26,0; 31,0]
Масса тела при рождении, г (Me [Q1; Q3])	1200,0 [940,0; 1560,0]
Оценка по шкале Апгар на 1-й мин, баллы (Me [Q1; Q3])	4,5 [3,0; 6,0]
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин, баллы (Me [Q1; Q3])	6,0 [5,0; 7,0]
Мальчики, абс. (%)	153 (52,0%)
Полный курс пренатальных стероидов, абс. (%)	110 (37,4%)
Кесарево сечение, абс. (%)	171 (58,2%)

Из 294 обследованных новорождённых 269 (91,5%) были недоношенными. Это обусловило низкие медианные значения гестационного возраста (29,0 недель), массы тела (1200 г) и оценок по шкале Апгар на 1-й (4,5 балла) и 5-й (6 баллов) минутах. Доношенными были 25 (8,5%) пациентов. Подробная характеристика пациентов по группам, а также результаты респираторной терапии новорожденных представлены ниже.

5.2. Выбор эффективного и безопасного устройства ручной вентиляции легких в родильном зале у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом

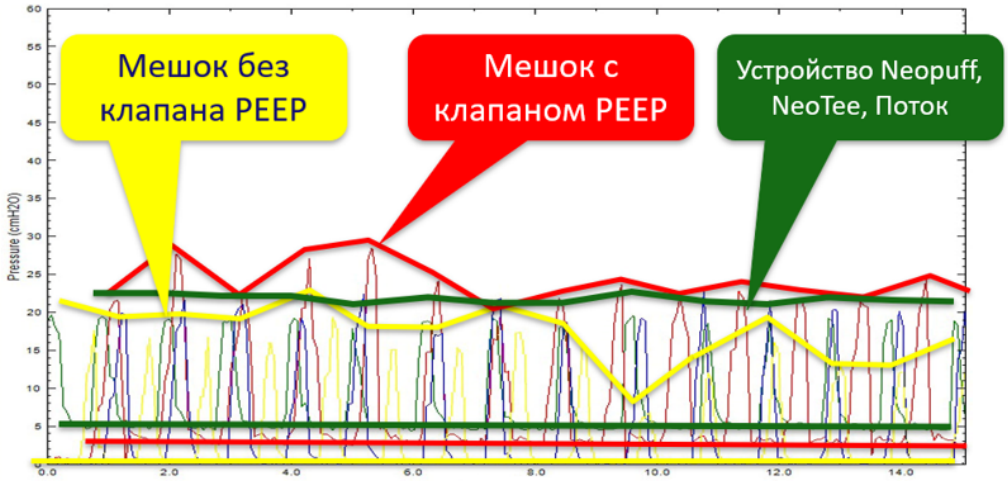
Целью данной экспериментальной части нашего исследования, проведенной в 2012 году, явилось изучение биомеханической эффективности, надежности и безопасности наиболее распространенных ручных устройств с Т-образным контуром и клапаном ПДКВ, используемых у недоношенных детей с РДС, для проведения ИВЛ в родильном зале.

Эксперимент был проведён с использованием компьютерного симулятора, оснащённого манометром для измерения давления вдоха и выдоха. Все изменения отображались в режиме реального времени на графике. В задачи исследования входило обеспечить максимально безопасный режим вентиляции

лёгких у симулируемого пациента в течение одной минуты, поддержать давление на вдохе на уровне 20,0 см вод.ст., в конце выдоха – 5,0 см вод.ст.

Нами проведен сравнительный анализ основных параметров вентиляции легких при использовании самораспрaвляющегося мешка (аппарат ручной вентиляции) с клапаном ПДКВ и без такового и устройства с Т-коннектором (рис. 5.2).

Было установлено, что при использовании самораспрaвляющегося мешка без клапана ПДКВ во время выдоха давление падало фактически до нуля (min PEEP = 0,2), что не соответствует физиологическим условиям, поскольку в норме давление в конце выдоха должно оставаться на уровне 3–4 см вод.ст. Отсутствие клапана ПДКВ увеличивало риск спадения лёгких, особенно при РДС у новорожденного. Кроме того, мешок не имел манометра, поэтому не было возможности контролировать давление на вдохе, то есть приходилось ориентироваться на силу сжатия мешка рукой и, как следствие, на протяжении минуты ИВЛ максимальное пиковое давление значимо варьировало, достигая максимального значения равного 22,8 см вод.ст. (средние значение PIP составило 20,5 см вод.ст.).



устройства	Max PIP (см вод.ст.)	Среднее значение PIP (см вод.ст.)	Min PEEP (см вод.ст.)	Среднее значение (см вод.ст.) PEEP	Частота дыхания (уд. в мин.)
Т-образный тройник	19,7	18,2	4,3	4,5	59,8
Мешок с клапаном PEEP	28,5	23,6	0,2	2,2	55,9
Мешок без PEEP	22,8	20,5	-0,3	-0,2	55,9

Рис. 5.2. Параметры вентиляции при использовании различных устройств для ручной вентиляции легких в родильном зале

Анализ показателей вентиляции усовершенствованного самораспрaвляющегося мешка (с клапаном ПДКВ и манометром, позволяющим контролировать давление на вдохе) показал, что при заданном уровне ПДКВ 5,0 см вод.ст. эффективность составила 50%. Контроль давления на вдохе осуществлялся по манометру вручную, и пиковое давление не должно было превышать 20,0 см вод.ст. Однако из-за невозможности вручную четко контролировать подаваемое давление отмечались резкие скачки давления, при этом величина достигала высоких значений (max PIP – 28,5 см вод.ст., средние значение PIP - 23,6 см вод.ст.).

В последнее время в родильном зале все чаще используются устройства с Т-образным контуром и клапаном ПДКВ. Стандартным аппаратом является прибор NeoPuff (F&P, Новая Зеландия). При настройке аппарата через него пропускается воздушная смесь, оператор пальцем закрывает отверстие на клапане, перераспределяя газ в легкие пациента. Движение пальца позволяют оператору фиксировать давление на вдохе и на выдохе, проводить ИВЛ с заданной частотой. Из полученного графика (рис. 5.2) видно, что Т-образный тройник наиболее качественно фиксировал давление на вдохе (20,0 см вод.ст.) и поддерживал заданное давление на выдохе (5,0 см вод.ст.), что является наиболее безопасной системой для проведения мануальной респираторной терапии у новорожденных в родильном зале.

Таким образом, среди наиболее распространённых устройств для ручной вентиляции в родильном зале, наибольшую безопасность и физиологичность в нашем исследовании обеспечил Т-образный контур с клапаном ПДКВ.

Стоит отметить, что большинство устройств с Т-образным контуром в своем комплекте не имеет источника воздуха. И для его эксплуатации дополнительно требуется отдельный смеситель для кислорода и увлажнитель. Следует отметить, что отечественный прибор «Поток» подключается к кислородной сети. Аппарат имеет встроенный компрессор и кислородный смеситель, а оператор имеет возможность регулировать подаваемые потоки кислородно-воздушной смеси.

Также применяются одноразовые приборы (Neo-Tee, NMC, США) с манометром и клапаном ПДКВ, которые можно подключать и к маске, и к ЭТТ.

Результатом проведенного нами исследования стало включение в клинические рекомендации «Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом» (2016) указание на необходимость применять традиционную ИВЛ в различных вариантах, в том числе, с использованием Т-коннектора.

5.3. Результаты использования высокочастотной искусственной вентиляции легких как стартового режима в родильном зале у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом

С целью проверки нашей гипотезы о целесообразности проведения ВЧИВЛ недоношенным новорожденным с РДС в родильном зале, мы использовали модель легких (LF01280-LF01281 Life/form® Micro-Preemie Simulator – Light, США). Нами проведен ряд экспериментов с вентиляцией модели через эндотрахеальную трубку. Для фиксации респираторных параметров нами выполнены стендовые испытания дыхательного монитора с потоковым датчиком (анемометром) в лабораторных условиях, что позволило во время эксперимента контролировать частоту вентиляции, пиковое давление и дыхательный объем.

Традиционную ИВЛ мы проводили с частотой 60 вдохов в минуту и пиковым давлением или давлением на вдохе (PIP – Peak Inspiratory Pressure – англ.) 20,0 см вод.ст., как описано в отечественных клинических рекомендациях [63]. Всего было выполнено более 5000 вдохов, средний уровень дыхательного объема был зафиксирован в пределах 10,0 мл или около 12,5 мл/кг (рис. 5.3).

Высокочастотная ИВЛ проводилась с частотой 240 вдохов в минуту с положительным давлением в конце выдоха (Positive End Expiratory Pressure – PEEP – англ. Положительное давление в конце выдоха) 6,0–8,0 см вод.ст. и пиковым давлением 20,0 см вод.ст. (рис. 5.4).

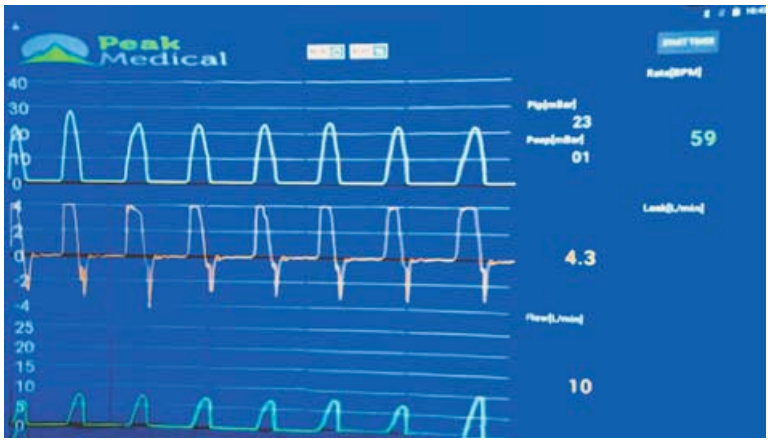


Рис. 5.3. Графическое отображение ручной искусственной вентиляции модели легких с помощью самораспрaвляющегося мешка с манометром с частотой до 60 вдохов в минуту с давлением вдоха в среднем 20,0 см вод.ст. и ДО=10,0 мл; при пересчете на вес модели 0,8 кг, ДО=12,0 мл/кг

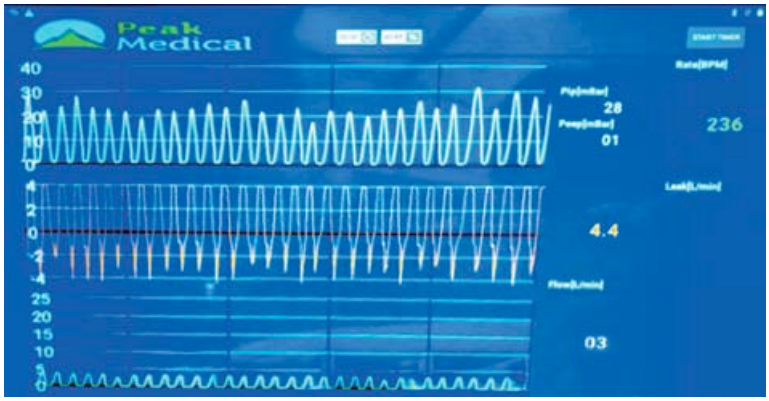


Рис. 5.4. Графическое отображение ручной искусственной вентиляции модели легких с помощью самораспрaвляющегося мешка с манометром с частотой до 240 вдохов в минуту с поддержанием давления вдоха в среднем 20,0 см вод.ст.; на фоне увеличения частоты и сокращения времени вдоха ДО снизился до 3,0 мл, при пересчете на вес модели 0,8 кг, ДО=3,75 мл/кг

На первых этапах нашего исследования (до 2016 г.) частота дыханий задавалась под ритмичные удары электронного метронома путем механического закрытия пальцем руки на Т-коннекторе отверстия для выдоха при каждом ударе, направляя тем самым в дыхательные пути ребенка потока кислородно-воздушной смеси (стартовый 8,0 л/мин). Всего было выполнено более 15000 вдохов. В ходе эксперимента мы обнаружили, что ДО при такой ИВЛ значительно ниже, чем при традиционной, и составляет около 3,0 мл или 3,75 мл/кг, что теоретически должно позволить избежать значительного перерастяжения легочной ткани у младенцев с РДС.

Технически воспроизвести дыхание с частотой 240 вдохов в минуту при помощи аппарата «Поток» с Т-образным коннектором под заданный ритм

метронома (240 ударов), согласно проведенному нами эксперименту, не вызывает сложностей.

В 2017 году нами предложена идея создания модуля Апгар-таймера со встроенным метрономом. Такой прибор может быть использован самостоятельно или в составе с другим специальным оборудованием для реанимации, интенсивной терапии и уходу за новорожденными, в частности, в комплекте с аппаратами ИВЛ и иными реанимационными системами новорожденных, которыми оборудованы неонатальные отделения.

Нами был разработан, запатентован и внедрен в клиническую практику модуль Апгар-таймера, предназначенный не только для оценки состояния новорожденного по шкале Апгар, но и для генерации звуковых сигналов через заданные промежутки времени с целью контроля времени для проведения осмотра новорожденного и дальнейшей оценки его состояния (патент № 170 360 от 24.04.2017).

Входящий в состав модуля Апгар-таймера (в зависимости от заданного режима работы) звуковой излучатель предназначен для подачи трех видов звуковых сигналов модуля, имеющих разную тональность:

1. основной звуковой сигнал длительностью 1,5 секунды, формирование сигнала на 1-й, 5-й, 10-й, 20-й, 30-й, 40-й и 50-й минутах работы модуля, при отключении модуля генерирование основного сигнала прекращается;

2. сигнал метронома ИВЛ длительностью 0,2 секунды; частота сигнала формируется настройками модуля в диапазоне от 20 до 80 раз в минуту; базовое значение частоты - 50 раз в минуту;

3. сигнал метронома непрямого массажа сердца длительностью 0,07 секунды.

Перед проведением ВЧИВЛ и ИВЛ предварительно осуществлялись обучение и тренинги по методике проведения респираторной терапии с соблюдением требований протокола исследования.

Респираторная терапия в родильном зале осуществлялась так же, как на модели, то есть в каждой группе соблюдали такую же частоту дыхания, PIP,

PEEP. Фракция ингаляционного кислорода в родильном зале регулировалась с помощью смесителя, встроенного в аппарат «Поток». Сатурация крови кислородом в течение первых 10 минут жизни поддерживалась согласно регламенту, указанному в действующих на тот момент времени Методических рекомендациях №15–4/10/2-3204 от 21.04.2010 г. «Первичная и реанимационная помощь новорожденным детям».

С целью оценки эффективности и безопасности ВЧИВЛ в родильном зале у детей с экстремально низкой массой тела нами проспективно обследовано 32 недоношенных ребенка с ЭНМТ при рождении и сроком гестации менее 29 недель, нуждающихся в интубации трахеи в родильном зале:

у *17 (53,1%)* – уже в родильном зале выполнялась ВЧИВЛ (IV группа);

у 15 (46,9%) – в родильном зале начата традиционная ИВЛ (V группа).

Всем 32 недоношенным детям на 10–15 минутах жизни осуществлялось введение ПА в дозе 200 мг/кг. После введения первой дозы сурфактанта состояние пациентов оценивалось повторно и в ряде случаев, после введенной дозы у пациентов определялись высокие показатели оксигенации, поэтому они переводились на традиционную ИВЛ. Суть данного метода заключалась в проведении вмешательства до назначения заместительной терапии сурфактантом с целью оптимизации кардио-респираторной адаптации недоношенных детей после рождения. Фактически данный метод можно рассматривать как мягкий маневр рекруитмента – вовлечения максимального количества альвеол в процесс газообмена («открытия легких»).

По сроку гестации и массе тела при рождении обе сравниваемые группы были сопоставимы: медиана среднего срока гестации в IV группе составила 24,9 (23,0–29,0) недель; в V группе - 27,0 (23,0–28,0) недель (p=0,184); масса тела при рождении - 724,7 (169,9) и 768,8 (135,8) г, соответственно (p=0,428).

Показатели основных параметров респираторной терапии в родильном зале у обследованных пациентов представлены в табл. 5.2. Известно, что управляемой переменной, определяющей аппаратный вдох, является пиковое инспираторное давление (PIP). Другой показатель – положительное давление в конце выдоха

(PEEP) – поддерживает альвеолы в открытом состоянии, предотвращая вторичное ателектазирование, улучшает артериальную оксигенацию и коронарный кровоток [55].

Таблица 5.2

Показатели основных параметров ИВЛ и ВЧИВЛ (Me [Q1; Q3])

Показатели	IV группа (ВЧИВЛ) n=17	V группа (ИВЛ) n=15	p
ЧД, количество вдохов в мин	240 [240; 240]	60 [60; 60]	**<0,001**
PIP, см вод.ст.	15,5 [15,0; 17,5]	20,0 [18,0; 22,0]	**0,001**
PEEP, см вод.ст.	8,0 [7,3; 8,0]	6,0 [6,0; 6,0]	**<0,001**
Max FiO_2 в родильном зале	0,60 [0,45; 1,00]	0,80 [0,40; 1,00]	0,767

Нами установлено, что в родильном зале дети IV группы (ВЧИВЛ; n=17), по сравнению с новорожденными V группы (ИВЛ; n=15), нуждались в статистически значимой ($p<0,05$) более низкой величине PIP (15,5 и 20,0 см вод.ст., соответственно), но более высоком показателе PEEP (8,0 и 6,0 см вод.ст., соответственно). При этом различий в значениях FiO_2 между детьми двух групп не выявлено ($p=0,767$).

На момент начала респираторной терапии в каждой группе было по пять новорожденных с ЧСС менее 100 ударов в минуту. Восстановление ЧСС до ≥ 100 уд. в минуту с момента начала респираторной терапии в IV группе было статистически значимо быстрее (33,9 сек), чем в V группе (79,2 сек; $p=0,002$).

В повторном введении сурфактанта в течение первых 6-12 часов жизни нуждался практически каждый третий ребенок: в IV группе - шесть из 17 детей (35,3%), в V группе - 6 из 15 (40,0%; $p>0,05$).

В ОРИТН инвазивная респираторная терапия была продолжена: в IV группе высокочастотная осцилляторная ИВЛ (ВЧО ИВЛ) выполнялась с помощью аппарата у 10 из 17 (58,8%) детей, традиционная ИВЛ с контролем дыхательного объема (ДО) в пределах 4,0-4,5 мл/кг – у семи из (41,2%); в V группе ИВЛ с контролем ДО проводилась у 11 из 15 (73,3%), ВЧО ИВЛ – у четырех (26,7%).

Различия между группами по потребности в проведении той или иной респираторной терапии на этапе ОРИТН не были статистически значимы ($p=0,087$). Всем 32 недоношенным детям, включенным в исследование, после

экстубации осуществлялась неинвазивная респираторная терапия. Продолжительность РП и ряд других показателей выхаживания детей в ОРИТН представлены в таблице 5.3.

Таблица 5.3

Характеристика респираторной терапии, ее продолжительность и длительность госпитализации в ОРИТН

Параметры	**IV группа (ВЧИВЛ) n=17**	**V группа (ИВЛ) n=15**	**p**
Max FiO_2 в ОРИТН (Me [Q1; Q3])	0,3 [0,3; 0,4]	0,6 [0,4; 1,0]	**<0,001**
Длительность ИВЛ, сутки (Me [Q1; Q3])	14,0 [3,5; 29,5]	33,0 [21,0; 40,5]	0,111
Длительность нИВЛ/ nCPAP, сутки [M (SD)]	21,7 (10,9)	18,7 (12,3)	0,602
Длительность пребывания в ОРИТН, сутки [M (SD)]	62,4 (20,8)	61,0 (29,9)	0,916

Нами выявлено, что новорожденные с ЭНМТ, которым в родильном зале исходно респираторную терапию начинали с ВЧИВЛ (IV группа), в ОРИТН нуждались в значимо меньшей максимальной фракции вдыхаемого кислорода (FiO_2), по сравнению с новорожденными, у которых стартовая респираторная терапия была представлена ИВЛ (V группа): 0,3 и 0,6, соответственно ($p<0,001$).

Различия в длительности проведения ИВЛ, неинвазивной РТ и в продолжительности госпитализации в ОРИТН, не были статистически значимыми ($p>0,05$).

Принимая во внимание особенности крайне незрелых легких у новорожденных детей с ЭНМТ, в первую очередь, короткую константу времени и небольшой дыхательный объем (2,0-4,0 мл/кг), мы предположили, что именно ВЧИВЛ на старте с первых секунд жизни ребенка на этапе родильного зала позволит максимально приблизить дыхательную поддержку к реальному состоянию легких, минимизировав, тем самым, их повреждение избыточным дыхательным объемом и, в итоге, улучшив исходы в V группе.

Анализ исходов показал (табл. 5.4), что новорожденные с ЭНМТ, у которых в родильном зале на старте проводилась ВЧИВЛ (IV группа), по сравнению с детьми, у которых в родильном зале выполнялась традиционная ИВЛ (V группа),

статистически значимо реже (p<0,05) страдали НЭК (5,9% и 40,0%, соответственно) и имели летальный исход (0,0% и 26,7%).

Таблица 5.4

Исходы у детей с ЭНМТ в зависимости от стартовой респираторной терапии в родильном зале, n (%)

Заболевание или показатель	IV группа (ВЧИВЛ) n=17	V группа (ИВЛ) n=15	p
Синдром утечки воздуха	1 (5,9%)	2 (13,3%)	0,589
Легочное кровотечение	1 (5,9%)	2 (13,3%)	0,589
Бронхолегочная дисплазия	8 (47,1%)	5 (33,3%)	0,491
Некротизирующий энтероколит	1 (5,9%)	6 (40%)	**0,033**
ВЖК II–III ст.	1 (5,9%)	3 (20%)	0,319
Повторное поступление в ОРИТН	1 (5,9%)	2 (13,3%)	0,589
Летальный исход	-	4 (26,7%)	**0,038**

Таким образом, применение в родильном зале ВЧИВЛ при условии строго соблюдения разработанного в рамках исследования протокола (240 вдохов в минуту) у детей с ЭНМТ быстрое восстановление ЧСС до ≥100 ударов в минуту непосредственно в родильном зале способствовало немедленному купированию гипоксемии сразу после рождения, что существенно снижало риск развития НЭК и улучшало исходы. Для достижения целевого уровня сатурации в родильном зале к 10-й минуте жизни максимальный уровень FiO_2 в группах ВЧВИЛ и ИВЛ не различался (0,6 и 0,8 p = 0,767). Однако в условиях ОРИТН дети IV группы (ВЧИВЛ) нуждались в меньшем количестве кислорода, чем новорожденные V группы (ИВЛ) [0,3 и 0,6; p <0,001].

В то же время метод стартовой респираторной терапии в родильном зале не влиял на частоту развития легочного кровотечения, синдрома утечки воздуха и частоту БЛД (p >0,05). Отмечена тенденция к снижению частоты ВЖК II–III степени среди пациентов IV группы (ВЧИВЛ), по сравнению с новорожденными V группы (традиционная ИВЛ): 5,9% и 20,0%, соответственно; однако в нашем исследовании различия между группами оказались статистически незначимы (p=0,319).

С целью выявления клинических параллелей в общей группе включенных в исследование детей с ЭНМТ был проведен статистический анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (табл. 5.5).

Согласно проведенному анализу, исходы у детей с ЭНМТ зависели от срока гестации и МТ при рождении. Чем меньше были ГВ и МТ у недоношенных новорожденных, тем чаще они нуждались в более высокой FiO_2, начиная с родильного зала (r_s=-0,564), тем чаще им требовалось повторное введение сурфактанта (r_s=-0,492), и они более длительно находились на ИВЛ (r_s=-0,462 и -0,682, соответственно), а также чаще страдали НЭК (r_s=-0,507), что говорит о более тяжелом течении РДС у таких пациентов.

Таблица 5.5

Взаимосвязи клинических признаков у детей с ЭНМТ

Признаки	r_s	p
Максимальная FiO_2 в родильном зале и гестационный возраст	-0,564	**0,001**
Повторное введение сурфактанта и гестационный возраст	-0,492	**0,004**
Длительность ИВЛ и масса тела при рождении	-0,682	**<0,001**
Длительность ИВЛ и гестационный возраст	-0,462	**0,017**
НЭК и масса тела при рождении	-0,507	**0,014**
Максимальная FiO_2 в родильном зале и повторное введение сурфактанта	0,486	**0,005**
Максимальная FiO_2 в родильном зале и БЛД	0,541	**0,014**
Повторное введение сурфактанта и ВЖК II–III ст.	0,555	**0,021**
Легочное кровотечение и ВЖК II–III ст.	0,658	**0,004**
НЭК и ВЖК II–III ст.	0,590	**0,016**
НЭК и летальный исход	0,730	**<0,001**

Стоит подчеркнуть, что повторное введение сурфактанта можно было спрогнозировать заранее, еще когда ребенок находился в родильном зале, так как наиболее высокая потребность в дополнительном кислороде уже на данном этапе оказания помощи недоношенным напрямую зависела от последующей тактики проведения сурфактантной терапии.

Потребность в более высокой FiO_2 в родильном зале также можно считать прогностическим фактором развития БЛД, поскольку в нашем исследовании между данными признаками выявлена прямая взаимосвязь (r_s=0,541). Наиболее тяжелое состояние среди новорожденных с ЭНМТ было у детей с ВЖК II–III степени, именно они чаще нуждались в повторном введении сурфактанта (r_s=0,555), у них чаще развивался НЭК (r_s=0,590), который нередко приводил к летальному исходу (r_s=0,730). ВЖК II–III степени статистически значимо чаще сочетались с легочным кровотечением (r_s=0,658).

Кроме того, говоря о преимуществах ВЧИВЛ, важным считаем дополнить, что, технология проведения ВЧИВЛ с помощью Т-коннектора после ее освоения проста в выполнении, а для специалистов, которые не располагают возможностью контролировать дыхательный объем и регулировать параметры ИВЛ в зависимости от изменяющихся механических свойств легких после рождения ребенка, при условии соблюдения протокола проведения процедуры (240 вдохов в минуту), удобна с точки зрения наименьшей травматичности легких, сопряжена с улучшением исходов.

Таким образом, применение ВЧИВЛ в качестве стартового режима респираторной терапии в родильном зале у пациентов с ЭНМТ с тяжелыми проявлениями РДС позволяет улучшить сердечно-легочную адаптацию, уменьшить потребность в дополнительном кислороде и снизить риск летального исхода, так как у детей, находящихся на ВЧИВЛ, по сравнению с новорожденными, у которых использовалась традиционная ИВЛ, отмечается более быстрое восстановление ЧСС до ≥100 ударов в минуту что, учитывая высокую корреляцию между частотой НЭК и летальностью, снижает вероятность летального исхода.

5.4. Эффективность и безопасность применения искусственной вентиляции легких с гарантированным дыхательным объемом в родильном зале у детей с массой тела менее 750 г

Мы предположили, что, обеспечив новорожденного с МТ при рождении менее 750 г, начиная с первых аппаратных вдохов, минимальным, но достаточным для адекватного газообмена объемом поступающего в легкие газа, нам удастся минимизировать риск волюмотравмы. Именно поэтому, а также в связи с отсутствием в доступных нам источниках информации данных о применении в родильном зале у детей с МТ менее 750 г режимов ИВЛ с гарантированным ДО, мы предприняли попытку проведения собственного исследования, которое позволило бы нам наиболее объективно оценить механические свойства легких у детей с ЭНМТ с первых минут жизни при

использовании у них ИВЛ с режимом Assist Control + Volume Guarantee (триггерная вспомогательная вентиляция с гарантированным дыхательным объемом).

В связи с поставленными целью и задачами было проспективно обследовано 11 недоношенных детей с массой тела при рождении менее 750 г, которым в родильном зале проводилась ИВЛ с гарантированным объемом (VI группа). На 10-й минуте от момента рождения всем детям вводился один из натуральных сурфактантов (ПА, беракtант, бовактант).

Клинические характеристики 11 включенных в исследование детей представлены в таблице 5.6.

Таблица 5.6

Клиническая характеристика 11 пациентов

Показатель	**Значения**
Гестационный возраст, недель [M (SD)]	23,40 (1,43)
Масса тела, граммов (Me [Q1; Q3])	480 [472; 695]
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте (Me [Q1; Q3])	2 [1-2]
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте (Me [Q1; Q3])	3 [3-5]
Потребность в повторном введении сурфактанта, абс. (%)	10 (90,9%)
Возраст при повторном введении сурфактанта, час (Me [Q1; Q3])	9,5 [5; 12]
Потребность в переводе на ВЧО ИВЛ в возрасте от 2-х до 72 часов жизни, абс. (%)	7 (63,6%)
Возраст ребенка при переводе на ВЧО ИВЛ, час (Me [Q1; Q3])	6 [3; 18]

Как показано в табл. 5.6, все пациенты имели ЭНМТ при рождении и низкую оценку по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах, что свидетельствовало не только о выраженной незрелости новорожденных, но и об умеренной или тяжелой асфиксии у них при рождении. Всем детям в родильном зале в возрасте 90–180 секунд жизни была выполнена интубация трахеи и начата ИВЛ с предустановленными параметрами. При выборе величины гарантированного ДО перед рождением ребенка мы ориентировались на данные фетометрии,

полученные при ультразвуковом исследовании перед родами, и устанавливали ДО=4,0 мл/кг.

Современные дыхательные аппараты способны обеспечивать вентиляцию с целевым дыхательным объемом (VG/VTV), при которой осуществляется вентиляция легких с управляемым давлением в совокупности с постоянным мониторингом дыхательного объема.

Применяемый в нашем исследовании дыхательный аппарат Dräger Babylog VN500 автоматически подбирал уровень пикового давления в дыхательных путях таким образом, чтобы дыхательный объем выдоха соответствовал предустановленному врачом целевому значению. При этом уровень V_T зависел не столько от максимального давления на вдохе, сколько от разницы между ним и положительным давлением в конце выдоха (Driving Pressure), которая при VTV была вариабельной от вдоха к вдоху [55, 289].

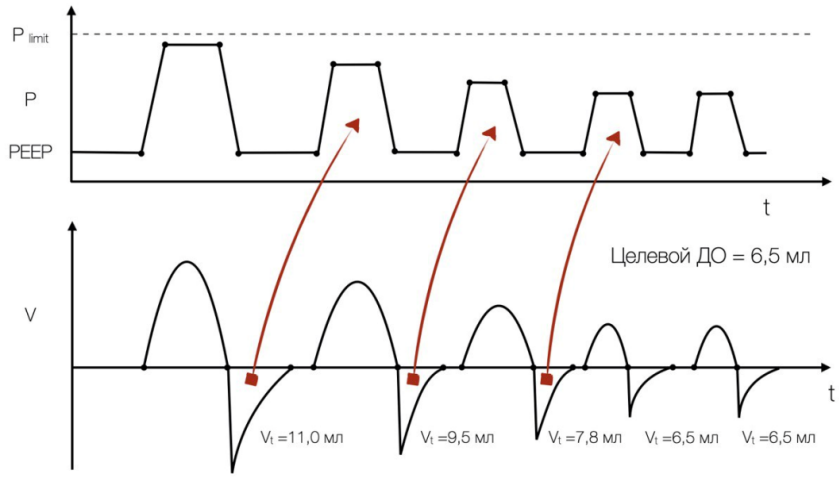


Рисунок 5.5. Величина пикового давления (PIP) в зависимости от значения объема выдоха (Vte) для достижения предписанного дыхательного объема при выполнении ИВЛ с целевым ДО

На рисунке 5.5. изображен нисходящий тренд PIP и его автоматическая фиксация на уровне, необходимым для достижения значения Vt set – 6,5 мл. При этом дыхательный аппарат, работающий согласно принципу VTV, анализировал объем каждого выдоха и автоматически от вдоха к вдоху подбирал минимально возможный уровень инспираторного давления (при заданном PEEP) для достижения, предустановленного дыхательного объема. В случае отклонения значения V_T от предустановленного алгоритм автоматически менял пиковое

давление. Реакция на избыточный дыхательный объем является более быстрой, чем на коррекцию недостаточного объема. Таким образом, поддерживается постоянство V_T, стабилизируется газообмена и осуществляется защита легких от перерастяжения [269].

Динамика изученных в нашем исследовании показателей механических свойств легких у недоношенных новорожденных детей в первые 2 часа жизни представлена в таблице 5.7. При этом были оценены следующие показатели: пиковое инспираторное давление (PIP); суммарный минутный объем на выдохе без учета утечки воздуха (MVe); динамический комплайнс (C_{dyn}); отношение последних 20% вдоха к общему значению динамического комплайнса ($C20/C_{dyn}$); резистентность в дыхательных путях пациента (Raw); константа времени (ТС), необходимая для достижения плато дыхательного объема.

Таблица 5.7

Динамика показателей механических свойств легких у 11 недоношенных детей в первые два часа жизни

Параметр	5-я минута	30-я минута	60-я минута	120-я минута
PIP, смH_2O [M (SD) / минимум – максимум]	43,2 (16,0) / 20,0 – 79,0	22,6 (6,4)*/ 14,0 – 36,0	22,6 (10,4)*/ 8,0 – 46,0	18,9 (4,3)*/ 7,0 – 22,0)
MVe, л/мин [M (SD) / минимум – максимум]	0,16 (0,11) / 0,08 – 0,47	0,15 (0,04) / 0,08 – 0,24	0,14 (0,04) / 0,05 – 0,20	0,15 (0,02) / 0,11 – 0,19
C_{dyn}, мл/смH_2O/кг (Me [Q1; Q3])	0,10 [0,09; 0,19]	0,16 [0,11; 0,24]	0,18 [0,14; 0,21]	0,16 [0,14; 0,3]
C20/Cdyn [M (SD) / минимум – максимум]	0,78 (0,14) / 0,56 – 0,94	0,77 (0,14) / 0,54 – 0,99	0,72 (0,05) / 0,63 – 0,79	0,79 (0,17) / 0,55 – 1,15
Raw, см H_2O/л/сек [M (SD)] ([Me; Q1; Q3]);	481 [274; 510]	240 [184; 256]	210 [162; 278]	226,9 (144,9) [153; 129; 362]
ТС, сек [M (SD) / минимум – максимум]	0,043 (0,01) / 0,015 – 0,063	0,043 (0,02) / 0,019 – 0,076	0,046 (0,02) / 0,022 – 0,086	0,045 (0,01) / 0,025 – 0,065
Утечка мимо ЭТТ, % [M (SD) / минимум – максимум]	12,5 (8,8) / 0 – 22	7,9 (6,5) / 0 – 18	8,6 (7,5) / 0 – 24	12,8 (7,4) / 0 – 23

***** — $p < 0,05$ в сравнении с первыми пятью минутами исследования

Данное исследование продемонстрировало неожиданные для нас результаты проведения дыхательной терапии в родильном зале при применении ИВЛ с гарантированным ДО. Наше исследование показало, что динамика респираторных показателей и их вариабельность в первые 120 минут жизни у

детей с массой тела при рождении менее 750 граммов, имея общие тенденции, в то же время, отражала индивидуальные особенности легких в каждом конкретном случае. Особого внимания в контексте индивидуального подхода заслуживает такой показатель, как давление на вдохе (PIP), который не только находился в широком диапазоне значений, но и фиксировался на очень высоких цифрах, вплоть до 79,0 см вод.ст. Кроме того, в динамике пиковое инспираторное давление снижалось и было ниже на 30-й (22,6 см вод.ст.), 60-й (22,6 см вод.ст.) и 120-й (18,9 см вод.ст.) минутах, чем на 5-й (43,2 см вод.ст.) минуте жизни ($p<0,05$).

Динамика снижения давления на вдохе у недоношенных новорожденных детей с МТ менее 750 граммов в родильном зале в течение 120 минут жизни в виде перцентильного распределения с интервалами 5, 10, 15, 20, 25, 30, 60, 90, 120 минут представлена на рис. 5.6.

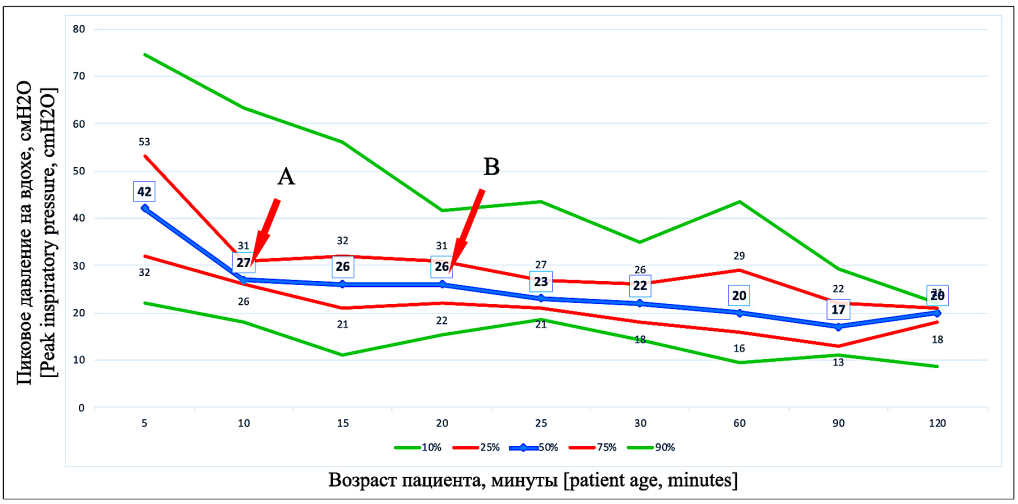


Рис. 5.6. Динамика снижения давления на вдохе у недоношенных детей с МТ менее 750 г в родильном зале в течение 120 минут жизни (перцентильное распределение): А - время введения сурфактанта (10-я минута жизни), В - усредненное начало действия сурфактантов (10 – 15-я минута после введения)

Если диапазон PIP на 5-й минуте жизни у недоношенных детей был очень широкий (20,0–79,0 смH_2O), что, вероятно, было связано с индивидуальными особенностями пациентов, то к 120-й минуте жизни разброс показателя стал значительно меньше ($p <0,005$).

Несмотря на высокие уровни пикового давления, у включенных в исследование детей в течение первых 72 часов не был диагностирован синдром утечки воздуха.

Следует отметить, что ожидаемого резкого снижения PIP после введения сурфактанта на 10-й минуте жизни при проведении ИВЛ с гарантированным ДО у детей не отмечалось (рисунок 5.7). Согласно данным рис. 5.7, максимальная разница меду медианами пикового давления отмечена между 5-й и 10-й минутами жизни (p=0,005). В дальнейшем динамика пикового давления вдоха была не столь выражена, но различия между медианами на 5-й минуте и на 15-й, 20-й, 25-й, 30-й, 60-й, 90-й и 120-й минутах оказались статистически значимыми (табл. 5.8 А).

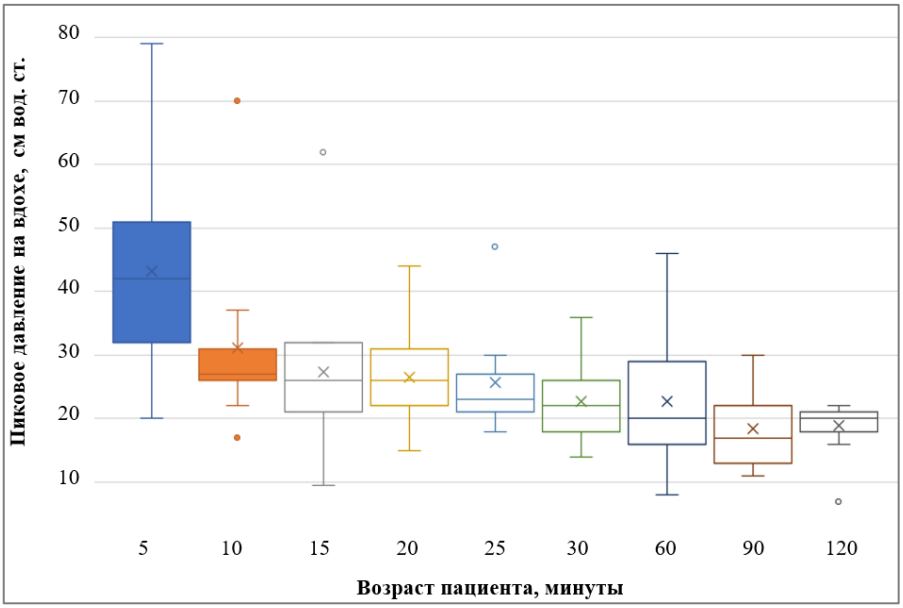


Рис. 5.7. Значения пикового давления (прямоугольник - диапазон значений для каждого временного интервала, крестик - среднее значение, горизонтальная линия в прямоугольнике - медиана) в зависимости от возраста и введении сурфактанта на 10-й минуте

Тем не менее, после введения сурфактанта (на 10-й минуте) давление на вдохе снижалось, однако не сразу, а спустя 15 минут. Статистически значимые различия PIP_n в сравнении с величиной на 10-й минуте жизни после введения сурфактанта появились только с 25-й минуты (p=0,045) и сохранялись до 120-й минуты жизни (p=0,005) [табл. 5.8 Б]. В то же время, важным считаем отметить, что вне зависимости от используемого сурфактанта у новорожденных детей

нами отмечено эффективное снижение пикового давления и FiO_2 в течение 15–20 минут после введения первой дозы в ЭТТ.

Таблица 5.8

Показатели статистической значимости при динамическом изменении значений PIP в сроки от 5 до 120 минут жизни (к рис. 5.4)

А. p-value для значений PIP_{05-n} в определенный интервал времени n, по сравнению с PIP_{05}							
PIP_{05-10}	PIP_{05-15}	PIP_{05-20}	PIP_{05-25}	PIP_{05-30}	PIP_{05-60}	PIP_{05-90}	PIP_{05-120}
0,005**	**0,005****	**<0,001***	**0,003****	**<0,001***	**<0,001***	**<0,001***	**0,004****
Б. p-value для значений PIP_{10-n} в определенный интервал времени n, по сравнению с PIP_{10}							
-	PIP_{10-15}	PIP_{10-20}	PIP_{10-25}	PIP_{10-30}	PIP_{10-60}	PIP_{10-90}	PIP_{10-120}
-	0,171**	0,091**	**0,045****	**0,020****	**0,028****	**0,006****	**0,005****

* - парный тест Стьюдента

** - критерий Вилкоксона

Рутинная неонатальная практика во всем мире, при оказании помощи новорожденным детям с ЭНМТ в родильном зале, не предполагает использование таких высоких респираторных параметров (PIP), как в нашем исследовании, а ограничивается, как правило, рекомендуемым диапазоном PIP в пределах 20,0-40,0 см вод.ст. Получается, что при выполнении подобных рекомендаций на основании нашего исследования ряд детей не дополучит должный ДО, потому что им, возможно, нужно было пиковое давление более 40,0 см вод.ст., а часть детей, напротив, получит избыточный ДО, потому что им достаточно для создания адекватного ДО PIP менее 20,0 см вод.ст.

Применение режимов ИВЛ с гарантированным ДО с первых минут жизни у детей с ЭНМТ позволяет подбирать индивидуальные параметры вентиляции и, тем самым, минимизировать риск развития осложнений, в то время как концепция продленного вдоха в родильном зале с единым алгоритмом для всех детей с ЭНМТ, ассоциируется с травмами легких [190] и может быть не эффективна вследствие фиксированных респираторных параметров (давление на вдохе и время вдоха) [191].

ИВЛ с VTV потребностью в высоком PIP в первые минуты жизни для достижения заданного ДО, можно считать механизмом рекрутмента легких,

который в нашем исследовании осуществлялся до введения сурфактанта. Вероятно, именно поэтому нам не удалось получить выраженной динамики пикового давления после введения сурфактанта, поскольку максимальное раскрытие легких уже произошло. Раннее введение сурфактанта (до 15 минуты жизни), особенно «до первого вдоха», вероятно, позволит избежать необходимости в достижении продемонстрированных в нашем исследовании стартовых PIP для создания адекватного ДО.

Динамика других показателей дыхательного мониторинга также представлена в табл. 5.7, из данных которой следует, что на 5-й минуте жизни определялось наиболее низкое значение комплаенса (C_{dyn}) 0,10 [0,09; 0,19] мл/смH_2O/кг. В дальнейшем на фоне заместительной терапии сурфактантом и ИВЛ с гарантированным ДО комплаенс увеличился на 60-й минуте до 0,18 мл/смH_2O/кг, на 120-й – до 0,16 мл/смH_2O/кг; однако из-за небольшой выборки и распределения данных, отличающегося от нормального, различия оказались статистически незначимы ($p > 0,05$). Аналогичную динамику демонстрировали и показатели резистентности дыхательных путей (Raw). Высокая Raw определялась в течение первых минут жизни и составила к 5-й минуте 481 [274; 510] смH_2O/л/сек; а к 120-й минуте жизни наблюдалось трехкратное, но статистически незначимое снижение резистентности до 153 [129; 362] смH_2O/л/сек ($p > 0,05$).

Такой показатель как $C20/C_{dyn}$ практически не изменялся от 5-й к 120-й минуте жизни, оставаясь в пределах от 0,72 до 0,79 ($p>0,05$), что в целом соответствовало неполному расправлению легких у детей. Также на протяжении всего периода наблюдения статистически значимо не менялась константа времени (ТС), оставаясь короткой: на пятой минуте жизни ТС ровнялась 0,043 сек, на 120-й – 0,045 сек ($p=0,631$), что, вероятно, было обусловлено отсутствием статистически значимых динамических изменений резистентности и комплайнса. При этом вариабельность времени вдоха была достаточно высокой и находилась в диапазоне от 0,10 до 0,43 сек. Утечка воздуха из легких мимо

эндотрахеальной трубки регистрировалась в пределах 8–13%, диапазон составил от 0 до 24%, что удовлетворяло критериям включения в исследование.

Внимания, на наш взгляд, заслуживает клиническое наблюдение, в котором у девочки М. с массой тела при рождении 472 грамма и ГВ 23 полных недели, пиковое давление вдоха, позволившее обеспечить заданный ДО (4,0 мл/кг), на 5-й минуте жизни достигло 79,0 смH_2O (рис. 5.8).

Исход в данном клиническом наблюдении был благоприятным, синдрома утечки воздуха и поражения ЦНС не зафиксировано, потребности в дополнительном кислороде в 36 недель постконцептуального возраста (ПКВ) у ребенка не было, девочка выписана домой на 50-й неделе ПКВ.

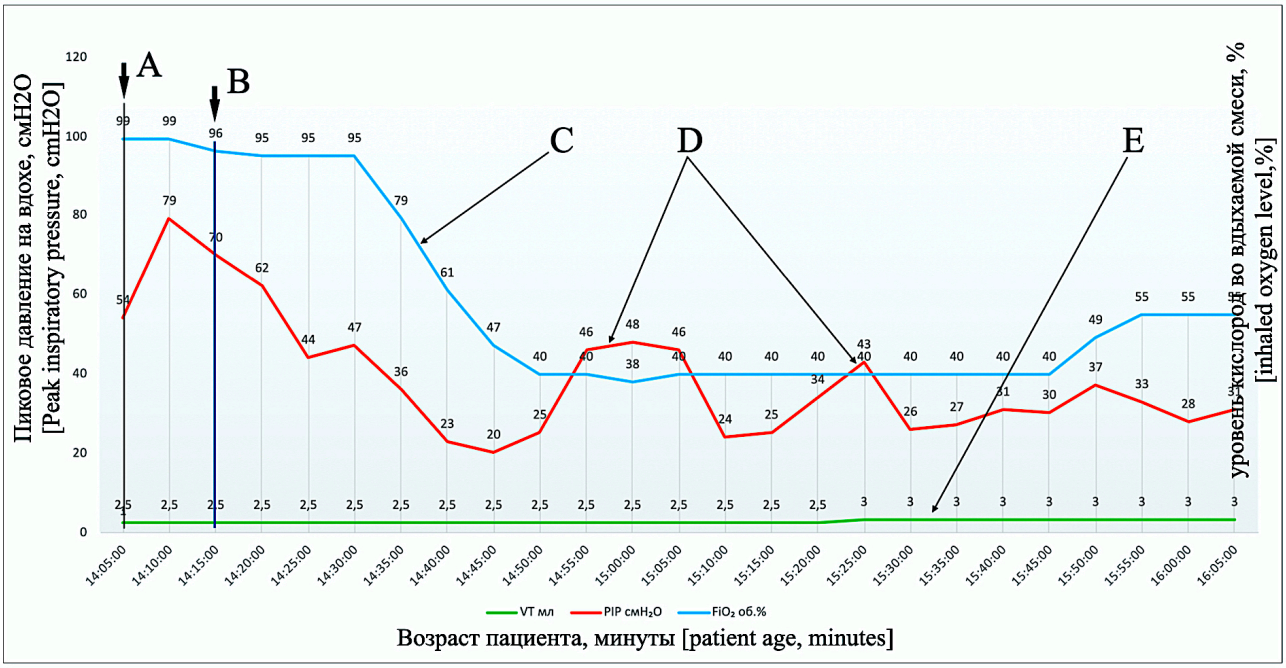


Рис. 5.8. Новорожденная девочка М. Масса тела 472 г, срок гестации 23 нед. Динамика основных показателей механических свойств легких в родильном зале: A. – время рождения пациента; B. – время введения бератанта; C. – динамика снижения кислорода после 15-й минуты с момента введения бератант; D. – компенсаторное автоматическое повышение пикового давления в момент нарастания утечки воздуха мимо интубационной трубки с целью поддержания стабильного ДО (E)

В то же время, не следует забывать, что высокие уровни PIP нередко приводят к повреждению легких, признаки которого можно визуализировать, в том числе, при гистологическом исследовании. В данном контексте считаем необходимым представить клинический пример, в котором нами было проведено гистологической исследование легких, поскольку у ребенка К. наступил

летальный исход в возрасте 5 суток жизни. Мальчик родился с массой тела 470 граммов и ГВ $23^{3}/_{7}$ недели, Максимальное пиковое давление на 5-й минуте жизни у него достигало 42,0 см вод. ст. Динамика параметров ИВЛ до введения порактанта альфа и после в первые 2 часа жизни представлена на рисунке 5.9.

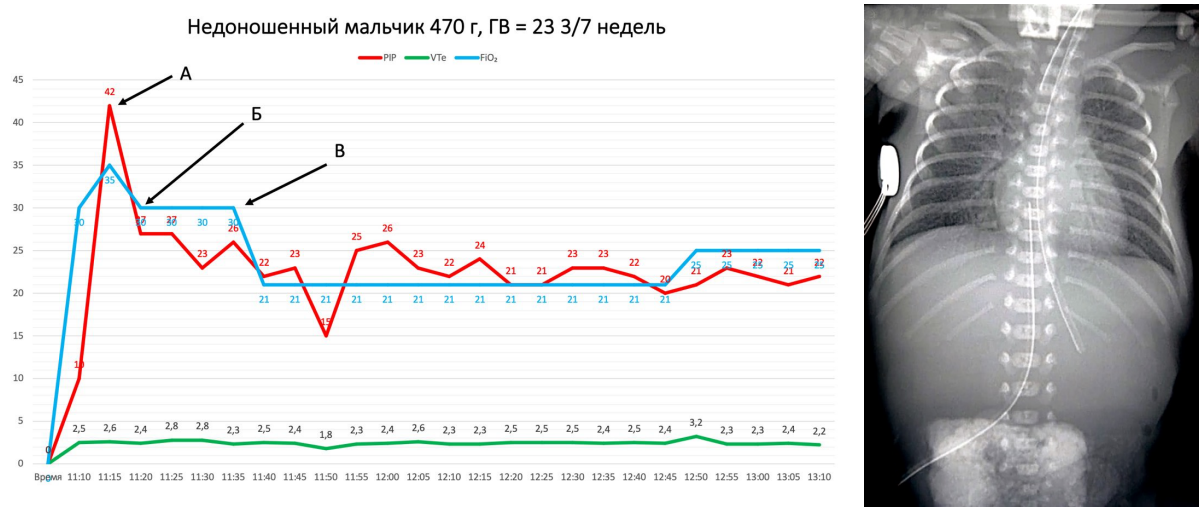


Рис. 5.9. Новорожденный мальчик К. Масса тела 470 г, ГВ $23^{3/7}$ нед. Динамика основных показателей механических свойств легких в родильном зале: А. – показатель максимального давления на вдохе; Б. – время введения порактанта альфа; В. – время достижения оптимальной оксигенации после введения порактанта альфа и начала постепенного снижения FiO2 до 0,21. На обзорной рентгенограмме ребенка К., выполненной в первые 12 часов жизни, правый купол диафрагмы по средней ключичной линии находится на уровне 9 ребра по задней дуге, что является оптимальным расправлением легких. Имеют место классические признаки РДС

На рис. 5.10. представлены микрофотографии гистологической картины легких ребенка К. Морфологическая картина легких представлена незрелыми структурами в виде округлых полостей неправильной формы, выстланных уплощенным кубическим и цилиндрическим эпителием с наличием вакуолизации, что соответствует псевдостратифицированному простому цилиндрическому эндодермальному эпителию, характерному для выстилки при псевдогландулярном типе строения (рис. 5.10. С). Обращают на себя внимание широкие межальвеолярные перегородки, в толще которых располагаются капилляры, стенки сосудов утолщены (рис. 5.10. А). Пневмоциты I и II порядка не имеют выраженных морфологических отличий (признаков дифференцировки на пневмоциты I и II типа на светооптическом уровне не прослеживается), гиалиновые мембраны отсутствуют (рис. 5.10. В).

Ткань легкого в большинстве стандартных полей зрения представлена структурами, характерными для канальциевой/каналикулярной стадии. Однако встречаются поля зрения с гистоархитектоникой, соответствующей псевдожелезистой/псевдогландулярной стадии (обеднение или отсутствие васкуляризации мезенхимы, респираторный тракт представлен кубоидным эпителием) [рис. 5.10. D].

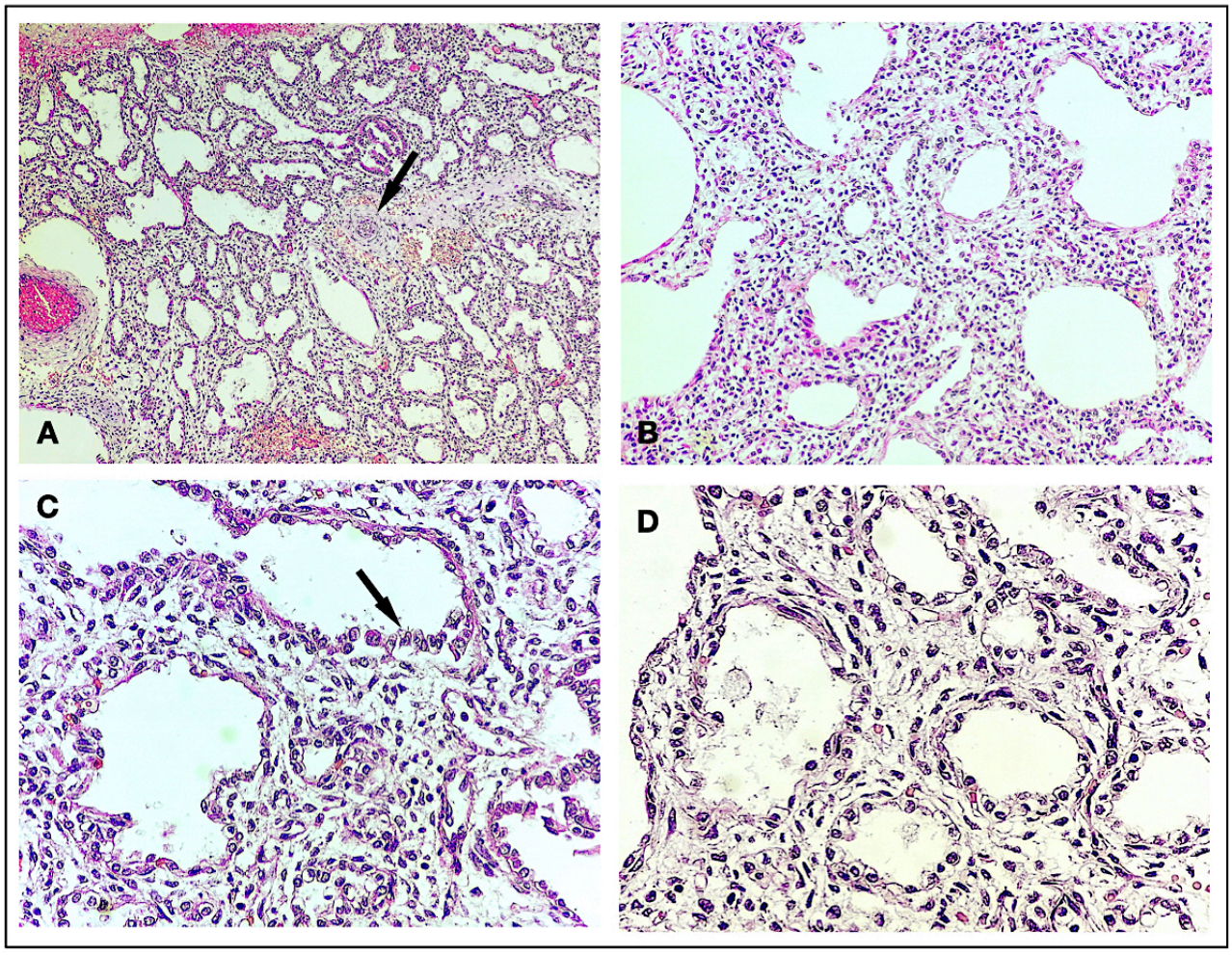


Рис. 5.10. Микрофотография гистологических срезов легких ребенка К. МТ 470 г и ГВ $23^{3}/_{7}$ недели после 135 часов вентиляции в режиме A/C+VG: A. – правое легкое, средняя доля, увеличение × 50; B. – левое легкое, нижняя доля, увеличение × 200; C – правое легкое, увеличение × 400; D. - участки легкого, характерные для выстилки при псевдогландулярном типе строения, отмечается отсутствие васкуляризации мезенхимы, увеличение × 400. Окраска гематоксилин и эозин

Подобная картина указывает на неравномерность темпов созревания легких. Вероятно, предполагаемая зрелость легких с учетом указанного акушерского срока гестации на момент родоразрешения может быть неточной. Значительная незрелость легких на момент рождения будет оказывать влияние

на результаты проводимой дыхательной терапии и диктовать необходимость в подборе индивидуальных параметров ИВЛ. Признаков «вентилятор-индуцированного повреждения легких» у данного ребенка выявлено не было.

В клиническом наблюдении, в котором у мальчика Д. с массой тела при рождении 580 граммов (2-ой из двойни) и ГВ $24^{0}/_{7}$ недели применялся поractант альфа, пиковое давление вдоха, позволившее обеспечить заданный ДО (4,0 мл/кг), на 5-й минуте жизни достигало 34,0 см вод. ст. (рис. 5.11). Дальнейшая динамика показателей дыхательного мониторинга после введения сурфактанта не отличалась от таковой при применении беractанта и бовactанта.

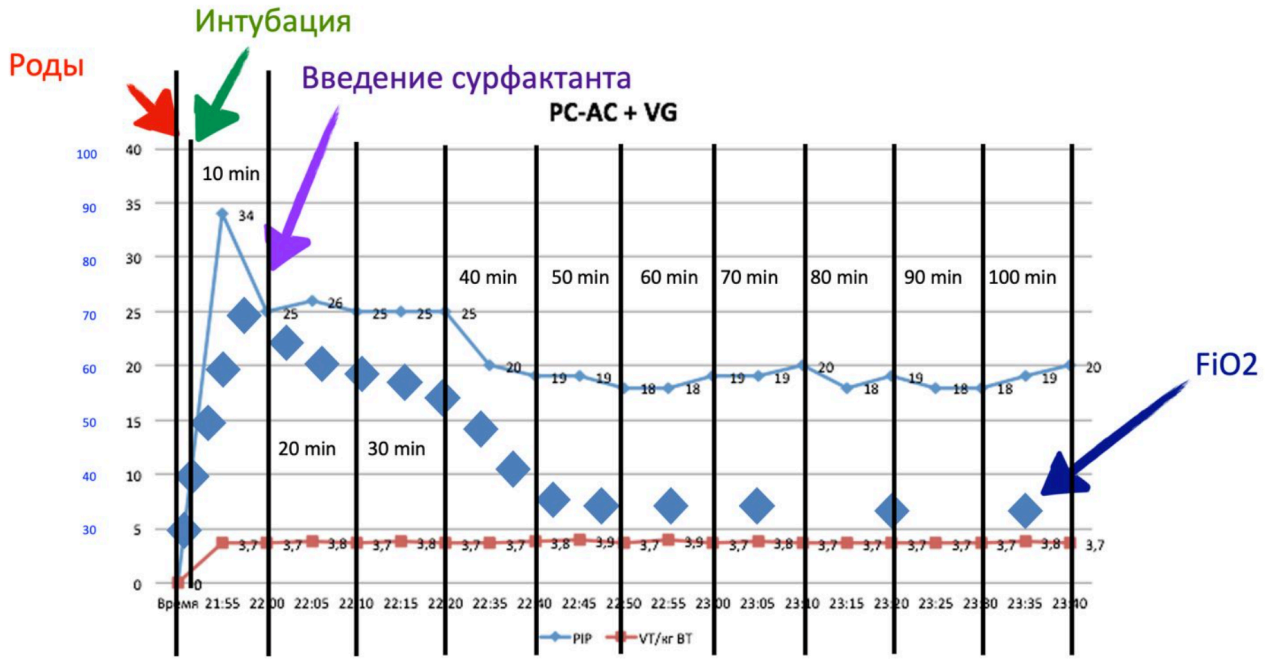


Рис. 5.11. Новорожденный мальчик К. Масса тела 580 г, ГВ $24^{0/7}$ недели. Динамика основных показателей механических свойств легких в родильном зале

Считаем необходимым также продемонстрировать клинический пример, где в качестве сурфактанта был применен бовactант (рис. 5.12).

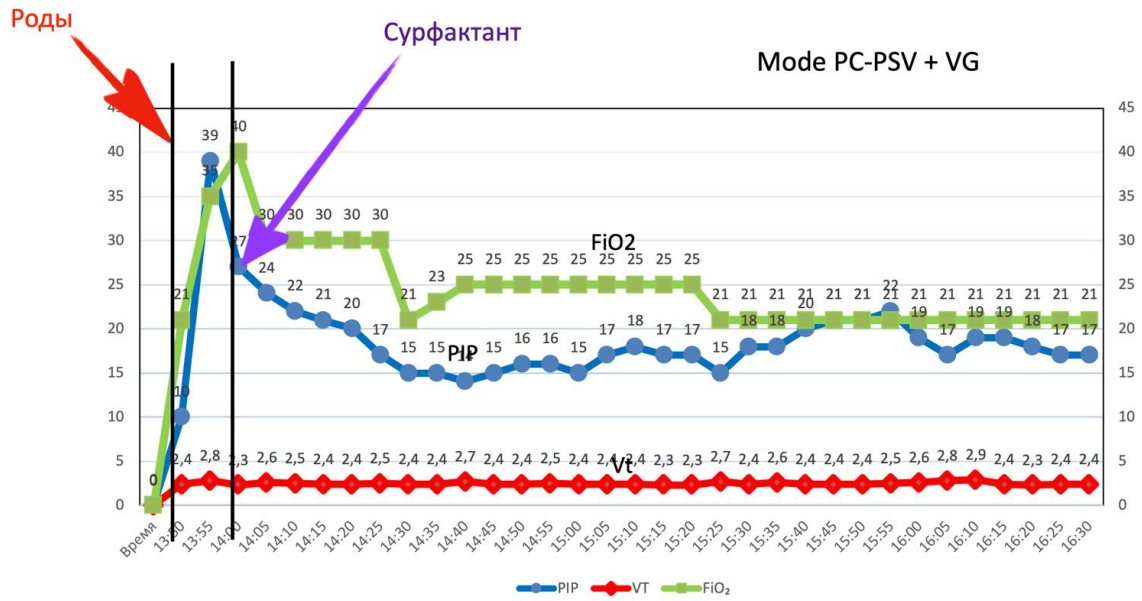


Рис. 5.12. Новорожденная девочка С. Масса тела 485 г, ГВ $23^{6}/_{7}$ нед. Динамика основных показателей механических свойств легких в родильном зале

Девочка С. родилась с массой тела при рождении 485 граммов и ГВ $23^{6}/_{7}$ недель. На 10-й минуте жизни через ЭТТ был введен бовактант. Как видно на рисунке 5.12, дальнейшая динамика показателей дыхательного мониторинга после введения бовактанта не отличалась от таковой при применении берактанта и порактанта альфа.

В нашем исследовании более 90% (10 из 11) детей с МТ мнее 750 г нуждались в повторном применении сурфактантов, показанием к которому служили: клиническая картина РДС и выраженная дыхательная недостаточность (потребность в применении МАР >7,0 см вод.ст., FiO_2 >0,3 для поддержания целевого уровня сатурации крови кислородом в пределах 90–94%). Повторное введение сурфактанта проводилось через 9,5 [5; 12] часов после рождения. Смена режима ИВЛ и перевод на ВЧО ИВЛ в возрасте первых 72 часов оказались необходимыми у 63,6% наших пациентов. Перевод на ВЧО ИВЛ осуществлялся в возрасте 6 [3; 18] часов после рождения.

Ближайшие исходы у 11 включенных в исследование детей представлены в табл. 5.9. У 8 из 11 (72,7%) детей ГВ был ≤ 24 недель, у 2-х новорожденных - 21 неделя (оба умерли). Из-за крайне низкой массы тела (менее 750 г) в исследуемой группе летальность новорожденных составила 54,5%. В раннем неонатальном

периоде вследствие выраженной незрелости ВЖК III ст. было выявлено практически у каждого третьего ребенка.

Таблица 5.9

Исходы у 11 пациентов с массой менее 750 граммов, которым при рождении проводилась ИВЛ с гарантированным ДО

Показатель	Значение
ВЖК III степени, абс. / %	3 / 27,3 %
Пневмоторакс в возрасте до 72 часов жизни, абс. / %	-
Пневмоторакс в возрасте >72 часов жизни, абс. / %	2 / 18,2%
Инфекция, специфичная для перинатального периода, абс. / %	10 / 90,9%
Летальный исход, абс. / %	6 / 54,5%
Возраст ребенка на момент смерти, часы [M (SD) / минимум – максимум]	160,3 (103,7) 15 – 330

С целью выявления взаимосвязей между параметрами ИВЛ и клиническими данными был проведен статистический анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Наибольший интерес у нас вызывала взаимосвязь пикового давления на 5-й минуте жизни (максимальное значение) с показателями PIP в динамике, а также другими параметрами ИВЛ и клиническими данными.

Согласно данным нашего исследования, высокие значения PIP на 5-й минуте жизни статистически значимо не были связаны с летальным исходом, частотой ВЖК III степени и синдрома утечки воздуха ($p < 0,05$). В то же время, чем выше было пиковое давление на 5-й минуте жизни, тем более короткой была константа времени (ТС) достижения плато дыхательного объема на 120-й минуте жизни ($r=-0,852$, $p=0,001$), а также более высокой Raw к 30-й минуте жизни ($r=0,629$, $p=0,038$). У детей, нуждающихся на 5-й минуте жизни в более высоком пиковом давлении, развивался ранний неонатальный сепсис ($r=0,659$, $p=0,027$).

Таким образом, применение режимов ИВЛ с гарантированным ДО с первых минут жизни у детей с ЭНМТ позволяет подбирать индивидуальные параметры вентиляции и, тем самым, минимизировать риск развития осложнений.

ИВЛ с гарантированным объемом в родильном зале с первых минут жизни у детей с массой тела при рождении менее 750 граммов является безопасной и эффективной стратегией дыхательной терапии, и может быть рекомендована как стартовая в родильном зале с первых минут жизни.

5.5. Внедрение ультразвуковых методов верификации положения эндотрахеальной трубки в неонатальную практику

Целью данного нашего проспективного исследования явилось научное обоснование возможности использования УЗИ для идентификации положения дистального конца ЭТТ у интубированных новорожденных различного ГВ и МТ и адаптация метода для рутинного использования в ОРИТН.

В связи с поставленными целью и задачами нами обследовано 52 новорожденных ребенка (V группа) различного срока гестации и с разной массой тела при рождении, которым проводилась эндотрахеальная ИВЛ на первой неделе жизни. У всех детей была выполнена оротрахеальная интубация.

Основные клинические характеристики новорожденных, включенных в исследование, представлены в табл. 5.10.

Таблица 5.10

Основные клинические характеристики обследованных детей

Показатель	Среднее значение	Минимальное значение	Максимальное значение
Масса тела при рождении, граммы	2538,7	560	4780
Длина при рождении, см	45,9	28	59
Срок гестации, недели	34,6	24	41
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте, баллы	4,2	1	9

В исследование вошли дети с выраженным разбросом антропометрических показателей, поскольку оценивали возможности метода идентификация положения ЭТТ при помощи УЗИ как у доношенных, так и у недоношенных детей, в том числе, с экстремально низкой массой тела (всего шесть человек).

При этом масса тела детей с ЭНМТ составила 764,2 (176,6) г, срок гестации – 25,8 (0,3) недели. Затруднений при проведении исследования, особенно у детей с массой тела менее 1000 граммов, не было.

Основным этапом УЗ-исследования являлось выведение дистального конца ЭТТ и дуги аорты в одной плоскости, далее – измерение расстояния между ними. Для определения конечной точки на дуге аорты по длиннику ЭТТ проводилась линия, визуализируемая как двухконтурная гиперэхогенная структура (рисунок 5.13).

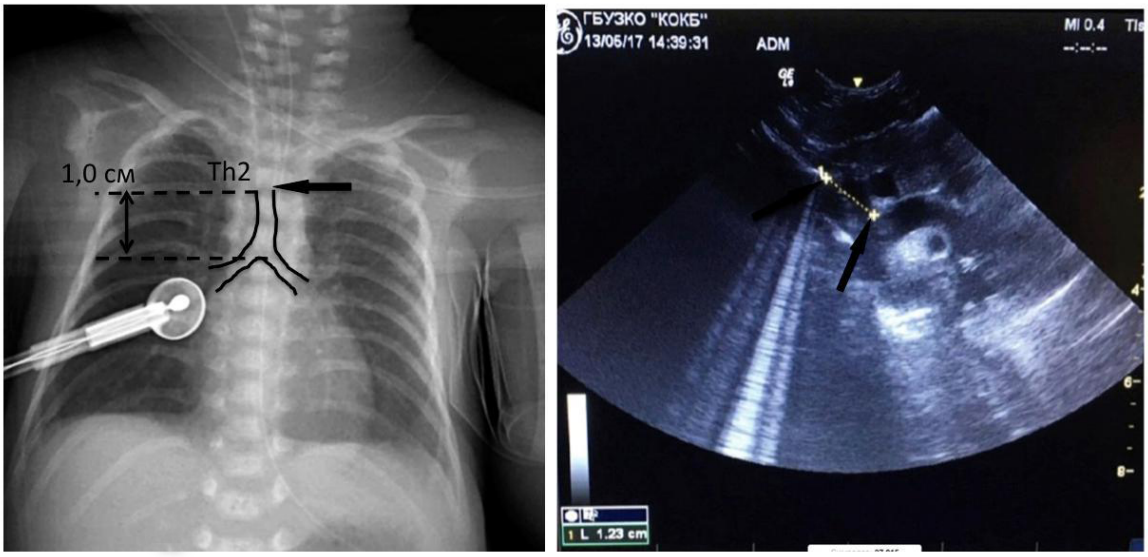


Рис. 5.13. Рентгенограмма легких и ультразвуковое изображение грудной области пациента Р. 1-е сутки жизни. Стрелкой обозначен конец ЭТТ. При УЗИ в норме ЭТТ визуализируется как двухконтурная гиперэхогенная структура, пунктиром и стрелками обозначено расстояние от конца ЭТТ до дуги аорты

С целью идентификации положения дистального конца ЭТТ проводилось ее незначительное смещение (на 0,5 см) и оценка характера движения на дисплее аппарата УЗИ. Расстояние менее 1,0 см рассматривалось как глубокое положение ЭТТ. Оптимальным считалось расстояние от конца ЭТТ до дуги аорты ≥1,0 см (но не более 1,5). Полученные при проведении УЗИ результаты сопоставляли с глубиной стояния ЭТТ у угла рта, а также с антропометрическими данными: длинной тела, МТ на момент исследования и расстоянием от фильтрума до козелка.

Диаметр ЭТТ, в среднем, составлял 3,4 (0,4) мм, глубина стояния ЭТТ на уровне угла рта – 87,3 (12,4) мм. У новорожденных с ЭНМТ диаметр ЭТТ

ровнялся 2,8 (0,3) мм, глубина – 66,8 (3,8) мм. Расстояние фильтрум-козелок, в среднем, составляло 75,1 (14,4) мм, у детей с ЭНМТ – 51,7 (7,4) мм.

Основные показатели верификации глубины стояния ЭТТ по данным рентгенологического метода исследования и УЗИ представлены в таблице 5.11.

Таблица 5.11

Глубина стояния ЭТТ по данным рентгенологического метода исследования и УЗИ

Показатель		**Среднее значение**	**Минимальное значение**	**Максимальное значение**
все дети	Позвонок, на уровне которого визуализировался конец ЭТТ, по данным рентгенологического метода, Th	2,3	1	5
	УЗИ-расстояние от ЭТТ до дуги аорты, мм	9,8	4	15
ЭНМТ	Позвонок, на уровне которого визуализировался конец ЭТТ, по данным рентгенологического метода, Th	2,3	1	4
	УЗИ-расстояние ЭТТ-дуга аорты, мм	8,7	8	10

Визуализировать дистальный конец ЭТТ, дугу аорты и измерить расстояние между ними при помощи УЗИ удалось в 100% наблюдений. Идентификация положения ЭТТ на рентгеновском снимке органов грудной полости также была проведена всем новорожденным, включенным в исследование, без технических затруднений.

В нашей работе было показано, что данные, полученные нами при проведении УЗИ, сопоставимы с рентгенологическими показателями, являющимися «золотым стандартом» при идентификации положения ЭТТ у новорожденных. Как видно из табл. 5.11, ЭТТ, в среднем, располагалась правильно, и ее конец визуализировался по данным рентгенологического исследования на уровне II–III грудного позвонка, при этом расстояние от ЭТТ до дуги аорты по данным УЗИ составляло, в среднем, 0,98 (0,26) см. Диапазон расположения конца ЭТТ по результатам УЗИ, соответствующий нормальному

стоянию ЭТТ по итогам рентгенографического исследования, варьировал от 0,8 до 1,2 см.

В пяти наблюдениях при проведении УЗИ расстояние «дуга аорты – дистальный конец ЭТТ» было менее 0,8 см, что мы расценивали как «глубокое» расположение (рис. 5.14. А).

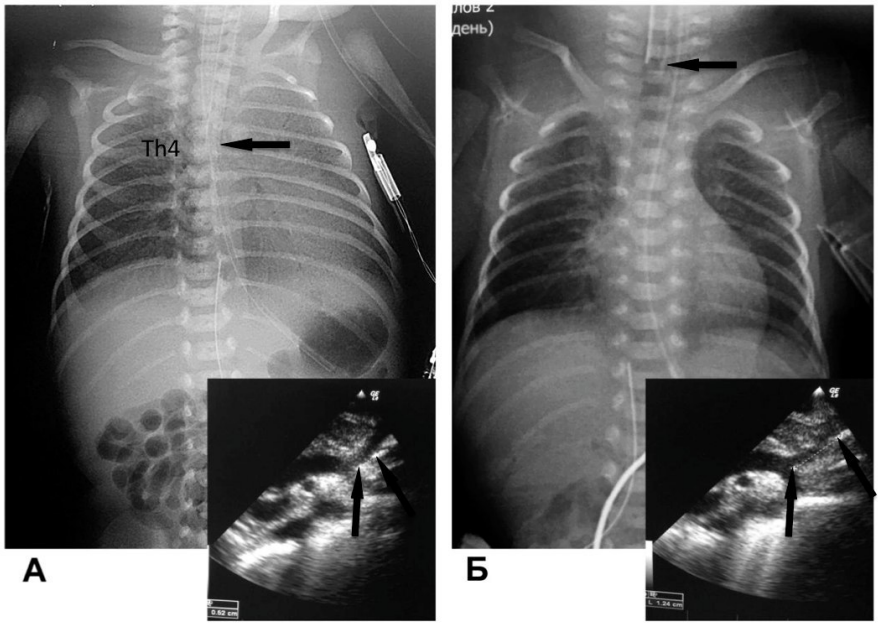


Рис. 5.14. Рентгенограмма органов грудной клетки: А. - ребенок П., масса тела при рождении 5440 г, «глубокое» расположение ЭТТ, по данным УЗИ расстояние от конца ЭТТ до дуги аорты – 0,52 см; Б. - ребенок Н., масса тела при рождении 490 г, «высокое» расположение ЭТТ, по данным УЗИ расстояние от конца ЭТТ до дуги аорты – 1,24 см, что подтверждено рентгенологическим методом исследования

У одного ребенка «высокое» стояние ЭТТ по данным рентгенографии (на уровне Th1) соответствовало по УЗИ расстоянию «дуга аорты–дистальный конец ЭТТ» равному 1,3 см. Следовательно, данные идентификации глубины стояния ЭТТ при помощи УЗИ объективно отражают истинное положение ЭТТ, что подтверждается результатами рентгенологического исследования. В то же время нами отмечено, что у полновесных новорожденных при «высоком» расположении ЭТТ на УЗИ может не определяться (рис. 5.14. Б).

Верификация глубины стояния ЭТТ при помощи УЗИ особенно важна при подготовке новорожденного к повторному введению сурфактанта в ОРИТН, так как специалист должен быть уверен в корректном положении ЭТТ, чтобы, в первую очередь, избежать введения сурфактанта в одно легкое.

Метод верификации ЭТТ при помощи УЗИ вызывает меньший стресс у ребенка и может быть применен в неонатальной практике с целью оптимизации инвазивного введения сурфактанта (при повторном введении в условиях ОРИТН). В частности, мы в своей практике непосредственно перед инстилляцией сурфактанта выполняем УЗИ контроль положения ЭТТ, чтобы избежать некорректного распределения препарата в легких.

Выполнение рентгенологического исследования может быть связано с повышенной лучевой нагрузкой и потерей тепла из-за необходимости в открытии инкубатора для расположения ребенка на кассете. Особенно это актуально для новорожденных с ЭНМТ.

Дополнительно с целью определения наличия или отсутствия линейной связи между данными двух методов верификации глубины стояния ЭТТ (рентгенологического и ультразвукового) нами был выполнен корреляционный анализ методом Спирмена (таблица 5.12). Результаты корреляционного анализа продемонстрировали статистически значимую высокую линейную взаимосвязь между показателями глубины стояния ЭТТ, полученные разными методами верификации (r_s=0,693). Кроме того, корреляционный анализ выявил тесную взаимосвязь между расстоянием от фильтрума до козелка, длиной (r_s=0,774) и массой тела ребенка (r_s=0,781), а также ГВ на момент родоразрешения (r_s=0,677).

Определенное в нашем исследовании расстояние от фильтрума до козелка коррелировало с основными антропометрическими показателями и гестационным возрастом, что может быть использовано для разработки альтернативных способов расчета глубины постановки ЭТТ.

Данные, полученные в настоящем исследовании, свидетельствуют о перспективе развития и широкого применения метода верификации глубины стояния ЭТТ при помощи УЗИ врачами-анестезиологами-реаниматологами ОРИТН, не имеющими специальной подготовки по ультразвуковой диагностике.

Таблица 5.12

Корреляция (R) между данными рентгенологического и ультразвукового методов верификации глубины стояния ЭТТ

Показатели	R	p
Расстояние от конца ЭТТ до дуги аорты по УЗИ и уровнем стояния ЭТТ на рентгеновском снимке	0,693	> 0,001
Расстояние от фильтрума до козелка и масса тела при рождении	0,781	> 0,001
Расстояние от фильтрума до козелка и длина тела	0,774	> 0,001
Расстояние от фильтрума до козелка и гестационный возраст	0,677	> 0,001

Таким образом, данные идентификации глубины стояния ЭТТ при помощи УЗИ объективно отражают истинное положение ЭТТ, что подтверждается результатами рентгенологического исследования. Оптимальным является расстояние от конца ЭТТ до дуги аорты ≥1,0 см, но не более 1,5 см.

Верификации ЭТТ при помощи УЗИ может применяться в неонатальной практике с целью успешного проведения ИВЛ у новорожденного и оптимизации инвазивного введения сурфактанта (при повторном введении в условиях ОРИТН). Техника легко воспроизводится врачом-анестезиологом-реаниматологом после обучения на специализированных тренингах.

Метод ультразвуковой верификации положения ЭТТ является доступным и малоинвазивным способом для новорожденных детей любого гестационного возраста, позволяет уменьшить количество рентгенологических исследований и, соответственно, лучевую нагрузку на новорожденного.

5.6. Поиск неинвазивных методов оценки эффективности механической вентиляции у новорожденных детей

С целью поиска наиболее оптимальных способов мониторинга качества проводимой инвазивной респираторной терапии и оценки влияния механической вентиляции легких на ближайшие исходы нами было выполнено проспективное исследование, в котором в качестве основных маркеров эффективности проводимой РТ рассматривались показатели мозговой гемодинамики и уровень углекислого газа в артериальной крови и выдыхаемом воздухе.

Для решения поставленных задач нами были изучены особенности влияния традиционной и ВЧО ИВЛ на мозговой кровоток у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом при помощи ультразвуковых методов исследования, а также выполнен сравнительный анализ газового состава артериальной крови и выдыхаемого воздуха при помощи метода капнографии.

На первом этапе нами обследовано 50 недоношенных детей с тяжелым течением РДС, ГВ ≤33 недель и следующими параметрами ИВЛ: MAP >10,0 см вод. ст., FiO_2 >0,8, PIP >25,0 см вод.ст., которым с первых суток жизни проводилась механическая вентиляция легких:

- ✓ у 25 детей – ВЧО ИВЛ (IV группа, основная),
- ✓ у 25 – традиционная ИВЛ-CMV (V группа, контрольная).

В ходе анализа было установлено, что все новорожденные двух групп были сопоставимы по основным клиническим характеристикам, представленным в табл. 5.13.

Таблица 5.13

Основные клинические характеристики 50 детей [M (SD)]

Показатель	**IV группа (ВЧО ИВЛ) n = 25**	**V группа (CMV) n = 25**
Масса тела, граммы	1546,1 (175,3) 920–2420	1508,4 (215,3) 855–2580
Гестационный возраст, недели	30,3 (1,7) 27 – 33	30,1 (2,1) 27 – 33
Продолжительность ИВЛ, сут.	7,4 (0,8)* 4 – 10	11,8 (3,5) 3 – 40
Индекс оксигенации	19,8 (12,9) 12,3 – 38,0	17,5 (8,5) 11,2 – 28,4

* p <0,05

Средний срок гестации на момент рождения в основной группе (IV) составил 30,3 ± 1,7 недель, в контрольной (V) - 30,1 ± 2,1 недель; средняя масса тела при рождении - 1546,1 ± 175,3 и 1508,4 ± 215,3 г, соответственно (p >0,05). У всех обследованных новорожденных оценивался индекс оксигенации. Данный показатель также не имел статистически значимых различий между детьми IV и V групп (19,8 и 17,5, соответственно; p >0,05), что свидетельствовало о

практически одинаковой степени тяжести дыхательной недостаточности в обеих группах.

Следует отметить, что, несмотря на практически сопоставимую выраженность дыхательной недостаточности, длительность респираторной терапии была короче при ВЧО ИВЛ, чем при традиционной ИВЛ: 7,4 (0,8) и 11,8 (3,5) суток, соответственно (p <0,05). Установлено, что новорожденные, которым дыхательная терапия выполнялась методом ВЧО ИВЛ, быстрее переводились на самостоятельное дыхание, так как в этой группе дети статистически значимо меньше находились на продленной интубации трахеи: 7,4 (0,8) против 11,8 (3,5) дня, соответственно (p <0,05).

В табл. 5.14 представлены показатели мозгового кровотока, полученные при помощи допплерографического обследования детей.

Таблица 5.14

Основные оцениваемые показатели мозгового кровотока у 50 обследованных детей

Показатель	**IV группа (ВЧО ИВЛ) n = 25**	**V группа (CMV) n = 25**
ИС в СМА [M (SD)]	0,78 (0,01)	0,77 (0,02)
ИС в БА [M (SD)]	0,76 (0,01)	0,76 (0,02)
ВСС (объемная скорость) [M±SD]	1,90 (0,20)	1,99 (0,30)
Феномен «флюктуации» [n / %]	0	6 / 24%*
Допплерографический паттерн «затрудненной» перфузии [n / %]	2 / 8%	2 / 8%

* p <0,05

Среди основных показателей оценивались: индекс сопротивления (ИС) в среднемозговой (СМА) и базиллярной артериях (БА); феномен «флюктуации»; паттерны «реверберирующего» кровотока, «затрудненной» перфузии, «магистрального» кровотока, «шунта», «остаточного» потока. Как видно из данных таблицы 5.14, не найдено статистически значимых различий между двумя группами по основным оцениваемым показателям мозгового кровотока. Следует отметить, что у новорожденных обеих групп был диагностирован допплерографический паттерн «затрудненной» перфузии, без статистически значимых различий между группами по частоте выявления паттерна (p>0,05).

В то же время, ультразвуковой феномен «флюктуирующего» кровотока, являющийся, по мнению ряда авторов, фактором риска развития геморрагических поражений головного мозга и ПВЛ [361, 403], наблюдался только у новорожденных V группы (традиционная ИВЛ): у 24% против 0% - в IV группе (ВЧО ИВЛ) [p <0,05].

При допплерографии феномен «флюктуирующего» кровотока характеризовался изменением характеристик кровотока от каждого сердечного цикла к последующему (рис. 5.15). При периодическом наложении самостоятельного дыхания новорожденного на вдохи аппарата наблюдались более резкие колебания параметров кровотока.

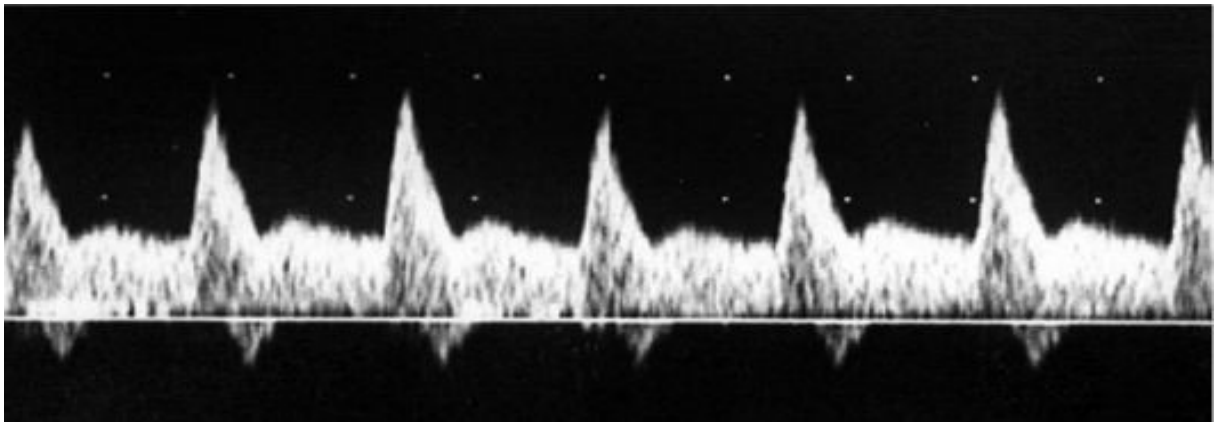


Рис. 5.15. Допплерографическое изображение феномена «флюктуирующего» мозгового кровотока

На рис. 5.16. представлены результаты сравнительного анализа частоты тяжелых форм ВЖК (II–III степени) в двух группах наблюдения. Выявлено, что практически у четверти включенных в исследование детей, находящихся на традиционной ИВЛ (6 из 25 / 24%), диагностированы ВЖК III (у всех по данным допплерографии выявлен ультразвукового феномена «флюктуирующего» кровотока). В то же время, у новорожденных, которым проводилась ВЧО ИВЛ, ВЖК III степени не выявлены (p <0,05).

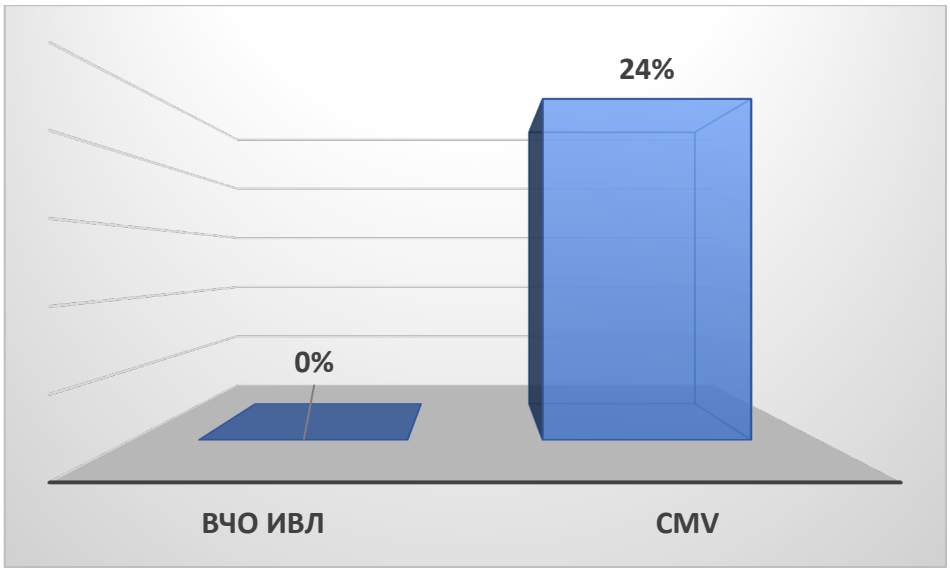


Рис. 5.16. Частота тяжелых форм ВЖК у 50 обследованных новорожденных

Далее на втором этапе проспективного исследования нами проведен сравнительный анализ газового состава артериальной крови и выдыхаемого воздуха, а также обоснована возможность использования капнографии / капнометрии в качестве основных неинвазивных методов оценки эффективности и безопасности механической вентиляции у новорожденных, находящихся на высокочастотной или традиционной искусственной вентиляции легких. С этой целью обследовано 28 новорожденных V группы с ГВ от 25 до 40 недель и МТ от 680 до 5200 г: МТ <999 г – 9 детей, 1000-1999 г – 10, ≥2000 – 9. Для детей до 34 недель гестации проведение традиционной ИВЛ осуществлялось со средним давлением в дыхательных путях в пределах от 5,0 см вод. ст. до 10,0 см вод.ст.; для новорожденных с ГВ более 34 недель - от 6,0 см вод.ст. до 12,0 см вод.ст.

Сравнительный анализ результатов измерений уровня углекислого газа в артериальной крови ($PaCO_2$) и в выдыхаемом воздухе ($EtCO_2$) выполнен с помощью технологии Microstream® (капнография).

Показатели уровня углекислого газа оценивались в зависимости от массы тела при рождении. Значения измерений газов крови у девяти детей с массой тела менее 1000 г представлены на рис. 5.17.

Показатели $EtCO_2$ распределялись от 20 до 58 мм рт.ст., в среднем, составляя 38,6 мм рт.ст. В артериальной крови показатели $PaCO_2$ варьировали от

28,4 до 64,5 мм рт.ст. (39,9 мм рт.ст.). Максимальное совпадение результатов измерений пришлось на зону 38–48 (43) мм рт.ст.

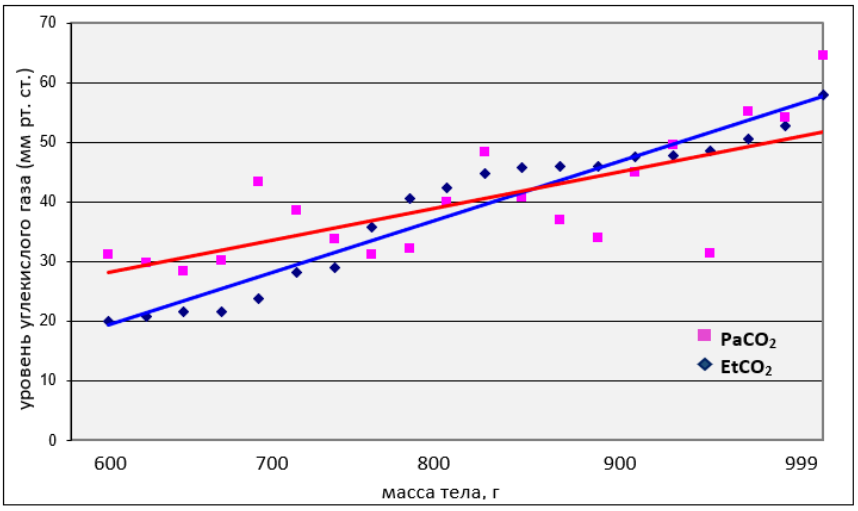


Рис. 5.17. Соотношение содержания углекислого газа в артериальной крови ($PaCO_2$) и выдыхаемом воздухе ($EtCO_2$) у 9 детей с массой тела менее 1000 г

На рисунке 5.18. представлены результаты измерений содержания углекислого газа в артериальной крови и выдыхаемом воздухе у 10 детей с массой тела при рождении от 1000 до 1999 г.

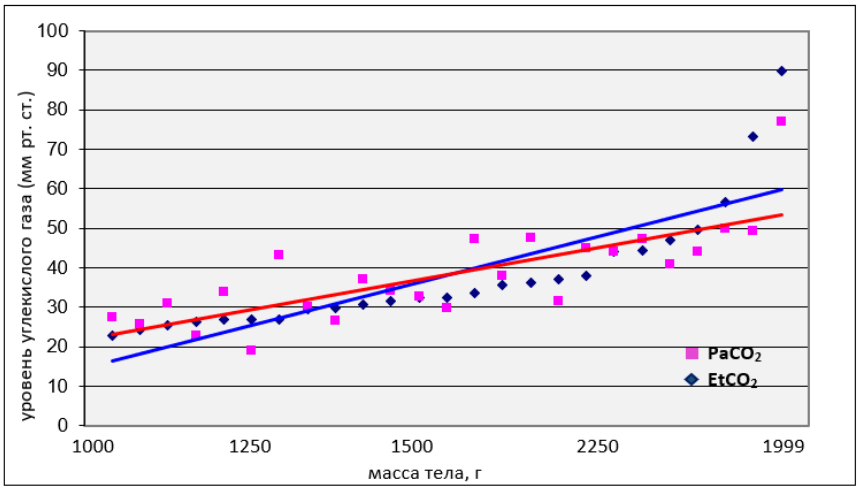


Рис. 5.18. Соотношение содержания углекислого газа в артериальной крови ($PaCO_2$) и выдыхаемом воздухе ($EtCO_2$) у 10 детей с массой тела от 1000 до 1999 г

Согласно данных рис. 5.18, показатели $EtCO_2$ распределялись от 22,7 до 89,7 мм рт. ст., в среднем, составляя 38,01 мм рт.ст.; в артериальной крови ($PaCO_2$) – от 27,5 до 77 (38,23) мм рт.ст. Максимальное совпадение результатов измерений приходилось на зону от 34 до 44 (39) мм рт.ст.

Значения измерений газов крови у детей с массой тела ≥2000 граммов представлено на рис. 5.19.

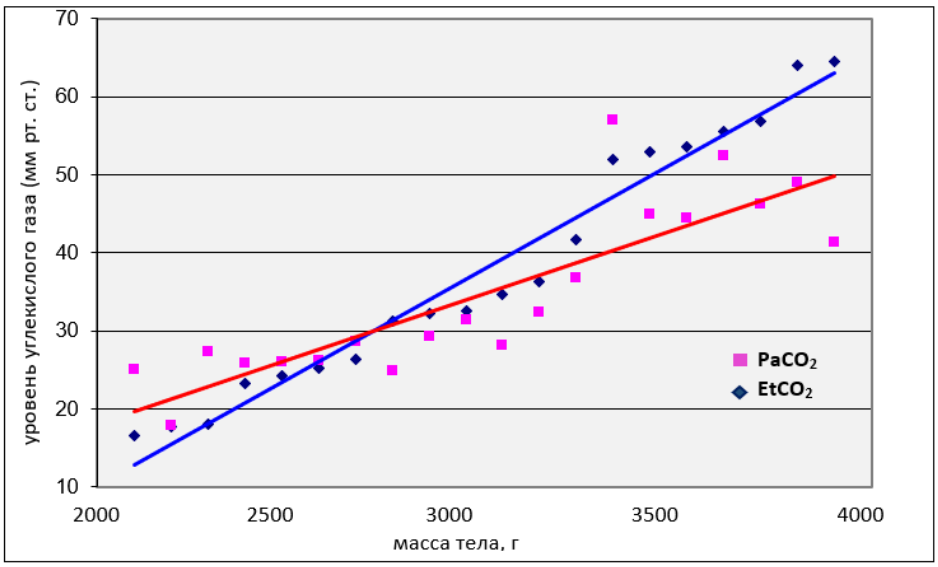


Рис. 5.19. Соотношение содержания углекислого газа в артериальной крови ($PaCO_2$) и выдыхаемом воздухе ($EtCO_2$) у 9 детей с массой тела ≥2000 г

Согласно данным рис. 5.19, у детей с МТ более 2000 г показатели $EtCO_2$ варьировали в интервале 16,5-64,5 (37,9) мм рт.ст.; в артериальной крови показатели $PaCO_2$ составили 25-41,4 (34,8) мм рт.ст. Максимальное совпадение результатов измерений пришлось на зону 26-36 (31) мм рт.ст.

График, отражающий положительную корреляцию между значениями $EtCO_2$ и $PaCO_2$, представлен на рис. 5.20. Линии соответствуют регрессии, 95% доверительному интервалу, а также отношению стандартизируемых прогнозируемых значений и стандартизируемых остатков, где остатки распределяются случайно по обе стороны от горизонтальной нулевой линии, что говорит о наличии линейной регрессии.

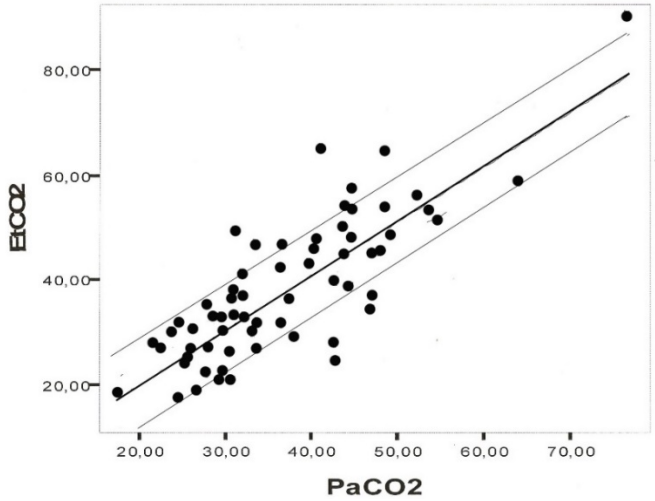


Рис. 5.20. Распределение показателей $EtCO_2$ и $PaCO_2$ по отношению друг к другу во всех группах исследуемых больных.

Для всех 28 новорожденных все зависимости от массы тела при рождении коэффициент множественной корреляции R (коэффициент Пирсона) был равен 0,811 (p <0,01); коэффициент множественной детерминации r^2 - 0,657 (p <0,01). Полученные данные свидетельствовали о наличии связи средней силы между исследуемыми параметрами. Наиболее сильная связь наблюдалась между показателями при значениях $PaCO_2$ в пределах 31–41 мм рт.ст. (рис. 5.21).

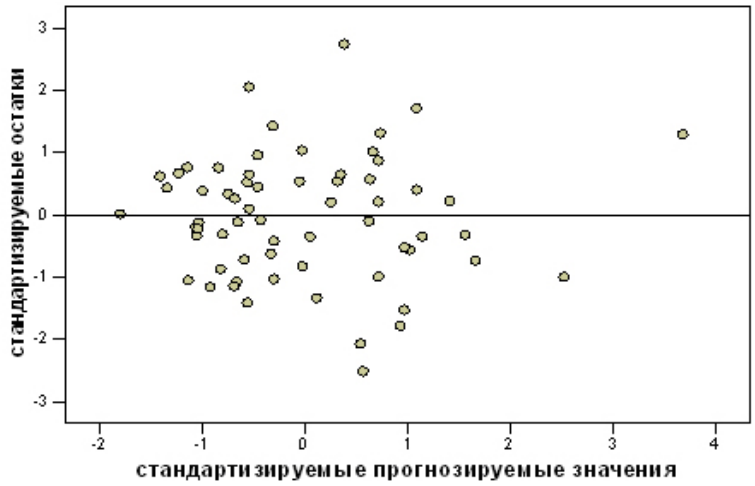


Рис. 5.21. Отношение стандартизируемых прогнозируемых значений и стандартизируемых остатков

В подгруппе детей с массой тела при рождении менее 1000 г коэффициент множественной корреляции R был равен 0,801 (p <0,01), коэффициент множественной детерминации r^2 составил 0,642 (p <0,01), что подтверждало статистически значимую взаимосвязь между этими показателями у данной когорты новорожденных.

Ультразвуковой феномен «флюктуирующего» кровотока, являющийся фактором риска развития тяжелых форм ВЖК, наблюдался только у новорожденных, находящихся на традиционной ИВЛ (24% против 0% - в группе ВЧО ИВЛ; p <0,05). Как следствие, ВЖК III степени возникали только после традиционной ИВЛ (24% против 0% - в группе ВЧО ИВЛ; p <0,05), что подтверждает преимущества применения ВЧО ИВЛ.

При определении углекислого газа в выдыхаемом воздухе методом капнографии или капнометрии с использованием технологии Microstream® у новорожденных, находящихся на ИВЛ, вне зависимости от массы тела

обнаружена статистически значимая корреляция между уровнем $EtCO_2$ и $PaCO_2$ (коэффициент Пирсона = 0,811; коэффициент множественной детерминации r^2 = 0,657; p <0,01). Наиболее выраженная корреляционная связь межу показателями $EtCO_2$ и $PaCO_2$ отмечена при средних значениях парциального давления углекислого газа в пределах 31–43 мм рт. ст.

Таким образом, наше исследование подтвердило целесообразность использования при проведении ИВЛ таких диагностических методов, как допплерография сосудов головного мозга и капнография, учитывая объективность получаемых результатов и неинвазивность данных технологий. Метод капнографии или капнометрии по технологии Microstream® может использоваться в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных с целью оценки эффективности инвазивной респираторной терапии и минимизации вмешательств (уменьшение частоты заборов крови на КЩР).

5.7. Определение оптимальных методов экстубации недоношенных новорожденных с массой тела менее 1500 г

В проспективное исследование, целью которого стало научное обоснование, разработка и внедрение протокола перехода от инвазивной искусственной вентиляции к спонтанному дыханию как компоненту профилактики развития БЛД как инновационной методологии выхаживания недоношенных новорожденных с дыхательной недостаточностью, был включен 121 недоношенный новорожденный с гестационным возрастом 24 $^6/_7$ - 32 $^6/_7$ недель, массой тела при рождении 500-1500 г, РДС, требующим проведения ИВЛ (71 – из IV группы [ВЧИВЛ], 50 – из V [традиционная ИВЛ]), как минимум, в течение трех часов.

Все пациенты (n=121) были распределены на две подгруппы: в 1-ю подгруппу вошли 55 (45,5%) новорожденных, у которых для экстубации применялась традиционная CPAP-терапия; во 2-ю – 66 (54,4%) детей, у которых

использовался метод BiPhasic. Распределение и клиническая характеристика пациентов по группам представлены в таблице 5.15.

Перекрёст между группами отсутствовал. Переход с CPAP на BiPhasic в рамках исследования интерпретировался как признак неэффективности CPAP-терапии. Целевым уровнем насыщения кислородом (по данным транскутанной оксиметрии) считались значения в пределах 88–94%.

Таблица 5.15

Характеристика групп пациентов

Показатель	CPAP	BiPhasic	P
Масса тела, граммы [M (SD)]	1112,8 (196,6)	1141,2 (225,9)	0,461**
Гестационный возраст, недель [M (SD)]	28,1 (2,2)	28,0 (1,9)	0,825**
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте, баллы (M [SD])	4,4 (1,5)	4,6 (1,6)	0,516**
Оценка по шкале Ангар на 5 минуте, баллы [M (SD)]	5,9 (0,9)	5,7 (1,5)	0,231**
Мальчик, n /%	27 / 49,1%	34 / 51,5%	0,935*
Полный курс антенатальных стероидов в группе, n /%	10 / 18,2%	17 / 25,8%	0,437*
Кесарево сечение, n /%	30 / 54,5%	37 / 56,1%	0,989*
Введение сурфактанта, n /%	53 / 76,4%	66 / 100%	0,398*

Экстубация пациентов осуществлялась при следующих критериях: MAP <7,0 см вод.ст.; FiO_2 <0,35; принудительная частота, установленная на аппарате ИВЛ, не более 20–25 вдохов в минуту; наличие стабильного клинического состояния и эффективных попыток дыхания. Стартовые параметры для начала неинвазивной ИВЛ представлены в таблице 5.16.

Таблица 5.16

Начало неинвазивной респираторной поддержки

Показатели	Подгруппа 1 (CPAP)	Подгруппа 2 (BiPhasic)
PEEP нижний уровень, см вод.ст.	5,0	4,5
PEEP верхний уровень, см вод.ст.	-	8,0
Поток, л/минуту	8,0	8,0
Частота раздувания, вд/мин	-	как при вспомогательной ИВЛ
Время вдоха, секунд	-	0,8-1,2
Целевой уровень сатурации, %	88-94	88-94
Целевой уровень PaO_2, мм рт.ст.	40-80	
Целевой уровень $PaCO_2$, мм рт.ст.	35-65	

В табл. 5.17. указаны параметры, при достижении которых прекращалось проведение CPAP или BiPhasic в подгруппах пациентов.

Таблица 5.17

Уход от CPAP или неинвазивной ИВЛ

Показатели	CPAP	BiPhasic
PEEP нижний уровень, см вод.ст.	3,0-4,0	3,0-4,0
PEEP верхний уровень, см вод.ст.	-	8,0
Поток, л/минуту	8,0	8,0
Частота раздувания, вд/мин	-	<15 в минуту
Время вдоха, секунд	-	0,8-1,2
Целевой уровень сатурации, %	88-94	
Целевой уровень PaO_2, мм рт.ст.	40-80	
Целевой уровень $PaCO_2$, мм рт.ст.	35-65	

Показания для реинтубации были следующие: параметры РТ (PEEP – более 8,0 см вод.ст., PIP до 12,0 см вод.ст., FiO_2 – более 0,6), SpO_2 – менее 85%, лабораторные показатели (PaO_2 – менее 40 мм рт.ст., $PaCO_2$ >65 мм рт.ст.), апноэ недоношенных с самостоятельным выходом чаще пять раз в течение 60 минут, апноэ с брадикардией с выходом после тактильной стимуляции чаще 3-4 раз в течение 60 минут, глубокое апноэ, при котором ИВЛ через маску не эффективна, шок.

Плановая интубация трахеи для проведения наркоза или иной манипуляции в исследовании не считалась реинтубацией. Последующие экстубации данного больного не учитывались и не рандомизировались в исследовании. Если с момента плановой экстубации до момента последующей плановой интубации трахеи прошло более семи дней, результаты могут быть оценены в исследовании как ранний исход, но не учитываются при оценке отсроченного исхода.

Длительность неинвазивной респираторной терапии, госпитализации в целом и в родильном доме, в частности, а также показатели, отражающие исходный респираторный статус (перед переводом на неинвазивную дыхательную поддержку), в обеих подгруппах были сопоставимы (табл. 5.18). Как видно из данных табл. 5.18, исходная потребность в дополнительном кислороде у обследованных детей двух подгрупп на момент перевода на неинвазивную респираторную терапию была одинаковой. Давление в дыхательных путях также было практически идентичным и, в среднем, находилось в пределах 5,0–6,0 см вод.ст.

Таблица 5.18

Длительность выхаживания и респираторный статус [M (SD)]*

Показатель	CPAP (n = 55)	BiPhasic (n= 66)	P
Длительность госпитализации D родильном доме, часы	47,6 (45,9)	61,8 (52,1)	0,113
Длительность транспортировки, часы	62,2 (50,8)	49,4 (26,6)	0,095
Длительность госпитализации в детском стационаре, дни	53,9 (32,9)	47,2 (30,7)	0,251
Среднее давление вдыхательных путях на фоне CPAP / BiPhasic, см вод.ст.	5,4 (0,6)	5,6 (0,7)	0,136
Фракция инфляционною кислорода, %	0,3 (0,08)	0,3 (0,09)	0,722

Не получено различий между двумя подгруппами детей по длительности госпитализации в родильном доме, длительности транспортировки и общей продолжительности выхаживания в стационаре. Новорожденные находились в детском стационаре от 47 до 54 дней. В проведении традиционной ИВЛ (V группа) нуждалось около половины включенных в исследование детей (41,8% и 40,9% - в 1-й и 2-й подгруппах, соответственно), остальным выполнялась ВЧО ИВЛ (IV группа).

Как правило, интубация новорожденных и перевод на ИВЛ осуществлялись в возрасте двух часов жизни. Медианы (Me) возраста первой интубации, длительности ИВЛ и неинвазивной респираторной поддержки не различались между подгруппами (табл. 5.19).

Таблица 5.19

Возраст первой интубации, длительность ИВЛ и респираторной поддержки (Me)

Показатель	CPAP (n=55)	BiPhasic (n=66)	p
Длительность ИВЛ, часы	234,60	221,52	0,741
Возраст первой интубации, часы	13,53	7,76	0,963
Длительность неинвазивной дыхательной поддержки, часы	60,44	70,77	0,064

Нами выполнен расчет медианы, перцентильных значений и 95% доверительного интервала (таблица 5.20). Продолжительность ИВЛ в 1-й подгруппе составляла 144 часа, во 2-й – 125,5 часа. Минимальная длительность ИВЛ среди всех обследованных детей соответствовала 7,1 часа, максимальная – 852 часа. Длительность проведения неинвазивной дыхательной поддержки после экстубации в обеих подгруппах варьировала от 35 до 53 часов, минимальная

продолжительность CPAP / BiPhasic – 3,8–7,1 часа, максимальная – 168–245 часов.

Таблица 5.20

Возраст первой интубации, длительность ИВЛ и неинвазивной РП

Подгруппа	Статистические показатели	Возраст первой интубации, часы	Длительность ИВЛ, часы	Длительность CPAP / BiPhasic, часы
1 CPAP (n=55)	Me	2,00	144,00	35,00
	5‰	1,00	14,00	3,80
	95‰	72,00	852,00	245,00
	95% ДИ	-0,3 – 27,35	165,73-303,47	37,13 – 83,74
2 BiPhasic (n=66)	Me	2,00	125,50	53,00
	5‰	1,00	7,10	7,05
	95‰	40,00	739,10	168,00
	95‰ ДИ	3,25 – 12,27	163,63 – 279,41	53,67 – 87,87

В ходе проведения инвазивной и неинвазивной респираторной терапии был зарегистрирован только один случай синдрома утечки воздуха (пневмоторакс), который развился во 2-й подгруппе детей (BiPhasic). Частота гемодинамически значимого открытого артериального протока (ГЗОАП) была одинаковой в 1-й (CPAP) и 2-й (BiPhasic) подгруппах: 41,82% и 36,36%, соответственно (p>0,05); потребность в проведении хирургического закрытия ГЗОАП - 25,45% и 19,70% (p>0,05).

Потребность в повторном переводе на ИВЛ после экстубации представлена на рисунке 5.22.

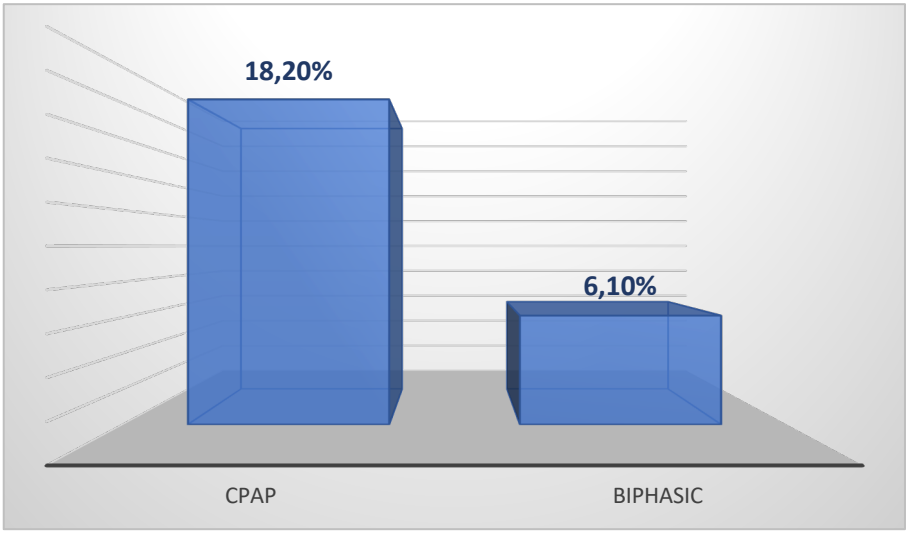


Рис. 5.22. Потребность в повторном переводе на ИВЛ (p=0,038)

Состояние 10 из 55 (18,2%) новорожденных 1-й подгруппы (CPAP) потребовало перевода на ИВЛ или в режим неинвазивной ИВЛ BiPhasic. Во 2-й подгруппе (BiPhasic) были реинтубированы 4 из 66 (6,1%) ребенка (p=0,038).

Анализ исходов в зависимости от способа экстубации показал, что частота БЛД, РН, НЭК, ВЖК III степени и ПВЛ статистически значимо не различалась между подгруппами. Данные приведены в табл. 5.21.

Таблица 5.21

Исходы в зависимости от способа экстубации, n (%)

Показатель	CPAP (n=55)	BiPhasic (n=66)	p
БЛД при выписке	14 (25,5)	20 (30,3)	0,698
Ретинопатия недоношенных, хирургическое лечение	1 (1,8)	5 (7,6)	0,303
НЭК, хирургическое лечение	5 (9,1)	3 (4,6)	0,526
ВЖК III степени	2 (3,6)	2 (3,0)	0,989
ПВЛ кистозная форма	4 (7,3)	4 (6,1)	0,989

В ходе анализа полученных нами данных каждая из подгрупп, в свою очередь, была разделена на две категории новорожденных в зависимости от массы тела при рождении –ЭНМТ и ОНМТ (табл. 5.22).

Таблица 5.22

Основные клинические характеристики детей с массой тела при рождении менее 1000 г

Способ экстубации	Масса тела	N	Масса тела, г M (SD)	Срок гестации, нед. M (SD)	Мальчик, n / %
CPAP (n=55)	ЭНМТ	21	914,3 (86,7)	26,2 (0,9)	10 / 47,6%
	ОНМТ	34	1235,4 (134,7)	29,2 (1,5)	17 / 50%
BiPhasic (n=66)	ЭНМТ	25	897,6 (93,3)	26,1 (1,3)	12 / 48%
	ОНМТ	41	1289,7 (134,1)	29,4 (1,7)	18 / 43,9%

Как видно из данных табл. 5.22, внутри подгрупп, разделенных в зависимости от массы тела при рождении, различий по основным клиническим характеристикам не выявлено. Проведенный анализ исходов не выявил достоверных различий между пациентами с аналогичной МТ двух подгрупп. Частота развития открытого артериального протока, ПВЛ, БЛД, РН, ВЖК и НЭК также была сопоставима между подгруппами. Однако следует отметить, что среди новорожденных с ОНМТ имела место тенденция к более частому развитию ретинопатии недоношенных (рис. 5.23).

В случае экстубации детей с ОНМТ через CPAP у них в дальнейшем несколько чаще регистрировалась РН, чем у новорожденных, переведенных с ИВЛ на режим неинвазивной респираторной поддержки BiPhasic: 15 и 34 (44,1%) против 11 из 41 (26,8%); однако различия были статистически незначимы (относительный риск – 1,64; 95% доверительный интервал 0,82-3,27; p = 0,057; чувствительность и специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность составили 58%, 27% и 83%, соответственно).

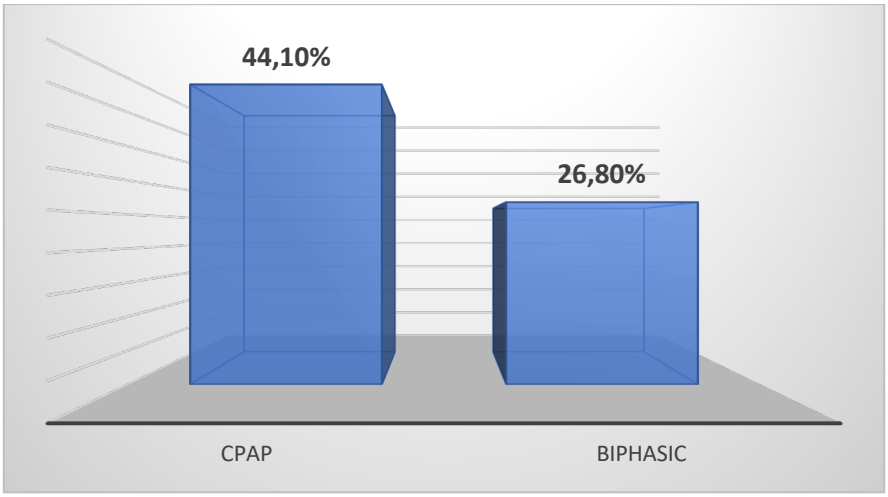


Рис. 5.23. Частота развития ретинопатии недоношенных у детей с ОНМТ при экстубации на различные режимы неинвазивной респираторной поддержки

В то же время, в связи с установленным высоким значением отрицательной прогностической ценности в отношении возникновения РН можно сделать предположение о том, что при использовании режима BiPhasic при экстубации детей с ОНМТ можно избежать развития РН в 83% наблюдений. Однако данное обстоятельство требует дальнейшего изучения.

Также в нашем исследовании было подтверждено, что у недоношенных детей тяжесть выраженности дыхательных нарушений и прогноз, в первую очередь, зависят от степени зрелости новорожденного ребенка. И чем меньше масса тела ребенка и ниже срок гестации при рождении, тем выше риск более тяжелого течения ДН, развития ГЗОАП, БЛД, НЭК, ВЖК и ПВЛ.

Кроме известных ранее факторов (МТ при рождении, ГВ), исходы у детей с ЭНМТ и ОНМТ имели связь с длительностью госпитализации новорожденных в родильном доме, длительностью транспортировки, параметрами в ИВЛ и продолжительностью ИВЛ (табл. 5.23).

Таблица 5.23

Корреляционные взаимосвязи между длительностью госпитализации и исходами

Показатели	Коэффициент корреляции, r	p
Назначение полного курса стероидов во время беременности/ Общая продолжительность респираторной поддержки	-0,408	0,019
Назначение полного курса стероидов во время беременности/ Общая продолжительность респираторной поддержки менее 24 часов	0,288	0,032
Родоразрешение путем операции Кесарево сечение/ Максимальный уровень Индекса оксигенации в течение респираторной поддержки в детском госпитале	-0,474	<0,001
Родоразрешение путем операции Кесарево сечение/ Уровень PCO_2 на момент экстубации в детском госпитале	-0,378	<0,001
Общая продолжительность транспортировки между госпиталями/ Наличие у пациента гемодинамически значимого артериального протока, требующего хирургического лечения	0,307	0,022
Длительность пребывания в родильном доме менее 24 часов/ Наличие у ребенка тяжелых неврологических осложнений ВЖК и/или ПВЛ	0,305	0,023
Длительность пребывания в родильном доме менее 24 часов/Наличие пневмоторакса у ребенка	0,305	0,023
Продолжительность транспортировки между госпиталями более 60 минут/ Наличие пневмоторакса у ребенка	0,454	<0,001
Инвалидизирующие заболевания глаз, легких, нервной системы на момент выписки /фракция кислорода, применявшаяся в течение неинвазивной респираторной поддержки после экстубации	0,360	0,006
Среднее давление в дыхательных путях в детском госпитале при проведении ИВЛ/общая продолжительность неинвазивной респираторной поддержки после экстубации	0,314	0,019
Общая продолжительность респираторной терапии в роддоме и госпитале/ Инвалидизирующие заболевания глаз, легких, нервной системы на момент выписки	0,269	0,046

Чем меньше ребёнок находился в родильном доме (менее 24 часов), тем чаще у него регистрировалось развитие синдрома утечки воздуха (пневмоторакс) и тяжёлых неврологических осложнений (внутрижелудочковое кровоизлияние, перивентрикулярная лейкомаляция) [rs=0,305; p=0,023]. Это, вероятно, связано с тем, что ранний перевод в условиях нестабильного состояния без адекватной первичной стабилизации повышает риск дыхательной и церебральной дисфункции. Более продолжительный этап транспортировки, в свою очередь, ассоциировался с увеличением частоты пневмоторакса (rs=0,454; p <0,001), а

также с повышенным риском развития гемодинамически значимого открытого артериального протока, требующего хирургического вмешательства (rs=0,307; p=0,022), что может быть обусловлено неблагоприятными условиями вентиляции и ограниченной возможностью мониторинга в процессе эвакуации. Эти данные подчёркивают необходимость более тщательной стабилизации новорождённых до транспортировки и применения специализированных транспортных протоколов.

Величина фракции ингаляционного кислорода, применявшегося в ходе проведения неинвазивной респираторной терапии [rs=0,360; p=0,006], а также общая продолжительность дыхательной терапии [rs=0,269; p=0,046] оказывали существенное влияние на развитие тяжёлых инвалидизирующих заболеваний глаз, лёгких и нервной системы, характерных для недоношенных детей. Эти данные подчёркивают значимость строгого контроля FiO_2 и минимизации длительности респираторной поддержки для снижения риска ретинопатии недоношенных, бронхолёгочной дисплазии и перинатального поражения центральной нервной системы. Оптимизация параметров дыхательной терапии, индивидуальный подход и своевременное снижение кислородной нагрузки должны рассматриваться как приоритетные направления в профилактике указанных осложнений.

Важно заметить, что продолжительность неинвазивной респираторной поддержки находилась в прямой зависимости от среднего давления в дыхательных путях на фоне предшествовавшей ИВЛ (r_s=0,314; p=0,019).

Наше исследование подтвердило положительное влияние на прогноз у глубоко недоношенных детей полного курса пренатальной стероидной профилактики, родоразрешения путем кесарева сечения при родах высокого риска, отрицательное влияние оказывали – ранняя перегоспитализация, которая выполнялась в первые 24 часа после рождения, длительный этап транспортировки (более 60 минут).

Клинический пример. Новорожденный недоношенный мальчик от второй беременности, первых родов с массой тела 1360 граммов и ГВ 28 $^{6}/_{7}$ недель. С

рождения с целью терапии РДС проводилась ИВЛ. Поракта́нт альфа был введен в возрасте 15 минут жизни. В возрасте 26 часов жизни режим ИВЛ – Pressure Control (контролируемая по давлению принудительная ИВЛ) со следующими параметрами на 09 часов 57 минут: PIP (давление на вдохе) = 22,0 см вод.ст., PEEP (давление на выдохе) = 6,0 см вод.ст., MAP = 11,0 см вод.ст., Fset (частота дыхания заданная на аппарате) = 70 вдохов в минуту, FiO_2 = 0,35, Tin (время вдоха) = 0,3 секунды.

ИВЛ полностью контролируемая, поскольку у ребенка на момент осмотра в возрасте 26 часов жизни отсутствовали собственные попытки дыхания, сатурация крови кислородом (SpO_2) = 88 – 91%, по данным кислотно-основного состояния (КОС) регистрировался умеренный респираторный алкалоз (pH = 7,46; PCO2 = 26 мм рт.ст.; PO2 = 44 мм рт.ст.).

На рис. 5.24 представлены данные респираторного мониторинга в виде линейных графиков давления, потока и дыхательного объема у данного пациента. Показания датчика измерения уровня углекислого газа в выдыхаемом воздухе ($EtCO_2$) не соответствовала действительности.

В данной клинической ситуации кривая потока (вторая сверху) не «успела» вернуться на изолинию. Вдох начинался раньше, чем заканчивался выдох ребенка. Формировались воздушные ловушки. Кроме того, пациент находился в режиме принудительной ИВЛ с низким уровнем напряжения углекислого газа в крови, что угнетало дыхательный центр, способствовало продленной ИВЛ и увеличивало время воздействия параметров ИВЛ на ткань легких. При этом стоит отметить, что вместо ожидаемого улучшения оксигенации путем назначения ИВЛ на фоне гипервентиляции и гипокапнии из-за спазма сосудов головного мозга отмечено снижение мозгового кровотока, что, в свою очередь, привело к вторичной гипоксемии клеток головного мозга.

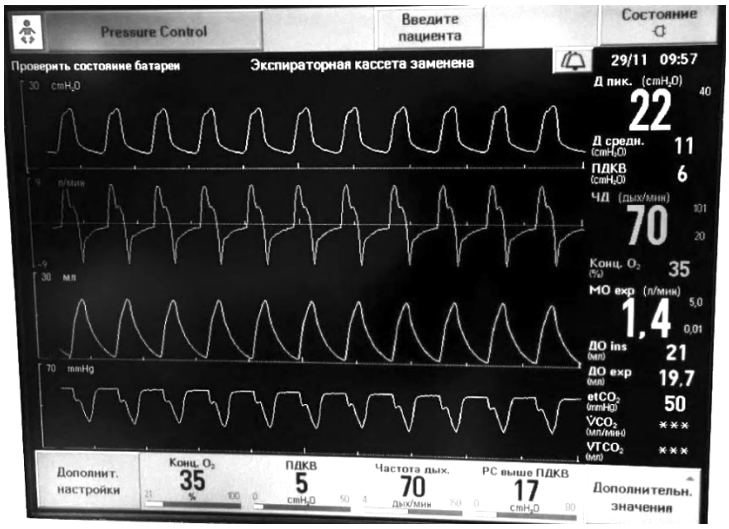


Рис. 5.24. Линейные графики респираторного мониторинга давления, потока и дыхательного объема у недоношенного пациента перед оптимизацией параметров ИВЛ. Время 09:57

Подобная ситуация потребовала незамедлительной коррекции параметров ИВЛ и наблюдения за пациентом. Были выполнены следующие изменения: постепенно в течение часа была снижена частота принудительных вдохов с 70 до 50 в минуту, за счет этого увеличено время выдоха.

На рис. 5.25. изображено изменение кривой потока. Каждый последующий вдох начинается с нулевой линии, риск формирования «воздушных ловушек» минимальный. При этом у пациента снизилась зависимость от кислорода и, несмотря на уменьшение MAP на 2,0 см вод.ст., удалось снизить FiO_2 на 10%. Также по рисунку возможно отследить динамику уровня CO_2 в выдыхаемом воздухе, в частности, увеличение показателя.

Следующая задача при оптимизации параметров ИВЛ – восстановление самостоятельного дыхания пациента и перевод его на менее инвазивные методы респираторной поддержки. На фоне увеличения парциального напряжения углекислого газа в крови активируется работа дыхательного центра, что приводит к началу спонтанного дыхания. В данной ситуации требуется перевод пациента на вспомогательный режим ИВЛ, при котором аппарат будет максимально синхронизирован с дыханием пациента.

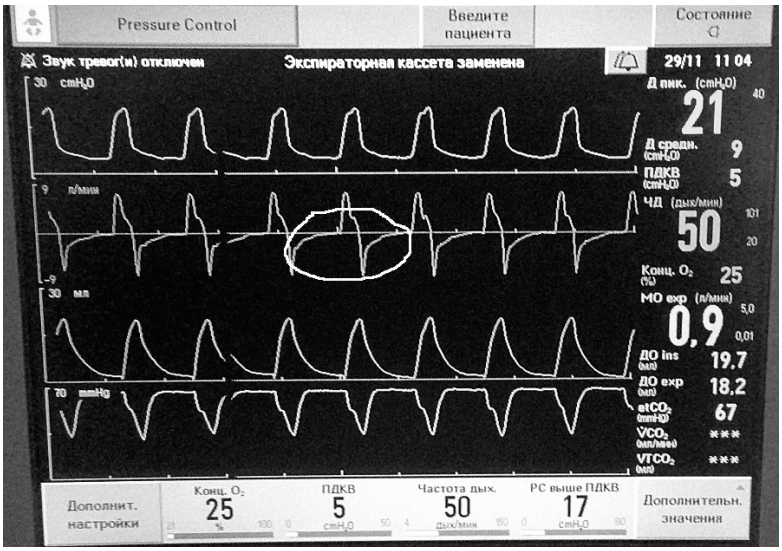


Рис. 5.25. Линейные графики респираторного мониторинга давления, потока и дыхательного объема у недоношенного пациента после оптимизации параметров ИВЛ. Время 11:04

В нашей клинической ситуации мы предпочли перевод на режим SIMV + PSV (SIMV – synchronized intermittent mandatory ventilation – синхронизированная перемежающаяся принудительная вентиляция; PSV – pressure support ventilation – вентиляция с поддержкой давлением). Данный режим является комбинированным, при котором между синхронизированными с пациентом вдохами аппарата ИВЛ возможны инициированные ребенком и поддержанные меньшим уровнем давления вдохи из свободного потока. Динамика вдохов через 50 минут представлена на рис. 5.26.

Рис. 5.26. Линейные графики респираторного мониторинга давления, потока и дыхательного объема у недоношенного пациента после оптимизации параметров ИВЛ. Время 11:55

У пациента появились попытки самостоятельного дыхания, FiO_2=0,21, показатели дыхательного объема остались практически неизменными. Однако за

два часа наблюдения, изменив время выдоха за счет снижения частоты дыхания, удалось улучшить оксигенацию пациента и восстановить попытки самостоятельного дыхания.

Через 24 часа от момента появления попыток вдоха у ребенка установилось эффективное самостоятельное дыхание, заданная на аппарате ИВЛ частота дыхания постепенно была снижена до 25 вдохов в минуту, среднее давление в дыхательных путях было равно 8,0 см вод.ст., FiO_2 составила 0,21, показатели КОС компенсированы, гемодинамика стабильная, поэтому было принято решение об экстубации. Для экстубации был применен метод BiPhasic с использованием генератора вариабельного потока Infant Flow через биназальные канюли с параметрами, позволяющими достигнуть целевой сатурации крови кислородом 92-94%: PEEP нижний уровень 6,0 см вод.ст., PEEP верхний уровень 12,0 см вод.ст., частота раздувания 25 в минуту, время вдоха 1,0, FiO_2=0,21, поток 8,0 л/мин. Потребность в неинвазивной респираторной поддержке метод BiPhasic продолжалась в течение пяти суток, после чего она была прекращена в связи с эффективным спонтанным дыханием комнатным воздухом. У ребенка не было выявлено ВЖК, лейкомаляции, БЛД, хирургической стадии ретинопатии недоношенных.

Таким образом, искусственная вентиляция легких у новорожденных является серьезным и очень важным разделом в неонатологии , включающей в себя огромный комплекс аспектов, которые не ограничивается способностью и готовностью использовать режимы и подбирать параметры ИВЛ: для более четкого понимания основ ИВЛ у новорожденных и правильного выбора тактики респираторной терапии очень важно помнить об особенностях газообмена и механики дыхания у как у доношенных, так и недоношенных новорожденных при различной патологии легких и в условиях физиологической нормы.

Использование BiPhasic с вариабельным потоком представляется нам как более эффективный метод в сравнении с традиционным CPAP с вариабельным потоком у недоношенных детей, нуждавшихся в длительной механической вентиляции легких.

Применяемая методика экстубации у недоношенных новорождённых с очень низкой и экстремально низкой массой тела не оказывает значимого влияния на отдалённые исходы у большинства пациентов. Однако за счёт снижения потребности в более жёстких режимах респираторной поддержки и профилактики повторной интубации она может способствовать уменьшению рисков, связанных с инвазивной вентиляцией лёгких и травмой дыхательных путей. Представляется целесообразным проведение дополнительных исследований с применением стандартизированного протокола терапии для объективной оценки эффективности различных подходов к экстубации.

ГЛАВА 6. СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ ОКАЗАНИЯ РЕСПИРАТОРНОЙ ПОМОЩИ НОВОРОЖДЕННЫМ ДЕТЯМ В РОССИИ СЕГОДНЯ: РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРОСА ВРАЧЕЙ-НЕОНАТОЛОГОВ И АНЕСТЕЗИОЛОГОВ-РЕАНИМАТОЛОГОВ

В 2012 году был проведён первый опрос среди врачей-неонатологов и анестезиологов-реаниматологов, посвящённый анализу организации респираторной терапии и оказания медицинской помощи новорождённым в родильном зале в России. Результаты анкетирования опубликованы в 2013 году [84]. В данном опросе приняли участие 532 специалиста из 80 регионов РФ (1-я группа опрошенных – опрос 2013).

Результаты анкетирования позволили выявить ключевые затруднения, возникающие при оказании респираторной помощи новорождённым, среди которых наиболее часто отмечались проблемы, связанные с проведением дыхательной терапии. Был установлен значительный дефицит подготовки специалистов в области респираторной поддержки, особенно в вопросах выбора режима вентиляции, настройки параметров аппаратов традиционной, высокочастотной и неинвазивной ИВЛ. Согласно нашим данным, выявленные проблемы во многом обусловлены недостаточным вниманием к аспектам респираторной поддержки в программе постдипломного медицинского образования.

Полученные результаты опроса послужили основанием для разработки и внедрения с 2014 года цикла повышения квалификации «Респираторная терапия в неонатологии» (36 академических часов) на базе ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России. Программа курса была ориентирована на углублённое изучение теоретических и практических аспектов респираторной поддержки новорождённых, с учётом актуальных клинических подходов и положений методических рекомендаций «Принципы ведения новорождённых с респираторным дистресс-синдромом» [73].

В период с 2014 по 2021 год обучение по данной программе прошли около 2000 специалистов из различных регионов Российской Федерации. Учебный план дополнительной профессиональной программы повышения квалификации «Респираторная терапия в неонатологии: практический тренинг» был официально утверждён учебно-методическим советом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России 26 октября 2023 года (протокол № 28) [Приложение № 1].

Через восемь лет после публикации результатов нашего первого опроса и через семь лет после внедрения обсуждаемого цикла повышения квалификации в 2021 г. мы предприняли попытку повторного анализа подходов профильных специалистов к проведению респираторной терапии в неонатологии, тем более, что подобного рода исследований, направленных на изучение состояния проблемы в неонатальной практике путем анкетирования, в нашей стране практически нет, особенно в части дыхательной поддержки. Всего в анкетировании 2021 г. приняли участие 489 российских специалистов (2-я группа опрошенных - опрос 2021). Большинство вопросов в анкете совпадали с предыдущим опросом и были составлены с учетом внедренных в нашей стране клинических рекомендаций по лечению РДС у новорожденных, реанимационной помощи и стабилизации состояния новорожденного ребенка в родильном зале.

В 2024 году нами предпринята попытка проведения еще одного опроса по вопросам респираторной терапии с целью изучить мнение лидеров ОРИТН в отношении применения прикладных знаний в области респираторной терапии в неонатологии. Всего было получено 27 ответов (3-я группа опрошенных – опрос 2024).

В данной Главе представлены результаты опросов 2013, 2021 и 2024 гг.. среди врачей (n=1048), оказывающих медицинскую помощь новорожденным детям в нашей стране, в первую очередь, по технологиям респираторной терапии.

6.1. Общая характеристика опрошенных респондентов. Прохождение обучения респираторной терапии

В опросе 2013 года (1-я группа) приняли участие врачи неонатологи, педиатры и анестезиологи-реаниматологи, оказывающие помощь новорожденным детям в учреждениях различного функционального уровня. Стаж работы опрошенных 1-й группы колебался в пределах от 1 года до 38 лет (18±5 лет). География опрошенных была представлена 80 городами России, протяженностью от Владивостока до Калининграда.

В анкетировании 2021 г. (2-я группа) ответы также были получены из 80 субъектов Российской Федерации: из 163 городов и крупных населенных пунктов. Соотношение мужчин и женщин составило 1:4 (98:391), при этом доля врачей-анестезиологов-реаниматологов была равна 58,3% (285 из 489), врачей-неонатологов – 39,7% (194 из 489), организаторов здравоохранения - 2,0% (10). Возраст респондентов составил 24-69 лет [37; 32; 46] лет, стаж работы – 8-12 лет, статистически значимых различий между группами анестезиологов-реаниматологов и неонатологов ни по возрасту (p=0,507), ни по стажу не было (p=0,657).

Практически половина респондентов работали в перинатальных центрах (ПЦ) - 50,5% (247 из 489); из родовспомогательных учреждений 2-го уровня было 39,1% (191) опрошенных; из детских больниц, не имеющих в своем составе родильные отделения, ответили 9,2% (45) врачей; из федеральных медицинских организаций анкетировались 1,2% (6) специалистов (рис. 6.1).

Сравнивая полученные в данном опросе результаты (2021 г.) с таковыми, опубликованными нами в 2013 г., мы выявили целый ряд позитивных изменений и тенденций, которые свидетельствуют о развитии и совершенствовании респираторной помощи новорожденным детям в нашей стране. Одним из самых отрадных моментов следует отметить существенный рост осведомленности врачей по различным аспектам респираторной терапии в сравнении с ситуацией восьмилетней давности.

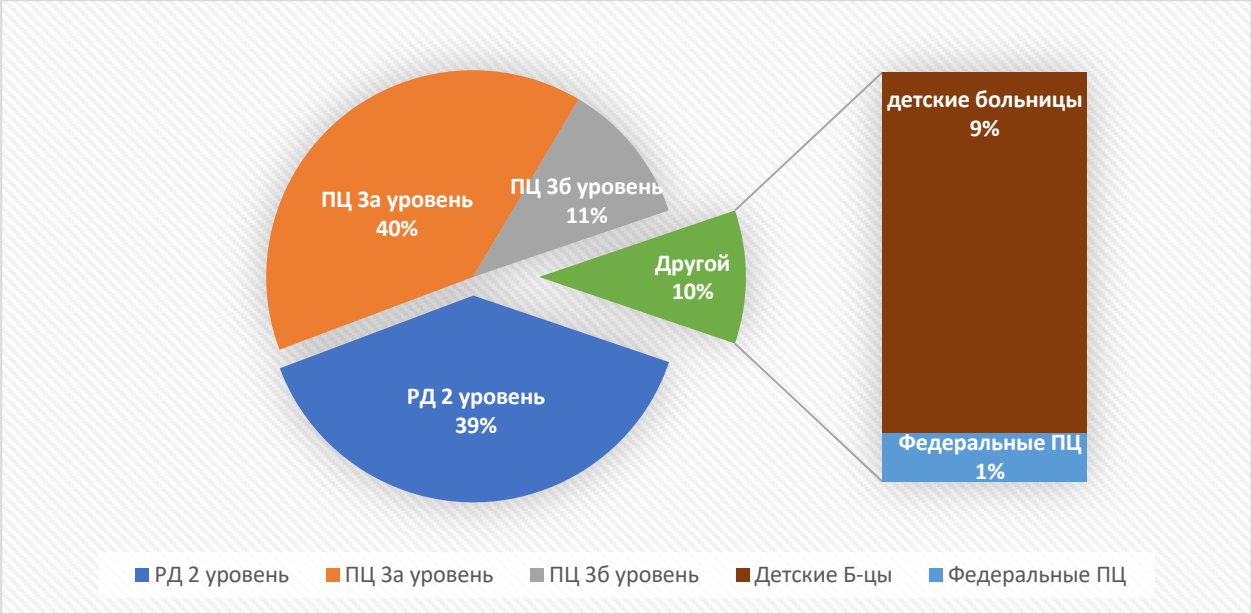


Рис. 6.1. Распределение респондентов 2-й группы (опрос 2021 г.) в зависимости от уровня оказания перинатальной помощи у учреждения, в котором они работают

Так, ранее в 2013 году только 33,6% (179/532) врачей указывали на прохождение обучения респираторной терапии (рис. 6.2).

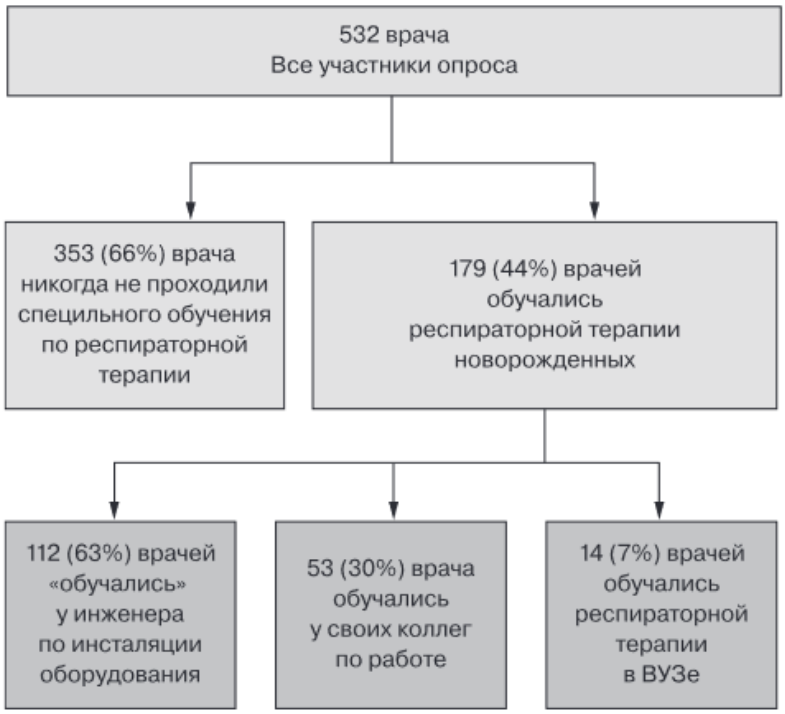


Рис. 6.2. Состояние проблемы обучения респираторной терапии в 2013 г.

В то же время, в 2021 году респонденты сообщили, что прошли профессиональное обучение по респираторной терапии, этот показатель был в 2,7 раз больше респондентов - 444 из 489 (90,8%; p <0,001), чем в предыдущем опросе. Подавляющее большинство опрошенных в 2021 году отмечали, что

обучались у своих коллег на рабочем месте (398 из 444 / 89,6%), прослушали лекции и/или вебинары по респираторной терапии (382 из 444 / 86,0%), прошли цикл повышения квалификации по «Респираторной терапии в неонатологии» (189 врачей в России и 15 врачей за рубежом, итого 204 из 444 / 45,9%), самостоятельно изучали литературу на русском и иностранном языках (364 / 82,0%). Аналогичные ответы получены среди врачей, которые считали, что респираторной терапии профессионально не обучались: 80% (36/45) врачей учились у коллег, 56% (25/45) человек слушали лекции или вебинары по данной теме, 21/45 (47%) – изучали публикации на русском и иностранных языках.

В опросе 2021 года подавляющее большинство врачей считали обучением возможность пройти цикл повышения квалификации «Респираторная терапия в неонатологии», посещать тематические лекции и вебинары (86,0% против 47,7% - в 2013 году; $p<0,001$), принимать опыт своих коллег на рабочем месте (89,6% против 29,6% - в 2013 году; $p<0,001$), самостоятельно изучать научные статьи и книги.

По данным опроса 2021 г. ни один врач не учился у инженера, как это было в 2013 году, когда две трети респондентов (112 из 179 / 62,6%) считали обучением технический инструктаж, который проводил инженер, инсталлирующий оборудование ($p<0,001$).

При планировании своего образования на будущее 355 (72,6%) респондентов, опрошенных в 2021 году, были готовы комбинировать дистанционное онлайн обучение с очным, более четверти опрошенных предпочитали исключительно очное обучение (134 / 27,4%).

В 2024 году было опрошено 27 респондентов (3-я группа) из различных учреждений (рис. 6.3). Почти половина участников работали в перинатальных центрах III уровня (48,1%), ещё четверть — во II уровне ПЦ (25,9%). Особенностью данного этапа анкетирования стало целенаправленное включение в выборку ключевых специалистов, обладающих практическим опытом в ведении респираторной терапии новорождённых. Отбор осуществлялся на основании экспертной оценки внутри коллектива: в каждом отделении

опрашивался либо его руководитель, либо врач, которого коллеги единогласно характеризовали как наиболее компетентного в вопросах организации и проведения респираторной поддержки. Такой подход позволил собрать мнения наиболее опытных и ответственных специалистов, непосредственно вовлечённых в принятие клинических решений.

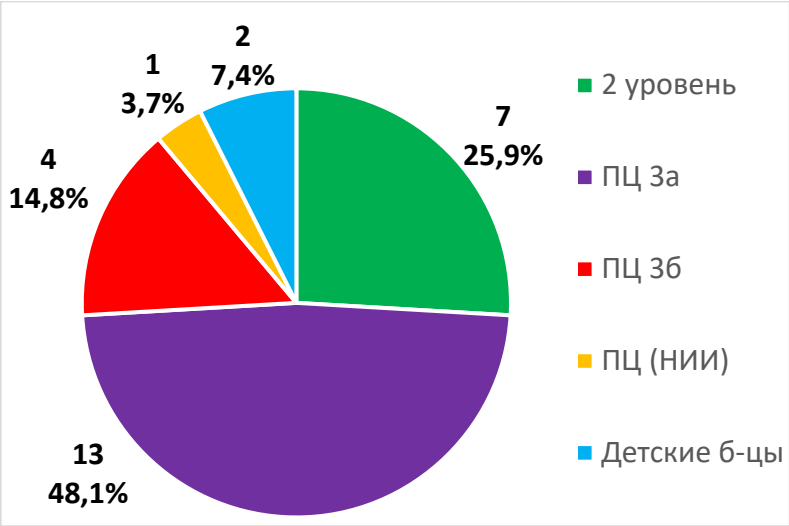


Рис. 6.3. Распределение респондентов 3-й группы (опрос 2024 г.) в зависимости от уровня оказания перинатальной помощи у учреждения, в котором они работают

По данным опроса лидеров ОРИТН (2024 г.) менее, чем в 23% отделений имеются локальные письменные протоколы по респираторной терапии. Все опрошенные лидеры в области респираторной терапии считают, что сотрудникам / коллегам ОРИТ необходимо обновить свои знания по респираторной терапии.

6.2. Помощь новорожденному в родильном зале

Важной частью нашего анкетирования были вопросы, посвященные опыту оказания помощи новорожденному в родильном зале. На вопрос: «Участвуете ли вы в оказании помощи новорожденному в родильном зале?» в 2021 году положительно ответили 453 из 489 (92,6%) врача. Учитывая тот факт, что в 2010 году в нашей стране после выхода методического письма «Первичная и реанимационная помощь новорожденным детям» [78] стало регламентировано применение комнатного воздуха при проведении реанимации новорожденных в родильном зале, мы решили выяснить, как внедрено данное требование, и что

изменилось за восемь лет в техническом оснащении родильных залов для его выполнения. Оказалось, что по настоящее время не имеют возможности дозировать фракцию кислорода во вдыхаемой смеси (FiO_2) 78 из 453 (17,2%) респондентов, все еще управляют фракцией кислорода с помощью двух ротаметров (кислородного и воздушного) - 106 (23,4%). Количество сообщений о применении кислородного смесителя в условиях родильного зала статистически значимо увеличилось с 44,2% (235 из 532) в 2013 г. до 62,5% (283 из 453) – в 2021 г.

Второй опрос врачей в 2021 г. показал, что в качестве стартового при оказании реанимационных мероприятий в родильном зале они используют уровень FiO_2 равный 0,21 [0.21; 0.21] (0,21–0,80), при этом на старт со значением FiO_2=0,21 указали 403 (89,0%) специалиста. Для недоношенных новорожденных установленный стартовый уровень FiO_2 составил 0,3 [0,3; 0,3] (0,21–1,0). При этом 340 (75,1%) врачей сообщили в своих ответах, что для старта выбирали величину FiO_2 равную 0,3; 65 (14,3%) – FiO_2 в диапазоне от 0,21 до 0,29.

По данным опроса специалистов 2021 года в качестве стартовой респираторной терапии у недоношенных детей со сроком гестации при рождении менее 32 недель и сохраненном спонтанном дыхании наиболее часто в родильном зале применялся CPAP через лицевую маску (248 / 54,7%). Короткие биназальные канюли стандартные или с генератором вариабельного потока типа Infant Flow использовали в своей работе 144 (31,7%) неонатолога, мононазальный CPAP - 53 (11,7%), высокопоточные канюли либо чего-то другое (без уточнения) - 8 (1,8%).

Отношение к маневру «продленного раздувания» легких (рекрутмент) за прошедшие с первого опроса девять лет претерпело существенные изменения, поскольку 256 из 453 (56,5%) врачей 2-й группы (опрос 2021 г.) отказались от данной технологии, хотя ранее ее использовали. Никогда не проводили данный маневр 56 (12,3%) врачей. И только каждый третий из опрошенных в 2021 г. (137 / 30,2%) продолжал выполнять рекрутмент недоношенным детям при рождении как по показаниям, так и основываясь на собственный опыт. Отказ четверти

врачей (64 / 25,0%) от маневра продленного вдоха был продиктован отсутствием эффективности; увеличением частоты осложнений; информацией, полученной из литературных источников, тематических лекций и семинаров (189 из 256 / 73,8%). Среди осложнений маневра рекрутмента врачи отмечали перерастяжение легких, СУВ, ВЖК и рост частоты БЛД.

Анализ использования эндотрахеальных методов ИВЛ в родильном зале показал, что к 2021 году в нашей стране начали активно внедряться такие стартовые способы дыхательной терапии как, высокочастотная ИВЛ и ИВЛ с контролем по ДО. Наш первый опрос в 2013 г. даже и не предполагал возможность применения подобных технологий, однако в настоящее время они не только вошли в нашу практику, но и были закреплены законодательно методическим письмом «Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале» [77].

Так, ВЧО ИВЛ в родильном зале среди опрошенных в 2021 г. проводили 49 из 453 (10,8%) врачей, слышали об этом методе и хотели внедрить его в свою практику - 272 (60,0%). Высокочастотную ИВЛ опрошенные врачи 2-й группы выполняли при помощи мешка Амбу, Т-образного тройника или непосредственно аппарата ВЧО ИВЛ. В родильном зале 109 из 453 (24,1%) неонатологов контролировали ДО с применением аппарата ИВЛ, снабженного дистальным потоковым датчиком; 30 (6,6%) врачей из 20 медицинских организаций (МО) указали на использование режимов с гарантированным объемом. Не применяли мониторинг ДО, однако хотели бы попробовать эту технологию 278 из 453 (61,4%) респондентов, опрошенных в 2021 г. Остальные никогда не слышали о мониторинге ДО или указали другое.

Что касается увлажнения кислородно-воздушной смеси в родильном зале, лишь каждый третий респондент во 2-й группе (99 из 300; 33,0%) при проведении респираторной терапии использовал специальное оборудование для согревания и увлажнения кислородно-воздушной смеси с первых минут жизни ребёнка. Остальные врачи проводили увлажнение с помощью «банки Боброва»

— без подогрева, без применения тепловлагообменных фильтров или с использованием другого неуточнённого оборудования.

Подавляющее большинство опрошенных в 2021 г. врачей у новорожденных в родильном зале применяли пульсоксиметрию, стремясь к поддержанию к пятой минуте жизни уровня целевой сатурации в пределах 50–100% [85%; 80; 85%]. Также специалисты 2-й группы использовали другие методы, представленные на рис. 6.4.

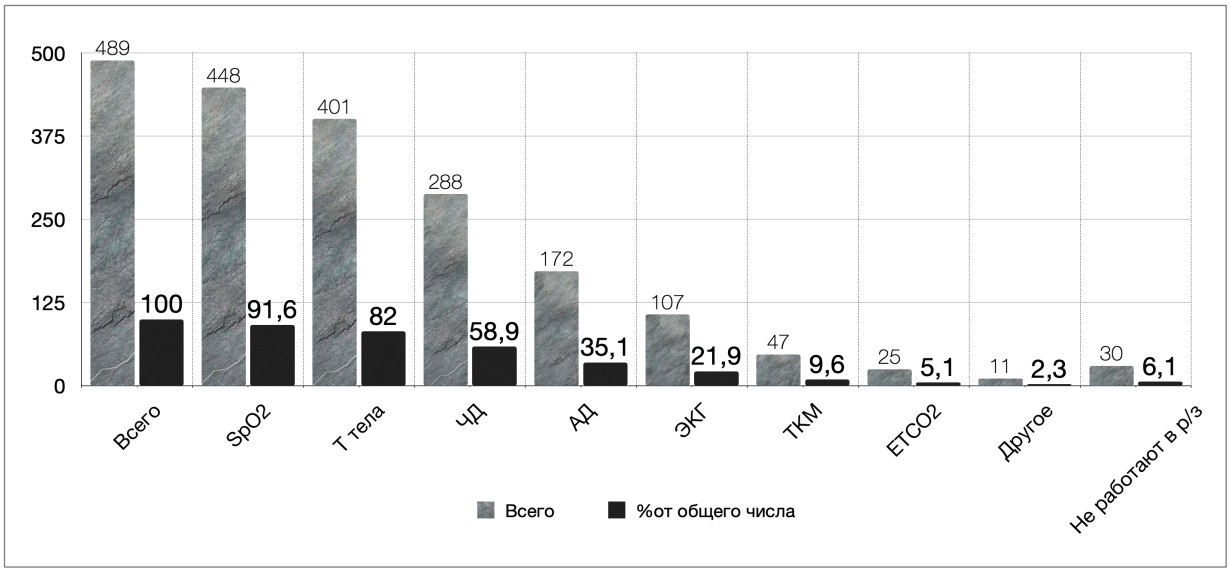


Рис. 6.4. Мониторинги, рутинно применяемые в родильном зале при работе с пациентами с экстремально низкой массой тела при рождении (опрос 2021 г.)
SpO_2 – сатурация крови кислородом, измеряемая через кожу
Т тела – постоянное измерение температуры тела непосредственно с момента рождения
ЧД – мониторинг частоты дыхания
АД – мониторинг артериального давления в родильном зале
ЭКГ – электрокардиографический мониторинг с момента рождения
ТКМ – транскутанный мониторинг газового состава крови pO_2 и pCO_2
$ETCO_2$ – мониторинг уровня CO2 в выдыхаемом воздухе, другое – другие виды мониторинга в родильном зале

Опрос, проведенный в 2024 г. среди лидеров ОРИТН, показал, что 10 (37%) респондентов у новорожденных на ИВЛ рутинно используют респираторные индексы (индекс оксигенации – OI, индекс оксигенации по SpO_2 – OSI); 4 (14,8%) – только при проведении ВЧ ИВЛ; 12 (44%) не ориентируются на респираторные индексы в своей практике.

Нами был выполнен анализ частоты применения полиэтиленовой пленки в родильном зале с целью сохранения тепла в случае оказания медицинской помощи детям с ЭНМТ. Подавляющее большинство врачей, опрошенных в 2021

г. (371 из 417 / 89,0%), использовали данную технологию в своей практике, что было статистически значимо чаще (p <0,001), чем в более ранние годы (285 из 532 / 53,6%).

Кроме того, в современных родильных залах стали появляться аппараты ИВЛ (стационарные или транспортные), что позволяет контролировать параметры ИВЛ и уменьшать риск повреждения легких. Внутригоспитальную транспортировку новорожденных детей на ИВЛ с применением транспортного аппарата ИВЛ, по данным опроса 2021 г., осуществляли 325 из 453 (71,7%) докторов, остальные для транспортировки детей в ОРИТН использовали самораспрaвляющийся мешок (108 из 453 / 23,8%). Во время транспортировки не имели возможности подключить кислород новорожденному 73 из 108 (67,6%) респондентов.

6.3. Применение неонатологами сурфактантной терапии

Серьезные позитивные изменения в нашей стране за последние годы претерпела и заместительная терапия сурфактантом, поскольку количество врачей, предпочитающих в случае необходимости вводить сурфактант недоношенным новорожденным как можно раньше, то есть уже в родильном зале, статистически значимо возросло с 46,3% (246 из 532) в 2013 г. до 92,1% (417 из 453) в 2021 г. (p <0,001).

Среди изменений следует отметить и тот факт, что в 2013 г. на вопрос о применяемых сурфактантах врачи указывали преимущественно на поракта́нт альфа и сурфактант БЛ, в то время, как к 2021 г. неонатологи приобрели опыт использования других сурфактантов: берактанта – 180 из 453 (39,7%) специалистов, бовактанта – 50 (11,0%); поракта́нт альфа к 2021 г. стали применять 446 (98,5%) опрошенных, сурфактанта БЛ – 58 (12,8%).

В родильном зале каждый второй опрошенный врач (204 из 453 / 45,0%) вводил ребенку сурфактант в возрасте 6-15 минут жизни, 100 (22,1%) неонатологов – в возрасте от 16-25 минут, 78 (17,2%) - в течение первых пяти минут после рождения. «До первого вдоха» вводили сурфактант 12 (2,6%)

опрошенных, в палате ОРИТН непосредственно после транспортировки из родильного зала - 37 (8,2%).

Кроме того, к 2021 году врачи овладели различными методами введения сурфактанта, среди которых широко представлены малоинвазивные технологии, о которых в опросе, опубликованном нами в 2013 году, не упоминалось. Опрошенные в 2021 году врачи указали, что владеют различными способами введения сурфактанта: интубационную трубку использовали 91,4% (414 из 453) респондентов, стратегию INSURE - 82,8% (375 из 453) опрошенных, малоинвазивную методику LISA - 63,1% (286 из 453), небулайзер – 4,4% (20 из 453), ларингеальную маску «SALSA» (методика SALSA – англ. Surfactant administration through laryngeal supraglottic airway – введение сурфактанта в дыхательные пути с применением ларингеальной маски) - 0,9% (4 из 453). Методике LISA в симуляционно-тренинговых центрах обучалась треть анкетированных в 2021 г. специалистов (142 из 453 / 31,3%), в то время как в опросе 2013 г. только предполагалось создавать подобные центры. Более четверти врачей, опрошенных в 2021 году (122 из 453 / 26,9%), имели лишь теоретическую подготовку и не владели методом LISA. Остальные 36,9% (167 из 453) респондентов обучались методу самостоятельно, либо обучались у своих коллег на рабочем месте.

Среди показаний для проведения сурфактантной терапии, по данным опроса 2021 г., были выделены: степень тяжести дыхательной недостаточности (344 / 75,9%), возможность сохранить спонтанное дыхание (285 / 62,9%), а также срок гестации ребенка (236 / 52,1%). На выбор способа введения сурфактанта в меньшей степени влияла масса тела при рождении (178 из 453 / 39,2%), оценка по шкале Апгар (87 / 19,2%), рутинная практика отделения (83 / 18,3%), а также способ родоразрешения (7 / 1,5%). Чаще (75,5%) врачи применяли тот сурфактант, который был в отделении (342 из 453). При выборе сурфактанта 166 из 453 (36,6%) опрошенных в 2021 г. врачей опирались на данные доказательной медицины, 140 (30,9%) – на клинические рекомендации, 114 (25,1%) – на мнение коллег.

Наиболее значимыми факторами, влияющими на выбор препарата сурфактанта для детей с ЭНМТ, в 2021 г. оказались: возможность введения менее инвазивным способом (310 / 68,4%), самый маленький объем рекомендуемой дозы препарата (306 / 67,5%), отсутствие необходимости в приготовлении (разведение растворителем) препарата (256 / 56,5%) и возможность быстрого введения, то есть отсутствие потребности в продленном микроструйном введении (239 / 52,8%).

Графическое отображение выбора уровня FiO_2 врачами, опрошенными в 2021 г., при котором они повторно вводили сурфактант у детей с ЭНМТ и МТ более 1000 граммов при рождении, представлено на рис. 6.5.

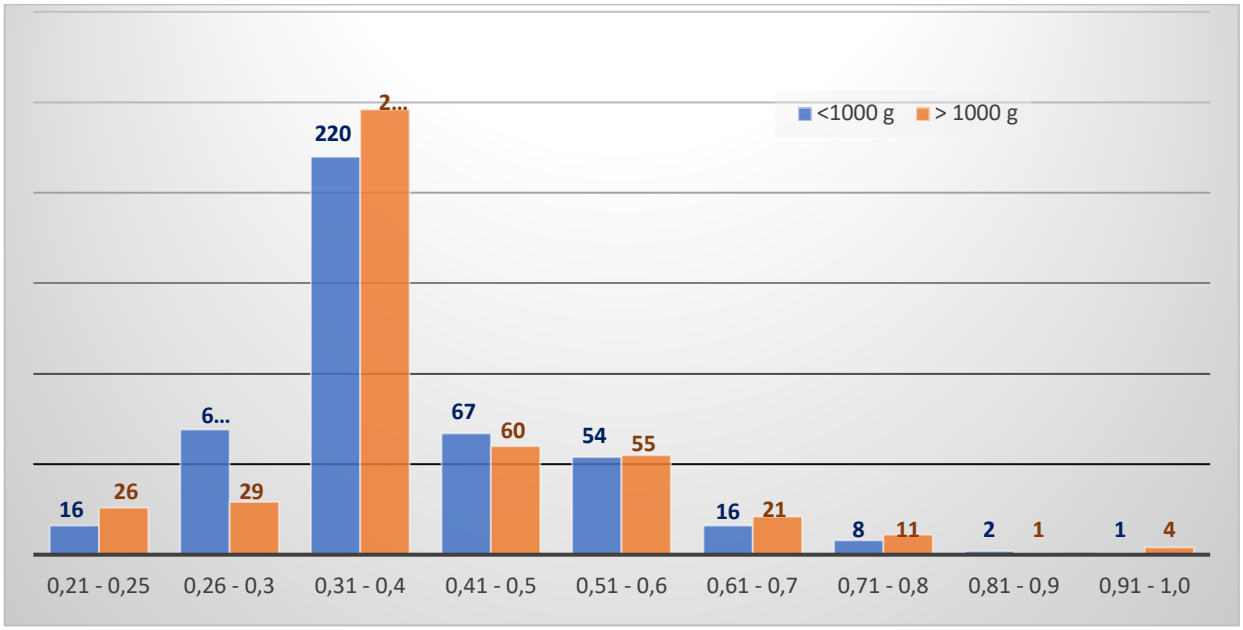


Рис. 6.5. Фракция вдыхаемого кислорода для поддержания целевого уровня сатурации 90-94%, при котором врачи вводили сурфактант повторно (опрос 2021 г.)

6.4. Методы респираторной поддержки после родильного зала

Среди методов респираторной терапии, применяемых после родильного зала, особого внимания заслуживает CPAP. Очень позитивное изменение заключается в том, что частота применения CPAP в родильном зале у недоношенных новорожденных статистически значимо возросла с 9,4% (44/473) в 2013 г. до 54,7% (248/453) в 2021 г. ($p < 0,001$). Рост приверженности врачей к проведению CPAP в родильном зале в нашей стране стал сопоставим с таковым в других странах мира. Повышению заинтересованности врачей в проведении

CPAP в родильном зале в нашей стране способствовало, согласно данным опроса, улучшение технического оснащения родильных залов, поскольку количество врачей, применяющих самораспрaвляющийся мешок в начале респираторной терапии, статистически значимо снизилось с 55,7% (296/532) в 2013 г. до 23,8% (108/453) в 2021 г. ($p<0,001$), в то же время использование респираторного оборудования с Т-коннектором возросло с 29,4% (156/532) до 64,0% (290/453), соответственно ($p<0,001$).

Критериями неэффективности CPAP и показаниями для интубации трахеи с целью перевода новорожденного ребенка на ИВЛ респонденты в 2021 году назвали: потребность в увеличении FiO_2 более 0,4 для поддержания целевой сатурации крови кислородом (SpO_2) в пределах 90–95% (393 из 453 / 86,8%), суммарная оценка по шкале дыхательной недостаточности более 3-4 баллов (319 / 70,4%), уровень углекислого газа в крови (pCO_2) более 65 мм рт.ст. (268 / 59,2%). Реже врачи ориентировались на уровень pH крови ≤7,2 (222 49,0%) и на потребность в увеличении среднего давления в дыхательных путях (MAP)> 8,0 см вод.ст. (202 / 44,6%).

К сожалению, 65,0% (318 из 489) специалистов 2-й группы (опрос 2021 г.) указали на дефицит медицинской дыхательной неонатальной аппаратуры. При этом приборы для проведения традиционной ИВЛ были представлены более чем 40 моделями различных классов и фирм. Наибольшее распространение в неонатальной практике нашей страны, по данным опроса 2021 года, получили аппараты ИВЛ фирмы «Draeger» (437 из 453 / 96,5%), «SLE» (204 / 45,0%), третье место разделили системы «Avea» и «Hamilton» (по 146 / 32,2%).

Среди тех аппаратов ВЧО ИВЛ, которыми оснащены медицинские организации, самыми распространенными оказались (данные 2021 г.): приборы фирмы «Draeger» (159 из 489 / 32,5%), «Sensor Medics 3100A» (156 / 31,9%), «SLE 5000» (139 / 28,4%), «Leoni Plus» (74 / 15,1%), «Fabian Acutronic HFO» (56 / 11,5%). Большинство врачей 2-й группы (361 из 489 / 73,8%) отдавали предпочтение комбинированным аппаратам ИВЛ, на которых можно провести как ВЧО ИВЛ, так и традиционную ИВЛ, не меняя аппарата и контур ИВЛ.

Значительно меньшая часть специалистов остались приверженцами прибора ВЧО ИВЛ «Sensor Medics» (83 / 16,9%). Из аппаратов, применяемых для проведения CPAP и неинвазивной ИВЛ, наибольшее распространение, по данным опроса 2021 года, получили: система «Infant Flow» в различных вариациях (322 из 453 / 71,1%), «Medin» (102 / 22,5%), «Fabian Acutronic» (81 / 17,9%). Исходя из возможностей имеющейся в арсенале врачей дыхательной аппаратуры, две трети специалистов 2-й группы в рутинной практике предпочитали использовать режимы ИВЛ, контролируемые по давлению (326 из 489 / 66,7%) и комбинированные с гарантированным дыхательным объемом (95 / 19,4%). Положительными результатами опроса мы посчитали тот факт, что почти 10,6% (52 из 489) респондентов (опрос 2021 г.) использовали режимы ИВЛ, контролируемые по объему.

Ряд вопросов анкеты 2021 года был посвящен самооценке докторов своего уровня знаний в области респираторной терапии по 10-балльной системе. Так, на вопрос «Как лично вы оцениваете свои знания возможностей респираторной аппаратуры в вашем отделении по 10-бальной шкале?» распределение ответов было от 0 до 10 баллов, а средняя оценка составила 5 [5; 7] балла. Аналогичным результат получился и при оценке собственных знаний в области режимов ИВЛ, их применения, показаний и противопоказаний – 5 [5; 7] баллов с распределением ответов также от 0 до 10 баллов.

В опросе 2024 года на вопрос об оценке уровня своих собственных знаний в респираторной терапии 18,5% респондентов-лидеров ОРИТН ожидаемо ответили «значительно выше среднего уровня своих коллег», 30% сочли свои знания «несколько выше среднего уровня своих коллег», более 50% оценили свой уровень знаний, как равный знаниям своих коллег.

В отношении респираторной терапии следует отметить некоторые сдвиги в предпочтениях врачей при проведении пациент-триггерной ИВЛ у новорожденных детей. В 2013 году наиболее распространенными профильные специалисты считали такие режимы ИВЛ, как: SIMV (47,8%) и Assist Control (30,0%). Частота применения IMV составила 14,2%. В опросе 2021 г. отношение

к режиму A/C статистически значимо не поменялось - 30,7% (150 из 489) против 30,0% (160 из 532) – в 2013 году (p=0,8351).

Однако режиму SIMV согласно опросу 2021 г. врачи стали отдавать предпочтение статистически значимо реже - 37,6% (184 из 489) против 47,8% (254 из 532) – в 2013 году (p=0,001). Также специалисты начали чаще применять комбинированные режимы ИВЛ с поддержкой давлением (SIMV+PSV) или просто режим PSV. Положительными изменениями следует считать, что принудительными, несинхронизированными режимами ИВЛ (IMV) специалисты стали пользоваться статистически значимо реже - 4,4% (22 из 489) против 14,2% (76 из 532) – в 2013 году (p <0,001).

Наибольшие сложности респонденты, опрошенные в 2021 году, испытывали с режимами: Volume Guarantee, Volume Support и PRVC, SIMV + VC и BiPAP (рис. 6.6).

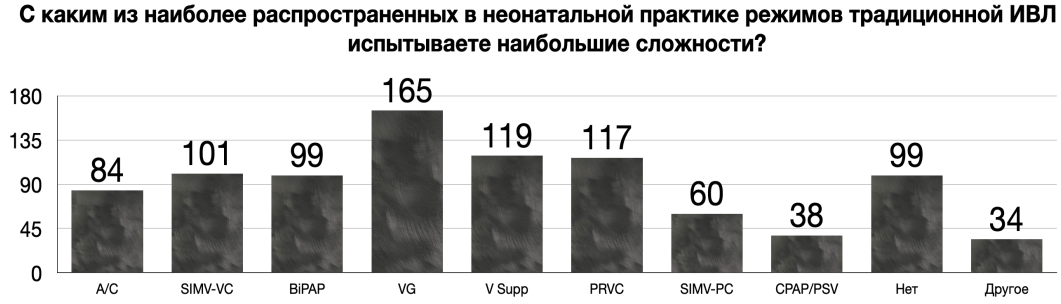


Рис. 6.6. Распределение ответов респондентов 2-й группы на вопрос о сложностях с применением режимов традиционной ИВЛ

A/C – вспомогательная принудительная триггерная ИВЛ
SIMV-VC – синхронизированная перемежающаяся принудительная вентиляция с контролем по объему
BIPAP – двухуровневый CPAP
VG – комбинированные режимы ИВЛ с гарантированным объемом
V Supp – традиционная ИВЛ с поддержкой дыхательным объемом
PRVC –регулируемая по давлению вентиляция, контролируемая по объему
SIMV-PC – синхронизированная перемежающаяся принудительная вентиляция, контролируемая по давлению
CPAP/PSV – режимы спонтанного дыхания с постоянным положительным давлением/с поддержкой давлением на вдохе
«Нет» – участники опроса не испытывали никаких сложностей с указанными режимами ИВЛ
«Другое» - участники испытывали сложности с режимами, не представленными в таблице, применяемыми более редко в неонатальной практике

Из альтернативных респираторных стратегий максимальные сложности вызывала ВЧО ИВЛ как с наличием гарантированного объема, так и без него (рис. 6.7). Опрос 2021 года показал, что очень мало врачей используют в своей практике ВЧО ИВЛ с гарантированным объемом – всего 10,0% (49 из 489). При

этом 14,9% (73 из 489) ответивших знают, что режим считается оптимальным, однако не имеют возможности им пользоваться. Каждый десятый врач (52 из 489 / 10,6%), имеющий возможности, не знает, как применять ВЧО ИВЛ.

Среди респондентов 3-й группы (опрос 2024 г.) на вопрос «Как Вы относитесь к применению адаптивных режимов традиционной ИВЛ (Volume Guarantee, PRVC и др.) в неонатальной практике?» уже большинство (16 / 59,3%) ответили, что считают их оптимальным видом эндотрахеальной ИВЛ у новорожденных; 5 (18,5%) – отметили проблемы с использованием в виду сложности настройки и невозможности добиться стабильности дыхательного объема; 6 (22,2%) – не применяли адаптивных режимы традиционной ИВЛ в своей практике в виду отсутствия возможностей.

Рис. 6.7. Распределение ответов респондентов на вопрос о затруднениях с применением различных типов респираторной терапии

VCV – ИВЛ, контролируемая по объему
CMV+VG – традиционная ИВЛ с гарантированным объемом
ВЧО ИВЛ – высокочастотная осцилляторная ИВЛ
ВЧ +VG – высокочастотная осцилляторная ИВЛ с гарантированным объемом
CMV-PC – традиционная принудительная ИВЛ, контролируемая по давлению
нИВЛ – неинвазивная ИВЛ
O_2-терапия – терапия кислородом
CPAP – постоянное положительное давление в дыхательных путях
«Другое» - другие типы респираторной поддержки, не обозначенные выше.

На вопрос «Какой тип триггера Вы предпочитаете при проведении ИВЛ у новорожденных?» большинство (17 / 63%) опрошенных 3-й группы (2024 г.) указали, что используют триггер по потоку; треть (9 / 33,3%) – по давлению; 1 (3,7%) ориентируется на время; 1 (3,7%) – не видит принципиальной разницы в выборе типа триггера. Импеданс в качестве триггера при проведении ИВЛ у новорожденных не использовал ни один из опрошенных в 2024 г.

При анкетировании 2024 г. было установлено, что большинство респондентов 3-й группы (15 / 55,6%) не использовали в своей практике ИВЛ с

управляемым объемом (Volume Control) у новорожденных, а 18,5% (5 из 27) применяли его только в случаях неэффективности ИВЛ с управляемым давлением. На вопрос анкеты 2024 года «Какой режим ИВЛ Вы предпочли бы использовать у новорожденных с тяжелой формой БЛД?» большинство респондентов (16 / 59,3%) ответили «SIMV+PSV», четверть (7 / 25,9%) - «Assist/Control», по 7,4% (2 из 27) - «PSV» и «CMV». Также у опрошенных 3-й группы (2024 г.) спросили, какой параметр ИВЛ, по их мнению, является наиболее агрессивным, на что половина (13 / 48,2%) опрошенных ответила «дыхательный объем», половина - «PIP»; 1 (3,7%) лидер указал, что «PEEP».

Дополнительно лидерам ОРИТН был задан вопрос, каким образом они подбирают временные интервалы дыхательного цикла (время вдоха/время выдоха). Оказалось, что 14 (51,9%) опрошенных 3-й группы используют средства графического мониторинга, 12 (44,4%) – рассчитывают интервалы по формуле: t_{insp}=0,01×гестационный возраст; 1 (3,7%) специалист ориентировался на показатель «TC» (константа времени).

Отдельный вопрос анкеты 2024 г. был посвящен экстубации. На вопрос какой режим ИВЛ применяется перед экстубацией, были получены следующие ответы: SIMV+PSV (12 / 44,4%); PSV (7 / 25,9%); Assist/Control (6 / 22,2%); не имеет значения (2 / 7,4%).

Опрошенным в 2021 г. был задан вопрос о диагностических возможностях определения кислотно-основного состояния крови, проведения рентгенологической и УЗИ у новорожденных детей. Наличие анализатора КОС непосредственно на территории ОРИТН отметил каждый второй доктор (250 / 51,1%), лабораторию с анализатором КОС в шаговой доступности – 17,0% (83 из 489). А вот на необходимость перемещать пробу крови для исследования КОС на другой этаж или в другой корпус, к сожалению, указали 127 из 489 (26,0%) врачей. У остальных либо вообще не было анализатора КОС, либо даже приходилось отправлять пробы крови в другую медицинскую организацию.

Рентгенологическое исследование ежедневно и круглосуточно оказалось доступным подавляющему большинству опрошенных в 2021 г. (371 из 489 /

75,9%). Однако около 36 (7,4%) врачей не имели возможности провести данное исследование новорожденным детям, нуждающимся в реанимационной помощи. У 16,8% (82 из 489) опрошенных в 2021 г. рентгенологическое исследование можно было выполнить только днем или от случая к случаю. Доступность УЗИ в неонатальных отделениях отметили 57,9% (283 из 489) респондентов. Треть врачей (165 /33,7%) могли назначить УЗИ новорожденному только в будни или от случая к случаю. Остальные не имели возможности провести УЗИ для уточнения диагноза (41 / 8,4%).

Учитывая вышеизложенное и принимая во внимание то, что с 2014 по 2021 гг. в рамках постдипломного образования врачей на базе ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России на цикле повышения квалификации (36 часов) «Респираторная терапия в неонатологии» было обучено практически 42% респондентов, мы считаем, что предположенная в нашей первой публикации в 2013 г. необходимость в создании единого образовательного «стандарта» была достаточно эффективно реализована нами в виде обсуждаемого цикла с большим охватом обученных на нем специалистов. Согласно нашим данным, обучение в течение 7 лет, реализованное, в том числе, в рамках данного образовательного проекта, позволило повысить информированность профильных специалистов в прикладных аспектах неонатальной дыхательной поддержки. Однако, учитывая то, что на тематическом цикле обучено только около половины респондентов, требуется дальнейшее совершенствование образовательных технологий и заинтересованности руководителей отделений ОРИТН в повышении уровня знаний врачей по обсуждаемой проблеме.

Таким образом, анкетирование специалистов по вопросам оказания медицинской помощи новорожденным детям в нашей стране позволило получить реальную картину состояния проблемы респираторной терапии в неонатальной практике. Полученный материал объективно продемонстрировал эволюцию в развитии и внедрении наиболее современных респираторных стратегий в РФ за последнее десятилетие. Результаты данного опроса, могут быть использованы с целью принятии организационных решений, для разработки тематических учебных программ образовательными учреждениями, поскольку полученный материал позволил выявить и наиболее прогрессивные, и достаточно «слабые» места в вопросах проведения респираторной терапии у новорожденных детей в нашей стране.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Респираторный дистресс-синдром (РДС) по-прежнему остаётся одной из основных причин летальных исходов в раннем неонатальном периоде у глубоко недоношенных новорождённых [44, 67, 161, 349]. За последние десятилетия удалось достичь значительного прогресса благодаря профилактическому применению антенатальных глюкокортикостероидов, внедрению сурфактантной терапии, развитию технологий респираторной поддержки, а также совершенствованию методов выхаживания недоношенных детей. Это позволило улучшить исходы у новорождённых с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) и существенно снизить уровень неонатальной смертности [22, 31, 257, 390]. Поддержание достигнутой положительной динамики требует дальнейшего поиска и внедрения технологий, способствующих снижению риска развития внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) и бронхолёгочной дисплазии (БЛД).

В связи с вышеперечисленным в поиске более совершенных, чем существующие, респираторных технологий, которые помогут улучшить исход, уменьшить младенческую смертность, снизить частоту ВЖК и БЛД, мы стали искать методы оптимизации стратегии применения сурфактантной терапии. Изучение данных зарубежной литературы [189, 245, 279, 295, 311, 314] привело нас к гипотезе: у только что родившихся недоношенных новорожденных с незрелыми еще невентилируемыми (без ассиметричного раздувания отдельных участков) «нераскрытыми» легкими, еще содержащими фетальную жидкость, сверхраннее введение препарата «до первого аппаратного вдоха» поможет улучшить исходы лечения недоношенных новорожденных с РДС. Мы предположили, что еще не успевшая всосаться в легких фетальная жидкость может способствовать более равномерному распределению сурфактанта, поскольку уменьшит концентрацию фосфолипидов и, тем самым, снизит его вязкость.

На основании сформулированной гипотезы нами было проведено исследование у недоношенных новорождённых, нуждавшихся в интубации трахеи в родильном зале, с целью оценки клинической эффективности и обоснования стратегии сверхраннего введения сурфактанта через эндотрахеальную трубку — до первого аппаратного вдоха.

Нами проведено обследование 98 новорожденных с МТ при рождении от 500 до 1300 г и гестационным возрастом менее 31 недели, которым осуществлялось сверхраннее введение сурфактанта поractант альфа (Куросурф®) в дозе от 100 до 200 мг/кг через ЭТТ (I группа А подгруппа).

Наше исследование продемонстрировало неоспоримые преимущества сверхраннего введения ПА у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела (n=48), в сравнении с отсроченным введением сурфактанта в возрасте 20-120 минут жизни после перевода в ОРИТН, проведения ИВЛ и стабилизации состояния (n=50). Так, сверхраннее введение сурфактанта («до первого вдоха») снижало (p <0,05) кумулятивную дозу препарата (147,0 и 187,2 мг/кг, соответственно) и продолжительность пребывания в ОРИТН (13,7 и 21,2 суток). Результаты исследования подтвердили тот факт, что сверхраннее введение сурфактанта позволяло избежать механической ИВЛ, а также снизить длительность инвазивной (84,0 и 306,3 часа) и неинвазивной ИВЛ (45,2 и 76,5 часа), уменьшить частоту, БЛД (2 / 4,2% и 17 / 34%) и летальность (3 / 6,3% и 15 / 30%). Кроме того, нами доказано, что сверхраннее введение сурфактанта, по сравнению с отсроченным, снижало заболеваемость ВЖК III-IV степени (2 из 48 / 4,2% и 18 из 50 / 36%) и повышало частоту благоприятного неврологического исхода на момент выписки из стационара (41 из 48 / 85,4% и 18 из 50 / 36%, соответственно; p <0,05).

Получив удовлетворительные результаты по исходам лечения недоношенных новорожденных с РДС, тем не менее, мы понимали, что для сверхраннего введения сурфактанта в родильном зале до первого аппаратного вдоха (сразу же после рождения) необходимо проводить интубацию трахеи. Однако, по нашему опыту, часть недоношенных новорожденных с ОНМТ и

ЭНМТ могут вполне эффективно и самостоятельно дышать сразу же после рождения, то есть не нуждаются в интубации трахеи, а введение сурфактанта таким детям можно осуществлять малоинвазивно и несколько позже, например, через 10-15 минут после рождения на фоне начатой сразу же после рождения неинвазивной респираторной поддержки. Как известно, сегодня с целью повышения эффективности сурфактантной терапии все больше внимания уделяется применению малоинвазивных способов введения сурфактантов (МИВС), которые, как было доказано исследователями, способствуют улучшению клинических исходов и снижению летальности, в связи с чем на сегодняшний день являются ключевыми стратегиями в лечении респираторного дистресс-синдрома у недоношенных детей [240, 242, 271, 327].

Однако, следует заметить, что и при малоинвазивном методе введения сурфактанта возможно развитие осложнений (например, введения сурфактанта в одно легкое), ухудшающих исходы, поэтому для того, чтобы вводить сурфактанты малоинвазивным способом эффективно и безопасно, специалистам необходимы знания анатомических параметров длины трахеи. Кроме того, по нашему опыту при выполнении процедуры малоинвазивного введения препарата без учета анатомических особенностей трахеи у детей с ЭНМТ может развиться регургитация сурфактанта из трахеи. В связи с чем, у нас возникло множество вопросов: какие катетеры/зонды лучше использовать для малоинвазивного введения сурфактанта, на какую глубину можно заводить катетер/зонд у детей с ЭНМТ, почему происходит регургитация препарата из трахеи, какие анатомические параметры трахеи влияют на риск возникновения такого осложнения, насколько важна дальность стояния отверстий на дистальном конце желудочного зонда, применяемого для введения сурфактанта малоинвазивно.

В современной литературе мы не обнаружили ответов на ключевые практические вопросы, касающиеся безопасной глубины и диаметра тонкого катетера, применяемого для инстилляции сурфактанта в трахею. В связи с этим нами было проведено собственное исследование, целью которого являлось обоснование выбора метода введения лекарственного средства у недоношенных

новорождённых с респираторным дистресс-синдромом на основе гестационно-зависимых анатомических характеристик трахеи.

Определение длины трахеи осуществлялось в ходе аутопсийных исследований плодов и новорождённых с массой тела при рождении менее 1000 г и возрастом на момент летального исхода не более 168 часов от рождения, при отсутствии анатомических пороков развития дыхательной системы (n=26). В качестве инструмента введения использовались неонатальные желудочные зонды (ЖЗ) различных диаметров. Особенностью таких зондов является наличие двух боковых отверстий на дистальном конце, расположенных на разном расстоянии от запаянного слепого конца.

Нами доказано, что успех МИВС во многом зависел от локализации наиболее отдаленного от дистального конца ЖЗ отверстия. Чем дальше от края было расположено данное отверстие (на 1,5 см и более), тем более высока вероятность выброса (регургитации) сурфактанта из трахеи при проведении МИВС при помощи ЖЗ, особенно при отсутствии четкого понимания допустимой и безопасной глубины введения катетера в трахею. В ходе проведенного исследования было показано, что, если желудочный зонд визуально погружен в трахею на 15-20 мм ниже голосовых связок, при этом оба отверстия располагаются в просвете трахеи ниже голосовой щели, то введение сурфактанта у ребенка на спонтанном дыхании будет наиболее безопасным.

По данным аутопсийных исследований также было установлено, что у плодов и новорожденных с ЭНМТ в первые 168 часов жизни длина трахеи от голосовых связок до бифуркации, в среднем, составила 34,3 (5,3) мм, минимальное значение равно 22 мм. Следовательно, зная, длину трахеи от голосовых связок до бифуркации у детей с ЭНМТ и ее минимальное значение, при проведении процедуры МИВС можно уверенно вводить тонкий катетер на глубину в пределах 15-20 мм ниже голосовых связок с учетом, в первую очередь, массы тела, поскольку между длиной трахеи у детей с ЭНМТ и величиной МТ отмечена прямая корреляция (r_s=0,434; p=0,027).

Известно, что от диаметра тонкого катетера зависят проходимость и резистентность верхних дыхательных путей при проведении процедуры МИВС [304]. Зная диаметр тонкого катетера, который, например, у ЖЗ 4,0 Fr составляет около 1,3 мм, и диаметр трахеи у новорожденного с ЭНМТ, величина которого, по нашим данным, в разных участках трахеи находилась в диапазон 3,2-3,5 мм, можно предположить, что в данной ситуации обтурация трахеи тонким катетером во время процедуры МИВС будет менее значимой.

Также дополнительно с целью оценки взаимосвязей между изучаемыми анатомическими данными нами был выполнен корреляционный анализ, который выявил прямую статистически значимую взаимосвязь между анатомическими параметрами трахеи у плодов и недоношенных новорожденных детей с массой тела менее 1000 г, антропометрическими данными и гестационным возрастом (r_s=0,455-0,727; p <0,05). Полученные результаты отражают особенности развития системы органов дыхания: формирование трахеобронхиального дерева (ТБД) в целом и его отдельных структур завершается полностью к 17 неделе внутриутробного развития, а затем происходит только увеличение размеров структур ТБД. В большей степени от массы и длины тела, окружности головы и груди, а также гестационного возраста зависели показатели диаметра трахеи под голосовыми связками, в средней части и над бифуркацией. Расстояние от голосовой щели до бифуркации (длина трахеи) находилось в прямой корреляционной зависимости только от величины массы тела ребенка при рождении (r_s=0,434; p=0,027).

В результате нами получены уникальные данные и доказано, что учет изученных показателей при выборе размера катетера/зонда для проведения малоинвазивного применения сурфактанта и глубины его введения в трахею у новорожденных с ЭНМТ позволит избежать таких осложнений, как однолегочное введение сурфактанта и его регургитация мимо трахеи во время проведения процедуры МИВС, что повысит, тем самым, эффективность и безопасность малоинвазивного метода введения сурфактанта.

После определения оптимальных глубины введения зонда в трахею и его диаметра мы приступили непосредственно к изучению результатов применения натуральных сурфактантов (порактанта альфа и берактанта) как инвазивным (через ЭТТ), так и малоинвазивными способами (LISA, INSURE), а также разработке показаний к малоинвазивной технологии введения сурфактантов.

В связи с чем нами проведено многоцентровое исследование с целью определения эффективности МИВС в I (ПА) и II (берактант) группах, в ходе которого изучены характеристики РТ и исходы выхаживания недоношенных детей, которым сурфактант вводился через ЭТТ (подгруппа А) и малоинвазивными методами (INSURE – подгруппа Б, LISA – В).

Результаты проведенной работы продемонстрировали, что в I группе (порактант альфа) большинству детей, находящихся на инвазивной ИВЛ (47 из 200 / 17,8%), потребовалась повторная доза ПА, 1% (2 из 200) - третья доза. При этом в подгруппе В (LISA) лишь шесть детей (2,3%) нуждались в повторной дозе сурфактанта, в подгруппе Б (INSURE) – таковых не было. При введении ПА через ЭТТ детям был необходим максимальный МАР (9,35 см вод. ст.; $p < 0,001$), к концу периода наблюдения (72 часа) оказалась выше потребность в ИВЛ (197 из 200 / 98,5%; $p < 0,001$) и ВЧО ИВЛ (57 из 200 / 31%; $p < 0,05$), была больше продолжительность общей респираторной терапии (642,5 часа; $p \leq 0,001$), длительность пребывания в ОРИТН (25 дней; $p < 0,017$) и общей госпитализации (62 дня; $p < 0,017$), по сравнению с новорожденными из подгрупп INSURE и LISA (6,5 и 8,8 см вод. ст.; 21% и 38%; 6% и 2%; 113 и 241 час; 8 и 15 дней; 35 и 51 дней, соответственно). Однако в I группе детей, которым вводился ПА, мы не смогли исключить влияния гестационного возраста на перечисленные параметры, который был статистически значимо ниже в подгруппе А (ЭТТ), чем в подгруппt Б (INSURE): 28 и 30 нед., соответственно ($p < 0,001$).

Во II группе (берактант) гестационный возраст статистически значимо не различался между пациентами двух подгрупп – А (введение берактанта через ЭТТ) и МИВС (INSURE + LISA): 30 и 30 недель ($p=0,107$). При этом было установлено, что недоношенные дети из подгруппы МИВС позже получали 1-ю

дозу сурфактанта (на 15-й минуте жизни; p=0,003), чаще нуждались в проведении CPAP (103 из 104 / 99%; p <0,001), реже в ВЧО ИВЛ (8 из 104 / 7,7%; p <0,001), ИВЛ (33 из 104 / 31,7%; p <0,001), назначении дополнительного кислорода (FiO_2 >0,21) и/или РП на 28 сутки жизни (13,6%; p <0,001), а также при проведении РП у них требовалось создание менее высокого уровня MAP (7,1 см вод.ст.; p<0,001), в сравнении с подгруппой ЭТТ (на 10-й минуте жизни; 77,6%; 19,7%; 95,4%; 35,8% и 9,0 см вод.ст., соответственно).

Продолжительность респираторной терапии и длительность госпитализации в ОРИТН также были больше в подгруппе ЭТТ (196 часов и 10 дней, соответственно), в сравнении с теми, кто получил бератант малоинвазивно (120 часов и 6 дней, соответственно; p<0,013), что подтверждало целесообразность малоинвазивного введения сурфактантов.

Нами разработана модель прогноза малоинвазивного введения сурфактанта бератанта (ПРОГН_МИВС) в зависимости от оценки по шкале Апгар на 5-й минуте и значения pH при поступлении в ОРИТН:

$$\text{ПРОГН_МИВС} = \frac{1}{1 + e^{-x}}$$

Где ПРОГН_МИВС - вероятность выбора малоинвазивного способа введения сурфактанта
x = 0,8000* (Апгар 5) - 6,0817*(pH при поступлении в ОРИТН) + 38,6977

Если значение ПРОГН_МИВС ≥ 0,41, то пациент относился к группе применения малоинвазивного способа. Точность метода составила 65,7%, специфичность – 56,9%, чувствительность – 67,3%, площадь по кривой (ROC-AUC) - 72,7%.

После успешного применения двух малоинвазивных способов введения сурфактантов перед нами встал вопрос: какой из методов (INSURE или LISA) является наиболее эффективным. В зарубежной литературе [220, 240, 305, 307, 381, 382] мы не нашли единого мнения на эту тему. Именно поэтому нами проведено собственное исследование, посвященное сравнительному анализу применения двух малоинвазивных способов введения сурфактантов. С этой целью нами обследованы 520 недоношенных детей с РДС, из них 264 ребенка – из I группы (поractант альфа), 256 – из II группы (бератант). Пациенты (n=520)

дополнительно подразделялись в зависимости от метода введения сурфактанта: путем ЭТТ (подгруппа А; n=352), INURE (Б; n=96), LISA (В; n=72).

В нашем исследовании в обеих группах (ПА и берактант) наиболее благоприятные исходы оказались в подгруппе INSURE. Так, при использовании LISA отмечено статистически значимо более раннее введение сурфактанта, чем при применении стратегии INSURE во II группе [берактант] (10 и 20 минут, соответственно; p=0,004). В I группе у детей, которым ПА введен методом LISA, по сравнению с новорожденными, у которых использовалась стратегия INSURE, был выше уровень максимального MAP (8,8 [7,0; 10,0] и 6,5 [6,3; 6,95] см вод.ст.; p<0,001), а также была дольше длительность пребывания в ОРИТН (15 и 8 дней; p=0,007). Во II группе новорожденные из подгруппы Б (INSURE) получали берактант позже (20-я минута жизни), а потребность в ИВЛ у них была выше (38%), чем в подгруппе В [LISA] (10-я минута [p=0,004] и 15% [p=0,032], соответственно).

Однако, комментируя полученные результаты, мы хотели бы подчеркнуть, что, учитывая ретроспективный характер нашего исследования, нам не представилось возможным оценить исходы у детей одинакового гестационного возраста. В нашей работе в обеих группах (ПА и берактант) стратегия INSURE применялась врачами центров-участников у детей с бо̀льшими МТ при рождении, а также более высокой оценкой по шкале Апгар, по сравнению с детьми из подгруппы В (LISA), что, на наш взгляд, и обуславливало более благоприятные исходы у детей из подгрупп Б (INSURE).

В то же время, даже при имеющихся различиях в ГВ и МТ при рождении, тем не менее, между детьми из подгрупп Б (INSURE) и В (LISA) не выявлено статистически значимых отличий в частоте БЛД, ВЖК 3 степени, ПВЛ, НЭК, пневмоторакса и летальности как при введении ПА, так и берактанта (p>0,05), что, на наш взгляд, свидетельствовало об относительно одинаковой эффективности и безопасности двух малоинвазивных методов введения INSURE и LISA.

Нами создана модель прогноза использования стратегий LISA и INSURE (ПРОГН_ LISA) в зависимости от веса ребенка при рождении:

$$\text{ПРОГН_LISA} = \frac{1}{1 + e^{-x}}$$

где ПРОГН_LISA - вероятность выбора способа введения сурфактанта LISA
x = 1,6939* (Вес при рождении) – 0,0021

Если значение ПРОГН_ LISA ≥ 0,3, то пациент относится к группе применения метода LISA, при <0,3 – INSURE. Точность модели составила 70,2%, специфичность – 45,0%, чувствительность – 66,7%, площадь под кривой – 70,1%.

Несмотря на полученные в нашем исследовании доказательства, демонстрирующие преимущества МИВС, тем не менее, для нас остались нерешенными несколько вопросов, касающихся безопасности их использования. В частности, по нашему опыту метод LISA, требующий проведения прямой ларингоскопии или видеоларингоскопии, может сопровождаться такими нежелательными явлениями, как повышенное внутричерепное давление, системное артериальное давление, длительная гипоксемия и брадикардия.

В связи с возможным развитием побочных эффектов при использовании сурфактантов нами предпринята попытка оценить реакцию на введение поractант альфа (I группа) на примере 264 недоношенных детей. В результате проведенного исследования мы установили, что негативная реакция отмечалась, в большей степени, при использовании LISA. Так, во время введения сурфактанта чаще определялась брадикардия в подгруппе LISA (9 из 45 / 20%), чем в подгруппах INSURE (1 из 19 / 5%; p=0,138) и ЭТТ (12 из 200/ 6%; p=0,002), также чаще снижалась сатурация крови кислородом [SpO_2] (32 / 71%; 3 / 16% и 103 / 51,5%, соответственно; p<0,05). Тем не менее, частота брадикардии и падения SpO_2 при использовании стратегии LISA в нашей работе (20% и 71%) соответствовала данным литературы – 6%-32% и 12%-100% [298]. В то же время, пациентов с минимальными показателями SpO_2 во время введения сурфактанта было больше в подгруппе INSURE (84,5%), чем в подгруппе LISA (78%) [p=0,017]. Минимальная ЧСС во время введения сурфактанта, составляя 90 ударов в мин (80,5; 95,0), не различалась в зависимости от метода ведения ПА.

Активно используя в своей клинической практике с целью лечения РДС у недоношенных детей два натуральных сурфактанта (поractант альфа и беractант), нас заинтересовал вопрос: насколько эти два препарата сопоставимы по своей эффективности и безопасности.

Сравнительный анализ различных видов сурфактанта представлен во многих многоцентровых рандомизированных контролируемых исследованиях, но, в основном, зарубежных авторов [21, 202, 205, 248]. При этом большинство авторов, проводивших сравнительные исследования после 2016 года, не обнаруживали более эффективного влияния того или иного натурального сурфактанта на исходы у недоношенных новорожденных [21, 205, 248, 278].

В РФ на сегодняшний день не проводились крупные рандомизированные исследования эффективности и безопасности различных препаратов сурфактанта, в связи с чем, нами выполнен сравнительный анализ результатов применения двух препаратов натурального сурфактанта у недоношенных новорожденных детей с тяжелой дыхательной недостаточностью, манифестировавшей с первых минут жизни.

С этой целью нами обследовано 428 недоношенных детей**:** 224 (52,3%) – из I группы (поractант альфа, Куросурф®), 204 (47,7%) новорожденных – из II (беractант, Сурванта®). Препарат Сурванта® первый раз и повторно вводился в дозе 100 мг/кг; Куросурф® - 200 и 100 мг/кг, соответственно. Обе группы пациентов были сопоставимы по клиническим характеристикам (массе тела, ГВ, оценке по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах).

Сравнительный анализ результатов применения двух натуральных сурфактантов показал, что у детей из I группы (ПА), по сравнению с новорожденными из II группы (беractант), были меньше ($p<0,05$): сроки как 1-го (10 [10; 10] и 10 [10; 20] мин.), так и 2-го введений сурфактанта (6 [3; 8] и 10,8 [5; 20] часа) и максимальная FiO_2 (0,3 [0,3; 0,4] и 0,4 [0,3; 0,5]).

Методом Спирмена обнаружена слабая статистически значимая ($p <0,05$) прямая корреляция между сроком 1-го введения препарата, МТ ребенка

(r_s=0,259) и оценкой по шкале Апгар на 5-й минуте (r_s=0,208); а также между сроком 2-го введения препарата, МТ ребенка (r_s=0,289) и ГВ (r_s=0,258).

Наиболее значимым показателем респираторной заболеваемости считается бронхолегочная дисплазия. В нашем исследовании не выявлено статистически значимых различий между I и II группами пациентов по частоте БЛД (33,5% и 36,3%, соответственно; p=0,612), летальности (4,9% и 4,9%; p=1,00) и комбинированному показателю «БЛД + летальный исход» (38,4% и 41,2%; p=0,621), что подтвердило отсутствие влияния выбора сурфактанта на исходы у недоношенных новорожденных. Следует заметить, что комбинированный показатель «БЛД + летальный исход» применяется для сравнительного анализа исходов у недоношенных детей с РДС в нашей стране впервые.

Важнейшей составляющей в исследовании, посвященном оптимизации сурфактантной терапии у недоношенных детей с РДС, стала проведенная нами оценка ее клинико-экономической эффективности, без которой невозможно выполнить более точные расчеты расходов в ОРИТН, в частности, полноценно подготовить стандарты оказания медицинской неонатологической помощи.

Проведенный нами сравнительный анализ стоимости применения сурфактанта в зависимости от времени введения при терапии РДС у 120 новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела продемонстрировал, что в целом использование сурфактанта у недоношенных детей вне зависимости от сроков введения и МТ ребенка сокращало затраты на лабораторные методы обследования (с 28 123 до 22 433 руб.), госпитализацию в ОРИТН (с 86 505 до 80 706 руб.), терапию сопутствующих заболеваний (с 9 288 до 6 302 рублей) и общие затраты на госпитализацию (с 156 461 до 151 089 руб.).

Кроме того, у детей, которым сурфактант введен в различные сроки жизни (n=102), по сравнению с новорожденными, которым сурфактант вообще не был назначен (n=18), оказались ниже такие показатели, как: «стоимость-эффективность» [CER] (263 130 и 310 392 руб.) и стоимость сохраненного года жизни [LYS] (262 361 и 307 288 руб.); а также CER у новорожденных с МТ >

1000 г (251 564 руб. против 266 051 руб.) и CER у недоношенных детей с МТ ≥ 1000 г (232 794 и 238 461 руб.).

В ходе проведенного нами исследования доказано, что сверхраннее введение сурфактанта «до первого вдоха» после рождения вне зависимости от МТ ребенка (n=21) сокращало затраты на госпитализацию в ОРИТН (до 58 065 руб.), стоимость сопутствующей терапии (с 9 288 до 6 302 рублей), показатель «стоимость-эффективность» (до 200 754 руб.), было наиболее экономически выгодным как для новорожденных с массой тела <1000 г (наименьший показатель CER – 211 320 руб.), так и для недоношенных детей с массой тела более 1000 г (CER – 223 060 руб.).

В то же время введение сурфактанта в течение первых 15 минут после рождения вне зависимости от МТ ребенка сокращало затраты на инструментальные методы (до 9 873 руб.), показатели CER (до 224 449 руб.) и LYS (до 224 449 руб.).

Важно подчеркнуть, что показатель iCER (коэффициент приращения затрат, который определялся как отношение разницы в стоимости между препаратами к разнице в их эффективности), рассчитанный для детей I группы (ПА), которым сурфактант введен «до первого вдоха» и в течение первых 15 минут после рождения (262 580 руб. на 1-го выжившего новорожденного), соответствовал рекомендации ВОЗ по экономике здравоохранения.

Следовательно, полученные данные подтверждали выдвинутое нами предположение о том, что сверхраннее введение сурфактанта «до первого вдоха» и в течение первых 15 минут после рождения являются не только эффективными, безопасными, но и приводят к экономическому эффекту.

Однако, по нашему мнению, снизить частоту заболеваемости и летальность недоношенных новорожденных с РДС поможет не только эффективная и безопасная сурфактантная терапия, но и оптимизация подходов к респираторной поддержке. Мы продолжили поиск наиболее щадящих стратегий респираторной поддержки с целью улучшения исходов выхаживания недоношенных детей,

проведя разработку новых стратегий искусственной вентиляции легких у новорожденных с РДС, начиная с родильного зала, на примере 294 детей.

Протоколы и Клинические рекомендации лечения новорожденных детей с РДС предполагают применение различных вариантов инвазивной ИВЛ, в частности, использование традиционной ИВЛ, контролируемой по давлению, с частотой 40-60 вдохов в минуту [63].

По нашему опыту ИВЛ в родильном зале чаще проводят ручными аппаратами ИВЛ, который позволяет, в том числе, плавно регулировать фракцию ингаляционного кислорода (FiO_2). Также нами убедительно доказано, что в качестве наиболее безопасного устройства применяют Т-коннектор с клапаном положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) и возможностью обеспечения фиксированного давления на вдохе. При проведении ИВЛ через ЭТТ в родильном зале важно учитывать то, что дыхательный объем у детей с ЭНМТ и РДС обычно не превышает 3,8 мл/кг (2,8 – 4,7 мл/кг).

Известно, что выраженный дефицит сурфактанта определяет высокий комплайнс и короткую константу времени, необходимую для достижения плато дыхательного объема [42, 396, 423]. Именно поэтому нами высказано предположение, что при проведении ИВЛ у детей с ЭНМТ и тяжелым РДС, исходя из физиологических свойств легких, необходимо подобрать такой режим ИВЛ, при котором в легкие будет поступать небольшое количество газа в сочетании с коротким временем вдоха. Следовательно, для обеспечения адекватного газообмена и поддержания необходимой минутной вентиляции легких потребуется частота, в несколько раз превышающая среднюю физиологическую [153].

Данные условия позволяет соблюсти высокочастотная ИВЛ (ВЧИВЛ), поскольку она обеспечивает адекватный минутный объем вентиляции за счет высокой частоты и низкого дыхательного объема, а постоянное среднее давление в дыхательных путях способствует наиболее бережному вовлечению альвеол в процесс газообмена, поэтому если физиологическая частота дыхания у новорожденных с ЭНМТ составляет 60 вдохов в минуту, то можно

предположить, что для этой группы пациентов высокочастотной будет любая вентиляция с ЧД 240 и более вдохов в минуту. Проведение ИВЛ с указанной частотой дыхания в родильном зале не требует специального оборудования и вполне осуществимо, в том числе, при помощи ручного аппарата ИВЛ и Т-коннектора.

Изучив данные как отечественной, так и зарубежной литературы, мы поняли, что ВЧИВЛ для лечения РДС, несмотря на внедрение в практику Российских специалистов ВЧОИВЛ с 1998 года [321], в родильном зале не применяется и до настоящего времени остается предметом дискуссий как стартового метода респираторной поддержки [22, 282].

Учитывая отсутствие знаний об эффективности применения ВЧИВЛ в родильном зале, нами обследовано и пролечено 32 недоношенных ребенка с ЭНМТ при рождении и сроком гестации менее 29 недель, нуждающихся в интубации трахеи в родильном зале: у 17 (53,1%) – уже в родильном зале выполнялась ВЧИВЛ (IV группа); у 15 (46,9%) – в родильном зале начата традиционная ИВЛ (V группа). По сроку гестации и массе тела при рождении обе сравниваемые группы были сопоставимы ($p > 0,05$).

Всем 32 недоношенным детям на 10-15 минутах жизни осуществлялось введение сурфактанта ПА в дозе 200 мг/кг. После введения первой дозы препарата состояние новорожденных оценивалось повторно, и в ряде случаев после введенной дозы у пациентов определялись высокие показатели оксигенации, поэтому они переводились на традиционную ИВЛ. Суть данного метода заключалась в проведении вмешательства до назначения заместительной терапии сурфактантом с целью оптимизации кардио-респираторной адаптации недоношенных детей после рождения. Фактически данный метод можно рассматривать как мягкий маневр рекруитмента – вовлечения максимального количества альвеол в процесс газообмена («открытия легких»).

Известно, что управляемой переменной, определяющей аппаратный вдох, является пиковое инспираторное давление (Peak Inspiratory Pressure, PIP). Другой показатель – положительное давление в конце выдоха (Positive End

Expiration Pressure, PEEP) – поддерживает альвеолы в открытом состоянии, предотвращая вторичное ателектазирование, улучшает артериальную оксигенацию и коронарный кровоток [54].

Нами установлено, что в родильном зале 17 детей IV группы (ВЧИВЛ), по сравнению с 15 новорожденными V группы (ИВЛ), нуждались в статистически значимо ($p < 0,05$) низкой величине PIP (15,5 и 20 см вод. ст., соответственно), но более высоком показателе PEEP (8 и 6 см вод. ст., соответственно), что подтверждает мнение ряда авторов о возможности ВЧИВЛ благодаря вибрационному давлению открыть альвеолы и делать их структуру более однородной, тем самым, улучшая газообмен и оксигенацию; а также о способности ВЧИВЛ за счет небольших дыхательных объемов предотвращать развитие ателектазов. При этом различий в значениях FiO_2 между детьми двух обследованных нами групп не выявлено ($p=0,767$).

В каждой группе было по пять новорожденных с ЧСС менее 100 ударов в минуту на момент начала респираторной терапии. Восстановление ЧСС до ≥ 100 уд. в мин. с момента начала респираторной терапии в IV группе (33,9 сек) было статистически значимо быстрее, чем в V группе (79,2 сек; $p=0,002$).

В повторном введении сурфактанта в течение первых 6-12 часов жизни нуждался практически каждый третий ребенок: в IV группе - шесть из 17 детей (35,3%), в V группе - 6 из 15 (40,0%; $p > 0,05$).

В ОРИТН инвазивная респираторная терапия была продолжена: в IV группе высокочастотная осцилляторная ИВЛ выполнялась у 10 из 17 (58,8%) детей, традиционная ИВЛ с контролем дыхательного объема (ДО) в пределах 4,0-4,5 мл/кг – у 7 из 17 (41,2%); в V группе ИВЛ с контролем ДО проводилась у 11 из 15 (73,3%), ВЧО ИВЛ – у 4 (26,7%).

Различия между группами по потребности в проведении той или иной респираторной терапии на этапе ОРИТН не были статистически значимы ($p=0,087$). Всем 32 недоношенным детям, включенным в исследование, после экстубации осуществлялась неинвазивная РТ. Нами выявлено, что новорожденные с ЭНМТ, которым в родильном зале исходно респираторную

терапию начинали с ВЧИВЛ (IV группа), в ОРИТН нуждались в значимо меньшей максимальной фракции вдыхаемого кислорода (FiO_2), по сравнению с новорожденными, у которых стартовая респираторная терапия была представлена ИВЛ (V группа): 0,3 и 0,6, соответственно ($p < 0,001$). Однако это не повлияло на длительность проведения искусственной вентиляции легких, неинвазивной РТ и на продолжительность госпитализации в ОРИТН, так как различия в этих показателях между группами оказалась статистически незначимыми ($p > 0,05$).

Тем не менее, уменьшение максимальной фракции вдыхаемого кислорода при использовании ВЧИВЛ свидетельствовало о сокращении длительности эпизодов гипоксемии, требующих повышения FiO_2, что способствовало предотвращению окислительного стресса и снижению риска развития БЛД и ретинопатии у новорожденных на ВЧИВЛ.

Потребность в более высокой FiO_2 в родильном зале мы считали прогностическим фактором развития БЛД, поскольку в нашем исследовании между данными признаками выявлена прямая взаимосвязь ($r_s=0,541$).

Также стоит подчеркнуть, что и повторное введение сурфактанта можно было спрогнозировать заранее, еще когда ребенок находился в родильном зале, так как наиболее высокая потребность в дополнительном кислороде уже на данном этапе оказания помощи недоношенным напрямую зависела от последующей тактики проведения сурфактантной терапии.

Принимая во внимание особенности крайне незрелых легких у новорожденных детей с ЭНМТ, в первую очередь, короткую константу времени, необходимую для достижения плато дыхательного объема, и небольшой дыхательный объем (2,0-4,0 мл/кг), мы предположили, что именно ВЧИВЛ на старте с первых секунд жизни ребенка на этапе родильного зала позволит максимально приблизить дыхательную терапию к реальному состоянию легких, минимизировав, тем самым, их повреждение избыточным дыхательным объемом и, в итоге, улучшив исходы в IV группе (ВЧИВЛ).

Действительно, анализ исходов показал, что новорожденные с ЭНМТ, у которых в родильном зале на старте проводилась ВЧИВЛ (IV группа), по сравнению с новорожденными, у которых в родильном зале выполнялась традиционная ИВЛ (V группа), статистически значимо реже ($p < 0,05$) страдали НЭК (5,9% и 40%, соответственно) и умирали (0% и 26,7%).

Нами убедительно продемонстрировано, что именно благодаря применению в родильном зале ВЧИВЛ при условии строго соблюдения разработанного в рамках исследования протокола (240 вдохов в минуту) у детей с ЭНМТ быстрое восстановление ЧСС до ≥100 ударов в минуту непосредственно в родильном зале способствовало немедленному купированию гипоксемии сразу после рождения, что существенно снижало риск развития НЭК.

Методом ранговой корреляции Спирмена нами доказано, что, чем меньше были ГВ и МТ у недоношенных новорожденных, тем чаще они нуждались в более высокой FiO_2, начиная с родильного зала ($r_s=-0,564$), тем чаще им требовалось повторное введение сурфактанта ($r_s=-0,492$), и они более длительно находились на ИВЛ ($r_s=-0,462$ и $-0,682$, соответственно), а также чаще страдали НЭК ($r_s=-0,507$), что говорит о более тяжелом течении РДС у таких пациентов.

Также в нашей работе выявлена тенденция к снижению заболеваемости ВЖК 2-4 ст. среди пациентов IV группы (ВЧИВЛ), по сравнению с новорожденными V группы (традиционная ИВЛ): 5,9% и 20%, соответственно. Однако различия между группами оказались статистически незначимы ($p=0,319$).

В то же время, именно у детей с ВЖК III ст. отмечалось наиболее тяжелое состояние, они чаще других нуждались в повторном введении сурфактанта ($r_s=0,555$), у них чаще развивался НЭК ($r_s=0,590$), который нередко приводил к летальному исходу ($r_s=0,730$). ВЖК III ст. статистически значимо чаще сочетались с легочным кровотечением ($r_s=0,658$). При этом метод стартовой респираторной терапии в родильном зале не влиял на частоту развития легочного кровотечения, синдрома утечки воздуха и БЛД ($p>0,05$).

Кроме того, говоря о преимуществах ВЧИВЛ, важным считаем дополнить, что, несмотря на необходимость соответствующего обучения и тренинга, тем не менее, технология проведения ВЧИВЛ с помощью Т-коннектора, даже с учетом необходимости задавать частоту дыханий метрономом, после освоения проста в выполнении, а для специалистов, которые не располагают возможностью контролировать дыхательный объем и регулировать параметры ИВЛ в зависимости от изменяющихся механических свойств легких после рождения ребенка, при условии соблюдения протокола проведения процедуры (240 вдохов в минуту) еще и удобна с точки зрения наименьшей травматичности, поскольку сопряжена с улучшением исходов.

Несмотря на простоту в освоении ИВЛ с помощью Т-коннектора, тем не менее, в 2017 году нами предложена идея создания модуля Апгар-таймера со встроенным метрономом. Такой прибор может быть использован сам по себе или в составе с другим специальным оборудованием для реанимации, интенсивной терапии и уходу за новорожденными, в частности, в комплекте с аппаратами ИВЛ и иными реанимационными системами новорожденных, которыми оборудованы неонатальные отделения.

В связи с чем нами был разработан, запатентован и внедрен в клиническую практику заявленный модуль Апгар-таймера, предназначенный не только для оценки состояния новорожденного по шкале Апгар, но и для генерации звуковых сигналов через заданные промежутки времени с целью обеспечения пациента заданным числом искусственных вдохов, а также синхронизации вдохов и сжатий грудной клетки во время сердечно-легочной реанимации (патент № 170 360 от 24.04.2017).

Следовательно, применение ВЧИВЛ как стартового режима респираторной поддержки в родильном зале у пациентов с ЭНМТ позволяет улучшить сердечно-легочную адаптацию, уменьшить потребность в дополнительном кислороде и снизить риск летального исхода, так как у детей, находящихся на ВЧИВЛ, по сравнению с новорожденными, у которых использовалась традиционная ИВЛ, отмечается более быстрое восстановление ЧСС до ≥100

ударов в минуту, что, учитывая высокую корреляцию между частотой НЭК и летальностью (r_s=0,730), предотвращает гибель детей (0% против 26,7%; p=0,038).

Выявив преимущество низких дыхательных объемов при стартовой респираторной поддержке в виде ВЧИВЛ в родильном зале у детей с ЭНМТ, мы решили проверить гипотезу о безопасном и эффективном применении традиционной ИВЛ у детей с ЭНМТ с использованием минимального гарантированного дыхательного объема (3,0-4,0 мл/кг) , также начиная контроль ДО с родильного зала буквально с первого аппаратного вдоха сразу же после интубации трахеи.

Мы предположили, что, обеспечив новорожденного с МТ при рождении менее 750 г, начиная с первых аппаратных вдохов, минимальным, но достаточным для адекватного газообмена объемом поступающего в легкие газа, нам удастся минимизировать риск волюмтравмы. Именно поэтому, а также в связи с отсутствием в доступных нам источниках информации данных о применении в родильном зале у детей менее 750 г режимов ИВЛ с гарантированным ДО, мы предприняли попытку проведения собственного исследования, которое позволило бы нам наиболее объективно оценить механические свойства легких у детей с ЭНМТ с первых минут жизни при использовании у них ИВЛ с режимом Assist Control + Volume Guarantee (триггерная вспомогательная вентиляция с гарантированным дыхательным объемом).

В связи с поставленными целью и задачами всего обследовано 11 недоношенных детей с массой тела при рождении менее 750 г, которым в родильном зале проводилась ИВЛ с гарантированным объемом (VI группа). На 10-й минуте от момента рождения всем детям вводился один из натуральных сурфактантов (Куросурф®, Сурванта®, Альвеофакт®).

Все пациенты имели ЭНМТ при рождении и низкую оценку по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах, что свидетельствовало не только о выраженной незрелости новорожденных, но и об умеренной или тяжелой асфиксии у них при рождении.

Всем детям в родильном зале в возрасте 90-180 секунд жизни была выполнена интубация трахеи и начата ИВЛ с предустановленными параметрами. При выборе величины гарантированного ДО перед рождением ребенка мы ориентировались на данные фетометрии, полученные при ультразвуковом исследовании перед родами, и устанавливали ДО=4,0 мл/кг.

Современные дыхательные аппараты, к которому относится применяемый нами в исследовании аппарат Dräger Babylog VN500, способны обеспечивать вентиляцию с целевым дыхательным объемом (от 2,0 мл/кг), что позволяет осуществлять вентиляцию легких с управляемым давлением в совокупности с постоянным мониторингом дыхательного объема. Постоянный дыхательный мониторинг при этом обеспечивается благодаря дистальному термоанемометрическому датчику потока, установленному между Y-образной частью дыхательного контура и коннектором ЭТТ пациента. На основании получаемой от датчика информации, аппарат автоматически подбирает уровень пикового давления в дыхательных путях таким образом, чтобы целевой дыхательный объем соответствовал предустановленному значению. Для поддержания целевого уровня ДО, аппарат автоматически подбирает уровень максимального пикового давления на вдохе.

Проведённое нами исследование дало довольно неожиданные результаты по эффективности респираторной терапии в родильном зале при использовании ИВЛ с гарантированным дыхательным объёмом (VT). На момент проведения работы аналогичных исследований не было выявлено ни в отечественной, ни в зарубежной литературе, что не позволяет сопоставить полученные данные с результатами других авторов. Установлено, что динамика респираторных показателей и их вариабельность в первые 120 минут жизни у новорождённых с массой тела менее 750 г, несмотря на общие тенденции, демонстрировала выраженные индивидуальные особенности функционирования лёгких. Особого внимания в контексте персонализированного подхода заслуживает пиковое инспираторное давление (PIP), которое варьировало в широких пределах (от 20,0 до 79,0 см вод. ст.) и в отдельных случаях достигало крайне высоких значений,

что, вероятно, отражает необходимость проведения манёвров по рекрутированию альвеол. Кроме того, в динамике наблюдалось достоверное снижение PIP: на 30-й и 60-й минутах оно составляло в среднем 22,6 см вод. ст., а к 120-й минуте снижалось до 18,9 см вод. ст., что было значительно ниже по сравнению с 5-й минутой жизни (43,2 см вод. ст., $p < 0,05$).

Нами представлена динамика снижения давления на вдохе у недоношенных новорожденных детей с МТ менее 750 граммов в родильном зале в течение 120 минут жизни в виде перцентильного распределения с интервалами 5, 10, 15, 20, 25, 30, 60, 90, 120 минут. Если диапазон PIP на 5-й минуте жизни у недоношенных детей был очень широкий (20,0-79,0 см вод.ст.), что, вероятно, было связано с индивидуальными особенностями пациентов, то к 120-й минуте жизни разброс показателя стал значительно меньше ($p < 0,005$).

Несмотря на высокие уровни пикового давления, у включенных в исследование детей в течение первых 72 часов не был диагностирован синдром утечки воздуха.

В нашем исследовании установлен другой интересный факт: ожидаемого резкого снижения PIP после введения сурфактанта при проведении ИВЛ с гарантированным ДО у детей не произошло, как и то, что нами не было выявлено различий в динамике параметров респираторной поддержки в зависимости от вида введенного экзогенного сурфактанта.

Максимальная разница в пиковом давлении отмечена между 5-й и 10-й минутами жизни ($p=0,005$). После введения сурфактанта (на 10-й минуте) давление на вдохе снижалось, однако не сразу, а спустя 15 минут. Статистически значимые различия PIP_n в сравнении с величиной на 10-й минуте жизни после введения сурфактанта появились только с 25-й минуты ($p=0,045$) и сохранялись до 120-й минуты жизни ($p=0,005$). Вероятно, поскольку максимальное раскрытие легких уже произошло, именно поэтому нам не удалось получить выраженной динамики пикового давления после введения сурфактанта.

Рутинная практика врача во всем мире, оказывающего помощь новорожденным детям с ЭНМТ в родильном зале, прописанная в клинических

рекомендациях и руководствах, не предполагает использование таких высоких респираторных параметров (PIP), как в нашем исследовании, а ограничивается, как правило, рекомендуемым диапазоном PIP в пределах 20,0-40,0 см вод.ст. Получается, что при выполнении подобных рекомендаций на основании нашего исследования ряд детей не дополучит должный ДО, потому что им, возможно, нужно было пиковое давление более 40,0 см вод.ст., а ряд, наоборот, получит избыточный ДО, потому что им хватило бы для создания адекватного ДО PIP менее 20,0 см вод.ст.

Однако стоит подчеркнуть, что применение режимов ИВЛ с гарантированным ДО с первых минут жизни у детей с ЭНМТ позволяет подбирать индивидуальные параметры вентиляции и, тем самым, минимизировать риск развития осложнений, в отличие от концепции продленного вдоха в родильном зале с единым алгоритмом для всех детей с ЭНМТ, которую рекомендуют выполнять ряд авторов [53, 246]. Сегодня доказано, что использование продленного вдоха приводит хоть и к быстрой, но неравномерной аэрации, травмирующей легкие; такие краткосрочные эффекты могут быть опасны негативными последствиями в долгосрочной перспективе [191, 275]. В связи с чем методика продленного вдоха с современных позиций представляется сомнительной, так как ассоциируется с травмами легких и не вполне эффективна из-за строго фиксированных респираторных параметров (давление на вдохе и время вдоха).

В то же время, ИВЛ с VTV считается более безопасной и значительно сокращает продолжительность эпизодов гипоксемии [269, 388]. Мы сочли этот эффект важным, так как при гипоксемии у младенцев с ЭНМТ повышается фракция вдыхаемого кислорода (FiO_2), что может привести к окислительному стрессу у новорожденного и повышенному риску развития БЛД и РП. ИВЛ с режимом VTV, сокращая продолжительность гипоксических эпизодов и, в меньшей степени, травмируя легкие ребенка, снижает риск развития БЛД и РП у глубоконедоношенных новорожденных [269, 388, 415].

Результатом проведенных нами исследований стало предположение, что при ИВЛ с VTV потребность в высоком PIP в первые минуты жизни для достижения заданного ДО, по существу, не что иное, как рекрутмент легких, который в нашем исследовании происходил до введения сурфактанта. Не исключено, что более раннее введение сурфактанта (до 10 минуты жизни), особенно «до первого аппаратного вдоха», позволит избежать необходимости в достижении продемонстрированных в нашем исследовании стартовых PIP для создания адекватного ДО.

Известно, что РДС у недоношенных детей характеризуется низкой податливостью дыхательной системы и сниженным объемом легких. При этом использование ИВЛ с режимом VTV обеспечивает постоянный уровень PEEP и повышает время нагнетания, что позволяет установить функциональную остаточную емкость и улучшить податливость легких у недоношенных детей. Однако даже в зарубежной литературе практически нет работ, касающихся измерения комплайнса (C_{dyn}) во время ИВЛ с контролем ДО у недоношенных детей [200, 289].

В нашем исследовании наиболее низкое значение C_{dyn} определялось на 5-й минуте жизни 0,10 [0,09; 0,19] мл/смH_2O/кг. В дальнейшем на фоне заместительной терапии сурфактантом и ИВЛ с гарантированным ДО комплайнс увеличился на 60-й минуте до 0,18 мл/смH_2O/кг, на 120-й – до 0,16 мл/смH_2O/кг; однако из-за распределения данных, отличающегося от нормального, различия оказались статистически незначимы ($p > 0,05$). Аналогичную динамику демонстрировали показатели резистентности дыхательных путей (Raw). Высокая Raw также определялась в течение первых минут жизни и составила к 5-й минуте 481 [274; 510] смH_2O/л/сек; а к 120-й минуте жизни наблюдалось трехкратное, но статистически незначимое снижение резистентности до 153 [129; 362] смH_2O/л/сек ($p>0,05$).

Такой показатель как $C20/C_{dyn}$ практически не изменялся от 5-й до 120 минуты жизни, оставаясь в пределах от 0,72 до 0,79 ($p > 0,05$), что в целом соответствовало неполному расправлению легких у детей. Также на протяжении

всего периода наблюдения статистически значимо не менялась константа времени (ТС), оставаясь короткой: на пятой минуте жизни ТС=0,043 сек, на 120-й – 0,045 сек (p=0,631), что, вероятно, было обусловлено отсутствием статистически значимых динамических изменений резистентности и комплайнса. При этом вариабельность времени вдоха была достаточно высокой и находилась в диапазоне от 0,10 до 0,43 сек. Утечка воздуха из легких мимо эндотрахеальной трубки регистрировалась в пределах 8–13%, диапазон составил от 0 до 24%, что удовлетворяло критериям включения в исследование.

Дальнейший анализ клинических характеристик 11 недоношенных пациентов с МТ мнее 750 г показал, что более 90% (10 из 11) детей нуждались в повторном применении сурфактантов, показанием к которому служили: клиническая картина РДС и выраженная дыхательная недостаточность (потребность в применении МАР >7,0 см вод.ст., FiO_2 >0,3 для поддержания целевого уровня сатурации крови кислородом в пределах 90–94%). Повторное введение сурфактанта проводилось через 9,5 [5; 12] часов после рождения. Смена режима ИВЛ и перевод на ВЧО ИВЛ в возрасте первых 72 часов оказались необходимыми у 63,6% наших пациентов. Перевод на ВЧО ИВЛ осуществлялся в возрасте 6 [3; 18] часов после рождения.

В нашем исследовании у 8 из 11 (72,7%) детей ГВ был ≤24 недель, у 2-х новорожденных – 21 неделя (оба умерли). Из-за крайне низкой массы тела (менее 750 г) в исследуемой группе летальность новорожденных составила 54,5%. В подавляющем большинстве наблюдений (10 из 11) у детей в раннем неонатальном периоде выраженная незрелость сочеталась с врожденным инфекционным процессом, который, в свою очередь мог предрасполагать к развитию ВЖК III ст. - практически у каждого третьего ребенка VI группы.

С целью выявления взаимосвязей между параметрами ИВЛ и клиническими данными нами был проведен статистический анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Наибольший интерес у нас вызывала взаимосвязь пикового давления на 5-й минуте жизни (максимальное

значение) с показателями PIP в динамике, а также другими параметрами ИВЛ и клиническими данными.

Оказалось, что высокие значения PIP на 5-й минуте жизни статистически значимо не были связаны с летальным исходом, частотой ВЖК III степени и синдрома утечки воздуха ($p < 0,05$). В то же время, чем выше было пиковое давление на 5-й минуте жизни, тем более короткой была константа времени (ТС) достижения плато дыхательного объема на 120-й минуте жизни ($r=-0,852$, $p=0,001$), а также более высокой Raw к 30-й минуте жизни ($r=0,629$, $p=0,038$). У детей, нуждающихся на 5-й минуте жизни в более высоком пиковом давлении, развивался ранний неонатальный сепсис ($r=0,659$, $p=0,027$).

Следовательно, применение режимов ИВЛ с гарантированным ДО с его минимальными показателями с первых минут жизни у детей с ЭНМТ позволяет подбирать индивидуальные параметры вентиляции и, тем самым, минимизировать риск развития осложнений.

Важно отметить, что эффективность и безопасность максимально щадящих респираторных стратегий как в родовом зале, так и в последующем в ОРИТН у недоношенных новорожденных не будут улучшать исходы, если не соблюдены простые, но крайне важные такие «технические» аспекты проведения РТ, как, например, правильное расположение ЭТТ в трахее. С целью профилактики возможных осложнений, в первую очередь, однолегочного расположения конца ЭТТ, мы уделили особое внимание вопросу верификации правильного положения эндотрахеальной трубки, решение которого является залогом успешной ИВЛ у новорожденного, а также обоснованию возможности использования УЗИ для верификации глубины стояния ЭТТ в трахее в качестве основного неинвазивного метода оценки эффективности и безопасности механической вентиляции у новорожденных, находящихся на высокочастотной или традиционной ИВЛ [154, 376, 404]. При определении правильной локализации ЭТТ «золотым стандартом» считается рентгенография органов

грудной клетки, которая, к тому же, обладает рядом существенных недостатков, в первую очередь, наличием ионизирующего излучения [7].

В связи с чем сегодня все чаще в практике неонатологов с целью верификации глубины стояния ЭТТ применяется УЗИ. Оптимальным считается положение дистального конца ЭТТ на 1,0 см выше дуги аорты [154]. Однако, по нашему мнению, необходимо проведение дальнейших исследований, которые должны быть направлены на оптимизацию техники УЗИ и способствовать более широкому внедрению метода в клиническую практику ОРИТН.

Целью данного исследования явилось уточнение возможностей УЗИ для идентификации положения дистального конца ЭТТ у интубированных новорожденных различного ГВ и МТ и адаптация метода для рутинного использования в ОРИТН врачами-анестезиологами-реаниматологами, не обладающими специальными навыками УЗИ для снижения лучевой нагрузки на ребенка.

В связи с поставленными целью и задачами нами обследовано 52 новорожденных ребенка (V группа) различного срока гестации и с разной массой тела при рождении, которым проводилась эндотрахеальная ИВЛ на первой неделе жизни. У всех детей была выполнена оротрахеальная интубация. В исследование вошли дети с выраженным разбросом антропометрических показателей, поскольку оценивали возможности метода идентификация положения ЭТТ при помощи УЗИ как у доношенных, так и у недоношенных детей, в том числе, с экстремально низкой массой тела (шесть детей). При этом масса тела детей с ЭНМТ составила 764,2 (176,6) г, срок гестации – 25,8 (0,3) недели. Затруднений при проведении исследования, особенно у детей с массой тела менее 1000 г, не было.

С целью идентификации положения дистального конца ЭТТ проводилось ее незначительное смещение (на 0,5 см) и оценка характера движения на дисплее аппарата УЗИ. Расстояние менее 1,0 см рассматривалось как глубокое положение ЭТТ. Оптимальным считалось расстояние от конца ЭТТ до дуги аорты ≥1,0 см (но не более 1,5). Полученные при проведении УЗИ результаты

сопоставляли с глубиной стояния ЭТТ у угла рта, а также с антропометрическими данными: длинной тела, МТ на момент исследования и расстоянием от фильтрума до козелка.

Диаметр ЭТТ, в среднем, составлял 3,4 (0,4) мм, глубина стояния ЭТТ на уровне угла рта – 87,3 (12,4) мм. У новорожденных с ЭНМТ диаметр ЭТТ ровнялся 2,8 (0,3) мм, глубина – 66,8 (3,8) мм. Расстояние фильтрум-козелок, в среднем, составляло 75,1 (14,4) мм, у детей с ЭНМТ – 51,7 (7,4) мм.

Визуализировать дистальный конец ЭТТ, дугу аорты и измерить расстояние между ними при помощи УЗИ удалось в 100% наблюдений. Идентификация положения ЭТТ на рентгеновском снимке органов грудной полости также была проведена всем новорожденным, включенным в исследование, без технических затруднений.

В нашей работе было показано, что данные, полученные нами при проведении УЗИ, сопоставимы с рентгенологическими показателями, являющимися «золотым стандартом» при идентификации положения ЭТТ у новорожденных. ЭТТ, в среднем, располагалась правильно, и ее конец визуализировался по данным рентгенологического исследования на уровне II–III грудного позвонка, при этом расстояние от ЭТТ до дуги аорты по данным УЗИ составляло, в среднем, 0,98 (0,26) см. Диапазон расположения конца ЭТТ по результатам УЗИ, соответствующий нормальному стоянию ЭТТ по итогам рентгенографического исследования, варьировал от 0,8 до 1,2 см. В пяти наблюдениях при проведении УЗИ расстояние «дуга аорты – дистальный конец ЭТТ» было менее 0,8 см, что мы расценивали как «глубокое» расположение. У одного ребенка «высокое» стояние ЭТТ по данным рентгенографии (на уровне Th1) соответствовало по УЗИ расстоянию «дуга аорты–дистальный конец ЭТТ» равному 1,3 см.

В нашей работе также было показано, что верификация глубины стояния ЭТТ при помощи УЗИ особенно важна при подготовке новорожденного к повторному введению сурфактанта в ОРИТН, так как специалист должен быть уверен в корректном положении ЭТТ, чтобы, в первую очередь, избежать

введения сурфактанта в одно легкое. При этом выполнение рентгенологического исследования может быть связано с повышенной лучевой нагрузкой и потерей тепла из-за необходимости в открытии инкубатора для расположения ребенка на кассете. Особенно это актуально для новорожденных с ЭНМТ.

Также нами доказано, что метод верификации ЭТТ при помощи УЗИ вызывает меньший стресс у ребенка и может быть применен в неонатальной практике с целью оптимизации инвазивного введения сурфактанта (при повторном введении в условиях ОРИТН). В частности, мы в своей практике непосредственно перед инстилляцией сурфактанта выполняем контроль положения ЭТТ, чтобы избежать некорректного распределения препарата в легких.

Результаты корреляционного анализа продемонстрировали статистически значимую высокую линейную взаимосвязь между показателями глубины стояния ЭТТ, полученными разными методами верификации (r_s=0,693). Кроме того, корреляционный анализ выявил тесную взаимосвязь между расстоянием от фильтрума до козелка, длиной (r_s=0,774) и массой тела ребенка (r_s=0,781), а также сроком гестации на момент родоразрешения (r_s=0,677).

Оцененное в нашем исследовании расстояние от фильтрума до козелка коррелировало с основными антропометрическими показателями и гестационным возрастом, что может быть использовано для разработки альтернативных способов расчета глубины постановки ЭТТ.

Предварительные данные, полученные в настоящем исследовании, свидетельствуют о перспективе развития и широкого применения метода верификации глубины стояния ЭТТ при помощи УЗИ врачами-анестезиологами-реаниматологами ОРИТН, не имеющими специальной подготовки по ультразвуковой диагностики.

Наше исследование по применению ультразвука с целью верификации правильного положения эндотрахеальной трубки, лишний раз подтвердило, что метод ультразвуковой диагностики очень удобен для неонатологов и легко

применим в рутинной практике ОРИТН. Тот же вывод нами был сделан при применении ультразвука для контроля эффективности и безопасности проведения инвазивной респираторной терапии для головного мозга, в первую очередь, в отношении развития ВЖК. Вывод сделан на основании проведенного нами исследования, в котором в качестве одного из маркеров эффективности проводимой РТ рассматривались показатели мозговой гемодинамики.

Нами обследовано 50 недоношенных детей с тяжелым течением РДС, ГВ ≤33 недель и следующими параметрами ИВЛ: MAP >10,0 см вод. ст., FiO_2 >0,8, PIP >25,0 см вод. ст., которым с первых суток жизни проводилась механическая вентиляция легких: у 25 детей – ВЧО ИВЛ (IV группа, основная), у 25 – традиционная ИВЛ-CMV (V группа, контрольная).

В ходе анализа было установлено, что обе группы пациентов были сопоставимы по основным клиническим характеристикам (сроку гестации на момент рождения, массе тела при рождении, индексу оксигенации) [p >0,05].

С целью мониторинга качества проводимой инвазивной респираторной терапии у 50 обследованных новорожденных выполнялась допплерографии в наиболее крупных магистральных артериях головного мозга. Среди основных показателей оценивались: индекс сопротивления в среднемозговой и базиллярной артериях; наличие феномена «флюктуации», паттернов «реверберирующего» и «магистрального» кровотока, «затрудненной» перфузии, «шунта», «остаточного» потока. Также целью исследования было обосновать возможность использования допплерографии сосудов головного мозга в качестве неинвазивного метода оценки эффективности и безопасности механической вентиляции легких.

Статистически значимых различий между двумя подгруппами (традиционная и высокочастотная ИВЛ) по основным оцениваемым показателям мозгового кровотока не найдено, за исключением ультразвукового феномена «флюктуирующего» кровотока, являющегося, по мнению ряда авторов, фактором риска развития геморрагических поражений головного мозга и ПВЛ [361, 403].

В нашем исследовании этот феномен наблюдался только у новорожденных V группы (традиционная ИВЛ): у 24% против 0% - в IV группе (ВЧО ИВЛ) [p <0,05], что, вероятно, влияло на развитие ВЖК.

При допплерографии феномен «флюктуирующего» кровотока характеризовался изменением характеристик кровотока от каждого сердечного цикла к последующему. При периодическом наложении самостоятельного дыхания новорожденного на вдохи аппарата наблюдались более резкие колебания параметров кровотока.

В связи отсутствием единого мнения среди авторов в отношении развития ВЖК при использовании ВЧО ИВЛ у недоношенных новорожденных [242, 312, 328, 359], мы провели сравнительный анализ, в которой включили 50 новорожденных детей, с целью получить достоверные данные, оценив частоту наиболее тяжелой степени ВЖК (III) в двух группах наблюдаемых (традиционная ИВЛ и ВЧО ИВЛ).

Нами установлено, что практически у четверти включенных в исследование детей, находящихся на традиционной ИВЛ (6 из 25 / 24%), диагностированы ВЖК III степени (у всех по данным допплерографии выявлен ультразвукового феномена «флюктуирующего» кровотока). В то же время, у новорожденных, которым проводилась высокочастотная осцилляторная вентиляция легких, ВЖК III степени выявлены не были (p <0,05), что подтверждает преимущество использования у недоношенных детей ВЧО ИВЛ, снижающей риск возникновения ВЖК III степени.

Таким образом, в ходе настоящего исследования нами была доказана целесообразность использования при ИВЛ такого малоинвазивного диагностического метода, как допплерография сосудов головного мозга, которая позволяет визуализировать ультразвуковой феномен «флюктуирующего» кровотока, являющийся предиктором развития тяжелых форм ВЖК.

Далее, углубляясь в тему малоинвазивного контроля качества инвазивной респираторной терапии с целью улучшения исходов у недоношенных

новорожденных, мы нашли в современной литературе сообщения ряда авторов об использовании капнометрии (измерение концентрации или парциального давления CO_2 во вдыхаемом и выдыхаемом воздухе) и капнографии (графическое отображение уровня углекислого газа в конце выдоха, $EtCO_2$) [209, 357, 420]. Однако единое мнение по поводу возможности оценки контроля качества РП по уровню углекислого газа в выдыхаемом воздухе в литературе отсутствует.

В связи с чем нами проведен сравнительный анализ газового состава артериальной крови и выдыхаемого воздуха у 28 новорожденных V группы с ГВ от 25 до 40 недель и МТ от 680 до 5200 г (МТ <999 г – 9 детей, 1000-1999 г – 10, ≥2000 – 9) с целью обосновать возможность использования капнографии / капнометрии в качестве основных неинвазивных методов оценки эффективности и безопасности механической вентиляции у новорожденных, находящихся на высокочастотной или традиционной искусственной вентиляции легких. Для детей до 34 недель гестации проведение традиционной ИВЛ осуществлялось со средним давлением в дыхательных путях в пределах от 5,0 см вод. ст. до 10,0 см вод. ст.; для новорожденных с ГВ более 34 недель - от 6,0 см вод. ст. до 12,0 см вод. ст.

Сравнительный анализ результатов измерений уровня углекислого газа в артериальной крови ($PaCO_2$) и в выдыхаемом воздухе ($EtCO_2$) выполнен с помощью технологии Microstream® (капнография). Показатели уровня углекислого газа оценивались в зависимости от массы тела при рождении. Так, у девяти детей с массой тела менее 1000 г максимальное совпадение результатов измерений пришлось на зону 38-48 (43) мм рт.ст.; у 10 детей с МТ при рождении от 1000 до 1999 г. - на зону от 34 до 44 (39) мм рт.ст.; у 9 детей с массой тела ≥2000 г - 26-36 (31) мм рт.ст.

Для всех 28 новорожденных вне зависимости от массы тела при рождении коэффициент множественной корреляции R (коэффициент Пирсона) был равен 0,811 ($p < 0,01$); коэффициент множественной детерминации r^2 - 0,657 ($p < 0,01$).

Полученные данные свидетельствовали о наличии связи средней силы между исследуемыми параметрами.

Наиболее сильная связь наблюдалась между показателями при значениях $PaCO_2$ в пределах 31–41 мм рт.ст. В подгруппе детей с массой тела при рождении менее 1000 г коэффициент множественной корреляции R был равен 0,801 ($p < 0,01$), коэффициент множественной детерминации $r^2 = 0,642$ ($p < 0,01$), что подтверждало статистически значимую взаимосвязь между показателями CO_2 в артериальной крови и выдыхаемом воздухе у данной когорты новорожденных.

Следовательно, метод капнографии или капнометрии по технологии Microstream® может использоваться в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных с целью оценки эффективности инвазивной респираторной терапии и минимизации вмешательств (уменьшение частоты заборов крови на КОС).

Однако, мы прекрасно понимаем, что улучшение исходов у недоношенных новорожденных зависит не только от подходов к сурфактантной терапии, выбора методов инвазивной респираторной поддержки, начиная с родильного зала, тактики последующей инвазивной дыхательной терапии с тщательным малоинвазивным мониторингом при помощи, например, ультразвука и капнометрии, но и от длительности РТ. Наше исследование было призвано оценить влияние основных этапов респираторной терапии у недоношенных новорожденных в комплексе, поэтому отдельное внимание было уделено оптимизации подходов к переводу ребенка с инвазивной респираторной терапии на неинвазивную, то есть методам экстубации после длительной традиционной и высокочастотной ИВЛ, которые бы могли позволить избежать различных осложнений (ВЖК, БЛД) и возврата к ИВЛ.

Попытки сократить продолжительность механической инвазивной ИВЛ с целью разорвать порочный круг легочного повреждения исследователями предпринимаются до настоящего времени [211]. Для этого применяются разнообразные методы неинвазивной респираторной поддержки. Метод

проведения CPAP с помощью генератора вариабельного потока на сегодняшний день считается одним из наиболее эффективных способов экстубации [323, 343]. За счет особой аэродинамики в генераторе вариабельного потока удается снизить работу дыхания пациента и, таким образом, уменьшить зависимость от кислорода и быстрее перевести ребенка на самостоятельное дыхание [412]. Однако эффективность неинвазивной респираторной поддержки с вариабельным потоком обсуждается в небольшом количестве зарубежных работ и практически не находит отражения в отечественных публикациях.

В нашем исследовании мы выдвинули гипотезу, что применение двухфазного назального CPAP с вариабельным потоком (BiPhasic, BIPAP) может быть эффективной мерой для более успешной экстубации пациентов в сравнении с назальным CPAP с вариабельным потоком.

В проспективное рандомизированное исследование, целью которого стало научное обоснование, разработка и внедрение протокола перехода от инвазивной искусственной вентиляции к спонтанному дыханию как компонента профилактики развития БЛД инновационной методологии выхаживания недоношенных новорожденных с дыхательной недостаточностью, был включен 121 недоношенный новорожденный с гестационным возрастом 24 $^{6}/_{7}$ – 32 $^{6}/_{7}$ недель, массой тела при рождении 500-1500 г, РДС, требующим проведения ИВЛ (71 – из IV группы [ВЧИВЛ], 50 – из V [традиционная ИВЛ]), как минимум, в течение трех часов.

Все пациенты (n=121) были распределены на две подгруппы: в 1-ю подгруппу вошли 55 (45,5%) новорожденных, у которых для экстубации применялась традиционная CPAP-терапия с вариабельным потоком; во 2-ю – 66 (54,4%) детей, у которых использовался метод BiPhasic с вариабельным потоком. По клинической характеристике пациенты двух подгрупп статистически значимо не различалась ($p > 0,05$).

Также в обеих подгруппах были практически одинаковыми длительность неинвазивной респираторной терапии, госпитализации в целом и в родильном

доме, в частности, а также показатели, отражающие исходный респираторный статус (перед переводом на неинвазивную дыхательную поддержку).

В ходе проведения инвазивной и неинвазивной респираторной терапии был зарегистрирован только один случай синдрома утечки воздуха (пневмоторакс), который развился во 2-й подгруппе детей (Biphasic). Частота гемодинамически значимого открытого артериального протока (ГЗОАП) была одинаковой в 1-й (CPAP) и 2-й (Biphasic) подгруппах: 41,82% и 36,36%, соответственно (p >0,05); потребность в проведении хирургического закрытия ГЗОАП - 25,45% и 19,70% (p >0,05). Анализ исходов в зависимости от способа экстубации показал, что частота БЛД, РН, НЭК, ВЖК III степени и ПВЛ существенно не различалась между подгруппами.

Потребность в повторном переводе на ИВЛ после экстубации была выше в 1-й подгруппе, чем во 2-й: 10 из 55 (18,18%) и 4 из 66 (6,1%), соответственно (p=0,038).

Также среди новорожденных с ОНМТ отмечена тенденция к более частому развитию ретинопатии недоношенных. В случае экстубации детей с ОНМТ через CPAP у них в дальнейшем несколько чаще регистрировалась РН, чем у новорожденных, переведенных с ИВЛ на режим неинвазивной респираторной поддержки Biphasic: 15 и 34 (44,1%) против 11 из 41 (26,8%); однако различия были статистически незначимы (относительный риск – 1,64; 95% доверительный интервал 0,82-3,27; p=0,057; чувствительность и специфичность и отрицательная прогностическая ценность составили 58%, 27% и 83%, соответственно).

В то же время, в связи с установленным высоким значением отрицательной прогностической ценности в отношении возникновения ретинопатии новорожденных можно сделать предположение о том, что при использовании режима BiPhasic при экстубации детей с ОНМТ можно избежать развития РН в 83% наблюдений.

Также в нашем исследовании было подтверждено, что у недоношенных детей тяжесть выраженности дыхательных нарушений и прогноз, в первую очередь, зависят от степени зрелости новорожденного ребенка. И чем меньше

масса тела ребенка и ниже срок гестации при рождении, тем выше риск более тяжелого течения ДН, развития ГЗОАП, БЛД, НЭК, ВЖК и ПВЛ.

Кроме того, исходы у детей с ЭНМТ и ОНМТ зависели от длительности госпитализации новорожденных в родильном доме, длительности транспортировки, параметров ИВЛ и ее продолжительности. Чем меньше ребенок находился в родильном доме (менее 24 часов), тем чаще у него регистрировалось развитие синдрома утечки воздуха (пневмоторакс) и тяжелых неврологических заболеваний (ВЖК, ПВЛ) [r_s=0,305; p=0,023]. Более продолжительный этап транспортировки, в свою очередь, повышал риск развития пневмоторакса (r_s=0,454; p <0,001), а также увеличивал частоту гемодинамически значимого ОАП, требующего хирургического закрытия (r_s=0,307; p=0,022).

Величина фракции ингаляционного кислорода, применявшегося в ходе проведения неинвазивной респираторной терапии (r_s=0,360; p=0,006), а также общая продолжительность дыхательной терапии (r_s=0,269; p=0,046) оказывали существенное влияние на развитие тяжелых инвалидизирующих заболеваний глаз, легких и нервной системы, характерных для недоношенных детей.

Важно заметить, что продолжительность неинвазивной респираторной терапии находилась в прямой зависимости от среднего давления в дыхательных путях на фоне предшествовавшей ИВЛ (r_s=0,314; p=0,019).

Также нами было доказано, что положительное влияние на прогноз (общую продолжительность РТ, максимальный индекс оксигенации при проведении РТ) у глубоко недоношенных детей оказывал полный курс пренатальной стероидной профилактики (r_s=-0,408; p=0,019) и родоразрешение путем операции кесарева сечения (r_s=-0,474; p=0,0002).

Таким образом, в нашем исследовании было доказано, что использование BiPhasic с вариабельным потоком представляется более эффективным методом экстубации, в сравнении с обычным CPAP с вариабельным потоком, у недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ, нуждавшихся в продленной механической вентиляции легких.

На основании проведенного нами диссертационного исследования с глубоким анализом эффективности и безопасности современных респираторных технологий нами разработана методология выхаживания недоношенных детей с дыхательной недостаточностью до 44 недель постконцептуального возраста (Приложение № 2), в частности, алгоритм проведения респираторной терапии в родильном зале и далее в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных, который можно рассматривать как «дорожную карту» при лечении РДС у недоношенного новорожденного ребенка (рис. 7.1).

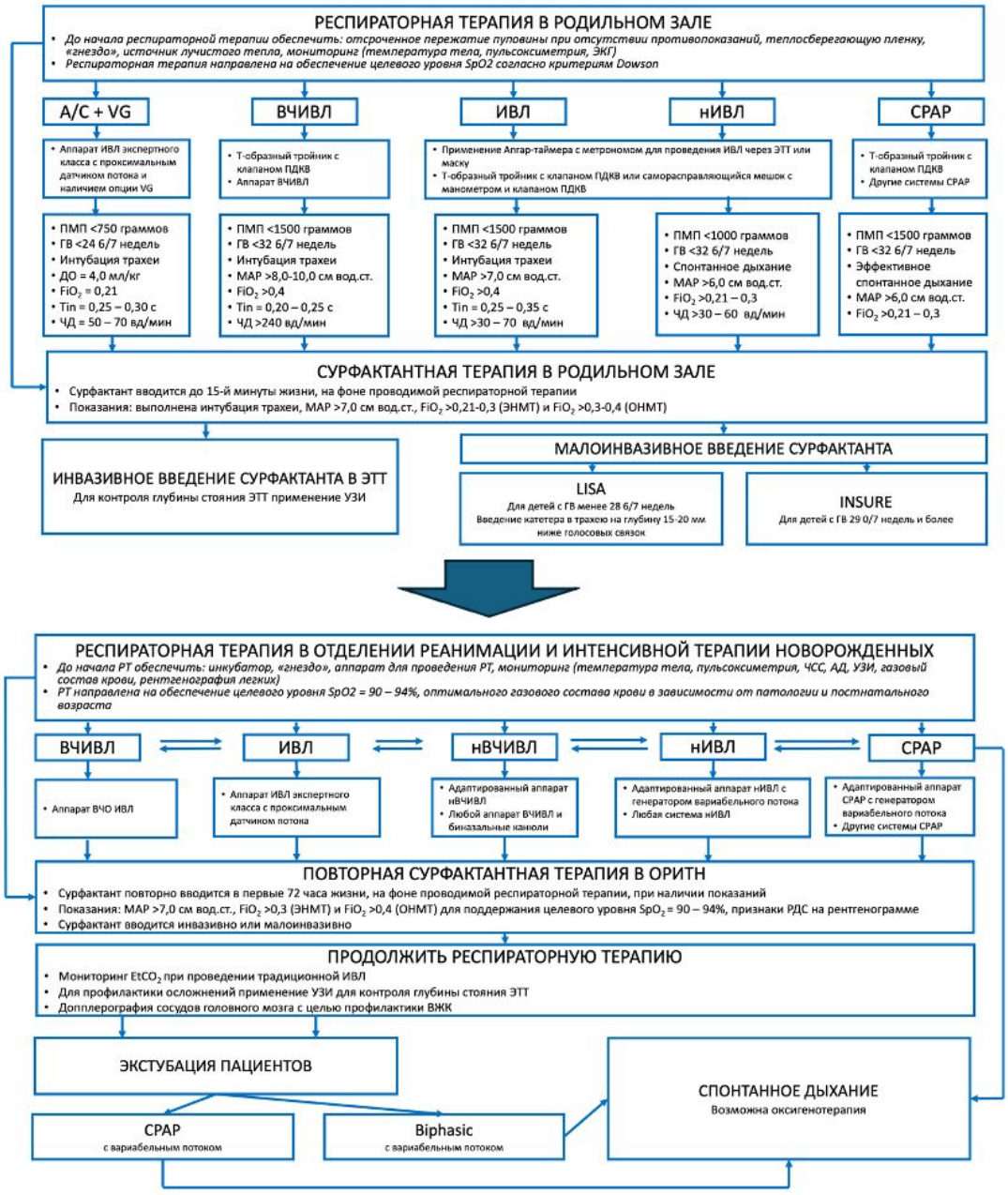


Рис. 7.1. Алгоритм проведения респираторной терапии в родильном зале и далее после перевода в ОРИТН

Стоит обратить внимание, что все мероприятия должны начинаться уже в родильном зале. И предпочтение отдается наиболее щадящим технологиям – CPAP, ВЧИВЛ, A/C + VG. Сурфактант также необходимо ввести как можно раньше - в родильном зале. Целесообразно использовать малоинвазивные стратегии применения сурфактанта.

Далее после стабилизации состояния недоношенный новорожденный переводится в ОРИТН, где продолжается РТ. Стоит подчеркнуть, что в ОРИТН предпочтение также отдается щадящим технологиям. При необходимости повторно вводится сурфактант, при помощи ультразвука проводится мониторинг глубины стояния ЭТТ, мозгового кровотока и содержания углекислого газа в выдыхаемом воздухе. Экстубация с последующей респираторной поддержкой выполняется одним из неинвазивных способов.

Получив оптимистичные с точки зрения исходов результаты применения обсуждаемых в диссертационной работе методов респираторной терапии и разработав алгоритм проведения РТ у недоношенных новорожденных, начиная с родильного зала и буквально с первого вдоха ребенка, мы задумались о том, что назрела необходимость во внедрении данных знаний в различных регионах нашей страны, особенно демонстрирующих наиболее высокие показатели младенческой смертности. Для этого исходно мы решили оценить уровень развития респираторных технологий в неонатологии РФ путем анкетирования профильных специалистов. В 2013 году нами были опубликованы результаты первого опроса врачей-неонатологов и врачей-анестезиологов-реаниматологов из 80 субъекта Российской Федерации, который позволил выявить очень неутешительные результаты: ограниченное распространение в нашей стране опыта применения неинвазивных методов РП с вариабельным потоком, ИВЛ с VTV режимом, а также высокочастотной ИВЛ у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении [84].

Учитывая такие результаты опроса, в 2014 году в рамках последипломного образования врачей на базе ФГБОУ ВО «Ярославский государственный

медицинский университет» мы разработали цикл повышения квалификации (36 часов) «Респираторная терапия в неонатологии».

Программа обучения предполагала более углубленное изучение теоретических и практических аспектов проведения дыхательной терапии у новорожденных детей. Данная учебная программа была разработана нами, исходя из современных представлений в неонатологии, а также с учетом методических рекомендаций «Принципы ведения новорожденных с респираторным дистресс синдромом» [76]. За период с 2014 по 2021 гг. на данном цикле было обучено около 2000 специалистов из разных регионов РФ.

Через 8 лет после внедрения цикла повышения квалификации в 2021 г. мы провели повторное анкетирование российских специалистов из 80 субъектов Российской Федерации протяженностью от Владивостока до Калининграда, с целью изучения состояния проблемы в неонатальной практике в нашей стране в динамике и после внедрения цикла повышения квалификации по РТ.

Полученный методом анкетирования материал объективно продемонстрировал эволюцию в развитии и внедрении наиболее современных респираторных стратегий в РФ за последнее десятилетие. Так, серьезные позитивные изменения в нашей стране за последние годы претерпела заместительная терапия сурфактантом, поскольку количество врачей, предпочитающих в случае необходимости вводить сурфактант недоношенным новорожденным как можно раньше, то есть уже в родильном зале, статистически значимо возросло с 46,3% (246 из 532) в 2013 г. до 92,1% (417 из 453) в 2021 г. ($p<0,001$).

Среди изменений следует отметить и тот факт, что в 2013 г. на вопрос о применяемых сурфактантах врачи указывали преимущественно на порактант альфа и сурфактант БЛ, в то время, как к 2021 г. неонатологи приобрели опыт использования других сурфактантов: беракта – 180 из 453 (39,7%) специалистов, бовактанта – 50 (11,0%); порактант альфа к 2021 г. стали применять 446 (98,5%) опрошенных, сурфактанта БЛ – 58 (12,8%).

Как показал опрос 2021 года, в родильном зале каждый второй опрошенный врач (204 из 453 / 45,0%) вводил ребенку сурфактант в возрасте 6-15 минут жизни, 100 (22,1%) неонатологов – в возрасте от 16-25 минут, 78 (17,2%) - в течение первых пяти минут после рождения. «До первого вдоха» вводили сурфактант 12 (2,6%) опрошенных, в палате ОРИТН непосредственно после транспортировки из родильного зала - 37 (8,2%).

Кроме того, к 2021 году врачи овладели различными методами введения сурфактанта, среди которых широко представлены малоинвазивные технологии, о которых в опросе, опубликованном нами в 2013 году, даже не шло речи. Опрошенные в 2021 году врачи указали, что владеют различными способами введения сурфактанта: интубационную трубку использовали 91,4% (414 из 453) респондентов, стратегию INSURE - 82,8% (375 из 453) опрошенных, малоинвазивную методику LISA - 63,1% (286 из 453), небулайзер – 4,4% (20 из 453), ларингеальную маску «SALSA» (методика SALSA – Surfactant administration through laryngeal supraglottic airway – от англ. введение сурфактанта в дыхательные пути с применением ларингеальной маски) - 0,9% (4 из 453). Методике LISA в симуляционно-тренинговых центрах обучалась треть анкетированных в 2021 г. специалистов (142 из 453 / 31,3%), в то время как в опросе 2013 г. мы только лишь подняли вопрос о создании подобных центров. Более четверти врачей, опрошенных в 2021 году (122 из 453 / 26,9%), имели лишь теоретическую подготовку и не владели методом LISA. Остальные 36,9% (167 из 453) респондентов были либо «самоучками», либо обучались методу у своих коллег на рабочем месте.

Среди показаний для проведения сурфактантной терапии, по данным опроса 2021 г., были выделены: степень тяжести дыхательной недостаточности (344 / 75,9%), возможность сохранить спонтанное дыхание (285 / 62,9%), а также срок гестации ребенка (236 / 52,1%). На выбор способа введения сурфактанта в меньшей степени влияла масса тела при рождении (178 из 453 / 39,2%), оценка по шкале Апгар (87 / 19,2%), рутинная практика отделения (83 / 18,3%), а также способ родоразрешения (7 / 1,5%). Чаще (75,5%) врачи применяли тот

сурфактант, который был в отделении (342 из 453). При выборе сурфактанта 166 из 453 (36,6%) опрошенных в 2021 г. врачей опирались на данные доказательной медицины, 140 (30,9%) – на клинические рекомендации, 114 (25,1%) – на мнение коллег.

Наиболее значимыми факторами, влияющими на выбор препарата сурфактанта для детей с ЭНМТ, в 2021 г. оказались: возможность введения менее инвазивным способом (310 / 68,4%), самый маленький объем рекомендуемой дозы препарата (306 / 67,5%), отсутствие необходимости в приготовлении (разведение растворителем) препарата (256 / 56,5%) и возможность быстрого введения, то есть отсутствие потребности в продленном микроструйном введении (239 / 52,8%).

По данным опроса специалистов отношение к маневру «продленного раздувания» легких (рекрутмент) за прошедшие с первого опроса за восемь лет претерпело существенные изменения, поскольку 256 из 453 (56,5%) врачей в настоящее время отказались от данной технологии, хотя ранее ее использовали. Никогда не проводили данный маневр 56 (12,3%) врачей. И только каждый третий из опрошенных (137 / 30,2%) продолжал выполнять рекрутмент недоношенным детям при рождении как по показаниям, так и основываясь на собственный опыт. Отказ четверти врачей (64 / 25,0%) от маневра продленного вдоха был продиктован отсутствием эффективности; увеличением частоты осложнений; информацией, полученной из литературных источников, тематических лекций и семинаров (189 из 256 / 73,8%). Среди осложнений маневра рекрутмента врачи отмечали перерастяжение легких, СУВ, ВЖК и рост частоты БЛД.

Анализ использования эндотрахеальных методов ИВЛ в родильном зале показал, что в нашей стране начали активно внедряться такие стартовые способы дыхательной терапии как высокочастотная ИВЛ и ИВЛ с контролем по ДО. Первый наш опрос, опубликованный в 2013 г., даже и не предполагал возможность применения подобных технологий, однако в настоящее время они не только вошли в нашу практику, но и были закреплены законодательно

методическим письмом МЗ РФ «Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале» [77].

Так, ВЧИВЛ в родильном зале среди опрошенных в 2021 г. проводили 49 из 453 (10,8%) врачей, слышали об этом методе и хотят внедрить его в свою практику - 272 (60,0%). ВЧИВЛ опрошенные врачи выполняли при помощи мешка Амбу, Т-образного тройника или непосредственно аппарата ВЧОИВЛ. В родильном зале 109 из 453 (24,1%) врачей контролировали ДО с применением аппарата ИВЛ, снабженного дистальным потоковым датчиком; 30 (6,6%) врачей из 20 медицинских организаций указали на использование режимов с гарантированным объемом. Не применяли мониторинг ДО, однако хотели бы попробовать 278 из 453 (61,4%) респондентов. Остальные никогда не слышали о мониторинге ДО или указали другое.

В нашей стране, к сожалению, 65% (318 из 489) специалистов, опрошенных в 2021 году, указали на дефицит медицинской дыхательной неонатальной аппаратуры. При этом приборы для проведения традиционной ИВЛ, по данным опроса 2021 года, были представлены более чем 40 моделями различных классов и фирм. Наибольшее распространение в неонатальной практике нашей страны в 2021 году получили аппараты ИВЛ фирмы «Draeger» (437 из 453 / 96,5%), «SLE» (204 / 45,0%), третье место разделили аппараты «Avea» и «Hamilton» (по 146 / 32,2%).

Среди тех аппаратов ВЧО ИВЛ, которыми оснащены МО, самыми распространенными оказались (данные 2021 г.): приборы фирмы «Draeger» (159 из 489 / 32,5%), «Sensor Medics 3100A» (156 / 31,9%), «SLE 5000» (139 / 28,4%), «Leoni Plus» (74 / 15,1%), «Fabian Acutronic HFO» (56 / 11,5%). Большинство врачей (361 из 489 / 73,8%), согласно опросу, отдают предпочтения комбинированным аппаратам ИВЛ, на которых можно провести как ВЧО ИВЛ, так и традиционную ИВЛ, не меняя аппарат и дыхательный контур ИВЛ. Значительно меньшая часть специалистов остались приверженцами прибора ВЧО ИВЛ «Sensor Medics» (83 / 16,9%). Из аппаратов, применяемых для проведения CPAP и неинвазивной ИВЛ, наибольшее распространение сегодня

получили: система «Infant Flow» в различных вариациях (322 из 453 / 71,1%), «Medin» (102 / 22,5%), «Fabian Acutronic» (81 / 17,9%). Исходя из возможностей имеющейся в арсенале врачей дыхательной аппаратуры две трети специалистов в рутинной практике предпочитают использовать режимы ИВЛ, контролируемые по давлению (326 из 489 / 66,7%) и комбинированные с гарантированным дыхательным объемом (95 / 19,4%). Нас приятно удивило, что почти 10,6% (52 из 489) респондентов, опрошенных в 2021 году, использовали режимы ИВЛ, контролируемые по объему.

В отношении респираторной терапии следует отметить некоторые сдвиги в предпочтениях врачей при проведении пациент-триггерной ИВЛ у новорожденных детей. В 2013 году наиболее распространенными профильные специалисты считали такие режимы ИВЛ, как: SIMV (47,8%) и Assist Control (30,0%). Частота применения IMV составила 14,2%. В опросе 2021 г. отношение к режиму A/C статистически значимо не поменялось - 30,7% (150 из 489) против 30,0% (160 из 532) – в 2013 году (p=0,835).

Однако режиму SIMV согласно опросу 2021 г. врачи стали отдавать предпочтение статистически значимо реже - 37,6% (184 из 489) против 47,8% (254 из 532) - в 2013 году (p=0,001). Также специалисты начали чаще применять комбинированные режимы ИВЛ с поддержкой давлением (SIMV+PSV) или просто режим PSV. Отрадно, что принудительными, несинхронизированными режимами ИВЛ (IMV) специалисты стали пользоваться статистически значимо реже - 4,4% (22 из 489) против 14,2% (76 из 532) – в 2013 году (p <0,001).

Опрос 2021 года показал, что из альтернативных респираторных стратегий максимальные сложности вызывала ВЧО ИВЛ как с наличием гарантированного объема, так и без него. Очень мало врачей использовали в своей практике ВЧО ИВЛ с гарантированным объемом – всего 10,0% (49 из 489). При этом 14,9% (73 из 489) ответивших знают, что режим считается оптимальным, однако не имеют возможности им пользоваться. Каждый десятый врач (52 из 489 / 10,6%), имеющий возможности, не знал, как применять ВЧО ИВЛ.

В то же время, согласно опросу Союза европейских неонатальных и перинатальных обществ по респираторной помощи новорожденным в ОРИТН [187], на вопрос «Какая стратегия инвазивной вентиляции является первым выбором для лечения острого РДС у недоношенных детей?» 63% опрошенных в качестве своего первого выбора назвали SIPPV + VTV (SIMV+VG), 24% - SIPPV (SIMV). Напротив, ВЧО ИВЛ, по данным респондентов, используется только в 11% ОРИТН, из которых в 5% отделений применяется режим с целевым объемом (ВЧО ИВЛ + VG).

В 2024 году нами предпринята попытка проведения еще одного опроса по вопросам респираторной терапии с целью изучить мнение лидеров ОРИТН в отношении применения прикладных знаний в области респираторной терапии в неонатологии. Всего было получено 27 ответов. Особенностью этого анкетирования было то, что мы привлекли к опросу по одному лидеру из каждого отделения - либо руководителя, либо специалиста, которого коллеги считают наиболее компетентным в вопросах респираторной терапии в отделении.

Среди респондентов, опрошенных в 2024 г., на вопрос «Как Вы относитесь к применению адаптивных режимов традиционной ИВЛ (Volume Guarantee, PRVC и др.) в неонатальной практике?» уже большинство (16 / 59,3%) ответили, что считают их оптимальным видом эндотрахеальной ИВЛ у новорожденных; 5 (18,5%) – отметили проблемы с использованием в виду сложности настройки и невозможности добиться стабильности дыхательного объема; 6 (22,2%) – не применяли адаптивных режимы традиционной ИВЛ в своей практике в виду отсутствия возможностей.

При анкетировании 2024 г. было установлено, что большинство респондентов (15 / 55,6%) не использовали в своей практике ИВЛ с управляемым объемом (Volume Control) у новорожденных, а 18,5% (5 из 27) применяли его только в случаях неэффективности ИВЛ с управляемым давлением. На вопрос анкеты 2024 года «Какой режим ИВЛ Вы предпочли бы использовать у новорожденных с тяжелой формой БЛД?» большинство респондентов (16 / 59,3%) ответили «SIMV+PSV», четверть (7 / 25,9%) - «Assist/Control», по 7,4%

(2 из 27) - «PSV» и «CMV». Также у опрошенных 3-й группы (2024 г.) спросили, какой параметр ИВЛ, по их мнению, является наиболее агрессивным, на что половина (13 / 48,2%) опрошенных ответила «дыхательный объем», половина - «PIP»; 1 (3,7%) – «PEEP».

Отдельный вопрос анкеты 2024 г. был посвящен экстубации. У лидеров ОРИТН поинтересовались, какой режим ИВЛ они применяют перед экстубацией. Были получены следующие ответы: SIMV+PSV (12 / 44,4%); PSV (7 / 25,9%); Assist/Control (6 / 22,2%); не имеет значения (2 / 7,4%).

По данным опроса Союза европейских неонатальных и перинатальных обществ по респираторной помощи новорожденным в ОРИТН [187], методом выбора для отлучения от ИВЛ был также SIPPV + VTV (SIMV+VG); вторым и третьим вариантами оказались SIMV + PSV и только PSV, оба связаны с VTV (VG).

Также важным считаем отметить, что по данным опроса лидеров ОРИТН (2024 г.) менее чем в 23% отделений имеются локальные письменные протоколы по респираторной терапии. В то же время, все опрошенные лидеры в области респираторной терапии считают, что сотрудникам / коллегам ОРИТН необходимо обновить свои знания по респираторной терапии.

Завершающим этапом диссертационной работы стала оценка результатов всей проведенной нами за 18 лет работы: обучение около 2000 специалистов РФ, внедрение в клиническую практику разработанного алгоритма проведения респираторной терапии и нашего опыта в целом, в том числе, выходящего за рамки данного исследования. С этой целью выполнен анализ младенческой смертности в тех областях и регионах России (Чеченская Республика, Ярославская и Калужская область, город Москва, Северо-Кавказский федеральный округ), в которых автор диссертационного исследования вел практическую деятельность, возглавляя ОРИТН ведущих учреждений, на протяжении последних 10 лет и имел возможность внедрить результаты диссертационного исследования и алгоритм РТ. В Чеченской Республике и в

целом в Северо-Кавказском федеральном округе (СКФО) соискатель по настоящее время является главным внештатным неонатологом МЗ РФ.

Показатели МС по ряду субъектов РФ за последние 10 лет представлены на рис. 7.2. [43, 66, 95, 145].

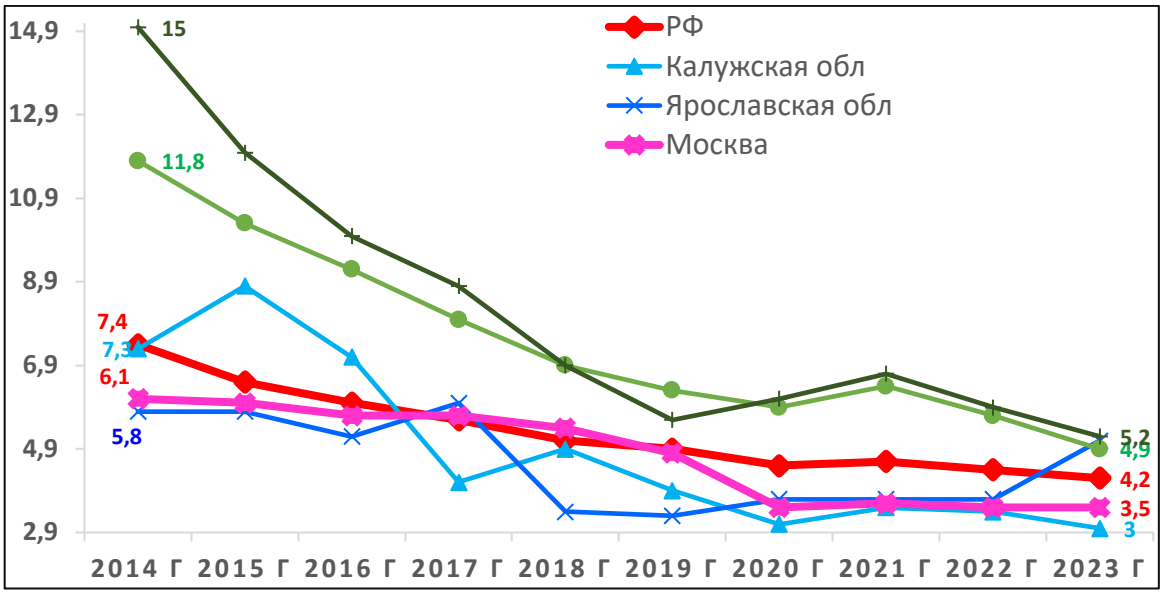


Рис. 7.2. Показатели МС по субъектам Российской Федерацииоссийской Федерации за 10 лет (‰) [43, 66, 95, 145]

Из данных рис. 7.2. следует, что к 2023 г. уровень младенческой смертности в России снизился с 7,4‰ (2014 г.) до 4,2‰ (2023 г.), в Москве – с 6,1‰ до 3,5‰. В 2023 г. в Калужской области благодаря использованию разработанного нами алгоритм проведения РТ показатель МС снизился до 3‰, став ниже, чем в целом в России (4,2‰).

Кроме того, внедрение разработанных нами щадящих и безопасных респираторных технологий позволило в три раза снизить МС в Чеченской Республике (с 15‰ до 5,2‰) и в 2,5 раза – в целом в СКФО (с 11,8‰ до 4,9‰).

Также представляем анализ показателей младенческой, неонатальной (0-27 дней) и ранней неонатальной смертности (0–6 дней) в России в динамике за 32 года (с 1990 по 2022 гг.) в сравнении с аналогичными показателями в странах Евросоюза (ЕС) [рис. 7.3–7.5]. При анализе указаны средневзвешенные показатели, учитывающие численность населения страны. Сравнения произведены с так называемыми «старыми» экономически развитыми странами ЕС (Германия, Франция, Италия и пр.) и «новыми» странами, в том числе,

Венгрией, Латвией, Литвой, Польшей, Словакией, Словенией, Чехией и Эстонией («новые-8»), по уровню экономического развития близкими к России, т.е. имеющими сопоставимый валовой внутренний продукт на душу населения в долларах США и паритет покупательной способности [164].

В РФ младенческая смертность с 1990 по 2022 г. (рис. 7.3) снизилась в четыре раза (с 17,4 до 4,4‰), приближаясь к показателям в странах ЕС как «новых-8» (3,5‰), так и «старых» (3,0‰).

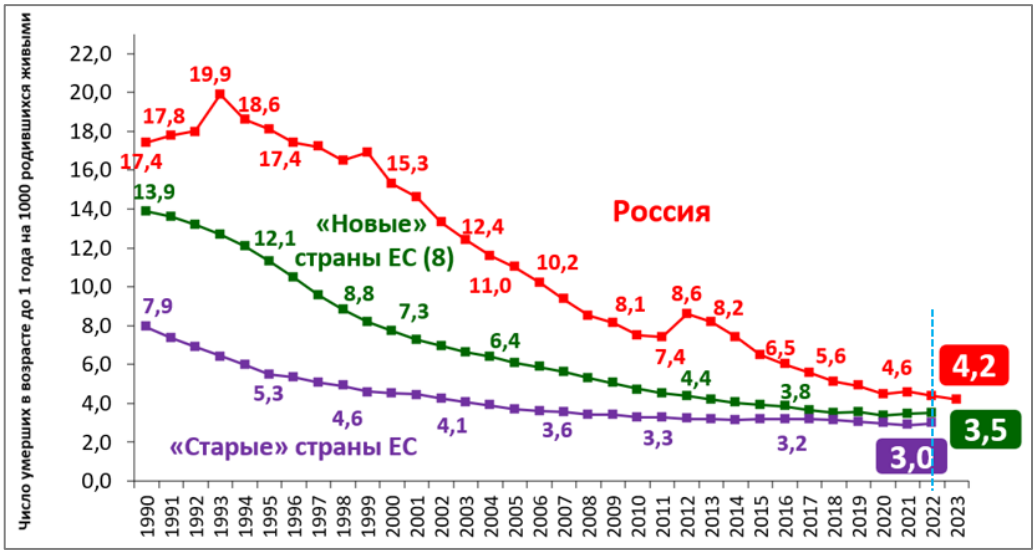


Рис. 7.3. Динамика младенческой смертности с 1990 по 2023 гг. в РФ, «новых-8» и «старых» странах ЕС (‰) [164]

Неонатальная смертность (0–27 дней) в нашей стране в период с 1990 по 2022 гг. уменьшилась в 6 раз. При этом стоит подчеркнуть, что в 2021 и 2022 гг. этот показатель впервые стал ниже, чем в странах ЕС (рис. 7.4)

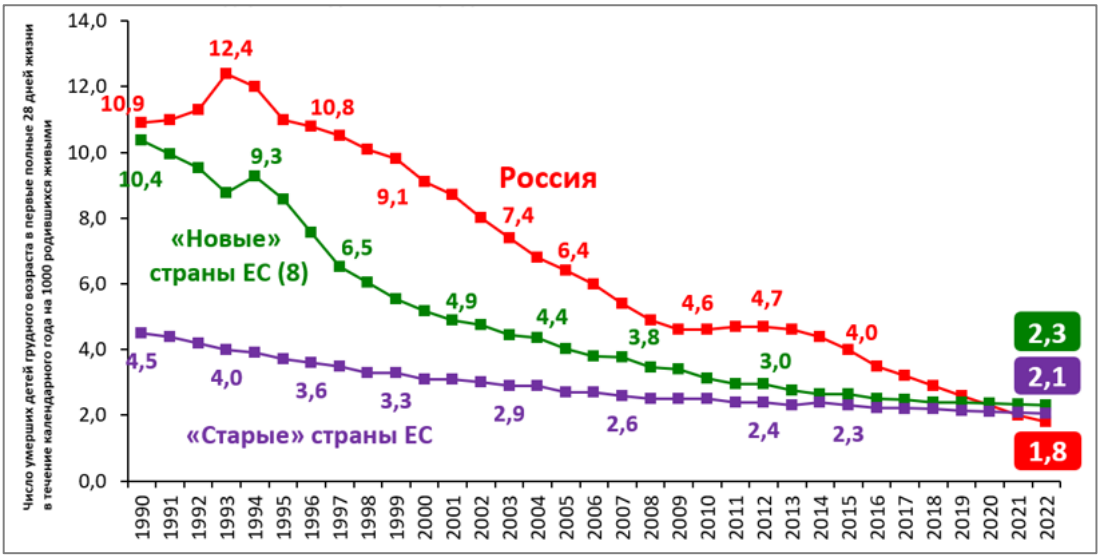


Рис. 7.4. Динамика неонатальной смертности (0-27 дней) с 1990 по 2022 гг. в РФ, «новых-8» и «старых» странах ЕС (‰) [164]

Аналогичная тенденция отмечена и при анализе ранней неонатальной смертности (0-6 дней). В РФ в период с 1990 по 2022 гг. этот показатель снизилась в 6,8 раз и с 2020 г. стал ниже, чем в странах ЕС, (рис. 7.5).

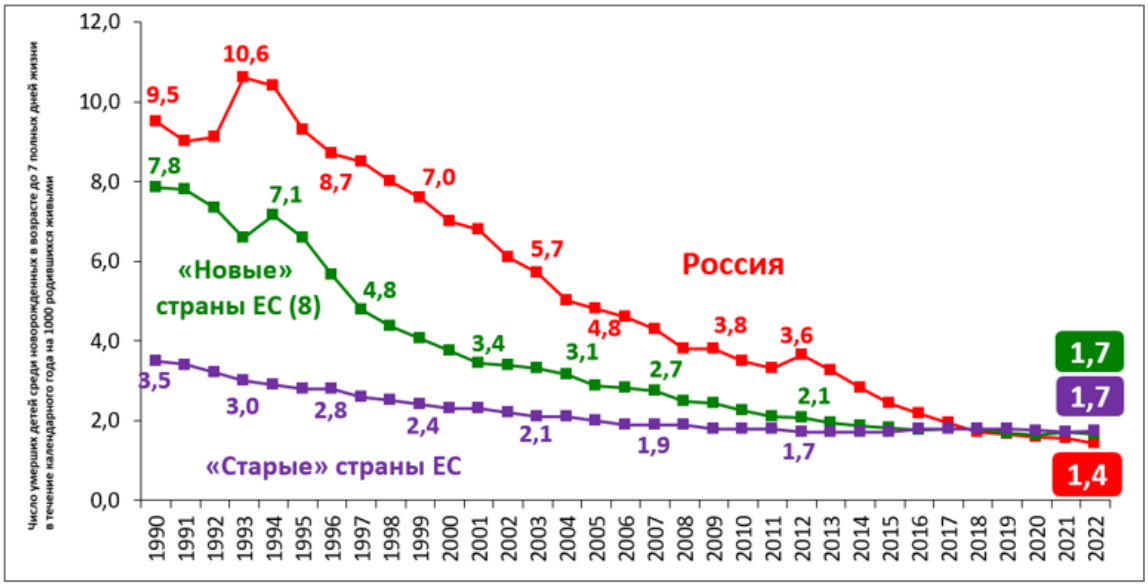


Рис. 7.5. Динамика ранней неонатальной смертности (0-6 дней) с 1990 по 2022 гг. в РФ, «новых-8» и «старых» странах ЕС (‰) [164]

Следовательно, современные респираторные технологии, представленные в диссертационном исследовании, и внедренные в широкую клиническую практику ряда областей и регионов России позволили улучшить исходы выхаживания недоношенных детей и снизить показатели младенческой смертности в Калужской и Ярославской областях, городе Москва, Чеченской Республике, Северо-Кавказском федеральном округе и в целом в РФ.

ВЫВОДЫ

1. Раннее введение сурфактанта (в родильном зале) по сравнению с отсроченным (в условиях ОРИТН) у недоношенных новорождённых с РДС приводит к достоверному сокращению продолжительности как инвазивной (84 ± 11 против 306 ± 241 ч; p<0,05), так и неинвазивной ИВЛ (45 ± 30 против 76 ± 49 ч). Снижается длительность пребывания новорожденного в ОРИТН (13,7 ± 8,6 против 21,2 ± 13,4 суток; p=0,002), снижается кумулятивная доза сурфактанта при повторном введении (147 ± 62 против 187 ± 117 мг/кг; p=0,037), а также частота тяжёлых осложнений: ВЖК III ст. (4,2% против 36%; p<0,001), БЛД (4,2% против 34%; p<0,001). Увеличивается доля детей с благоприятным неврологическим исходом (85,4% против 36%; p <0,001) и снижается летальность (6,3% против 30%; p <0,001).
2. Натуральные сурфактанты поractант альфа и берактант продемонстрировали сопоставимую безопасность и эффективность при лечении РДС у недоношенных новорождённых с тяжёлой дыхательной недостаточностью. Между группами, получавшими поractант альфа и берактант, не выявлено статистически значимых различий по частоте БЛД (33,5% против 36,3%; p=0,612), уровню летальности (4,9% в обеих группах; p=1,00), и по комбинированному показателю «БЛД + летальный исход» (38,4% против 41,2%; p=0,621).
3. У недоношенных новорождённых с гестационным возрастом менее 32 недель и сохранённым спонтанным дыханием применение малоинвазивных методов введения сурфактанта (INSURE и LISA) является предпочтительным вариантом респираторной поддержки при РДС. По сравнению с введением сурфактанта через эндотрахеальную трубку, малоинвазивное введение берактанта ассоциировано с более поздним временем введения первой дозы (15-я против 10-й минуты жизни; p=0,003), большей потребностью в назальном CPAP (99% против 77,6%; p<0,001), реже проводимой высокочастотной осцилляторной вентиляцией (7,7% против 19,7%; p<0,001)

и ИВЛ (31,7% против 95,4%; p<0,001), меньшей необходимостью в высоком среднем давлении в дыхательных путях (7,1 против 9 см вод. ст.; p<0,001), сокращением продолжительности респираторной терапии (120 против 196 часов; p=0,001), меньшей длительностью пребывания в отделении реанимации (6 против 10 дней; p<0,001) и снижением частоты БЛД (13,6% против 35,8%; p<0,001). Введение катетера при методе LISA на 15–20 мм ниже голосовых связок у новорождённых с экстремально низкой массой тела позволяет минимизировать риск одностороннего введения сурфактанта, учитывая среднюю длину трахеи в данной группе (около 34 мм).

4. Применение высокочастотной искусственной вентиляции лёгких (ВЧИВЛ) в качестве стартового режима респираторной поддержки в родильном зале у недоношенных новорождённых с РДС, по сравнению с традиционной ИВЛ, способствует более быстрой стабилизации витальных функций: время восстановления частоты сердечных сокращений до ≥100 уд./мин составляет в среднем 33,9 секунды против 79,2 секунды (p<0,05). ВЧИВЛ ассоциируется с более низкими показателями максимальной фракции вдыхаемого кислорода (FiO_2: 0,3 против 0,6), а также снижением частоты тяжёлых осложнений — некротизирующего энтероколита (5,9% против 40%), внутрижелудочкового кровоизлияния III степени (0% против 24%) и летальности (0% против 26,7%) (p <0,05 по всем сравнениям).
5. Использование режимов ИВЛ с гарантированным дыхательным объёмом с первых минут жизни у новорождённых с экстремально низкой массой тела (<750 г) позволяет индивидуализировать параметры вентиляции и, тем самым, снизить риск развития респираторных осложнений. В частности, пиковое давление в данной группе новорожденных на вдохе (PIP) на 5-й минуте жизни варьирует в широком диапазоне — от 43,2 до 79 см вод.ст. (среднее значение 43,2 ± 16,0 см вод.ст.), что отражает проведение манёвра рекрутирования альвеол. К 120-й минуте жизни пиковое давление стабилизируется на более низком уровне — в среднем 18,9 ± 4,3 см вод.ст.

6. Внедрение разработанного алгоритма респираторной терапии у недоношенных новорождённых, начиная с родильного зала и продолжая в условиях ОРИТН, продемонстрировало высокую клиническую эффективность. За период с 2014 по 2023 год на фоне его применения отмечено достоверное снижение уровня младенческой смертности: в Калужской области — с 7,3‰ до 3,0‰, в Ярославской области — с 5,8‰ до 5,1‰, в Чеченской Республике — с 15,0‰ до 5,2‰, в Северо-Кавказском федеральном округе — с 11,8‰ до 4,9‰, а по Российской Федерации в целом — с 7,4‰ до 4,2‰. В 2023 году показатель младенческой смертности в Калужской области составил 2,9‰, что оказалось ниже среднероссийского уровня.
7. Ультразвуковая визуализация глубины положения эндотрахеальной трубки (ЭТТ) является объективным и достоверным методом оценки её расположения, что подтверждается результатами рентгенологического контроля. Допплерография сосудов головного мозга у новорождённых позволяет в 100% случаев выявить феномен «флюктуирующего» кровотока, являющийся надёжным ультразвуковым предиктором развития тяжёлых форм внутричерепного кровоизлияния. Использование капнографии и капнометрии в ходе инвазивной респираторной терапии позволяет своевременно оценивать её эффективность и снижает частоту инвазивных вмешательств, в частности лабораторных заборов для анализа кислотно-основного состояния крови. Установлена статистически значимая взаимосвязь между показателями концентрации CO_2 в артериальной крови и в выдыхаемом воздухе (коэффициент корреляции Пирсона $R = 0{,}811$; коэффициент детерминации $R^2 = 0{,}657$).
8. Применение режима BiPhasic (двухфазный назальный CPAP с вариабельным потоком) в качестве постэкстубационной респираторной поддержки у недоношенных новорождённых с экстремально и очень низкой массой тела при рождении, ранее получавших продлённую ИВЛ, является оптимальной стратегией, способствующей снижению частоты БЛД. Частота повторного

перевода на инвазивную вентиляцию лёгких при использовании BiPhasic составила 6,1% по сравнению с 18,2% в группе стандартной CPAP-терапии ($p = 0,038$).

9. Дополнительная профессиональная программа повышения квалификации «Респираторная терапия в неонатологии: практический тренинг» (36 академических часов, утверждена учебно-методическим советом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России 26 октября 2023 года, протокол № 28) показала свою эффективность в совершенствовании профессиональных компетенций неонатологов в прикладных аспектах респираторной терапии новорождённых.
10. Разработанная и внедренная поэтапная методология выхаживания недоношенных новорождённых с дыхательной недостаточностью до достижения ими 44 недель постконцептуального возраста, основанная на чётких критериях перевода пациентов между отделениями реанимации и интенсивной терапии новорождённых, отделениями патологии новорождённых и недоношенных детей, выписки домой, позволяет оптимизировать маршрутизацию пациентов, снизить нагрузку на коечный фонд и улучшить клинические исходы при респираторном дистресс-синдроме у глубоко недоношенных детей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Респираторную терапию у недоношенных новорождённых с признаками дыхательной недостаточности необходимо начинать немедленно после рождения, непосредственно в родильном зале.
2. У новорождённых с очень низкой и экстремально низкой массой тела, нуждающихся в сурфактантной терапии, оптимальным является максимально раннее введение сурфактанта — до первого аппаратного вдоха или в течение первых 15 минут жизни.
3. У недоношенных новорожденных с гестационным возрастом менее 32 недель и признаками РДС предпочтение следует отдавать малоинвазивным методам введения сурфактанта (INSURE и LISA). При использовании метода LISA важно контролировать глубину введения катетера — не более 15–20 мм ниже голосовых связок.
4. В родильном зале у новорождённых с гестационным возрастом 22–32 недели могут быть использованы любые из доступных натуральных сурфактантов — поракта́нт альфа, берактант или бовактант.
5. Для проведения ручной ИВЛ в родильном зале предпочтение следует отдавать устройствам с Т-коннектором и встроенным клапаном положительного давления в конце выдоха, обеспечивающим стабильное давление вдоха и возможность регулировки концентрации кислорода.
6. У детей с массой тела менее 750 г рекомендовано с первых минут жизни начинать респираторную поддержку в режиме ИВЛ с гарантированным дыхательным объёмом (PC-AC+VG, ДО = 4,0 мл/кг), с использованием аппаратов, оснащённых термоанемометрическим датчиком потока для точного измерения минимального ДО (вплоть до 2,0 мл/кг).
7. При тяжёлом течении РДС, требующем ИВЛ, стартовым режимом в родильном зале предпочтительно использовать высокочастотную вентиляцию (ЧД ≥ 240 в минуту, среднее давление в дыхательных путях ≥

8,0–10,0 см вод.ст.), при условии строгого соблюдения протокола проведения.

8. Для неинвазивной оценки безопасности респираторной терапии у новорождённых, получающих традиционную или высокочастотную ИВЛ, целесообразно применение УЗИ и допплерографии: УЗИ позволяет верифицировать положение ЭТТ, а феномен «флюктуирующего» кровотока в церебральных сосудах служит предиктором тяжёлых форм ВЖК.
9. Для оценки эффективности ИВЛ и снижения частоты инвазивных вмешательств (анализов кислотно-основного состояния) рекомендуется использовать капнографию или капнометрию для мониторинга уровня CO_2 в выдыхаемом воздухе.
10. Оптимальным режимом неинвазивной респираторной поддержки после экстубации у недоношенных новорождённых является двухфазный назальный CPAP с вариабельным потоком (режим BiPhasic).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	-	артериальное давление
АКС	-	антенатальные кортикостероиды
БА	-	базиллярная артерия
БГМ	-	болезнь гиалиновых мембран
БЛД	-	бронхолегочная дисплазия
ВАП	-	вентилятор-ассоциированная пневмония
ВЖК	-	внутрижелудочковое кровоизлияние
ВОЗ	-	Всемирная организация здравоохранения
ВПР	-	врожденный порок развития
ВПС	-	врожденный порок сердца
ВЧИВЛ	-	высокочастотная искусственная вентиляция легких
ВЧО ИВЛ	-	высокочастотная осцилляторная искусственная вентиляция легких
ГБУЗ	-	Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
ГВ	-	гестационный возраст
ГЗОАП	-	гемодинамически значимый открытый артериальный проток
ДВС	-	диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДИ	-	доверительный интервал
ДН	-	дыхательная недостаточность
ДО	-	дыхательный объем
ДПФХ	-	дипальмитоилфосфатидилхолин
ЕС	-	Евросоюз
ЖЗ	-	желудочный зонд
ЖКТ	-	желудочно-кишечный тракт
ЖКИ	-	жидкокристаллический индикатор
ИВЛ	-	искусственная вентиляция легких
ИЛ	-	интерлейкин
ИС	-	индекс сопротивления
КС	-	кесарево сечение
КТ	-	компьютерная томография
ЛК	-	легочное кровотечение
ЛПУ	-	лечебно-профилактическое учреждение
МАП	-	мертвое анатомической пространство
МВ	-	механическая вентиляция
МКБ-10	-	международная классификация болезней 10 пересмотра
МИВС	-	малоинвазивное введение сурфактантов
МС	-	младенческая смертность
МТ	-	масса тела
НИ	-	нейтрофильный индекс
НСГ	-	нейросонография
НЭК	-	некротизирующий энтероколит
ОАП	-	открытый артериальный проток
ОНМТ	-	очень низкая масса тела
ОРИТН	-	отделение реанимации и интенсивной терапии для новорожденных
ОШ	-	отношение шансов
ПА	-	порактант альфа
ПВЛ	-	перивентрикулярная лейкомаляция
ПДКВ	-	положительное давление в конце выдоха
ПКВ	-	постконцептуальный возраст
ПОН	-	полиорганная недостаточность
ПП	-	парентеральное питание
ПРПО	-	преждевременный разрыв плодных оболочек
ПЦ	-	перинатальный центр

ПЦР	-	полимеразная цепная реакция
РДС	-	респираторный дистресс синдром
РМ	-	респираторный мониторинг
РН	-	ретинопатия недоношенных
РНС	-	ранний неонатальный сепсис
РП	-	респираторная поддержка
РТ	-	респираторная терапия
СКФО	-	Северо-Кавказский федеральный округ
СМА	-	среднемозговая артерия
СРБ	-	С-реактивный белок
СУВ	-	синдром утечки воздуха
ТБД	-	трахеобронхиальное дерево
УЗИ	-	ультразвуковое исследование
ФАП	-	функционирующий артериальный проток
ФГБОУ ВО	-	Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение Высшего Образования
ЦНС	-	центральная нервная система
ЧД	-	частота дыхания
ЧСС	-	частота сердечных сокращений
ЭКГ	-	электрокардиография
ЭНМТ	-	экстремально низкая масса тела
ЭТТ	-	эндотрахеальная трубка
ЭХО-КГ	-	эхокардиография
A/C	-	assist/control ventilation, англ. – вспомогательная/контролируемая вентиляция
AUC	-	Area Under the ROC Curve (площадь под кривой), англ. – мера, которая позволяет суммировать производительность модели одним числом, измеряя площадь под кривой ROC
CER	-	cost-effectiveness ratio, англ. – показатель «затраты-эффективность»
CMV	-	control mandatory ventilation, англ. – контролируемая принудительная вентиляция
CMV	-	Conventional Mechanical ventilation, англ. – традиционная механическая вентиляция
CO_2	-	углекислый газ
CPAP	-	continuous positive airway pressure, англ. – постоянное (т.е. непрерывно поддерживаемое) положительное давление в дыхательных путях
$EtCO_2$	-	уровень углекислого газа в выдыхаемом воздухе
FiO_2	-	фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси
Hb	-	гемоглобин
HCO_3	-	стандартный бикарбонат
HFFI	-	High Frequency Flow Interruption, англ. – высокочастотное прерывание потока
HFFIV	-	High frequency flow interrupter ventilation, англ. – высокочастотная вентиляция с прерыванием потока
HFJV	-	High-frequency jet ventilation, англ. – высокочастотная струйная вентиляция легк
HFOV	-	high-frequency oscillatory ventilation, англ. – высокочастотная осцилляторная вентиляция легких
iCER	-	incremental cost-effectiveness ratio (показатель «приращения затрат»)
IF	-	«Infant Flow» генератор вариабельного потока
IMV	-	принудительная перемежающаяся вентиляция (intermittent mandatory ventilation)
INSURE	-	INtubation-SURfactant-Extubation» (интубация-сурфактант-экстубация
IPPV	-	Intermittent Positive Pressure Ventilation, англ. – вентиляция с перемежающимся положительным давлением
IFN	-	Interferon, англ. – интерферон

LISA	-	Less Invasive Surfactant Administration, англ. – менее инвазивное назначение сурфактанта)
LYS	-	life years saved, англ. – стоимость сохраненного года жизни
MAP	-	Mean Airway Pressure, англ. – среднее давление в дыхательных путях
NEOMOD	-	Neonatal Multiple Organ Dysfunction Score, англ. – шкала неонатальной полиорганной дисфункции или недостаточности
NCPAP	-	Continuous Positive Airway Pressure, англ. – постоянное (т.е. непрерывно поддерживаемое) положительное давление в дыхательных путях через назальные канюли, назальную маску, эндотрахеальную трубку и т.д.
NIPPV	-	noninvasive Intermittent Positive Pressure Ventilation, англ. – неинвазивная вентиляция с перемежающимся положительным давлением
OI	-	Oxygenation Index, англ. – индекс оксигенации
ΔP	-	Delta Pressure, англ. – разница давлений или амплитуда осцилляторных колебаний при ВЧИВЛ
$PaCO_2$	-	парциальное давление углекислого газа в артериальной крови
PaO_2	-	парциальное давление кислорода в артериальной крови
PAV	-	Proportional Assist Ventilation, англ. – пропорциональная вспомогательная вентиляция
PEEP	-	positive end-expiratory pressure, англ. – положительное давление в конце выдоха
pH	-	водородный показатель (концентрация свободных ионов водорода в растворе)
PIP	-	peak inspiratory pressure, англ. – пиковое давление на вдохе
PRVC	-	pressure regulated volume control, англ. – вентиляция с регуляцией давления и контролем дыхательного объема
PSV	-	pressure support ventilation, англ. – вентиляция с поддержкой давлением
rhSP-C	-	рекомбинантный SP-C человека
ROC	-	receiver operating characteristic curve, англ. – график, иллюстрирующий производительность классификационной модели при всех возможных порогах классификации
SD	-	Standard Deviation, англ. – стандартное отклонение
SIB		self inflating bag, англ. – самораспрaвляющийся мешок
SIMV	-	synchronized intermittent mandatory ventilation, англ. – синхронизированная принудительная перемежающаяся вентиляция
SIPAP	-	synchronized intermittent positive airway pressure, англ. – синхронизированная неинвазивная вентиляция с перемежающимся положительным давлением
SP-A	-	сурфактантный протеин A
SP-B	-	сурфактантный протеин B
SP-C	-	сурфактантный протеин C
SP-D	-	сурфактантный протеин D
SpO_2	-	сатурация крови кислородом, измеренная чрезкожным методом
TAMX	-	time average maximum, англ. – усредненная по времени максимальная скорость
TAV	-	time average velocity, англ. – усредненная по времени средняя скорость
TC	-	time constant, англ. – константа времени
Tin	-	time inspiration, англ. – время вдоха
TLR4	-	toll-like receptor 4, англ. – толл-подобный рецептор 4
TNF	-	tumor necrosis factor, англ. – фактор некроза опухоли
TPR		T-piece resuscitator, англ. – Т-образное реанимационное устройство
trPAP	-	triggered positive airway pressure, англ. – триггерная неинвазивная ИВЛ
VAPS	-	volume assured pressure support, англ. – поддержка давлением с обеспечением заданного дыхательного объема
VG	-	volume guarantee, англ. – гарантированный дыхательный объем
VON	-	Vermont-Oxford Network, англ. – сеть Вермонт-Оксфорд
VTV	-	Volume Target Ventilation, англ. – целевой дыхательный объем

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение № 1

Дополнительная профессиональная программа повышения квалификации «Респираторная терапия в неонатологии: практический тренинг» (36 академических часов)

В настоящем приложении представлена дополнительная профессиональная программа повышения квалификации врачей по теме «Респираторная терапия в неонатологии: практический тренинг», разработанная и утверждённая Учебно-методическим советом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 28 от 26 октября 2023 г.).

Программа направлена на совершенствование компетенций специалистов в области оказания высокотехнологичной медицинской помощи новорождённым с дыхательной недостаточностью. Учебный план включает современные подходы к ведению недоношенных детей, практическое освоение алгоритмов респираторной поддержки, принципы применения инвазивных и неинвазивных методов вентиляции, а также использование современных мониторинговых и диагностических инструментов в неонатальной реанимации.

Представленная программа интегрирует актуальные клинические подходы, обоснованные результатами, полученными в ходе выполненного диссертационного исследования, и служит инструментом трансляции научных знаний в практическое здравоохранение.

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

УТВЕРЖДЕНО
Учебно-методическим советом
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
«26» октября 2023 г.
протокол № 28
Председатель совета
О.А. Милованова

8.УЧЕБНЫЙ ПЛАН
дополнительной профессиональной программы повышения квалификации врачей по теме «Респираторная терапия в неонатологии: практический тренинг»

(общая трудоемкость освоения программы 36 академических часов)

Цель программы заключается в совершенствовании врачами анестезиологами-реаниматологами, неонатологами знаний, умений и практических навыков, которые позволят повысить качество и эффективность проведения мониторинга жизненно-важных функций во время респираторной стабилизации у новорожденных с дыхательной недостаточностью.

Контингент обучающихся:

- **по основной специальности**: неонатология;
- **по смежным специальностям:** анестезиология-реаниматология.

Общая трудоемкость: 36 академических часов

Форма обучения: очная с применением дистанционных образовательных технологий (ДОТ)

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН
ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ

Сертификат: 779ADDEFE2B0010ACAD124F965B763A7
Владелец: Сычев Дмитрий Алексеевич
Действителен: с 13.02.2024 до 08.05.2025

№ п\п	Название и темы рабочей программы	Трудоёмкость (акад. час)	Формы обучения						Компетенции (индекс)	Форма контроля
			Лекции	СЗ[1]	ПЗ[2]	ОСК	С	ДОТ[3]		
1.	**Рабочая программа учебного модуля 1 «Патофизиологические основы дыхательных нарушений у новорожденных»**									
1.1	*Тема:* Анатомо-физиологические особенности дыхательной системы у новорожденных. Физиология спонтанного дыхания	1	-	-		-	-	1	ПК-1	Т/К[4]
1.2	*Тема:* Механизмы формирования гипоксической дыхательной недостаточности у новорожденных	0,5	-	-	-	-	-	0,5	ПК-1	Т/К
1.3	*Тема:* Механизмы нарушения альвеолярной вентиляции. Вентиляционная дыхательная недостаточность у новорожденного	0,5	-	-		-	-	0,5	ПК-1	Т/К
	Трудоемкость учебного модуля 1	**2**	-	-	-	-	-	**2**	**ПК-1**	**П/А[5]**
2.	**Рабочая программа учебного модуля 2 «Неинвазивная респираторная поддержка в неонатологии»**									
2.1	*Тема:* Кислородотерапия. Респираторная поддержка высоким и низким потоком	0,5	-	-	-	-	-	0,5	ПК-1	Т/К
2.2	*Тема:* Методика постоянного положительного давления в дыхательных путях в неонатологии (CPAP)	1,5	-	-	-	-	-	1,5	ПК-1	Т/К
2.3	*Тема:* Неинвазивная респираторная поддержка с переменным давлением в дыхательных путях (nBiPAP и NIPPV)	1,5	-	-	-	-	-	1,5	ПК-1	Т/К
2.4	Неинвазивная высокочастотная вентиляция легких	0,5	-	-	-	-	-	0,5	ПК-1	Т/К
	Трудоемкость учебного модуля 2	**4**	-	-	-	-	-	**4**	**ПК-1**	**П/А**

[1] Семинарские занятия.
[2] Практические занятия.
[3] Дистанционные образовательные технологии.
[4] Текущий контроль.
[5] Промежуточная аттестация.

№ п\п	Название и темы рабочей программы	Трудоёмкость (акад. час)	Формы обучения						Компетенции (индекс)	Форма контроля
			Лекции	СЗ[1]	ПЗ[2]	ОСК	С	ДОТ[3]		
3.	**Рабочая программа учебного модуля 3 «Традиционная ИВЛ и респираторный мониторинг в неонатологии»**									
3.1	*Тема:* Основы классификации традиционной ИВЛ	1	1	-	-	-	-	-	ПК-1	Т/К
3.2	*Тема:* Алгоритмы вспомогательной ИВЛ в неонатологии	4	-	2	2	-	-	-	ПК-1	Т/К
3.3	*Тема:* Классификация и принципы работы аппаратов ИВЛ	2	-	-	-	-	-	2	ПК-1	Т/К
3.4	*Тема:* Графический мониторинг	2	-	-	-	-	-	2	ПК-1	Т/К
3.5	*Тема:* Влияние ИВЛ на гемодинамику	2	-	-	-	-	-	2	ПК-1	Т/К
3.6	*Тема:* Интегральные показатели гипоксемическогой дыхательной недостаточности у пациентов на спонтанном дыхании и при проведении респираторной поддержки - P/F-соотношение, индекс оксигенации (OI), сатурационный индекс оксигенации (OSI)	1	1	-	-	-	-	-	ПК-1	Т/К
3.7	*Тема:* Режимы ИВЛ с двойным контролем	2	2	-	-	-	-	-	ПК-1	Т/К
3.8	*Тема:* Интерпретация результатов кислотно-основного состояния и газового состава крови	*2*	1	-	1	-	-	-	ПК-1	Т/К
	Трудоемкость учебного модуля 3	**16**	**5**	**2**	**3**	-	-	**6**	**ПК-1**	**П/А**
4.	**Рабочая программа учебного модуля 4 «Высокочастотная искусственная вентиляция легких в неонатологии»**									
4.1	*Тема:* Принцип работы и классификация аппаратов ВЧ ИВЛ. Механизмы газообмена при проведении ВЧ ИВЛ.	2	1	-	1	-	-	-	ПК-1	Т/К

№ п\п	Название и темы рабочей программы	Трудоёмкость (акад. час)	Формы обучения						Компетенции (индекс)	Форма контроля
			Лекции	СЗ[1]	ПЗ[2]	ОСК	С	ДОТ[3]		
4.2	*Тема:* Стратегии использования ВЧ ИВЛ в неонатологии. Маневр рекрутмента. Концепция ограничения дыхательного объема	2	1	-	1	-	-	-	ПК-1	Т/К
Трудоемкость учебного модуля 4		**4**	**2**	**-**	**2**	**-**	**-**	**-**	**ПК-1**	**П/А**
5.	**Рабочая программа учебного модуля 5 «Принципы кардио-респираторной стабилизации у новорожденных детей с дыхательной недостаточностью»**									
5.1	*Тема:* Фенотипы нарушений гемодинамического статуса у новорожденных с дыхательной недостаточностью	2	-	-	-	-	-	2	ПК-1	Т/К
5.2	*Тема:* Принцип персонифицированного подхода к стабилизации гемодинамики у новорожденных с дыхательной недостаточностью	2	-	-	-	-	-	2	ПК-1	Т/К
5.3	*Тема:* Легочная гипертензия. Принципы диагностики и способы терапии.	2		-		-	-	2	ПК-1	
Трудоемкость учебного модуля 5		**6**				**-**	**-**	**6**	**ПК-1**	**П/А**
6.	**Рабочая программа учебного модуля 6 «Респираторные стратегии родового зала»**									
6.1	*Тема:* Заместительная терапия препаратами сурфактанта в родовом зале	1	-	1	-	-	-	-	ПК-1	Т/К
6.2	*Тема:* Методы первичной респираторной поддержки в родовом зале у новорожденных.	1	-	1	-	-	-	-	ПК-1	Т/К
Трудоемкость учебного модуля 6		**2**	**-**	**2**	**-**	**--**	**-**	**-**	**ПК-1**	**П/А**
ИТОГОВАЯ АТТЕСТАЦИЯ		**2**	**-**	**2**	**--**	**–**	**–**	**–**	**ПК-1**	**З**
Общая трудоемкость освоения программы		**36**	**7**	**6**	**5**	**-**	**-**	**18**		

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

УТВЕРЖДЕНО
Учебно-методическим советом
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
«26» октября 2023 г.
протокол № 28
Председатель совета
О.А. Милованова

8.1. УЧЕБНО-ТЕМАТИЧЕСКИЙ ПЛАН С ПРИМЕНЕНИЕМ ДИСТАНЦИОННЫХ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПО ТЕМЕ «РЕСПИРАТОРНАЯ ТЕРАПИЯ В НЕОНАТОЛОГИИ: ПРАКТИЧЕСКИЙ ТРЕНИНГ» дополнительной профессиональной программы повышения квалификации врачей по теме «Респираторная терапия в неонатологии: практический тренинг»

Задачи: совершенствование знаний в области:
– анатомо-физиологические особенности новорождённых детей с различным сроком гестации;
– основы правильного ухода за новорождённым ребенком с дыхательными нарушениями;
– показатели газового гомеостаза в норме и при различных видах респираторных нарушений, основы патофизиологии дыхательных расстройств в неонатальном периоде, возможные варианты развития дыхательной недостаточности и принципы ее коррекции у новорождённых;
– принципы респираторной стабилизации и нормализации газообмена у новорождённых в условиях родового зала;
– современные представления о тактике заместительной терапии препаратами экзогенного сурфактанта;
– базовые конструктивные особенности аппаратуры для проведения различных видов респираторной поддержки у новорожденных;
– принципы респираторной поддержки доношенного и недоношенного новорождённого с инфекционно-воспалительной патологией, неврологическими

заболеваниями, гемодинамической нестабильностью и врожденными пороками развития;
– основы клинического, лабораторного и аппаратного мониторинга респираторной и гемодинамической функций новорожденного ребенка с дыхательной недостаточностью;
– этиология, патогенез, клиника, методы диагностики и профилактики следующих групп синдромов:
-Респираторный дистресс-синдром новорожденного;
-Вентиляционная дыхательная недостаточность;
-Гипоксическая дыхательная недостаточность
-Синдром персистирующей легочной гипертензии;
-Шок (гиповолемический, кардиогенный, септический, вазоконстриктивный);
– фармакодинамика и фармакокинетика лекарственных средств у новорождённых, возможности сочетания фармпрепаратов, предупреждение осложнений при их применении;
Контингент обучающихся:
- **по основной специальности**: неонатология;
- **по смежным специальностям:** анестезиология-реаниматология.
Трудоемкость обучения: 18 академических часов.
Режим занятий: 6 академических часов в день.
Форма обучения: очная с применением дистанционных образовательных технологий (ДОТ)

№ п/п	Название и темы рабочей программы	Трудоемкость (акад. час.)	Компетенции (индекс)	Обучение с применением ДОТ			
				Асинхронное обучение (заочное)		Синхронное обучение (очное)	
				акад. час.	форма и вид ДОТ	акад. час.	форма и вид ДОТ
1.1	*Тема:* Анатомо-физиологические особенности дыхательной системы у новорожденных. Физиология спонтанного дыхания	1				1	Вебинар
1.2	*Тема:* Механизмы формирования гипоксической дыхательной недостаточности у новорожденных	0,5				0,5	Вебинар
1.3	*Тема:* Механизмы нарушения альвеолярной вентиляции. Вентиляционная дыхательная недостаточность у новорожденного	0,5				0,5	Вебинар
2.1	*Тема:* Кислородотерапия. Респираторная поддержка высоким и низким потоком	0,5				0,5	Вебинар
2.2	*Тема:* Методика постоянного положительного давления в дыхательных путях в неонатологии	1,5				1,5	Вебинар

№ n/n	Название и темы рабочей программы	Трудоемкость (акад. час.)	Компетенции (индекс)	Обучение с применением ДОТ			
				Асинхронное обучение (заочное)		Синхронное обучение (очное)	
				акад. час.	форма и вид ДОТ	акад. час.	форма и вид ДОТ
	(CPAP)						
2.3	*Тема:* Неинвазивная респираторная поддержка с переменным давлением в дыхательных путях (nBiPAP и NIPPV)	1,5				1,5	Вебинар
2.4	Неинвазивная высокочастотная вентиляция легких	0,5				0,5	Вебинар
3.3	*Тема:* Классификация и принципы работы аппаратов ИВЛ	2				2	Вебинар
3.4	*Тема:* Графический мониторинг	2				2	Вебинар
3.5	*Тема:* Влияние ИВЛ на гемодинамику	2				2	Вебинар
5.1	*Тема:* Фенотипы нарушений гемодинамического статуса у новорожденных с дыхательной недостаточностью	2				2	Вебинар
5.2	*Тема:* Принцип персонифицированного подхода к стабилизации гемодинамики у новорожденных с дыхательной недостаточностью	2				2	Вебинар
5.3	*Тема:* Легочная гипертензия. Принципы диагностики и способы терапии.	2				2	Вебинар
	Итого	**18**		-	-	**18**	

Приложение № 2

Чек-листы оценки готовности к переводу и выписке глубоко недоношенных новорождённых

Одним из ключевых направлений современной неонатологии является обеспечение преемственности медицинской помощи глубоко недоношенным детям на всех этапах выхаживания — от родильного зала и отделения реанимации до педиатрического и амбулаторного звена. На фоне высокой уязвимости этой когорты пациентов, значительного риска респираторных, неврологических и инфекционных осложнений, становится актуальной разработка структурированной системы клинико-организационного сопровождения, обеспечивающей своевременные и обоснованные решения по этапному переводу пациентов внутри стационара, а также к моменту выписки домой.

В рамках реализации восьмой задачи настоящей диссертационной работы, направленной на совершенствование маршрутизации и этапного выхаживания глубоко недоношенных новорождённых с дыхательной недостаточностью до достижения 44 недель постконцептуального возраста, нами была разработана инновационная методология клинической оценки готовности пациента к переводу. Она основана на четких объективных критериях, изложенных в чек-листах №1–3, применяемых в отделениях реанимации и интенсивной терапии для новорождённых (ОРИТН №1 и №2) и отделениях патологии новорождённых и недоношенных детей (ОПННД №1 и №2) Перинатального центра ГБУЗ «ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ».

Разработанные инструменты позволяют:

- стандартизировать принятие решений при переводе пациентов между отделениями,
- сократить число необоснованных возвратов в ОРИТН,
- обеспечить медицинскую безопасность при выписке в амбулаторное звено,

– способствовать объективной оценке результатов респираторной терапии на фоне сформированного фенотипа дыхательной поддержки.

Методологический подход к внедрению чек-листов направлен не только на организационное упрощение переходов между этапами лечения, но и на повышение прогностической точности при принятии решений, связанных с завершением интенсивной терапии. Это особенно значимо для детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела, чье клиническое состояние может сохранять нестабильность даже на фоне кажущейся стабилизации витальных параметров.

Применение чек-листов, как части комплексной инновационной стратегии респираторной терапии у глубоко недоношенных новорождённых, способствует улучшению краткосрочных и отдалённых исходов, включая снижение частоты бронхолёгочной дисплазии, повторных госпитализаций и нарушений неврологического развития. Внедрение данной методики в практическую деятельность отделений позволило усилить преемственность между госпитальным и амбулаторным этапами медицинской помощи, а также сформировать устойчивую модель выхаживания в соответствии с современными требованиями неонатологической службы.

ЧЕК-ЛИСТ № 1
критериев перевода новорожденных детей из ОРИТН №1 и №2 в ОПННД №1 и №2 ПЦ ГБУЗ «ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ»
(при наличии хотя бы одного ответа «НЕТ», перевод ребенка в ОПННД отменяется)

№	Критерии	Наличие признака	Дата	Подпись врача
1	**Стабильные показатели витальных функций**	ДА / НЕТ		
	температура тела 36,6–37,5 C^0	ДА / НЕТ		
	отсутствие нарушений сознания, выраженного угнетения ЦНС (ребенок реагирует на осмотр, вызываются рефлексы новорожденного)	ДА / НЕТ		
	ЧСС в покое в пределах 100 – 180 ударов в минуту, отсутствие нарушений сердечного ритма: пароксизмальная тахикардия, брадиаритмия, частая экстрасистолия (более 20 экстрасистол за минуту), другие аритмии, приводящие к нарушению общего состояния ребенка	ДА / НЕТ		
	нет нарушений гемодинамики: АД в пределах возрастной нормы, симптом «белого пятна» не более 3,0 секунд, пульсация на периферических артериях удовлетворительная	ДА / НЕТ		

№	Критерии	Наличие признака	Дата	Подпись врача
	недостаточность кровообращения 1-2а ст. на фоне ВПС без отрицательной динамики, на подобранной терапии	ДА / НЕТ		
	не нуждается в терапии простагландинами (алпростан)	ДА / НЕТ		
	дыхательная недостаточность 1-2 ст. (ЧД не более 60 в минуту) и сатурация крови кислородом в покое 95% и выше при дыхании комнатным воздухом *Исключение составляют дети с хроническими заболеваниями легких (БЛД), с дыхательной недостаточностью 1–2 степени (ЧД может быть в пределах 60-80 в минуту), целевые показатели сатурации крови кислородом у которых 95% и выше достигаются при дополнительной подаче кислорода (через маску или назальные канюли)*	ДА / НЕТ		
	нет острой почечной недостаточности, креатинин не более 150 ммоль/л	ДА / НЕТ		
	отсутствие серого цвета кожи, выраженной мраморности, бледности, разлитого цианоза	ДА / НЕТ		
	отсутствие судорог клинических или зафиксированных электроэнцефалографическим методом	ДА / НЕТ		
	отсутствие геморрагического синдрома: желудочное и/или кишечное кровотечение, обильное кровотечение из пупочной ранки, выраженный кожный геморрагический синдром с нарастанием в динамике, кровоточивость из мест инвазий	ДА / НЕТ		
	отсутствие выраженных метаболических нарушений: симптоматическая гипокальциемия, наличие других документированных выраженных сдвигов электролитного состава крови и метаболических нарушений, сохраняющихся в динамике (субкомпенсированный и декомпенсированный метаболический ацидоз)	ДА / НЕТ		
	стабильные показатели гликемии от 2,8 до 6,8 ммоль/л в трех последних измерениях	ДА / НЕТ		
	уровень лактата крови не более 2,6 ммоль/л	ДА / НЕТ		
	уровень pH крови не менее 7,30, компенсированный метаболический и респираторный ацидоз или нормальные газы крови *Исключение составляют дети с хроническими заболеваниями легких (БЛД), с дыхательной недостаточностью 1–2 степени, у которых целевые показатели pH не менее 7,28, pCO2 не более 70-74*	ДА / НЕТ		
	отсутствие выраженного вздутия живота, срыгиваний или рвоты с наличием патологических примесей (желчь, кровь, слизь) или без	ДА / НЕТ		
	нет показаний для ОЗПК и частичной обменной трансфузии	ДА / НЕТ		
	нет показаний для проведения экстренной гемотрансфузии	ДА / НЕТ		
	количество тромбоцитов более 50 * 10^9/л	ДА / НЕТ		
	объем энтерального питания составляет не менее 60 мл/кг/сут	ДА / НЕТ		
2	Перевод ребенка согласован с заведующим ОПННД или дежурным врачом-неонатологом ОПННД в вечернее и ночное время, выходные и праздничные дни	ДА / НЕТ		

Ребенок _____ переводится в ОПННД № ____ «____»_____20___г. в _____:_____

Врач-анестезиолог-реаниматолог _____/_____

Зав. ОРИТН №___ _____/_____

ЧЕК-ЛИСТ № 2
критериев перевода новорожденных детей из ОПННД №1 и №2 в ОРИТН №1 ПЦ ГБУЗ «ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ»

(при наличии хотя бы одного ответа «ДА», экстренный перевод ребенка в ОРИТН)

№	Критерии	Наличие признака	Дата	Подпись врача
1	Показания для экстренного перевода в ОРИТН №1 (вызвать к ребенку врача-анестезиолога-реаниматолога ОРИТН №1 в ОПННД)	ДА / НЕТ		
	кома, нарушение сознания, выраженное угнетение ЦНС (нет реакции на осмотр или она очень вялая, на раздражители не реагирует, глаза не открывает)	ДА / НЕТ		
	брадикардия / асистолия (ЧСС менее 80 ударов в минуту)	ДА / НЕТ		
	нарушения сердечного ритма: пароксизмальная тахикардия, брадиаритмия, частая экстрасистолия (более 20 экстрасистол за минуту), другие аритмии, приводящие к нарушению общего состояния	ДА / НЕТ		
	апноэ (не более 1 раза в 6 часов)	ДА / НЕТ		
	устойчивое снижение сатурации крови кислородом менее 90%	ДА / НЕТ		
	наличие прогрессирующей дыхательной недостаточности 2 и более степени, оценка по шкале Даунса 3 и более баллов *Исключение составляют дети с хроническими заболеваниями легких (БЛД), с дыхательной недостаточностью 2 степени, со стабильными показателями витальных функций и кислотно-основного состояния (pH не менее 7,28, pCO2 не более 70-74), которые продолжают нуждаться в длительной терапии кислородом (подача кислорода осуществляется через маску или назальные канюли)*	ДА / НЕТ		
	разлитой цианоз или выраженная бледность/серость кожи и слизистых	ДА / НЕТ		
	судороги	ДА / НЕТ		
	тяжелый неонатальный абстинентный синдром (оценка по шкале Финнеган более 10 баллов)	ДА / НЕТ		
	геморрагический синдром: желудочное и/или кишечное кровотечение, обильное кровотечение из пупочной ранки, выраженный кожный геморрагический синдром с нарастанием в динамике, кровоточивость из мест инвазий и т.д.	ДА / НЕТ		
	при наличии показаний для проведения операции заменного переливания крови, частичной обменной трансфузии	ДА / НЕТ		
	тяжелая тромбоцитопения (менее 30) с наличием геморрагических проявлений	ДА / НЕТ		
	метаболические нарушения: упорная симптоматическая гипогликемия, упорная симптоматическая гипокальциемия, наличие других документированных выраженных сдвигов электролитного состава крови и метаболических нарушений, сохраняющихся и нарастающих в динамике (субкомпенсированный и декомпенсированный метаболический ацидоз, повышение лактата более 4,0 ммоль/л и т.д.)	ДА / НЕТ		
	нарушения гемодинамики (артериальная гипотензия, шок)	ДА / НЕТ		
	олигурия менее 0,5 мл/кг/час, анурия после 1-х суток жизни	ДА / НЕТ		
	недостаточность кровообращения на фоне ВПС 2б-3 ст.	ДА / НЕТ		
	критический ВПС	ДА / НЕТ		
	надпочечниковая недостаточность (криз)	ДА / НЕТ		
	признаки кишечной непроходимости: резкое вздутие живота, обильные срыгивания с примесью желчи и без, болевой синдром со стороны живота	ДА / НЕТ		
2	Перевод ребенка согласован с заведующим ОРИТН №1 или дежурным врачом-анестезиологом-реаниматологом ОРИТН №1 в вечернее и ночное время, выходные и праздничные дни	ДА / НЕТ		

Ребенок _____ переводится в ОРИТН №1 «____»_____20___г. в _____:_____
Врач-неонатолог _____/_____
Зав. ОПННД _____/_____

ЧЕК-ЛИСТ № 3

критериев выписки домой из отделений патологии новорожденных и недоношенных детей ГБУЗ «ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ»

(при наличии хотя бы одного ответа «НЕТ», выписка ребенка домой отменяется, или решение о выписке принимается в индивидуальном порядке врачебной комиссией)

№	Критерии	Наличие признака	Дата	Подпись врача
1	Удовлетворительное состояние ребенка	ДА / НЕТ		
	Исключение составляют дети с тяжелой патологией (с инвалидизирующими заболеваниями), но находящееся в стабильном состоянии с «подобранной и отработанной» схемой терапевтических мероприятий. Перечень патологии, с которой дети могут быть выписаны домой в среднетяжелом и тяжелом, но стабильном состоянии:	ДА / НЕТ		
	тяжелое поражение ЦНС	ДА / НЕТ		
	бронхолегочная дисплазия (БЛД) с сохраняющейся дыхательной недостаточностью (одышка, кислородная зависимость)	ДА / НЕТ		
	ВПС, который не требует в настоящее время госпитализации	ДА / НЕТ		
	дети с хирургической патологией между несколькими последовательными этапами оперативного вмешательства, которые могут находиться дома	ДА / НЕТ		
	другая хроническая соматическая патология (например, болезни обмена, множественные ВПР, диссеминированный гемангиоматоз и т.д.)	ДА / НЕТ		
	дети с синдромом холестаза при стойкой положительной динамике снижения уровня прямого билирубина	ДА / НЕТ		
2	Отсутствие острых инфекционных заболеваний	ДА / НЕТ		
	Исключение составляют дети с явлениями дакриостеноза/дакриоцистита (при условии проведения обученной мамой массажа носослезных каналов) на этапе, предшествующем зондированию (по разрешению офтальмолога)	ДА / НЕТ		
3	Вес ребенка более 2000 граммов	ДА / НЕТ		
4	Стабильные весовые прибавки в течение 5 - 7 дней перед выпиской. При этом среднесуточная прибавка массы тела должна быть не менее 20 граммов в сутки Исключение составляют новорожденные, возраст которых на момент выписки не более 7 – 10 дней (допустимы стабильные прибавки в весе в течение 2 – 3 дней перед выпиской)	ДА / НЕТ		
5	Полное энтеральное питание	ДА / НЕТ		
6	Активное сосание из бутылки через соску	ДА / НЕТ		
	Исключение составляют дети с тяжелой перинатальной патологией, у которых предполагается длительное зондовое питание (преимущественно тяжелое поражение ЦНС). В данном случае мать и/или тот, кто будет ухаживать за ребенком, к моменту выписки должны быть обучены технике зондового питания	ДА / НЕТ		
7	Термостабильность	ДА / НЕТ		
8	Отсутствие зависимости от кислорода в течение 7 - 10 дней перед выпиской	ДА / НЕТ		
	Исключение составляют дети с тяжелой БЛД, которые продолжают нуждаться в кислородотерапии, но находятся в стабильном состоянии, и могут быть выписаны домой. В данном случае мать и/или тот, кто будет ухаживать за ребенком, к моменту выписки должны быть обучены технике проведения кислородотерапии	ДА / НЕТ		
9	Уровень гемоглобина более 80 г/л (дважды в повторных анализах с интервалом не менее 5 дней)	ДА / НЕТ		
	Уровень лейкоцитов 6-15 х 10^9/л	ДА / НЕТ		
	Абсолютный уровень нейтрофилов 1000 кл/мкл и более*	ДА / НЕТ		
	Уровень тромбоцитов 150 х 10^9/л и более*	ДА / НЕТ		

№	Критерии	Наличие признака	Дата	Подпись врача
	Стойкая (в течение 5-7 дней до выписки) нормогликемия (3,3 – 6,6 ммоль/л)	ДА / НЕТ		
	Уровень общего билирубина 150 ± 20 мкмоль/л, прямая фракция не более 25%*	ДА / НЕТ		
	* - *Исключение составляют дети с тяжелой хронической патологией, у которых отклонения от вышеперечисленных границ лабораторных показателей без нарушения витальных функций и на фоне стабильного состояния могут сохраняться длительно (например, нейтропения). Такие пациенты могут быть выписаны под наблюдение участкового педиатра и профильного специалиста с четко оговоренными сроками контроля необходимых анализов.*	ДА / НЕТ		
10	Общий анализ мочи без патологических изменений (за 2 – 3 дня до выписки)	ДА / НЕТ		
	Исключение составляют дети с хроническими заболеваниями почек, у которых длительное время может сохраняться лейкоцитурия, гематурия, но которые на момент выписки находятся в стадии стойкой ремиссии по этому заболеванию.	ДА / НЕТ		
11	Отсутствие патологических изменений по данным рентгенологического исследования легких	ДА / НЕТ		
	Исключение составляют дети с БЛД, у которых рентгенологическая картина не должна иметь отрицательной динамики, а также дети с гипоплазией легкого после оперативного лечения диафрагмальной грыжи. У детей с ВПС допустимо наличие признаков гиперволемии по данным рентгенограммы, однако, при отсутствии отрицательной динамики в 2-х последних снимках с интервалом не менее 7 дней	ДА / НЕТ		
12	Дети, находящиеся под наблюдением врачей – специалистов (невролога, кардиолога, офтальмолога, пульмонолога, нейрохирурга, хирурга и др.), выписываются домой по согласованию с профильными специалистами с указанием соответствующих рекомендаций по диспансеризации (кратность осмотров, необходимые дополнительные исследования и кратность их выполнения, терапия и т.д.)	ДА / НЕТ		
13	С матерью проведена подробная беседа по уходу и наблюдению за ребенком. Прослушала лекции в «Школе матерей» Обучена оказанию первой помощи при возникновении жизнеугрожающих состояний у ребенка. ПОДПИСЬ МАТЕРИ_____	ДА / НЕТ		
14	Передан патронаж в поликлинику по месту жительства ФИО, подпись и должность, передавшего патронаж_____/_____/ Дата передачи _____ время_____ ФИО и должность, принявшего патронаж_____ Номер телефона регистратуры поликлиники, в которую передан патронаж_____	ДА / НЕТ		
15	Желание матери не является критерием выписки из отделения, в том случае, если состояние ребенка не отвечает указанным выше положениям			
	Если же ребенок может быть выписан домой по настойчивому требованию матери, то при этом обязательно необходимо оформить «Информированный отказ от госпитализации и продолжения лечения», в котором под подписью матери должны фигурировать подпись лечащего врача, заведующего отделением и представителя администрации ГБУЗ «ГКБ №67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ»	ДА / НЕТ		

Ребенок _____ может быть выписан домой «_____»_____20___г. в ___:___
Врач-неонатолог _____/_____
Зав. ОПННД _____/_____

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Агаян, Р. А. Исходный соматический статус как предиктор преждевременных родов : влияние на репродуктивные результаты : дис. … канд. мед. наук : 3.1.4 / Р. А. Агаян. – М., 2023. – 158 с.

2. Адаптивная роль оксида азота у недоношенных новорожденных детей с ишемией миокарда в раннем неонатальном периоде / О. А. Ваземиллер, А. А. Ваганов, Л. А. Филиппова [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101. – № 1. – С. 55-62.

3. Актуальные вопросы детской и младенческой смертности в Луганской Народной Республике / В. В. Соннов, Т. А. Сиротченко, О. А. Валиев, Н. А. Плугатаренко // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. – 2021. – Т. 164. – № 2. – С. 81-87.

4. Александрович, Ю. С. Респираторная поддержка при критических состояниях в педиатрии и неонатологии. Руководство для врачей / Ю. С. Александрович, К. В. Пшениснов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2024. – 288 с.

5. Алекси-Месхишвили, В. В. Открытый артериальный проток у недоношенных детей / В. В. Алекси-Месхишвили, Ю. А. Козлов // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98. – № 2. – С. 147-157.

6. Алиханова, Е. С. Прогнозирование преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности : дис. … канд. мед. наук : 3.1.4 / Е. С. Алиханова. – Челябинск, 2021. – 164 с.

7. Алхазишвили, А. В. Возможности низкодозовой микрофокусной рентгенографии в диагностике патологии органов грудной клетки и брюшной полости у новорожденных и детей раннего возраст : автореф. дис. … канд. мед. наук : 14.01.13 / А. В. Алхазишвили. – СПб, 2021. – 24 с.

8. Анализ младенческой смертности в Уральском федеральном округе по итогам 2022 г. / Е. В. Долгих, Н. В. Башмакова, Г. Б. Мальгина, Н. Б. Давыденко // ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ. – 2023. – Т. 9. – № 3. – С. 75-84.

9. Анатомо-физиологические особенности поздних недоношенных детей, ведущие к формированию у них различных патологических процессов : (обзор) / Е. А. Саркисян, С. В. Думова, О. Л. Чугунова [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2023. – Т. 102. – № 1. – С. 71-81.

10. Анатомо-функциональное состояние центральных отделов сетчатки у недоношенных детей, перенесших внутрижелудочковые кровоизлияния и ретинопатию недоношенных / И. Б. Асташева, М. Р. Гусева, Р. А. Атамурадов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. – 2024. – Т. 24. – № 1. – С. 66-75.

11. Андреев, А. В. Факторы риска формирования и раннее прогнозирование исходов внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоко недоношенных детей :

дис. ... канд. мед. наук : 3.1.21 / А. В. Андреев. – Иваново, 2021. – 144 с.

12. Антенатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома плода и сурфактантная терапия у недоношенных новорожденных: оценка курса дородовых глюкокортикостероидов при определении тактики респираторной поддержки / О. В. Завьялов, И. Н. Пасечник, И. В. Игнатко [и др.] // Врач. – 2022. – Т. 33. – № 2. – С. 12-20.

13. Антонов, А. Г. Сурфактант-БЛ в комплексной терапии респираторных нарушений у новорожденных детей / А. Г. Антонов, А. Ю. Рындин // Вопросы практической педиатрии. – 2007. – Т. 2. – № 4. – С. 61-64.

14. Артымук, Н. В. Влияние вагинального прогестерона на биоценоз влагалища у беременных с высоким риском преждевременных родов / Н. В. Артымук, К. В. Марочко, Я. А. Парфенова // Акушерство и гинекология. – 2023. – № 8. – С. 186-191.

15. Ахметгалиев, А. Р. Дифференцированный подход к тактике ведения беременных с преждевременными родами : дис. … канд. мед. наук : 14.01.01 / А. Р. Ахметгалиев. – М., 2021. – 149 с.

16. Баврина, А. П. Современные правила применения параметрических и непараметрических критериев в статистическом анализе медико-биологических данных / А. П. Баврина // Медицинский альманах. – 2021. – Т. 66. – № 1. – С. 64-73.

17. Белоусова, В. С. Преждевременные роды: патогенез, прогнозирование, акушерская тактика : дис. … докт. мед. наук : 14.01.01 / В. С. Белоусова. – М., 2021. – 236 с.

18. Ваземиллер, О. А. Клинико-функциональный статус и молекулярные механизмы повреждения при транзиторной ишемии миокарда у недоношенных новорожденных детей : дис. … канд. мед. наук : 3.1.21 / О. А. Ваземиллер. – Красноярск, 2023. – 129 с.

19. Васильев, А. Ю. Диагностическая значимость современных маркеров бактериальной инфекции при неонатальном сепсисе у недоношенных детей : дис. … канд. мед. наук : 3.1.21 / А. Ю. Васильев. – Ставрополь, 2021. – 138 с.

20. Влияние искусственной вентиляции легких на гемодинамику у новорожденных / С. С. Межинский, А. Л. Карпова, А. В. Мостовой [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 8. – № 4. – С. 43-51.

21. Влияние применения бычьего и свиного сурфактанта у недоношенных новорожденных детей с респираторным дистресс-синдромом на краткосрочные исходы: пилотное многоцентровое исследование / А. Л. Карпова, А. В. Мостовой, Н. Р. Харитонова [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99. – № 3. – С. 161–167.

22. Володин, Н. Н. Новые подходы к решению старых проблем: уроки истории / Н. Н. Володин // Пульмонология. – 2024. – Т. 34. – № 3. – С. 334-339.

23. Врожденная альвеолярная дисплазия и альвеолярно-капиллярная дисплазия с аномальным расположением легочных вен: клинико-морфологические сопоставления / Д. Ю. Овсянников, В. П. Мирошниченко, И. С. Давыдов [и др.] // Пульмонология. – 2024. – Т. 34. – № 2. – С. 238-247.

24. Врожденная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2: обзор литературы и первое клиническое наблюдение у недоношенного новорожденного ребенка в России / А. Л. Карпова, М. А. Ковалева, Н. Ю. Карпов [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101. – № 1. – С. 209–214.

25. Выбор режима неинвазивной респираторной поддержки у недоношенных новорожденных в родильном зале / С. Б. Линхоева, Ю. С. Александрович, К. В. Пшениснов [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2020. – № 2. – С. 65.

26. Гаврилова, А. А. Акушерские аспекты перинатальных исходов сверхранних преждевременных родов : дис. … канд. мед. наук : 3.1.4 / А. А. Гаврилова. – М., 2022. – 150 с.

27. Гнедько, Т. В. Технологии выхаживания недоношенных детей: индикаторы эффективности внедрения / Т. В. Гнедько // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66. – № 3. – С. 102-109.

28. Губич, А. А. Клинико-патогенетическая характеристика поражения центральной нервной системы у новорожденных недоношенных детей : дис. … канд. мед. наук : 3.1.21 / А. А. Губич. – Омск, 2022. – 154 с.

29. Дальжинова, С. Б. Выбор метода неинвазивной респираторной поддержки при дыхательной недостаточности у недоношенных : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.20 новорожденных / С. Б. Дальжинова. – СПб, 2021. – 108 с.

30. Дальниковская, Л. А. Предикторы преждевременных родов у беременных с укороченной шейкой матки : дис. … канд. мед. наук : 3.1.4 / Л. А. Дальниковская. – М., 2022. – 136 с.

31. Дегтярев, Д. Н. Актуальные задачи по совершенствованию стационарной медицинской помощи новорожденным / Д. Н. Дегтярев // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2024. – Т. 12. – № 2. – С. 5–7.

32. Дегтярев, Д. Н. Дискуссионные вопросы реанимации и стабилизации состояния новорожденных в родильном зале / Д. Н. Дегтярев // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 8. – № 1. – С. 6-8.

33. Динамика уровня цитокинов в плазме крови недоношенных новорожденных с дыхательными нарушениями различного генеза в раннем неонатальном периоде / И. В. Никитина, Е. В. Инвияева, О. А. Крог-Йенсен [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 8. – С. 133-142.

34. Динамика функциональной активности тромбоцитов у недоношенных новорожденных детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями в раннем неонатальном периоде / Е. Н. Балашова, А. С. Жукова, О. С. Безнощенко [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2023. – Т. 102. – № 1. – С. 44-54.

35. Дисплазия легких у недоношенных новорожденных: что нужно знать клиницисту? / И. В. Игнатко, О. В. Завьялов, И. Н. Пасечник, Б. Д. Бабаев // Врач. – 2022. – Т. 33. – № 11. – С. 22-27.

36. Добровольская, Е. И. Факторы риска и предикторы неблагоприятных неврологических исходов у недоношенных детей с врождённой пневмонией и ранним неонатальным сепсисом : дис. … канд. мед. наук : 3.1.21 / Е. И. Добровольская. – М., 2024. – 126 с.

37. Дыхательная недостаточность у глубоконедоношенных новорожденных детей: анатомо-физиологические особенности, факторы риска и клинические варианты течения в раннем неонатальном периоде / О. В. Завьялов, И. В. Игнатко, И. Н. Пасечник [и др.] // Врач. – 2021. – Т. 32. – № 4. – С. 22-30.

38. Евсюкова, И. И. Недоношенные дети: актуальные проблемы выхаживания и профилактики неблагоприятных последствий / И. И. Евсюкова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2021. – Т. 70. – № 3. – С. 93-102.

39. Ершова, И. Б. Осложнения и последствия кислородотерапии у недоношенных детей / И. Б. Ершова, А. В. Мельникова // Актуальные вопросы медицинской науки. Сборник тезисов 75-ой Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием, посвященной 120-летию санитарно-эпидемиологической службы города Ярославля. – Ярославль : ООО «Аверс Плюс», 2021. – С. 157-158.

40. Жакота, Д. А. Болезнь желтых гиалиновых мембран / Д. А. Жакота // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2005. – Т. 84. – № 1. – С. 7.

41. Жданович, Е. А. Горизонты нового терапевтического подхода в лечении бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей : (обзор) / Е. А. Жданович, Е. Г. Фурман // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99. – № 1. – С. 170-174.

42. Журавлева, Л. Н. Взаимосвязь уровня сурфактантного белка А в сыворотке крови с клинической картиной пневмонии у новорожденных детей / Л. Н. Журавлева // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2020. – Т. 10. – № 6. – С. 693-700.

43. Заболеваемость взрослого и детского населения Российской Федерации: территориальные различия (2016-2022 годы) / В. И. Стародубов, О. С. Кобякова, В. С. Ступак [и др.]. – М. : ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, 2024. – 440 с.

44. Заболеваемость и развитие детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении в первые годы жизни : (обзор) / П. Е. Ходкевич, К. В. Куликова, И. А. Деев [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2022. – Т. 21. – № 3. – С. 108-115.

45. Значение дисбаланса белков околоплодных вод в развитии преждевременных родов / Т. Н. Погорелова, В. О. Гунько, А. А. Никашина [и др.] // Проблемы репродукции. – 2022. – Т. 28. – № 6. – С. 38-43.

46. Значение исследования биохимических маркеров для диагностики и прогнозирования преждевременных родов у женщин с укороченной шейкой матки / Л. А. Дальниковская, С. В. Новикова, Т. С. Будыкина [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2021. – Т. 2021. – № 4. – С. 14-19.

47. Значение ультразвуковой цервикометрии для прогнозирования преждевременных родов у беременных с нормальной массой тела и ожирением / Л. В. Гуреева, О. М. Чистякова, Л. Ю. Гребенщикова, О. В. Радьков // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2021. – Т. 21. – № 5. – С. 90-95.

48. Иванашкин, А. Сочетанная высокочастотная струйная вентиляция легких при лечении острого респираторного дистресс-синдрома у детей с онкогематологическими заболеваниями : дис. ... канд. мед. наук : 3.1.12 / А. Иванашкин. – М., 2023. – 123 с.

49. Иммунизация паливизумабом недоношенных детей с бронхолёгочной дисплазией в условиях дневного стационара / Н. А. Харитонова, М. А. Басаргина, И. В. Давыдова [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2023. – Т. 26. – № 1. – С. 27-31.

50. Инвагинация как причина некротизирующего энтероколита у недоношенного новорожденного / М. А. Аксельров, С. Н. Супрунец, Т. В. Сергиенко [и др.] // Педиатрия. – 2021. – Т. 100. – № 6. – С. 192-194.

51. Интерлейкин-6 как индикатор тяжести полиорганной недостаточности у недоношенных детей с массой тела менее 1500 г: ретроспективное когортное исследование / А. Л. Карпова, А. В. Мостовой, Е. Е. Прутко [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2023. – Т. 102. – № 1. – С. 54–63.

52. Инфекции мочевой системы у детей, родившихся недоношенными: сложности диагностики и лечения : (обзор) / А. И. Сафина, О. Л. Чугунова, С. С. Паунова, М. А. Даминова // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2023. – Т. 102. – № 4. – С. 92-100.

53. Ионов, О. В. Современные технологии интенсивной терапии в снижении летальности и инвалидизирующих осложнений у недоношенных новорожденных : дис. … докт. мед. наук : 14.01.08 / О. В. Ионов. – 2020. – 248 с.

54. Искусственная вентиляция легких с целевым дыхательным объемом у новорожденных и детей грудного возраста с различными заболеваниями легких / А. В. Мостовой, С. С. Межинский, А. Л. Карпова [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100. – № 5. – С. 76-82.

55. Искусственная вентиляция легких с целевым дыхательным объемом у новорожденных и детей раннего возраста с различными заболеваниями легких: протокол подготовки дыхательного аппарата и управления параметрами вентиляции : (обзор) / А. В. Мостовой, С. С. Межинский, А. Л. Карпова [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101. – № 1. – С. 148-154.

56. Ишутина, О. В. Сурфактантная система легких. Обзорная статья / О. В. Ишутина // Вестник Витебского государственного медицинского университета.

– 2021. – Т. 20. – № 4. – С. 7-17.

57. Карпова, А. Л. Общий анализ крови: референсные интервалы для доношенных и поздних недоношенных новорожденных детей в первые сутки жизни (часть I) / А. Л. Карпова // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101. – № 1. – С. 62-70.

58. Ким, Л. В. Клинико-метаболическая характеристика недоношенных новорожденных с некротизирующим энтероколитом : дис. … канд. мед. наук : 3.1.21 / Л. В. Ким. – Томск, 2023. – 119 с.

59. Кирилочев, О. К. Побочные проявления искусственной вентиляции легких и катетеризации подключичной вены у новорожденных / О. К. Кирилочев // Педиатрия. – 2020. – Т. 99. – № 1. – С. 242-243.

60. Клинико-лабораторные индикаторы летального исхода у недоношенных новорожденных с массой тела менее 1500 г / Т. А. Мустафин, А. Л. Карпова, А. В. Мостовой, А. Н. Колесников // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 9. – № 3. – С. 9-15.

61. Клинические рекомендации Минздрава РФ «Патологическое прикрепление плаценты (предлежание и врастание плаценты)» от 22.05.2023. – URL: http://disuria.ru/_ld/12/1287_kr23O43O44MZ.pdf?ysclid=m4mt044crc680743003 (дата обращения: 13.12.2024). – Текст : электронный.

62. Клинические рекомендации Минздрава РФ «Преждевременные роды» от 01.12.2020. – URL: http://disuria.ru/_ld/9/992_kr20PreRodyMZ.pdf (дата обращения: 13.12.2024). – Текст : электронный.

63. Клинические рекомендации под редакцией академика РАН Н.Н. Володина «Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом». – URL: https://мороздгкб.рф/wp-content/uploads/2017/03/Ведение-новорожденных-с-респираторным-дистресс-синдромом-2015г..pdf?ysclid=m4mspzwxl4640184298 (дата обращения: 13.12.2024). – Текст : электронный.

64. Клинические рекомендации под редакцией академика РАН Н.Н. Володина «Парентеральное питание новорожденных». – URL: https://dzhmao.ru/spez/klin_recom/neonatologiya/parenterPitanie.pdf?ysclid=m4mxkfzyzt411948499 (дата обращения: 13.12.2024). – Текст : электронный.

65. Кожевников, А. С. Нарушения сердечного ритма в неонатальном периоде: эффективность терапии / А. С. Кожевников, Е. Н. Серебрякова // Forcipe. – 2023. – Т. 6. – № 2. – С. 72-73.

66. Конорева, А. Ю. Сравнительно-статистический анализ динамики младенческой смертности в регионах ЦФО Российской Федерации / А. Ю. Конорева // Мировой опыт и экономика регионов России : Сборник студенческих научных работ. По материалам XIV Международной студенческой научной конференции (Посвящается 250-летию ВЭО России), Курск, 08 апреля 2016 года / ред. Л. А. Дремова. – Курс : ООО Центр рекламы «Лоцман», 2016. – С. 98-101.

67. Крылова, А. С. Хирургическое лечение коарктации аорты у недоношенных и маловесных детей : (обзор) / А. С. Крылова // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2022. – Т. 64. – № 6. – С. 578-583.

68. Кубышкина, А. В. Ранняя гормональная адаптация поздних недоношенных новорожденных : дис. … канд. мед. наук : 3.1.21 / А. В. Кубышкина. – Воронеж, 2023. – 125 с.

69. Кулижников, Г. В. Совершенствование оценки тяжести и прогнозирование исходов у недоношенных детей в неонатальном периоде с использованием комплекса биомаркеров : дис. … канд. мед. наук : 14.01.08 / Г. В. Кулижников. – Пермь, 2021. – 180 с.

70. Курмашева, Е. И. Персонифицированная диагностика заболеваний органов дыхания у детей, рожденных недоношенными, и стратификация риска нежелательных исходов : дис. … канд. мед. наук : 3.1.21 / Е. И. Курмашева. – Омск, 2021. – 158 с.

71. Лапароскопическая фундопликация Ниссена у недоношенных детей, находящихся в условиях палаты интенсивной терапии / Ю. А. Козлов, С. С. Полоян, П. Ж. Баррадиева [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101. – № 1. – С. 78-85.

72. Лесовой, С. В. Опыт применения препарата Луцентис в лечении ретинопатии недоношенных / С. В. Лесовой, О. А. Богинская // Российский офтальмологический журнал. – 2022. – Т. 15. – № 4. – С. 45-48.

73. Любименко, В. А. Высокочастотная искусственная вентиляция легких в неонатологии / В. А. Любименко, А. В. Мостовой, С. Л. Иванов. – М., 2002. – 126 с.

74. Маммадова, Т. А. Биомаркеры ранней диагностики некротизирующего энтероколита у доношенных новорожденных / Т. А. Маммадова // Педиатрия. – 2021. – Т. 100. – № 1. – С. 23-29.

75. Материнские факторы риска преждевременных родов / И. В. Медянникова, И. В. Савельева, Е. А. Гачкайло [и др.] // Проблемы репродукции. – 2023. – Т. 29. – № 5. – С. 85-91.

76. Методические рекомендации под редакцией академика РАН Н.Н. Володина «Принципы ведения новорожденных с респираторным дистресс синдромом». – URL: file:///C:/Users/PC/Downloads/l203_Ведение новорожденных с РДС.PDF (дата обращения: 16.12.2024). – Текст : электронный.

77. Методическое письмо Минздрава РФ № 15-4/11/2-2570 от 04.03.2020 г. «Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале». – URL: https://neonatology.pro/wp-content/uploads/2020/03/letter_resuscitation_newborn_delivery_2020.pdf (дата обращения: 13.12.2024). – Текст : электронный.

78. Методическое письмо Минздравсоцразвития РФ №15-4/10/2-3204 от

21.04.2010 «Первичная и реанимационная помощь новорожденным детям». – URL: https://rulaws.ru/acts/Pismo-Minzdravsotsrazvitiya-RF-ot-21.04.2010-N-15-4_10_2-3204/?ysclid=m4mswrfpse474416991 (дата обращения: 13.12.2024). – Текст : электронный.

79. Методическое письмо Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 декабря 2011 г. № 15-0/10/2-11336 “Интенсивная терапия и принципы выхаживания детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении”. – URL: https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70030486/#review (дата обращения: 13.12.2024). – Текст : электронный.

80. Механика левого желудочка у детей, рожденных недоношенными / Е. Н. Павлюкова, М. В. Колосова, Г. В. Неклюдова, Р. С. Карпов // Физиология человека. – 2023. – Т. 49. – № 2. – С. 108-122.

81. Минимально инвазивное введение берактанта у недоношенных младенцев с гестационным возрастом менее 32 недель: результаты ретроспективного когортного исследования / Н. Н. Володин, А. В. Мостовой, А. Л. Карпова [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101. – № 1. – С. 184–192.

82. Миронова, А. К. Состояние здоровья детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, и дифференцированная система оказания им медицинской помощи в раннем возрасте : дис. … докт. мед. наук : 3.1.21 / А. К. Миронова. – М., 2023. – 399 с.

83. Младенческая смертность в Московской области: анализ ситуации, основные тенденции, перспективы снижения / Н. Д. Одинаева, Н. И. Захарова, О. Ф. Серова [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2023. – Т. 18. – № 1. – С. 95–102.

84. Мостовой, А. В. Состояние проблемы выхаживания недоношенных новорожденных в России сегодня: результаты опроса врачей неонатологов / А. В. Мостовой // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 7. – С. 72-79.

85. Наркевич, А. Н. Множественные сравнения в биомедицинских исследованиях: проблема и способы решения / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов, А. М. Гржибовский // Экология человека. – 2020. – № 10. – С. 55–64.

86. Нарушения дыхания во сне и БЛД-ассоциированная легочная гипертензия у недоношенных детей : (обзор) / А. Ю. Трапезникова, Н. А. Петрова, Г. И. Образцова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. – Т. 20. – № 6. – С. 135-142.

87. Нарушения неврологического развития детей, рожденных недоношенными : (обзор) / Н. Н. Заваденко, Л. А. Давыдова, А. Н. Заваденко, Ю. Е. Нестеровский // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2023. – Т. 102. – № 1. – С. 89-97.

88. Неонатология : национальное руководство / ред. Н. . Володин, Е. Н. Байбарина, Г. Н. Буслаева, Д. Д.Н. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 848 с.

89. Неонатология. Национальное руководство. Краткое издание / ред. Н. Володин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 896 с.

90. Неонатология. Национальное руководство в 2-х томах / ред. Н. Н. Володин, Д. Н. Дегтярев. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 752 с.

91. Низамова, Э. Р. Научное обоснование совершенствования организации медицинской помощи недоношенным детям : дис. … канд. мед. наук : 14.02.03 / Э. Р. Низамова. – М., 2021. – 218 с.

92. Никитина, И. В. Персонифицированные подходы к диагностике и лечению инфекционно-воспалительных заболеваний у недоношенных детей : дис. … докт. мед. наук : 3.1.21 / И. В. Никитина. – М., 2021. – 342 с.

93. Обедин, А. Н. Диагностическая информативность пресепсина и традиционных маркеров в сыворотке крови недоношенных новорожденных при раннем неонатальном сепсисе / А. Н. Обедин, А. Ю. Васильев, Е. В. Волков // Российские биомедицинские исследования. – 2022. – Т. 4. – № 7. – С. 68-73.

94. Обзор Европейских согласительных рекомендаций по ведению новорожденных с респираторным дистресс-синдромом - 2019 / С. С. Межинский, А. Л. Карпова, А. В. Мостовой [и др.] // Неонатология: Новости, Мнения, Обучение. – 2019. – Т. 7. – № 3. – С. 46-58.

95. Овод, А. И. Оценка уровня младенческой смертности в ЦФО / А. И. Овод // Карельский научный журнал. – 2017. – Т. 6. – № 4(21). – С. 260-262.

96. Определение медиаторов фиброзирования и ангиогенеза в сыворотке крови недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией / Е. Л. Семикина, М. А. Сновская, М. А. Басаргина [и др.] // Медицинская иммунология. – 2023. – Т. 25. – № 5. – С. 1171-1176.

97. Оптимизация ведения беременных группы высокого риска невынашивания беременности и преждевременных родов / Ю. А. Семенов, В. Ф. Долгушина, М. Г. Москвичева, В. С. Чулков // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – Т. 20. – № 1. – С. 54-60.

98. Оптимизация выхаживания недоношенных новорожденных на госпитальных этапах ранней помощи при поддержке детско-родительских отношений : (обзор) / Н. В. Андрущенко, В. О. Аникина, А. С. Иова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. – 2021. – Т. 121. – № 10. – С. 123-130.

99. Опыт внедрения ультразвуковых методов верификации положения эндотрахеальной трубки в неонатальную практику / А. Л. Карпова, А. В. Мостовой, С. С. Межинский [и др.] // Педиатрия. – 2018. – Т. 97. – № 2. – С. 200–206.

100. Опыт применения высокочастотной перкуссионной искусственной вентиляции легких у недоношенного новорожденного с односторонней эмфиземой легкого / С. С. Межинский, А. Н. Николишин, В. В. Горев, М. М.

Каменев // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2023. – Т. 102. – № 1. – С. 147-153.

101. Организация микробиологической диагностики и мониторинга возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в отделениях неонатального профиля / Т. В. Припутневич, Л. А. Любасовская, Н. Е. Шабанова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 8. – С. 177-186.

102. Органическое поражение центральной нервной системы у новорожденных недоношенных детей: как определить пациента группы риска : (обзор) / Е. Б. Павлинова, А. А. Губич, Н. Ю. Власенко [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100. – № 1. – С. 107-112.

103. Османов, И. М. Современные подходы к повышению качества оказания медицинской помощи недоношенным детям в московском здравоохранении / И. М. Османов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65. – № 1. – С. 5-10.

104. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации: статистические материалы / ред. Е. Г. Котова, О. С. Кобякова, В. И. Стародубов [и др.]. – М. : ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2021. – 171 с.

105. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации: статистические материалы / ред. Е. Г. Котова, О. С. Кобякова, В. И. Стародубов [и др.]. – М. : ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, 2023. – 171 с.

106. Особенности дыхательных и сердечно-сосудистых нарушений у недоношенных детей, рожденных у матерей с врастанием плаценты / Е. Н. Балашова, О. В. Ионов, А. Р. Киртбая [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 5. – С. 85-93.

107. Особенности нервно-психического развития недоношенных детей, родившихся с очень низкой и экстремально-низкой массой тела / А. К. Миронова, М. Г. Самигулина, И. М. Османов [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66. – № 1. – С. 59-65.

108. Особенности нутритивного статуса недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией в первом полугодии жизни / В. А. Скворцова, И. В. Давыдова, А. П. Фисенко [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100. – № 4. – С. 161-170.

109. Особенности показателей здоровья недоношенных детей в периоде раннего детства в зависимости от срока гестации при рождении / Е. В. Волянюк, А. И. Сафина, Х. М. Вахитов [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101. – № 1. – С. 121-127.

110. Особенности профиля органических кислот амниотической и цервиковагинальной жидкостей беременных высокого риска преждевременных родов / К. А. Горина, З. С. Ходжаева, В. В. Чаговец [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 3. – С. 39-48.

111. Особенности состава амниотической жидкости у беременных высокого риска преждевременных родов / З. С. Ходжаева, К. А. Горина, К. Т. Муминова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 8. – С. 82-87.

112. Особенности цитомегаловирусной инфекции у глубоко недоношенных новорожденных / О. В. Лебедева, Н. Р. Пименова, Е. И. Каширская [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2023. – Т. 18. – № 4. – С. 50-57.

113. Отдаленные респираторные последствия заболеваний органов дыхания, возникших в неонатальном периоде, у недоношенных детей / Е. Б. Павлинова, Е. И. Курмашева, И. А. Киршина [и др.] // Вестник СурГУ. Медицина. – 2020. – Т. 2. – № 44. – С. 13-19.

114. Павловская, Е. Ю. Критерии диагностики инфекций раннего неонатального периода у недоношенных детей : дис. … канд. мед. наук : 3.1.12 / Е. Ю. Павловская. – СПб, 2024. – 101 с.

115. Пальчик, А. Б. Энцефалопатия недоношенных детей как неочевидная причина когнитивных и поведенческих расстройств / А. Б. Пальчик // Физиология человека. – 2023. – Т. 49. – № 3. – С. 126-133.

116. Патогенез, прогнозирование и исходы синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных (обзор) / А. В. Голомидов, Е. В. Григорьев, В. Г. Мозес, К. Б. Мозес // Общая реаниматология. – 2022. – Т. 18. – № 6. – С. 37-49.

117. Патогенетически ориентированная профилактика ретинопатии недоношенных : (экспериментальное исследование) / Л. А. Катаргина, Н. Б. Чеснокова, О. В. Безнос [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2021. – Т. 137. – № 3. – С. 26-31.

118. Первичная витрэктомия в лечении ретинопатии недоношенных неблагоприятного типа течения / А. В. Терещенко, И. Г. Трифаненкова, Н. Н. Юдина [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2023. – Т. 139. – № 5. – С. 5-13.

119. Перспективы использования компонентов системы антиоксидантной защиты как маркеров органического поражения ЦНС в неонатальном периоде у недоношенных новорожденных детей / Е. Б. Павлинова, А. А. Губич, О. А. Савченко [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101. – № 1. – С. 39-46.

120. Перспективы применения биомаркёров для диагностики острого респираторного дистресс - синдрома (Обзор литературы) / В. А. Пугач, М. А. Тюнин, Н. С. Ильинский [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2020. – Т. 241. – № 11. – С. 23-28.

121. Повреждения головного мозга у недоношенных детей, ассоциированные с врожденной пневмонией / Е. И. Артамкина, Д. Н. Дегтярев, М. Д. Квеквескири [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 12. – С. 159-168.

122. Подпорина, М. А. Взаимосвязь пищевого поведения с уровнем адипокинов

и инкретинов у детей и подростков, родившихся недоношенными : дис. … канд. мед. наук : 14.01.02 / М. А. Подпорина. – Тюмень, 2020. – 104 с.

123. Постановление Правительства РФ от 26 декабря 2017 г. N 1640 "Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения» (с изменениями и дополнениями). – URL: https://base.garant.ru/71848440/?ysclid=lxkgyt467f816753862 (дата обращения: 13.12.2024). – Текст : электронный.

124. Предикторы некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных с гестационным возрастом менее 32 недель / О. Ф. Серова, А. С. Петрова, А. С. Грызунова [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2023. – Т. 102. – № 1. – С. 35-43.

125. Преждевременное излитие околоплодных вод при недоношенной беременности: перспективы прогнозирования : обзор / М. Х. Афанасьева, В. М. Болотских, Т. Николова, Е. А. Авдеева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2022. – Т. 71. – № 4. – С. 85-94.

126. Преждевременные роды: влияние факторов риска на исходы беременности / Р. Ш. Халитова, А. М. Зиганшин, И. Г. Мухаметдинова, В. А. Мудров // Журнал акушерства и женских болезней. – 2022. – Т. 71. – № 3. – С. 43-52.

127. Преждевременные роды: причины, патогенез, тактика / В. С. Белоусова, А. Н. Стрижаков, О. А. Свитич [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 2. – С. 82-87.

128. Преждевременные роды: прошлые ограничения и новые возможности : (обзор) / К. А. Горина, З. С. Ходжаева, Д. М. Белоусов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 1. – С. 17-19.

129. Преждевременные роды. Роль инфекции / Р. И. Шалина, Д. С. Спиридонов, Е. Р. Плеханова [и др.] // Врач. – 2021. – Т. 32. – № 1. – С. 62-70.

130. Преждевременные роды — нерешенная проблема XXI века / В. Е. Радзинский, А. А. Оразмурадов, И. В. Савенкова [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2020. – Т. 27. – № 4. – С. 27-37.

131. Пренатальная ультразвуковая диагностика и исходы врожденных пороков легкого у плода. Опыт Центра за 10-летний период: 363 наблюдения / Н. В. Машинец, В. Н. Демидов, Е. И. Дорофеева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 9. – С. 72-80.

132. Приказ Минздрава РФ №372 от 28 декабря 1995 года «О совершенствовании первичной и реанимационной помощи новорожденным в родильном зале». – URL: https://base.garant.ru/4176312/ (дата обращения: 19.12.2024). – Текст : электронный.

133. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 г. N 1130н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология». – URL:

http://perinatcentr.ru/files/N_1130.pdf?ysclid=m4mt9g0kc0240278861 (дата обращения: 13.12.2024). – Текст : электронный.

134. Применение высокочастотной искусственной вентиляции легких в родильном зале у недоношенных новорожденных детей с респираторным дистресс-синдромом / А. В. Мостовой, А. Л. Карпова, Н. Н. Володин, Н. Ю. Карпов // Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100. – № 1. – С. 17-22.

135. Прогностические критерии развития некротизирующего энтероколита у глубоконедоношенных новорожденных / А. Ш. Фазылова, Д. И. Ахмедова, А. Т. Камилова, С. С. Хасанова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66. – № 6. – С. 58-62.

136. Протеомные предикторы преждевременных родов / О. В. Пачулия, Е. С. Вашукова, Р. А. Илларионов [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2023. – Т. 72. – № 5. – С. 89-104.

137. Профилактика дыхательных нарушений у поздних недоношенных детей, рожденных у матерей с врастанием плаценты / А. Д. Никонец, Е. Н. Балашова, О. В. Ионов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2024. – № 1. – С. 90-100.

138. Профиль цитокинов в плазме периферической крови недоношенных детей с врожденной пневмонией на первой неделе жизни / Е. В. Инвияева, И. В. Никитина, Л. В. Кречетова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 8. – С. 143-152.

139. Ранний неонатальный сепсис, вызванный Haemophilus influenzae / А. Л. Карпова, А. В. Мостовой, С. В. Мартиросян [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2023. – Т. 17. – № 3. – С. 366-375.

140. Ранняя диагностика бронхолегочной дисплазии: актуальный вектор научных исследований / М. А. Басаргина, А. П. Фисенко, И. В. Давыдова, В. А. Бондарь // Кремлевская Медицина. Клинический Вестник. – 2021. – № 1. – С. 90-99.

141. Роль агрессивных факторов респираторной поддержки в формировании бронхолегочной дисплазии у глубоконедоношенных новорожденных / С. С. Межинский, Н. А. Шилова, Н. В. Харламова [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 7. – № 1. – С. 12-20.

142. Роль маркеров дисфункции эндотелия в патогенезе сепсиса и острого респираторного дистресс-синдрома : (обзор) / Л. А. Бокерия, Р. А. Абдулгасанов, Э. Г. Гасымов, М. Р. Абдулгасанова // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2021. – Т. 63. – № 1. – С. 20-29.

143. Роль продукции цитокинов, органических кислот в сыворотке крови и амниотической жидкости в развитии спонтанных преждевременных родов / И. И. Крукиер, М. А. Левкович, В. В. Авруцкая [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 9. – С. 60-65.

144. Роль уреаплазм в развитии преждевременных родов: возобновление

дискуссии в свете новых данных : (обзор) / Е. В. Шипицына, О. В. Пачулия, О. Н. Беспалова, И. Ю. Коган // Акушерство и гинекология. – 2023. – № 10. – С. 28-38.

145. Росстат. Естественное движение населения Российской Федерации. – URL: https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13269 (дата обращения: 07.01.2025). – Текст : электронный.

146. Савченко, О. А. Отдаленные неврологические исходы у недоношенных детей при эксайтотоксическом повреждении головного мозга / О. А. Савченко, Е. Б. Павлинова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2022. – Т. 122. – № 9-2. – С. 37-41.

147. Саргсян, Г. С. Оценка риска спонтанных преждевременных родов у беременных с акушерским пессарием / Г. С. Саргсян, О. Н. Беспалова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2022. – Т. 71. – № 2. – С. 49-60.

148. Сарыева, О. П. Внутрижелудочковые кровоизлияния у глубоконедоношенных новорожденных: предикторы развития : (обзор) / О. П. Сарыева, Е. В. Проценко, Л. В. Кулида // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – Т. 67. – № 3. – С. 11-17.

149. Сафина, А. И. Отдаленные психоневрологические исходы у глубоко недоношенных детей, перспективы диагностики и коррекции / А. И. Сафина, Е. В. Волянюк // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65. – № 5. – С. 227-231.

150. Селиверстова, А. А. Роль факторов ангиогенеза в формировании бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей : дис. … канд. мед. наук : 3.1.21 / А. А. Селиверстова. – М., 2023. – 119 с.

151. Современные возможности диагностики поражения зрительного анализатора при перинатальном поражении центральной нервной системы у доношенных и недоношенных детей : (обзор) / И. Б. Асташева, М. Р. Гусева, Р. А. Атамурадов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. – 2022. – Т. 122. – № 12. – С. 7-15.

152. Современные сонографические маркеры прогноза преждевременных родов у женщин с учетом соматоти / К. Г. Томаева, С. Н. Гайдков, Е. Н. Комиссарова, Г. Г. Томаев // Журнал акушерства и женских болезней. – 2021. – Т. 70. – № 4. – С. 91-98.

153. Состояние проблемы организации оказания респираторной помощи новорожденным детям в России сегодня: результаты опроса врачей-неонатологов и анестезиологов-реаниматологов / А. В. Мостовой, А. Л. Карпова, С. С. Межинский, Н. Н. Володин // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100. – № 5. – С. 209–219.

154. Сравнительный анализ данных рентгенологического и ультразвукового исследования в определении положения эндотрахеальной трубки у новорожденных / И. Е. Колтунов, М. В. Дегтярева, А. П. Мазаев [и др.] //

Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 1. – С. 72–78.

155. Стратегии отечественной неонатологии: вызовы настоящего и взгляд в будущее / Н. Н. Володин, Е. С. Кешишян, Л. Л. Панкратьева [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101. – № 1. – С. 8–20.

156. Стратегии респираторной терапии у детей с тяжелой бронхолегочной дисплазией / С. С. Межинский, А. В. Мостовой, А. Л. Карпова [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2024. – Т. 103. – № 1. – С. 146-152.

157. Студеникина, Т. М. Эмбриогенез и раннее постнатальное развитие тканей и органов человека : учебно-методическое пособие / Т. М. Студеникина. – Минск : БГМУ, 2020. – 52 с.

158. Суворов, Е. ВВП на душу населения – вернуться на уровень 2013 года в долларах не получается. – URL: https://www.finam.ru/publications/item/vvp-na-dushu-naseleniya-vernutsya-na-uroven-2013-goda-v-dollarakh-ne-poluchaetsya-20250209-1616/ (дата обращения: 01.07.2002). – Текст : электронный.

159. Суренкова, И. Н. Комплексная реабилитация недоношенных детей в амбулаторно-поликлинических условиях : дис. … канд. мед. наук : 14.01.08 / И. Н. Суренкова. – 2021. – 179 с.

160. Суханова, Е. И. Снижение психоэмоционального стресса матерей недоношенных детей и профилактика нарушений взаимодействия с младенцем в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных / Е. И. Суханова // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2024. – Т. 12. – № 2. – С. 94-98.

161. Терапия респираторного дистресс-синдрома у поздних недоношенных детей: многоцентровое пилотное исследование / Н. Н. Володин, А. В. Мостовой, А. Л. Карпова [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99. – № 5. – С. 85–91.

162. Трифаненкова, И. Г. Ключевые флюоресцентно-ангиографические признаки благоприятного и неблагоприятного типов течения активной ретинопатии недоношенных / И. Г. Трифаненкова, А. В. Терещенко // Офтальмохирургия. – 2022. – № 3. – С. 57-67.

163. Трудности наблюдения недоношенных в учреждениях амбулаторного звена (третьего этапа выживания) / И. В. Колтунцева, Л. В. Сахно, С. В. Баирова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66. – № 6. – С. 108-114.

164. Улумбекова, Г. Э. Государственная политика по повышению рождаемости и улучшению здоровья женщин. – URL: https://www.vshouz.ru/upload/iblock/d1c/bjh2s8vsroxvewyv62o09e5r707ryz3v/04-2023_Presentation_Pravo-na-jhizn_Ulumbekova.pdf (дата обращения: 25.01.2025). – Текст : электронный.

165. Уровень креатинина сыворотки крови поздних недоношенных детей в раннем неонатальном периоде / Л. Г. Киселева, С. Н. Васильева, А. С. Соловьева

[и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2023. – Т. 102. – № 4. – С. 10-15.

166. Участие кахектина и аннексина V в формировании фетоплацентарной недостаточности и инициации преждевременных родов / Н. А. Друккер, Н. В. Палиева, А. А. Лебеденко [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2022. – Т. 21. – № 3. – С. 70-74.

167. Факторы риска прогрессирования ретинопатии недоношенных у детей с экстремально низкой массой тела при рождении / И. И. Дюмин, Е. А. Балакирева, Е. А. Ярошевич [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2021. – Т. 24. – № 3. – С. 181-186.

168. Факторы риска развития внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных детей: результаты одноцентрового исследования / А. Р. Киртбая, О. В. Ионов, Е. Н. Балашова [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2024. – Т. 12. – № 2. – С. 8-19.

169. Факторы риска угрожающих преждевременных родов: результаты клинико-эпидемиологического исследования / А. О. Назарова, А. И. Малышкина, С. Б. Назаров, Е. Л. Бойко // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 6. – С. 43-48.

170. Фармакоэкономическая оценка различных вариантов лечения респираторного дистресс-синдрома новорожденных / В. Г. Серпик, Р. И. Ягудина, О. В. Ионов [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. – Т. 20. – № 4. – С. 155-161.

171. Хамроева, Ю. А. Лечение глаукомы, связанной с ретинопатией недоношенных, у детей / Ю. А. Хамроева, Л. С. Хамраева // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2024. – Т. 12. – № 2. – С. 44-48.

172. Хирургическое лечение открытого артериального протока у недоношенных детей с низкой массой тела / А. В. Марасина, Ю. В. Горелик, А. А. Шихранов [и др.] // Детские болезни сердца и сосудов. – 2012. – № 1. – С. 55-57.

173. Ходжаева, З. С. Антенатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома плода: взгляд в будущее / З. С. Ходжаева, К. А. Горина // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 5. – С. 12-18.

174. Целенаправленная двухфазная неинвазивная вентеляция легких в неонатальном реанимационном отделении: катамнестическая оценка респираторной тактики и перинатальных исходов недоношенных детей / О. В. Завьялов, И. Н. Пасечник, И. В. Игнатко, Б. Д. Бабаев // Врач. – 2023. – Т. 34. – № 8. – С. 11-16.

175. Цинцадзе, Б. Д. Функциональное состояние почек у детей раннего возраста, родившихся недоношенными : дис. … канд. мед. наук : 3.1.21 / Б. Д. Цинцадзе. – М., 2023. – 118 с.

176. Цинцадзе, Б. Д. Цистатин С и липокалин - эндогенные маркёры

клубочковой фильтрации у детей, родившихся недоношенными : (обзор) / Б. Д. Цинцадзе // Российский педиатрический журнал. – 2022. – Т. 25. – № 3. – С. 206-211.

177. Чувствительность и специфичность метаболитов оксида азота в плазме крови для диагностики внутриутробной пневмонии при несвоевременном излитии околоплодных вод и преждевременных родах / Р. И. Шалина, А. А. Ананкина, А. Н. Осипов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2023. – № 5. – С. 59-67.

178. Шкала NEOMOD в прогнозировании исходов у новорожденных детей с массой тела менее 1500 граммов: ретроспективное когортное исследование / А. Л. Карпова, А. В. Мостовой, З. Е. Багаева [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2024. – № 2. – С. 49.

179. Эналаприлат как новое средство профиликтики развития ретинопатии недоношенных / Л. А. Катаргина, Н. Б. Чеснокова, Т. А. Павленко [и др.] // Биомедицинская химия. – 2023. – Т. 69. – № 2. – С. 97-103.

180. Эпизоды апноэ и периодического дыхания у недоношенных детей с БЛД-ассоциированной легочной гипертензией / А. Ю. Трапезникова, Н. А. Петрова, Г. И. Образцова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – Т. 67. – № 2. – С. 94-99.

181. Этиология и патогенез врожденной пневмонии. Особенности у недоношенных детей : (обзор) / Н. А. Шилова, А. В. Андреев, Н. В. Харламова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 2. – С. 40-47.

182. Эффективность применения эпоэтина альфа у недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 граммов / А. Л. Карпова, А. В. Мостовой, Л. А. Аникеева [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2024. – Т. 104. – № 1. – С. 30-48.

183. A critical appraisal of tools for delivery room assessment of the newborn infant / M. Niemuth, H. Küster, B. Simma [et al.] // Pediatric Research. – 2024. – Vol. 96. – № 3. – P. 625-631.

184. A Review on Non-invasive Respiratory Support for Management of Respiratory Distress in Extremely Preterm Infants / Y. Shi, H. Muniraman, M. Biniwale, R. Ramanathan // Frontiers in Pediatrics. – 2020. – Vol. 8. – P. 270.

185. A single-cell regulatory map of postnatal lung alveologenesis in humans and mice / T. E. Duong, Y. Wu, B. C. Sos [et al.] // Cell Genomics. – 2022. – Vol. 2. – № 3. – P. 100108.

186. A Survey of Academic Neonatologists on Neonatal Electrical Cardioversion and Defibrillation / C. Panchangam, C. Rodriguez, P. C. Dyke II [et al.] // American Journal of Perinatology. – 2023. – Vol. 40. – № 13. – P. 1425-1430.

187. A Survey of the Union of European Neonatal and Perinatal Societies on Neonatal Respiratory Care in Neonatal Intensive Care Units / C. Moretti, C. Gizzi, L. Gagliardi

[et al.] // Children. – 2024. – Vol. 11. – № 2. – P. 158.

188. A topographic atlas defines developmental origins of cell heterogeneity in the human embryonic lung / A. Sountoulidis, S. Marco Salas, E. Braun [et al.] // Nature Cell Biology. – 2023. – Vol. 25. – № 2. – P. 351-365.

189. A trial comparing continuous positive airway pressure (CPAP) devices in preterm infants / C. H. Backes, J. N. Cooper, J. L. Notestine [et al.] // Journal of Perinatology. – 2020. – Vol. 40. – № 8. – P. 1193-1201.

190. Achieved oxygen saturations and retinopathy of prematurity in extreme preterms / M. G. Gantz, W. A. Carlo, N. N. Finer [et al.] // Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition. – 2020. – Vol. 105. – № 2. – P. 138-144.

191. Aeration strategy at birth influences the physiological response to surfactant in preterm lambs / D. G. Tingay, A. Togo, P. M. Pereira-Fantini [et al.] // Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition. – 2019. – Vol. 104. – № 6. – P. F587-F593.

192. Aerosol drug delivery to spontaneously-breathing preterm neonates: lessons learned / F. Bianco, F. Salomone, I. Milesi [et al.] // Respiratory Research. – 2021. – Vol. 22. – № 1. – P. 71.

193. Alternative Methods of Surfactant Administration in Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome: State of the Art / Ö. Erdeve, E. Okulu, K. D. Roberts [et al.] // Turkish Archives of Pediatrics. – 2021. – Vol. 56. – № 6. – P. 553-562.

194. Antenatal corticosteroids: a reappraisal of the drug formulation and dose / A. H. Jobe, M. Kemp, A. Schmidt [et al.] // Pediatric Research. – 2021. – Vol. 89. – № 2. – P. 318-325.

195. Antenatal corticosteroids prior to planned caesarean at term for improving neonatal outcomes / A. Sotiriadis, E. McGoldrick, G. Makrydimas [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2021. – Vol. 2022. – № 1. – P. CD006614.

196. Antenatal Magnesium Sulfate for Preterm Neuroprotection: A Single-Center Experience from Kuwait Tertiary NICU / M. Ayed, J. Ahmed, K. More [et al.] // Biomedicine Hub. – 2022. – Vol. 7. – № 2. – P. 80-87.

197. Antibiotic use in endodontic treatment during pregnancy: A narrative review / T. Aliabadi, E. A. Saberi, A. Motameni Tabatabaei, E. Tahmasebi // European Journal of Translational Myology. – 2022. – Vol. 32. – № 4. – P. 10813.

198. Are newborn outcomes different for term babies who were exposed to antenatal corticosteroids? / A. H. McKinzie, Z. Yang, E. Teal [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2021. – Vol. 225. – № 5. – P. 536.e1-536.e7.

199. Assessing Pulmonary Epithelial Damage in Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome: Challenging the Predominant Role of Vascular Endothelium through sRAGE as a Potential Biomarker / G. Meza-Fuentes, R. López, C. Vial [et al.] // Viruses. – 2023. – Vol. 15. – № 10. – P. 1995.

200. Assisted ventilation immediately after birth with self-inflating bag versus T-

piece resuscitator in preterm infants / M. Khan, D. Bateman, R. Sahni, T. A. Leone // Journal of Neonatal-Perinatal Medicine. – 2023. – Vol. 16. – № 2. – P. 265-270.

201. Association between multi-organ dysfunction and adverse outcome in infants with hypoxic ischemic encephalopathy / E. S. Yan, V. Y. Chock, S. L. Bonifacio [et al.] // Journal of Perinatology. – 2022. – Vol. 42. – № 7. – P. 907-913.

202. Association of Administration of Surfactant Using Less Invasive Methods With Outcomes in Extremely Preterm Infants Less Than 27 Weeks of Gestation / C. Härtel, E. Herting, A. Humberg [et al.] // JAMA Network Open. – 2022. – Vol. 5. – № 8. – P. e2225810.

203. Autilio, C. Understanding the principle biophysics concepts of pulmonary surfactant in health and disease / C. Autilio, J. Pérez-Gil // Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition. – 2018. – Vol. 104. – № 4. – P. F443-F451.

204. Aziz, A. Surfactant for pulmonary haemorrhage in neonates / A. Aziz, A. Ohlsson // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2020. – Vol. 2. – № 2. – P. CD005254.

205. Beractant and poractant alfa in premature neonates with respiratory distress syndrome: a systematic review of real-world evidence studies and randomized controlled trials / M. Sánchez Luna, P. Bacher, K. Unnebrink [et al.] // Journal of Perinatology. – 2020. – Vol. 40. – № 8. – P. 1121-1134.

206. Betamethasone treatment-to-delivery interval, retreatment, and severe intraventricular hemorrhage in infants <28 weeks' gestation / R. I. Clyman, M. G. Rosenstein, M. C. Liebowitz [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2024. – Vols. S0002-9378. – № 24. – P. 00741-5.

207. Boshoff Coyles, L. Bovine or Porcine: Does the Type of Surfactant Matter? / L. Boshoff Coyles, Y. Joolay, L. Tooke // Journal of Tropical Pediatrics. – 2020. – Vol. 66. – № 5. – P. 534-541.

208. Bourbon, J. R. Pulmonary Surfactant: Biochemical, Functional, Regulatory, and Clinical Concepts / J. R. Bourbon. – CRC Press, 2019. – 118 p.

209. Capnography for catheter location confirmation in minimally invasive surfactant administration / I. Nitzan, R. Abu Omar, F. B. Mimouni [et al.] // Journal of Perinatology. – 2023. – Vol. 43. – № 3. – P. 300-304.

210. Carbon dioxide levels in neonates: what are safe parameters? / S. K. Wong, M. Chim, J. Allen [et al.] // Pediatric Research. – 2022. – Vol. 91. – № 5. – P. 1049-1056.

211. Cardiorespiratory measures shortly after extubation and extubation outcomes in extremely preterm infants / S. Latremouille, M. Bhuller, W. Shalish, G. Sant'Anna // Pediatric Research. – 2023. – Vol. 93. – № 6. – P. 1687-1693.

212. Castillo-Sánchez, J. C. Structural hallmarks of lung surfactant: Lipid-protein interactions, membrane structure and future challenges / J. C. Castillo-Sánchez, A. Cruz, J. Pérez-Gil // Archives of Biochemistry and Biophysics. – 2021. – Vol. 703. – P. 108850.

213. Chao, Y. Curosurf (poractant alfa) for the Treatment of Infants At Risk For or Experiencing Respiratory Distress Syndrome: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30860685/ (date accessed: 24.12.2024). – Text : electronic.

214. Chapter 7. Phospholipid synthesis in mammalian cells // Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes / eds. N. D. Ridgway, R. S. McLeod. – Amsterdam : Elsevier, 2021. – P. 227-258.

215. Characterization of Oligomer Formation of Surfactant Protein-D (SP-D) Using AF4-MALLS / R. R. Manning, R. E. Holcomb, D. S. Katayama [et al.] // Current Protein & Peptide Science. – 2022. – Vol. 23. – № 12. – P. 862-873.

216. Chinese Neonatal Intensive Care. Reduction of Infection in Chinese Neonatal Intensive Care Units Using the Evidence-based Practice for Improving Quality Study Group. [Incidence and risk factors of severe intraventricular hemorrhage in very low and extremely low birth weight infants: a mu / Chinese Neonatal Intensive Care // Zhonghua Er Ke Za Zhi. – 2019. – Vol. 57. – № 4. – P. 258-264.

217. Clark, R. High-frequency ventilation / R. Clark // J. Pediatr. – 1994. – Vol. 194. – № 5 Pt 1. – P. 661-670.

218. Comparative Effectiveness of Surfactant Preparations in Premature Infants / A. Trembath, C. P. Hornik, R. Clark [et al.] // The Journal of Pediatrics. – 2013. – Vol. 163. – № 4. – P. 955-960.e1.

219. Comparing the clinical and economic efficiency of four natural surfactants in treating infants with respiratory distress syndrome / R. Izadi, P. Shojaei, A. Haqbin [et al.] // PLOS ONE. – 2023. – Vol. 18. – № 6. – P. e0286997.

220. Comparison of Beractant Administration by Thin Catheter vs Intubation-Surfactant-Extubation (INSURE) in Preterm Infants Less than 34 Weeks Gestational Age with Respiratory Distress Syndrome – A Single Centre Experience / S. Patra, S. Manerkar, S. Kaur [et al.] // Journal of Neonatal-Perinatal Medicine. – 2023. – Vol. 16. – № 2. – P. 239-245.

221. Comparison of efficacy between beractant and poractant alfa in respiratory distress syndrome among preterm infants (28–33+6 weeks gestational age) using the less invasive surfactant administration (LISA) technique: A randomized controlled trial / A. Zamal, M. H. Sk, B. Saha, A. Hazra // Journal of Perinatology. – 2024.

222. Comparison of Efficacy of Beractant (SURVANTA®) and Poractant Alfa (CUROSURF®) in Preterm Infants With Respiratory Distress Syndrome in Tawam Hospital, Al Ain, UAE: A Retrospective Study / F. Butt, H. Mohamad, N. Abusallout [et al.] // Cureus. – 2024. – Vol. 16. – № 11. – P. e74790.

223. Comparison of High Frequency Positive Pressure Mechanical Ventilation (HFPPV) With Conventional Method in the Treatment of Neonatal Respiratory Failure / E. Amini, F. S. Nayeri, A. Hemati [et al.] // Iranian Red Crescent Medical Journal. – 2013. – Vol. 15. – № 3. – P. 183-6.

224. Comparison of inspiratory effort with three variable-flow nasal continuous positive airway pressure devices in preterm infants: a cross-over study / A. Bordessoule, A. Moreira, C. Felice Civitillo [et al.] // Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition. – 2021. – Vol. 106. – № 4. – P. 404-407.

225. Comparison of NIV-NAVA and NCPAP in facilitating extubation for very preterm infants / B. K. Lee, S. H. Shin, Y. H. Jung [et al.] // BMC Pediatrics. – 2019. – Vol. 19. – № 1. – P. 298.

226. Comparison of the efficacy of two natural surfactants (BERAKSURF and BLES) in the treatment of respiratory distress syndrome among preterm neonates / F. Sabzevari, M. Eslamian, F. Karami Robati [et al.] // BMC Pediatrics. – 2023. – Vol. 23. – № 1. – P. 608.

227. Comparison of three natural surfactants according to lung ultrasonography scores in newborns with respiratory distress syndrome / D. Dilli, E. Çakmakçı, H. Akduman [et al.] // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2021. – Vol. 34. – № 10. – P. 1634-1640.

228. Cost-effectiveness of antenatal corticosteroids and tocolytic agents in the management of preterm birth: A systematic review / E. Sebastian, C. Bykersma, A. Eggleston [et al.] // eClinicalMedicine. – 2022. – Vol. 49. – P. 101496.

229. Costa, F. G. Neuroprotection of the Perinatal Brain by Early Information of Cerebral Oxygenation and Perfusion Patterns / F. G. Costa, N. Hakimi, F. Van Bel // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22. – № 10. – P. 5389.

230. Cremona, T. P. The Development of Integrin Alpha-8 Deficient Lungs Shows Reduced and Altered Branching and a Correction of the Phenotype During Alveolarization / T. P. Cremona, A. Hartner, J. C. Schittny // Frontiers in Physiology. – 2020. – Vol. 11. – P. 530635.

231. Current respiratory support practices in premature infants: an observational study / K. Khabbache, Y. Hennequin, D. Vermeylen, B. Van Overmeire // Pan African Medical Journal. – 2021. – Vol. 39. – P. 66.

232. Decreasing Intubation for Ineffective Ventilation after Birth for Very Low Birth Weight Neonates / H. M. Herrick, D. D. Weinberg, J. James [et al.] // Pediatric Quality & Safety. – 2022. – Vol. 7. – № 4. – P. e580.

233. Defining the Reference Range for Oxygen Saturation for Infants After Birth / J. A. Dawson, C. O. F. Kamlin, M. Vento [et al.] // Pediatrics. – 2010. – Vol. 125. – № 6. – P. e1340-e1347.

234. Delayed cord clamping vs cord milking in elective cesarean delivery at term: a randomized controlled trial / S. M. I. de Preud'homme d'Hailly de Nieuport, E. J. C. Krijgh, B. Pruijssers [et al.] // American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM. – 2024. – Vol. 6. – № 3. – P. 101279.

235. Determining the efficiency path to universal health coverage: cost-effectiveness thresholds for 174 countries based on growth in life expectancy and health expenditures

/ A. Pichon-Riviere, M. Drummond, A. Palacios [et al.] // The Lancet Global Health. – 2023. – Vol. 11. – № 6. – P. e833-e842.

236. Developmental outcome of extremely preterm infants is improved after less invasive surfactant application: Developmental outcome after LISA / K. Mehler, A. Broer, C. Roll [et al.] // Acta Paediatrica. – 2021. – Vol. 110. – № 3. – P. 818-825.

237. Developmental respiratory physiology / D. Trachsel, T. O. Erb, J. Hammer, B. S. von Ungern-Sternberg // Pediatric Anesthesia. – 2022. – Vol. 32. – № 2. – P. 108-117.

238. Diagnosis and management of neonatal respiratory distress syndrome in Japan: A national survey / Y. Hoshino, J. Arai, K. Cho [et al.] // Pediatrics & Neonatology. – 2023. – Vol. 64. – № 1. – P. 61-67.

239. Diagnosis of congenital/perinatal infections by neonatologists: a national survey / J. S. Hwang, S. Friedlander, V. K. Rehan, K. M. Zangwill // Journal of Perinatology. – 2019. – Vol. 39. – № 5. – P. 690-696.

240. Dini, G. Less Invasive Surfactant Administration (LISA) Versus INSURE Method in Preterm Infants: a Retrospective Study / G. Dini, M. Santini, F. Celi // Medical Archives. – 2024. – Vol. 78. – № 2. – P. 112.

241. Doğan Kocabıyık, N. N. An Assessment of the Relationships Between Umbilical Cord Blood Gas Analysis, APGAR (Appearance, Pulse, Grimace, Activity, and Respiration) Scores, and Neonatal Outcomes / N. N. Doğan Kocabıyık, O. Salihoğlu // Cureus. – 2024. – Vol. 16. – № 6. – P. e62362.

242. Dumpa, V. Respiratory management in the premature neonate / V. Dumpa, I. Avulakunta, V. Bhandari // Expert Review of Respiratory Medicine. – 2023. – Vol. 17. – № 2. – P. 155-170.

243. Dumpa, V. Non-Invasive Ventilatory Strategies to Decrease Bronchopulmonary Dysplasia—Where Are We in 2021? / V. Dumpa, V. Bhandari // Children. – 2021. – Vol. 8. – № 2. – P. 132.

244. Early Immunomodulatory Effects of Different Natural Surfactant Preparations in Preterms With Respiratory Distress / M. Yalaz, S. Tanriverdi, Ö. Uygur [et al.] // Frontiers in Pediatrics. – 2022. – Vol. 10. – P. 845780.

245. Early surfactant replacement guided by lung ultrasound in preterm newborns with RDS: the ULTRASURF randomised controlled trial / J. Rodriguez-Fanjul, I. Jordan, M. Balaguer [et al.] // European Journal of Pediatrics. – 2020. – Vol. 179. – № 12. – P. 1913-1920.

246. Effect of Sustained Inflations vs Intermittent Positive Pressure Ventilation on Bronchopulmonary Dysplasia or Death Among Extremely Preterm Infants / H. Kirpalani, S. J. Ratcliffe, M. Keszler [et al.] // JAMA. – 2019. – Vol. 321. – № 12. – P. 1165.

247. 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 of Systematic Reviews. – 2019. – Vol. 2019. – № 9. – P. CD003248.

248. Effect of two different early rescue surfactant treatments on mortality in preterm infants with respiratory distress syndrome / G. Kadıoğlu Şimşek, H. G. Kanmaz Kutman, F. E. Canpolat, Ş. S. Oğuz // The Clinical Respiratory Journal. – 2020. – Vol. 14. – № 3. – P. 285-290.

249. Effects of Umbilical Cord Management Strategies on Stem Cell Transfusion, Delivery Room Adaptation, and Cerebral Oxygenation in Term and Late Preterm Infants / E. Okulu, S. Haskologlu, D. Guloglu [et al.] // Frontiers in Pediatrics. – 2022. – Vol. 10. – P. 838444.

250. Efficacy and safety of nasal intermittent positive pressure ventilation and nasal continuous positive airway pressure ventilation in neonatal respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis / H. Liu, H. Feng, Y. Zhang, L. Zhang // Translational Pediatrics. – 2022. – Vol. 11. – № 7. – P. 1242-1250.

251. Eichberger, J. Diagnosis of Neonatal Sepsis: The Role of Inflammatory Markers / J. Eichberger, E. Resch, B. Resch // Frontiers in Pediatrics. – 2022. – Vol. 10. – P. 840288.

252. Eldeeb, B. S. Which is more accurate measuring pulmonary artery resistance index or 4D lung volume for prediction of neonatal respiratory distress in preterm pregnancies? / B. S. Eldeeb, K. H. El-Shourbagy, S. H. El-Shorbagy // Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine. – 2023. – Vol. 54. – № 1. – P. 30.

253. Eligibility Criteria and Representativeness of Randomized Clinical Trials That Include Infants Born Extremely Premature: A Systematic Review / L. R. Pavlek, B. K. Rivera, C. V. Smith [et al.] // The Journal of Pediatrics. – 2021. – Vol. 235. – P. 63-74.e12.

254. Ely, D. Infant Mortality in the United States, 2018: Data From the Period Linked Birth/Infant Death File / D. Ely, A. Driscoll // Natl Vital Stat Rep. – 2020. – Vol. 69. – № 7. – P. 1-18.

255. Endotracheal Aspirate and Ventilator-Associated Pneumonia in Neonates: Revisiting an Age-Old Debate / A. Tuteja, F. Pournami, A. Nandakumar [et al.] // Indian Journal of Pediatrics. – 2022. – Vol. 89. – № 12. – P. 1202-1208.

256. Epigenetic biomarkers and preterm birth / B. Park, R. Khanam, V. Vinayachandran [et al.] // Environmental Epigenetics. – 2020. – Vol. 6. – № 1. – P. dvaa005.

257. Etiskt dilemma kring barn födda före 24 graviditetsveckor [Risk factors among children born at the limit of viability 22+0 - 23+6 weeks] / S. Y. Christians, M. Moberg, A. Rakow, Y. Vladic Stjernholm // Lakartidningen. – 2024. – Vol. 17. – № 121. – P. 23133.

258. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants--2019 update / D. Sweet, V. Carnielli, G. Greisen

[et al.] // Neonatology. – 2019. – Vol. 15. – № 4. – P. 432-450.

259. Evaluation of Different Types of Natural Surfactants by Lung Ultrasound in Respiratory Distress Syndrome / D. Bozkaya, E. A. Dizdar, S. Korkut [et al.] // American Journal of Perinatology. – 2021. – Vol. 38. – № 06. – P. 590-596.

260. Evaluation of Long-term Outcomes Associated With Preterm Exposure to Antenatal Corticosteroids / K. Ninan, S. K. Liyanage, K. E. Murphy [et al.] // JAMA Pediatrics. – 2022. – Vol. 176. – № 6. – P. e220483.

261. Factors influencing appropriate use of interventions for management of women experiencing preterm birth: A mixed-methods systematic review and narrative synthesis / R. I. Zahroh, A. Hazfiarini, K. E. Eddy [et al.] // PLOS Medicine. – 2022. – Vol. 19. – № 8. – P. e1004074.

262. Federici, C. Cost-saving effect of early less invasive surfactant administration versus continuous positive airway pressure therapy alone for preterm infants with respiratory distress syndrome / C. Federici, G. Fornaro, C. C. Roehr // European Journal of Hospital Pharmacy. – 2022. – Vol. 29. – № 6. – P. 346-352.

263. Fetal Fibronectin and Cervical Length as Predictors of Spontaneous Onset of Labour and Delivery in Term Pregnancies / D. Grab, B. Doroftei, M. Grigore [et al.] // Healthcare. – 2022. – Vol. 10. – № 7. – P. 1349.

264. Fetal Fibronectin as a Predictor of Preterm Delivery: A Nigerian Cohort Study / C. C. Ikeoha, C. C. Anikwe, O. S. Umeononihu [et al.] // BioMed Research International. – 2022. – Vol. 2022. – P. 1-9.

265. Flink, R. C. In vitro study on work of breathing during non-invasive ventilation using a new variable flow generator / R. C. Flink, A. H. van Kaam, F. H. de Jongh // Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition. – 2015. – Vol. 100. – № 4. – P. F327-F331.

266. Floros, J. Differential Regulation of Human Surfactant Protein A Genes, SFTPA1 and SFTPA2, and Their Corresponding Variants / J. Floros, N. Tsotakos // Frontiers in Immunology. – 2021. – Vol. 12. – P. 766719.

267. Fonseca, E. B. da. Preterm birth prevention / E. B. da Fonseca, R. Damião, D. A. Moreira // Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. – 2020. – Vol. 69. – P. 40-49.

268. Fundamentals of designing high-quality surveys: revisiting neonatal perinatal medicine survey applications / K. O. Lewis, H. W. Kilbride, C. Bose, D. J. Burchfield // Journal of Perinatology. – 2024. – Vol. 44. – № 6. – P. 777-784.

269. Ganguly, A. Volume Targeted Ventilation and High Frequency Ventilation as the Primary Modes of Respiratory Support for ELBW Babies: What Does the Evidence Say? / A. Ganguly, A. Makkar, K. Sekar // Frontiers in Pediatrics. – 2020. – Vol. 8. – P. 27.

270. Gene Therapeutics for Surfactant Dysfunction Disorders: Targeting the Alveolar Type 2 Epithelial Cell / S. Sitaraman, K.-D. Alysandratos, J. A. Wambach, M. P.

Limberis // Human Gene Therapy. – 2022. – Vol. 33. – № 19-20. – P. 1011-1022.

271. Glaser, K. Can we balance early exogenous surfactant therapy and non-invasive respiratory support to optimise outcomes in extremely preterm infants? A nuanced review of the current literature / K. Glaser, N. A. Bamat, C. J. Wright // Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition. – 2023. – Vol. 108. – № 6. – P. 554-560.

272. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–19: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals / J. Perin, A. Mulick, D. Yeung [et al.] // The Lancet Child & Adolescent Health. – 2022. – Vol. 6. – № 2. – P. 106-115.

273. Goodwin, K. Branching morphogenesis / K. Goodwin, C. M. Nelson // Development. – 2020. – Vol. 147. – № 10. – P. dev184499.

274. GORAB promotes embryonic lung maturation through antagonizing AKT phosphorylation, versican expression, and mesenchymal cell migration / Y. Liu, X. Chen, Y. J. Choi [et al.] // The FASEB Journal. – 2020. – Vol. 34. – № 4. – P. 4918-4933.

275. Gradual Aeration at Birth Is More Lung Protective Than a Sustained Inflation in Preterm Lambs / D. G. Tingay, P. M. Pereira-Fantini, R. Oakley [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2019. – Vol. 200. – № 5. – P. 608-616.

276. Hallman, M. Historical perspective on surfactant therapy: Transforming hyaline membrane disease to respiratory distress syndrome / M. Hallman, E. Herting // Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. – 2023. – Vol. 28. – № 6. – P. 101493.

277. Health, Physical Growth, and Neurodevelopmental Outcomes in Preterm Infants of Women With Hypertensive Disorders of Pregnancy / F. Avorgbedor, S. Silva, E. Merwin [et al.] // Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing. – 2019. – Vol. 48. – № 1. – P. 69-77.

278. Health Economics and Outcomes of Surfactant Treatments for Respiratory Distress Syndrome Among Preterm Infants in US Level III/IV Neonatal Intensive Care Units / K. Sekar, D. Fuentes, M. R. Krukas-Hampel, F. R. Ernst // The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics. – 2019. – Vol. 24. – № 2. – P. 117-127.

279. Health Economics of Selective Early Rescue Surfactant Administration and Standard Surfactant Administration for Newborns With Respiratory Distress Syndrome / W. Yao, I. Jensen, M. Claussen [et al.] // The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics. – 2022. – Vol. 27. – № 8. – P. 695-702.

280. Herting, E. Less invasive surfactant administration: best practices and unanswered questions / E. Herting, C. Härtel, W. Göpel // Current Opinion in Pediatrics. – 2020. – Vol. 32. – № 2. – P. 228-234.

281. High-flow nasal cannula versus nasal continuous positive airway pressure for respiratory support in preterm infants: a meta-analysis of randomized controlled trials

/ H. Hong, X. Li, J. Li, Z. Zhang // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2021. – Vol. 34. – № 2. – P. 259-266.

282. High-frequency ventilation in preterm infants and neonates / B. W. Ackermann, D. Klotz, R. Hentschel [et al.] // Pediatric Research. – 2023. – Vol. 93. – № 7. – P. 1810-1818.

283. High inter-rater reliability between physicians and nurses utilising modified Downes' scores in preterm respiratory distress / D. E. Y. Ehret, A. Demtse Gebremedhin, A. Hadgu Berhe [et al.] // Acta Paediatrica. – 2023. – Vol. 112. – № 11. – P. 2329-2337.

284. High vs. Low Initial Oxygen to Improve the Breathing Effort of Preterm Infants at Birth: Study Protocol for a Randomized Controlled Trial / J. Dekker, S. B. Hooper, M. Giera [et al.] // Frontiers in Pediatrics. – 2019. – Vol. 7. – P. 179.

285. Himmelstein, R. High-Frequency Oscillator in the Neonate. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38861637/ (date accessed: 13.12.2024). – Text : electronic.

286. Ho, J. J. Continuous positive airway pressure (CPAP) for respiratory distress in preterm infants / J. J. Ho, P. Subramaniam, P. G. Davis // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2020. – Vol. 2020. – № 10. – P. CD002271.

287. Hyaline membrane disease (HMD): the role of the perinatal pathologist / G. Locci, V. Fanos, C. Gerosa, V. Gerosa // Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine. – 2014. – Vol. 3. – P. 12.

288. Identifying effect modifiers of systemic hydrocortisone treatment initiated 7–14 days after birth in ventilated very preterm infants on long-term outcome: secondary analysis of a randomised controlled trial / N. M. Halbmeijer, M. Sonnaert, R. M. Swarte [et al.] // Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition. – 2024. – Vol. 109. – № 2. – P. 159-165.

289. Impact of targeted-volume ventilation on pulmonary dynamics in preterm infants with respiratory distress syndrome / S. Alkan Ozdemir, E. Arun Ozer, O. Ilhan, S. Sutcuoglu // Pediatric Pulmonology. – 2017. – Vol. 52. – № 2. – P. 213-216.

290. Implementation of Surfactant Administration through Laryngeal or Supraglottic Airways (SALSA): A Jordanian NICU's Journey to Improve Surfactant Administration / N. A. A. Abu Leyah, A. A. Hasan, J. N. Juneau [et al.] // Children. – 2022. – Vol. 9. – № 8. – P. 1147.

291. Implementing Volume-targeted Ventilation to Decrease Hypocarbia in Extremely Low Birth Weight Infants during the First Week of Life: A Quality Improvement Project / U. S. Akpan, S. Patel, P. Driver, D. Tumin // Pediatric Quality & Safety. – 2021. – Vol. 6. – № 3. – P. e398.

292. Increasing Volume-Targeted Ventilation Use in the NICU / L. D. Hatch, C. Sala, W. Araya [et al.] // Pediatrics. – 2021. – Vol. 147. – № 5. – P. e20201500.

293. Intercenter Differences in Bronchopulmonary Dysplasia or Death Among Very

Low Birth Weight Infants / N. Ambalavanan, M. Walsh, G. Bobashev [et al.] // Pediatrics. – 2011. – Vol. 127. – № 1. – P. e106-e116.

294. Interventions for the prevention of spontaneous preterm birth: a scoping review of systematic reviews / F. Campbell, S. Salam, A. Sutton [et al.] // BMJ Open. – 2022. – Vol. 12. – № 5. – P. e052576.

295. Interventions to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Neonates / T. Abiramalatha, V. V. Ramaswamy, T. Bandyopadhyay [et al.] // JAMA Pediatrics. – 2022. – Vol. 176. – № 5. – P. 502.

296. Intratracheal Instillation of Budesonide–Surfactant for Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Premature Infants / K. Dolma, M. Zayek, A. Gurung, F. Eyal // American Journal of Perinatology. – 2024. – Vol. 41. – № S 01. – P. e3065-e3073.

297. Jobe, A. H. Antenatal corticosteroids: an updated assessment of anticipated benefits and potential risks / A. H. Jobe, R. L. Goldenberg, M. W. Kemp // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2024. – Vol. 230. – № 3. – P. 330-339.

298. Kakkilaya, V. Should less invasive surfactant administration (LISA) become routine practice in US neonatal units? / V. Kakkilaya, K. S. Gautham // Pediatric Research. – 2023. – Vol. 93. – № 5. – P. 1188-1198.

299. Keszler, M. Volume-targeted ventilation / M. Keszler, M. K. Abubakar // Seminars in Perinatology. – 2024. – Vol. 48. – № 2. – P. 151886.

300. Klausner, J. Decreased imposed work with a new nasal continuous positive airway pressure device / J. Klausner, A. Lee, A. Hutchison // Pediatr Pulmonol. – 1996. – Vol. 22. – № 3. – P. 188-94.

301. Knudsen, L. The micromechanics of lung alveoli: structure and function of surfactant and tissue components / L. Knudsen, M. Ochs // Histochemistry and Cell Biology. – 2018. – Vol. 150. – № 6. – P. 661-676.

302. Koumbourlis, A. C. Lung Mechanics in COVID-19 Resemble Respiratory Distress Syndrome, Not Acute Respiratory Distress Syndrome: Could Surfactant Be a Treatment? / A. C. Koumbourlis, E. K. Motoyama // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2020. – Vol. 202. – № 4. – P. 624-626.

303. Lavizzari, A. Biochemical and Lung Function Test Accuracy for Predicting the Need for Surfactant Therapy in Preterm Infants: A Systematic Review / A. Lavizzari, C. Veneroni // Neonatology. – 2023. – Vol. 120. – № 3. – P. 275-286.

304. Less invasive surfactant administration: a word of caution / D. De Luca, S. Shankar-Aguilera, R. Centorrino [et al.] // The Lancet Child & Adolescent Health. – 2020. – Vol. 4. – № 4. – P. 331-340.

305. Less Invasive Surfactant Administration (LISA) vs. Intubation Surfactant Extubation (InSurE) in Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome: A Pilot Randomized Controlled Trial / P. Pareek, S. Deshpande, P. Suryawanshi [et al.] // Journal of Tropical Pediatrics. – 2021. – Vol. 67. – № 4. – P. fmab086.

306. Less Invasive Surfactant Administration in Preterm Infants in Tertiary Neonatal Intensive Care Units in Germany: A Survey / C. A. Maiwald, A. R. Franz, C. F. Poets, L. Springer // Neonatology. – 2024. – Vol. 17. – P. 1-10.

307. Less invasive surfactant administration versus intubation-surfactant-extubation in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analyses / R. C. Silveira, C. Panceri, N. P. Munõz [et al.] // Jornal de Pediatria. – 2024. – Vol. 100. – № 1. – P. 8-24.

308. Lipid–Protein and Protein–Protein Interactions in the Pulmonary Surfactant System and Their Role in Lung Homeostasis / O. Cañadas, B. Olmeda, A. Alonso, J. Pérez-Gil // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21. – № 10. – P. 3708.

309. Louie, K. High-Frequency Percussive Ventilation: A Promising Rescue Strategy in Severe Lung Disease of Extremely Low Gestational Age Neonates / K. Louie, K. Ericksen, L. A. Parton // Children. – 2024. – Vol. 11. – № 10. – P. 1239.

310. Lung protection strategy with high-frequency oscillatory ventilation improves respiratory outcomes at two years in preterm respiratory distress syndrome: a before and after, quality improvement study / G. Solís-García, C. Ramos-Navarro, N. González-Pacheco, M. Sánchez-Luna // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2022. – Vol. 35. – № 26. – P. 10698-10705.

311. Lung ultrasound for early surfactant treatment: Development and validation of a predictive model / V. Aldecoa-Bilbao, C. Balcells-Esponera, A. Herranz Barbero [et al.] // Pediatric Pulmonology. – 2021. – Vol. 56. – № 2. – P. 433-441.

312. Lung UltraSound Targeted Recruitment (LUSTR): A Novel Protocol to Optimize Open Lung Ventilation in Critically Ill Neonates / R. Chioma, L. Amabili, E. Ciarmoli [et al.] // Children. – 2022. – Vol. 9. – № 7. – P. 1035.

313. Mahmoud, R. A. Current methods of non-invasive ventilatory support for neonates / R. A. Mahmoud, C. C. Roehr, G. Schmalisch // Paediatric Respiratory Reviews. – 2011. – Vol. 12. – № 3. – P. 196-205.

314. Management and outcomes of extreme preterm birth / A. S. Morgan, M. Mendonça, N. Thiele, A. L. David // BMJ. – 2022. – Vol. 376. – P. e055924.

315. Manley, B. J. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants / B. J. Manley, E. Cripps, P. A. Dargaville // Seminars in Perinatology. – 2024. – Vol. 48. – № 2. – P. 151885.

316. Marini, J. J. Static and Dynamic Contributors to Ventilator-induced Lung Injury in Clinical Practice. Pressure, Energy and Power / J. J. Marini, P. R. M. Rocco, L. Gattinoni // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2020. – Vol. 201. – № 7. – P. 767-774.

317. Martin, R. J. Fanaroff and Martin’s Neonatal-Perinatal Medicine / R. J. Martin, A. A. Fanaroff, M. C. Walsh. – Philadelphia, Pa. : Mosby Elsevier, 2019. – 1856 p.

318. Mechanism of Lamellar Body Formation by Lung Surfactant Protein B / N.

Sever, G. Miličić, N. O. Bodnar [et al.] // Molecular Cell. – 2021. – Vol. 81. – № 1. – P. 49-66.e8.

319. Michael, P. Achieving humidification of inspired gases in the delivery room for very preterm infants: Rationale and set up / P. Michael, B. Jonathan // Archives of Pulmonology and Respiratory Care. – 2022. – Vol. 8. – № 1. – P. 016-019.

320. Moderately and Late Preterm Infants: Short- and Long-Term Outcomes From a Registry-Based Cohort / N. Smyrni, M. Koutsaki, M. Petra [et al.] // Frontiers in Neurology. – 2021. – Vol. 12. – P. 628066.

321. Mostovoy, A. V. High frequency oscillatory ventilation in respiratory treatment of neonates with severe respiratory distress-syndrome / A. V. Mostovoy, V. V. Bondarev, I. O. Narimanbekov // Materials of Pre-Congress course of European association of perinatal medicine. Saint-Petersburg. – 1999. – P. 45.

322. Multi-organ dysfunction scoring in neonatal encephalopathy (MODE Score) and neurodevelopmental outcomes / D. U. Sweetman, T. Strickland, E. Isweisi [et al.] // Acta Paediatrica. – 2022. – Vol. 111. – № 1. – P. 93-98.

323. N-BiPAP vs n-CPAP in term neonate with respiratory distress syndrome / C. Cimino, M. A. N. Saporito, G. Vitaliti [et al.] // Early Human Development. – 2020. – Vol. 142. – P. 104965.

324. Nasal continuous positive airway pressure levels for the prevention of morbidity and mortality in preterm infants / N. Bamat, J. Fierro, A. Mukerji [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2021. – Vol. 2021. – № 11. – P. CD012778.

325. National Trends in Preterm Infant Mortality in the United States by Race and Socioeconomic Status, 1995-2020 / T. Venkatesan, P. Rees, J. Gardiner [et al.] // JAMA Pediatrics. – 2023. – Vol. 177. – № 10. – P. 1085.

326. Neonatal Life Support: 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations / M. H. Wyckoff, J. Wyllie, K. Aziz [et al.] // Circulation. – 2020. – Vol. 142. – № 16_suppl_1. – P. 185-221.

327. Ng, E. H. Guidelines for surfactant replacement therapy in neonates / E. H. Ng, V. Shah // Paediatrics & Child Health. – 2021. – Vol. 26. – № 1. – P. 35-41.

328. Non-invasive carbon dioxide monitoring in neonates: methods, benefits, and pitfalls / D. Sankaran, L. Zeinali, S. Iqbal [et al.] // Journal of Perinatology. – 2021. – Vol. 41. – № 11. – P. 2580-2589.

329. Non-invasive duo positive airway pressure ventilation versus nasal continuous positive airway pressure in preterm infants with respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial / A. Malakian, M. R. Aramesh, M. Agahin, M. Dehdashtian // BMC Pediatrics. – 2021. – Vol. 21. – № 1. – P. 301.

330. Oh, S. H. Risk factors and neonatal outcomes of pulmonary air leak syndrome in extremely preterm infants: A nationwide descriptive cohort study / S. H. Oh, H. S. Jin, C. H. Park // Medicine. – 2023. – Vol. 102. – № 34. – P. e34759.

331. Outcomes and risk factors of ventilator-associated pneumonia in neonates / A. Thatrimontrichai, N. Rujeerapaiboon, W. Janjindamai [et al.] // World Journal of Pediatrics. – 2017. – Vol. 13. – № 4. – P. 328-334.

332. Outcomes of delivery room resuscitation of bradycardic preterm infants: A retrospective cohort study of randomised trials of high vs low initial oxygen concentration and an individual patient data analysis / V. Kapadia, J. L. Oei, N. Finer [et al.] // Resuscitation. – 2021. – Vol. 167. – P. 209-217.

333. Oxygen care and treatment of retinopathy of prematurity in ocular and neurological prognosis / H. G. Kang, E. Y. Choi, H. Cho [et al.] // Scientific Reports. – 2022. – Vol. 12. – № 1. – P. 341.

334. Oxygen Supplementation During Preterm Stabilization and the Relevance of the First 5 min After Birth / I. Lara-Cantón, A. Solaz, A. Parra-Llorca [et al.] // Frontiers in Pediatrics. – 2020. – Vol. 8. – P. 12.

335. Park, J. H. Neonatal Outcomes according to the Latent Period from Membrane Rupture to Delivery among Extremely Preterm Infants Exposed to Preterm Premature Rupture of Membrane: a Nationwide Cohort Study / J. H. Park, J. G. Bae, Y. S. Chang // Journal of Korean Medical Science. – 2021. – Vol. 36. – № 14. – P. e93.

336. Parmigiani, S. Non-invasive administration of poractant-α in neonatal respiratory distress syndrome via a supraglottic device in the clinical practice in a second level neonatal unit: comparison of LMA® vs iGel® devices / S. Parmigiani, G. Bevilacqua // Acta Biomed. – 2022. – Vol. 93. – № 1. – P. e2022045.

337. Parra, E. Composition, structure and mechanical properties define performance of pulmonary surfactant membranes and films / E. Parra, J. Pérez-Gil // Chemistry and Physics of Lipids. – 2015. – Vol. 185. – P. 153-175.

338. Pasha, A. B. Bronchopulmonary dysplasia: Pathogenesis and treatment (Review) / A. B. Pasha, X. Q. Chen, G. P. Zhou // Experimental and Therapeutic Medicine. – 2018. – Vol. 16. – № 6. – P. 4315-4321.

339. Pérez-Gil, J. A recipe for a good clinical pulmonary surfactant / J. Pérez-Gil // Biomedical Journal. – 2022. – Vol. 45. – № 4. – P. 615-628.

340. Pergolizzi, J. Treating Apnea of Prematurity / J. Pergolizzi, A. Kraus, P. Magnusson // Cureus. – 2022. – Vol. 14. – № 1. – P. e21783.

341. Petrova, A. Influence of birth-related maternal and neonatal factors on the levels of energy metabolism mediators in infants born at 32 or fewer weeks of gestation / A. Petrova, R. Mehta // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2023. – Vol. 36. – № 2. – P. 2290919.

342. Placenta Praevia and Placenta Accreta: Diagnosis and Management / E. Jauniaux, Z. Alfirevic, A. Bhide [et al.] // BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. – 2019. – Vol. 126. – № 1. – P. e1-e48.

343. Postextubation Noninvasive Ventilation in Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Controlled Trial / R. A. El-Farrash, R. M. DiBlasi, E. A. AbdEL-Aziz [et

al.] // American Journal of Perinatology. – 2022. – Vol. 29. – № 14. – P. 1577-1585.

344. Practice patterns in the administration of late preterm antenatal corticosteroids / M. Gulersen, C. Gyamfi-Bannerman, M. Greenman [et al.] // AJOG Global Reports. – 2021. – Vol. 1. – № 3. – P. 100014.

345. Precision caffeine therapy for apnea of prematurity and circadian rhythms: New possibilities open up / H. R. Dai, H. L. Guo, Y. H. Hu [et al.] // Frontiers in Pharmacology. – 2022. – Vol. 13. – P. 1053210.

346. Predicting Flow Rate Escalation for Pediatric Patients on High Flow Nasal Cannula Using Machine Learning / J. A. Krachman, J. A. Patricoski, C. T. Le [et al.] // Frontiers in Pediatrics. – 2021. – Vol. 9. – P. 734753.

347. Predicting risk of severe neonatal outcomes in preterm infants born from mother with prelabor rupture of membranes / L. Zhuang, Z.-K. Li, Y.-F. Zhu [et al.] // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2022. – Vol. 22. – № 1. – P. 538.

348. Predictive value of ELWI combined with sRAGE/esRAGE levels in the prognosis of critically ill patients with acute respiratory distress syndrome / C. Zhang, D. Yin, X. Zhu [et al.] // Scientific Reports. – 2023. – Vol. 13. – № 1. – P. 15463.

349. Preterm birth in low-middle income Countries / A. Swarray-Deen, P. Sepenu, T. E. Mensah [et al.] // Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. – 2024. – Vol. 95. – P. 102518.

350. Preterm Labor and Birth / K. M. Griggs, D. A. Hrelic, N. Williams [et al.] // MCN: The American Journal of Maternal/Child Nursing. – 2020. – Vol. 45. – № 6. – P. 328-337.

351. Prevalence of bradycardia in 4876 newborns in the first minute after birth and association with positive pressure ventilation: a population-based cross-sectional study / S. Rettedal, A. Kibsgaard, J. T. Kvaløy [et al.] // Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition. – 2024. – Vol. 109. – № 4. – P. 371-377.

352. Prévention des complications de la prématurité [Prevention of prematurity's complications] / H. Warnier, J. Dauby, V. De Halleux [et al.] // Rev Med Liege. – 2024. – Vol. 79. – № 5-6. – P. 436-441.

353. Protocol for a randomised controlled trial comparing two CPAP levels to prevent extubation failure in extremely preterm infants / A. M. Kidman, B. J. Manley, R. A. Boland [et al.] // BMJ Open. – 2021. – Vol. 11. – № 6. – P. e045897.

354. Pulmonary haemorrhage in neonates: Systematic review of management / M. E. Barnes, E. Feeney, A. Duncan [et al.] // Acta Paediatrica. – 2022. – Vol. 111. – № 2. – P. 236-244.

355. Pulmonary surfactant and COVID-19: A new synthesis / B. Ninham, B. Reines, M. Battye, P. Thomas // QRB Discovery. – 2022. – Vol. 3. – P. e6.

356. Räikkönen, K. Associations Between Maternal Antenatal Corticosteroid Treatment and Mental and Behavioral Disorders in Children / K. Räikkönen, M. Gissler, E. Kajantie // JAMA. – 2020. – Vol. 323. – № 19. – P. 1924.

357. Recent Insights into the Measurement of Carbon Dioxide Concentrations for Clinical Practice in Respiratory Medicine / A. Umeda, M. Ishizaka, A. Ikeda [et al.] // Sensors. – 2021. – Vol. 21. – № 16. – P. 5636.

358. Regional and Racial–Ethnic Differences in Perinatal Interventions Among Periviable Births / N. S. Boghossian, M. Geraci, E. M. Edwards [et al.] // Obstetrics & Gynecology. – 2020. – Vol. 135. – № 4. – P. 885-895.

359. Regular lung recruitment maneuvers during high-frequency oscillatory ventilation in extremely preterm infants: a randomized controlled trial / T. Werther, E. Kueng, L. Aichhorn [et al.] // BMC Pediatrics. – 2022. – Vol. 22. – № 1. – P. 710.

360. Reines, B. P. Structure and function of the endothelial surface layer: unraveling the nanoarchitecture of biological surfaces / B. P. Reines, B. W. Ninham // Quarterly Reviews of Biophysics. – 2019. – Vol. 52. – P. e13.

361. Relationship of cerebral blood volume with arterial and venous flow velocities in extremely low-birth-weight infants / T. Imanishi, W. Sumiya, C. Kanno [et al.] // European Journal of Pediatrics. – 2023. – Vol. 182. – № 6. – P. 2821-2832.

362. Respiratory distress syndrome in preterm infants: possible impact of surfactant application techniques / P. Krajewski, T. Pomianek, K. Truszkowski [et al.] // Ginekologia Polska. – 2022. – Vol. 93. – № 9. – P. 750-755.

363. Respiratory distress syndrome management in resource limited settings—Current evidence and opportunities in 2022 / O. A. Ekhaguere, I. R. Okonkwo, M. Batra, A. B. Hedstrom // Frontiers in Pediatrics. – 2022. – Vol. 10. – P. 54-62.

364. Respiratory Distress Syndrome of Newborn Infants / J. J. Downes, D. Vidyasagar, G. M. Morrow, T. R. Boggs // Clinical Pediatrics. – 1970. – Vol. 9. – № 6. – P. 325-331.

365. Retinopathy of prematurity: Metabolic risk factors / Z. Fu, A. K. Nilsson, A. Hellstrom, L. E. Smith // eLife. – 2022. – Vol. 11. – P. e80550.

366. Risk Factors for Mortality or Major Morbidities of Very Preterm Infants: A Study from Thailand / A. Thatrimontrichai, M. Phatigomet, G. Maneenil [et al.] // American Journal of Perinatology. – 2024. – Vol. 41. – № 10. – P. 1379-1387.

367. Risk Factors for Pneumothorax and Its Association with Ventilation in Neonates / K. Donda, S. Babu, D. Rastogi, S. Rastogi // American Journal of Perinatology. – 2024. – Vol. 41. – № S 01. – P. e1531-e1538.

368. Risk factors for respiratory distress syndrome among high-risk early-term and full-term deliveries / A. J. Gould, J. J. Ding, O. Recabo [et al.] // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2022. – Vol. 35. – № 26. – P. 10401-10405.

369. Roy Chowdhury, S. Fatal, Fulminant and Invasive Non-Typeable Haemophilus influenzae Infection in a Preterm Infant: A Re-Emerging Cause of Neonatal Sepsis / S. Roy Chowdhury, S. Bharadwaj, S. Chandran // Tropical Medicine and Infectious Disease. – 2020. – Vol. 5. – № 1. – P. 30.

370. Sammour, I. Non-invasive Respiratory Support of the Premature Neonate: From

Physics to Bench to Practice / I. Sammour, S. Karnati // Frontiers in Pediatrics. – 2020. – Vol. 8. – P. 214.

371. Sardar, S. A Three-Arm Randomized, Controlled Trial of Different Nasal Interfaces on the Safety and Efficacy of Nasal Intermittent Positive-Pressure Ventilation in Preterm Newborns / S. Sardar, S. Pal, M. Ghosh // Indian Journal of Pediatrics. – 2022. – Vol. 89. – № 12. – P. 1195-1201.

372. Schulzke, S. M. Update on ventilatory management of extremely preterm infants—A Neonatal Intensive Care Unit perspective / S. M. Schulzke, B. Stoecklin // Pediatric Anesthesia. – 2022. – Vol. 32. – № 2. – P. 363-371.

373. Schwaberger, B. Delivery Room Care for Premature Infants Born after Less than 25 Weeks' Gestation—A Narrative Review / B. Schwaberger, B. Urlesberger, G. M. Schmölzer // Children. – 2021. – Vol. 8. – № 10. – P. 882.

374. Silverman, W. A. A controlled clinical trial of effects of water mist on obstructive respiratory signs, death rate and necropsy findings among premature infants / W. A. Silverman, D. H. Andersen // Pediatrics. – 1956. – Vol. 17. – № 1. – P. 1-10.

375. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #58: Use of antenatal corticosteroids for individuals at risk for late preterm delivery / U. M. Reddy, U. Deshmukh, A. Dude [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2021. – Vol. 225. – № 5. – P. B36-B42.

376. Sonographic Evaluation of the Endotracheal Tube Position in the Neonatal Population: A Comprehensive Review and Meta-Analysis / S. Congedi, F. Savio, M. Auciello [et al.] // Frontiers in Pediatrics. – 2022. – Vol. 10. – P. 886450.

377. Strube, Y. N. J. Pathophysiology of retinopathy of prematurity / Y. N. J. Strube, K. W. Wright // Saudi Journal of Ophthalmology. – 2022. – Vol. 36. – № 3. – P. 239-242.

378. Study of the relationship between regional cerebral saturation and pCO2 changes during mechanical ventilation to evaluate modifications in cerebral perfusion in a newborn piglet model / F. Silvera, T. Gagliardi, P. Vollono [et al.] // Brazilian Journal of Medical and Biological Research. – 2022. – Vol. 55. – P. e11543.

379. Subramaniam, P. Prophylactic or very early initiation of continuous positive airway pressure (CPAP) for preterm infants / P. Subramaniam, J. J. Ho, P. G. Davis // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2021. – Vol. 2021. – № 10. – P. CD001243.

380. Surfactant-Assisted Distal Pulmonary Distribution of Budesonide Revealed by Mass Spectrometry Imaging / R. Zecchi, P. Franceschi, L. Tigli [et al.] // Pharmaceutics. – 2021. – Vol. 13. – № 6. – P. 868.

381. Surfactant administration in preterm babies (28–36 weeks) with respiratory distress syndrome: LISA versus InSurE, an open-label randomized controlled trial / A. Mishra, A. Joshi, A. Londhe, L. Deshmukh // Pediatric Pulmonology. – 2023. –

Vol. 58. – № 3. – P. 738-745.

382. Surfactant administration methods for premature newborns: LISA vs. INSURE comparative analysis / M. Mansouri, K. Servatyari, K. Rahmani [et al.] // Journal of Neonatal-Perinatal Medicine. – 2024. – Vol. 17. – № 2. – P. 233-239.

383. Surfactant and budesonide for respiratory distress syndrome: an observational study / T. B. Kothe, F. H. Sadiq, N. Burleyson [et al.] // Pediatric Research. – 2020. – Vol. 87. – № 5. – P. 940-945.

384. Surfactant Inadvertent Loss Using Feeding Catheters or Endotracheal Tubes / D. Luca, A. Minucci, L. Gentile, E. Capoluongo // American Journal of Perinatology. – 2013. – Vol. 31. – № 3. – P. 209-212.

385. Surfactant use in late preterm infants: a survey among Belgian neonatologists / L. Cornette, A. Mulder, A. Debeer [et al.] // European Journal of Pediatrics. – 2021. – Vol. 180. – № 3. – P. 885-892.

386. Survey of the practices of neonatologists in managing neonates believed to be at high risk of sleep disordered breathing / B. Mehta, K. Waters, D. Fitzgerald, N. Badawi // BMJ Paediatrics Open. – 2021. – Vol. 5. – № 1. – P. e000979.

387. Sustained Inflation Versus Intermittent Positive Pressure Ventilation for Preterm Infants at Birth: Respiratory Function and Vital Sign Measurements / E. E. Foglia, H. Kirpalani, S. J. Ratcliffe [et al.] // The Journal of Pediatrics. – 2021. – Vol. 239. – P. 150-154.e1.

388. Synchronized intermittent mandatory ventilation with volume guarantee and pressure support in neonates: Detailed analysis of ventilator parameters / A. Balajthy, G. Balazs, T. Kovacs, G. Belteki // Pediatric Pulmonology. – 2023. – Vol. 58. – № 6. – P. 1703-1710.

389. Takassi, O. E. Predictors of early-onset neonatal sepsis in premature newborns: Case–control study / O. E. Takassi, Y. D. Atakouma, L. Desfrere // Archives de Pédiatrie. – 2022. – Vol. 29. – № 3. – P. 183-187.

390. Temporal Trend and Risk Factors for Respiratory Distress Syndrome–Associated Neonatal Mortality in Preterm Infants: A Population-Based Study in a Middle-Income Country / A. S. S. Marinonio, D. T. Costa-Nobre, A. Sanudo [et al.] // American Journal of Perinatology. – 2024. – Vol. 41. – № S 01. – P. e298-e304.

391. The Golden Hour: Care of the LBW Infant During the First Hour of Life One Unit’s Experience / R. Reynolds, J. Pilcher, A. Ring [et al.] // Neonatal Network. – 2009. – Vol. 28. – № 4. – P. 211-219.

392. The Impact of Different Degrees of Intraventricular Hemorrhage on Mortality and Neurological Outcomes in Very Preterm Infants: A Prospective Cohort Study / Y. Wang, J. Song, X. Zhang [et al.] // Frontiers in Neurology. – 2022. – Vol. 13. – P. 853417.

393. The influence of delayed cord clamping and cord milking on inflammatory cytokines in umbilical vein and neonatal circulation / G. Daskalakis, A.

Papapanagiotou, C. Siristatidis [et al.] // Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. – 2018. – Vol. 97. – № 5. – P. 624-628.

394. The lung surfactant activity probed with molecular dynamics simulations / A. Stachowicz-Kuśnierz, B. Korchowiec, E. Rogalska, J. Korchowiec // Advances in Colloid and Interface Science. – 2022. – Vol. 304. – P. 102659.

395. The newborn lung: neonatology questions and controversies / eds. E. Bancalari, R. Polin. – 3nd ed. – Philadelphia : Elsevier/Saunders, 2018. – 446 p.

396. The Potential Role of Bioactive Plasmalogens in Lung Surfactant / R. Zhuo, P. Rong, J. Wang [et al.] // Frontiers in Cell and Developmental Biology. – 2021. – Vol. 9. – P. 618102.

397. The role of chest X-ray in the diagnosis of neonatal respiratory distress syndrome: a systematic review concerning low-resource birth scenarios / G. Silveira Neves, Z. Silveira Nogueira Reis, R. Maia de Castro Romanelli [et al.] // Global Health Action. – 2024. – Vol. 17. – № 1. – P. 2338633.

398. The Role of Magnesium in Pregnancy and in Fetal Programming of Adult Diseases / D. Fanni, C. Gerosa, V. M. Nurchi [et al.] // Biological Trace Element Research. – 2021. – Vol. 199. – № 10. – P. 3647-3657.

399. The Use of Antenatal Dexamethasone in Late Preterm and Term Pregnancies to Improve Neonatal Morbidity and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. Samouilidis, E. T. Beltsios, G. Mavrovounis [et al.] // Cureus. – 2022. – Vol. 14. – № 8. – P. e27865.

400. The use of quantitative fetal fibronectin for the prediction of preterm birth in women with exposed fetal membranes undergoing emergency cervical cerclage / N. Suff, M. Hall, A. Shennan, M. Chandiramani // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2020. – Vol. 246. – P. 19-22.

401. Thevathasan, I. Controversies in antenatal corticosteroid treatment / I. Thevathasan, J. M. Said // Prenatal Diagnosis. – 2020. – Vol. 40. – № 9. – P. 1138-1149.

402. Tocolysis with nifedipine versus atosiban and perinatal outcome: an individual participant data meta-analysis / T. M. S. van Winden, T. A. J. Nijman, C. E. Kleinrouweler [et al.] // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2022. – Vol. 22. – № 1. – P. 567.

403. Tsao, P. C. Pathogenesis and Prevention of Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants / P. C. Tsao // Journal of Korean Neurosurgical Society. – 2023. – Vol. 66. – № 3. – P. 228-238.

404. Ultrasonographic evaluation of endotracheal tube position in newborns with CHD / B. K. Gürsoy, D. Dilli, Y. Sarıkaya [et al.] // Cardiology in the Young. – 2023. – Vol. 33. – № 10. – P. 2049-2053.

405. Umbilical Cord Management for Newborns <34 Weeks' Gestation: A Meta-analysis / A. L. Seidler, G. M. L. Gyte, H. Rabe [et al.] // Pediatrics. – 2021. –

Vol. 147. – № 3. – P. e20200576.

406. Ungureanu, D. Changes Overtime in Perinatal Management and Outcomes of Extremely Preterm Infants in One Tertiary Care Romanian Center / D. Ungureanu, N. S. Boghossian, L. M. Suciu // Medicina. – 2022. – Vol. 58. – № 8. – P. 1019.

407. Unravelling the respiratory health path across the lifespan for survivors of preterm birth / S. J. Simpson, C. Du Berry, D. J. Evans [et al.] // The Lancet Respiratory Medicine. – 2024. – Vol. 12. – № 2. – P. 167-180.

408. Updating the balance between benefits and harms of antenatal corticosteroids / A. C. Vidaeff, M. A. Belfort, M. W. Kemp [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2023. – Vol. 228. – № 2. – P. 129-132.

409. Variations in umbilical cord clamping practices in the United States: a national survey of neonatologists / A. Chiruvolu, L. H. Mallett, V. P. Govande [et al.] // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2022. – Vol. 35. – № 19. – P. 3646-3652.

410. Ventilation-Induced Lung Injury (VILI) in Neonates: Evidence-Based Concepts and Lung-Protective Strategies / R. Kalikkot Thekkeveedu, A. El-Saie, V. Prakash [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2022. – Vol. 11. – № 3. – P. 557.

411. Ventilation practices in the neonatal intensive care units in Saudi Arabia, survey of the utilization of volume-targeted ventilation among practicing neonatologists / M. Al Qurashi, A. Al Qahtani, M. Al Hindi [et al.] // Journal of Neonatal-Perinatal Medicine. – 2024. – Vol. 17. – № 5. – P. 653-660.

412. Ventilator-delivered nasal intermittent positive pressure ventilation versus nasal biphasic positive airway pressure following extubation in infants ≤1250 g birth weight: a randomized trial / N. Okur, M. Buyuktiryaki, F. N. Sari [et al.] // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2022. – Vol. 35. – № 4. – P. 752-758.

413. Ventilator-Free Days in Neonatal Ventilator-Associated Pneumonia / A. Thatrimontrichai, M. Phatigomet, G. Maneenil [et al.] // American Journal of Perinatology. – 2024. – Vol. 41. – № 05. – P. 580-585.

414. 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 // Journal of Applied Physiology. – 2019. – Vol. 127. – № 1. – P. 103-110.

415. Volume-targeted ventilation vs pressure-controlled ventilation for very low birthweight infants: a protocol of a randomized controlled trial / J. Tang, L. Gong, T. Xiong [et al.] // Trials. – 2023. – Vol. 24. – № 1. – P. 536.

416. Walther, F. J. Aerosol Delivery of Lung Surfactant and Nasal CPAP in the Treatment of Neonatal Respiratory Distress Syndrome / F. J. Walther, A. J. Waring // Frontiers in Pediatrics. – 2022. – Vol. 10. – P. 923010.

417. Wang, L. Surfactant without Endotracheal Tube Intubation (SurE) versus Intubation-Surfactant-Extubation (InSurE) in Neonatal Respiratory Distress

Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis / L. Wang, M. Zhang, Q. Yi // Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. – 2022. – Vol. 2022. – P. 6225282.

418. WHO ACTION Trials Collaborators. Antenatal dexamethasone for late preterm birth: A multi-centre, two-arm, parallel, double-blind, placebo-controlled, randomized trial / WHO ACTION Trials Collaborators. // eClinicalMedicine. – 2022. – Vol. 44. – P. 101285.

419. Wong, K. L. Pulmonary Complications in Premature Infants Using a Beractant or Poractant for Respiratory Distress Syndrome: A Retrospective Cohort Study / K. L. Wong, K. L. Siu // American Journal of Perinatology. – 2024. – Vol. 41. – № 05. – P. 641-648.

420. Wrotek, A. Capillary Blood Gas Predicts Risk of Intensive Care in Children with Bronchiolitis / A. Wrotek, M. Kobiałka, T. Jackowska // Children. – 2021. – Vol. 8. – № 8. – P. 719.

421. Xiong, Z. Four kinds of tocolytic therapy for preterm delivery: Systematic review and network meta-analysis / Z. Xiong, S. Pei, Z. Zhu // Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. – 2022. – Vol. 47. – № 7. – P. 1036-1048.

422. Xu, L. Atomic Force Microscopy Imaging of Adsorbed Pulmonary Surfactant Films / L. Xu, Y. Yang, Y. Y. Zuo // Biophysical Journal. – 2020. – Vol. 119. – № 4. – P. 756-766.

423. Yang, P. Acute Respiratory Distress Syndrome / P. Yang, M. W. Sjoding // Critical Care Clinics. – 2024. – Vol. 40. – № 2. – P. 309-327.

424. Yin, Y. FGF9 and FGF10 activate distinct signaling pathways to direct lung epithelial specification and branching / Y. Yin, D. M. Ornitz // Science Signaling. – 2020. – Vol. 13. – № 621. – P. 4353.