

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 и реаниматология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

Володин Николай Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Проценко Денис Николаевич - доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Лебедева Оксана Вячеславовна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель главного врача по неонатологии ГБУЗ АО «Клинический родильный дом имени Ю.А. Пасхаловой», главный внештатный специалист неонатолог Министерства здравоохранения Астраханской области

Серебрякова Елена Николаевна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Обедин Александр Николаевич – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель главного врача по неонатологической помощи Ставропольского краевого клинического перинатального центра № 1

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «14» октября 2025 года в 10:00 на заседании Диссертационного совета 21.3.054.01 на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/38 и на сайте www.rmapo.ru)

Автореферат разослан «___» _____ 2025 года

Ученый секретарь Диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Зыков Валерий Петрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертационного исследования

Младенческая смертность (МС) – показатель, отражающий смертность детей на первом году жизни, в структуре которого около 50% составляют новорожденные дети (Долгих Е.В. и соавт., 2023; Одинаева Н.Д. и соавт., 2023). 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 грамм (Соннов В.В. и соавт., 2023; Долгих Е.В. и соавт., 2023; Кожевников А.С., Серебрякова Е.Н., 2023; Лебедева О.В. и соавт., 2023).

Одной из ведущих причин летальных исходов раннего неонатального периода у глубоконедоношенных детей до настоящего времени является респираторный дистресс-синдром [РДС] (Володин Н.Н. и соавт., 2020; Крылова А.С., 2022; Обедин А.Н. и соавт., 2022; Swarray-Deen A. et al., 2024; Thatrimontrichai A. et al., 2024). Основу патогенетической терапии РДС составляет введение сурфактанта (Волянюк Е.В. и соавт., 2022; Володин Н.Н., 2024; Ng E.H., Shah V., 2021). Сегодня доказано, что применение сурфактанта приводит к снижению летальности, а также улучшению исходов (Morgan A.S. et al., 2022; Sebastian E. et al., 2022; Yao W. et al., 2022). Несмотря на доказанную эффективность, применение сурфактанта непосредственно в родильном зале остаётся ограниченным в российской клинической практике..

Для введения сурфактанта, помимо традиционного инвазивного метода через эндотрахеальную трубку (ЭТТ), всё шире внедряются малоинвазивные технологии: LISA (Less Invasive Surfactant Administration) — введение препарата через тонкий катетер, а также INSURE (INTubation-SURfactant-Extubation) — кратковременная интубация с последующей экстубацией (Ng E.H., Shah V., 2021; Subramaniam P. et al., 2021; Abu Leyah N.A.A. et al., 2022).

В то же время в отечественной литературе отсутствуют масштабные исследования, подтверждающие клиническую эффективность и целесообразность 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 метода и может способствовать развитию таких осложнений, как одностороннее распределение сурфактанта или регургитация препарата из трахеи (Herting E. et al., 2020; Luca D. et al., 2020).

Следует подчеркнуть, что на сегодняшний день в Российской Федерации не проводилось крупных рандомизированных исследований, направленных на сравнительный анализ эффективности и безопасности различных сурфактантов при инвазивных и малоинвазивных способах их введения (Володин Н.Н. и соавт., 2022). В связи с этим проблема применения сурфактанта при терапии респираторного дистресс-синдрома остаётся недостаточно изученной в отечественной научной литературе.

Установлено, что достигнутые успехи в выхаживании детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) в значительной степени обусловлены совершенствованием подходов к проведению респираторной терапии (РТ) (Володин Н.Н. и соавт., 2022; Halbmeijer N.M. et al., 2024; Himmelstein R., Balasundaram P., 2024; Rettedal S. et al., 2024). Однако стратегия раннего начала РТ непосредственно в родильном зале в настоящее время в России требует дальнейшего развития.

Кроме того, как в отечественной, так и в зарубежной практике, применение различных модификаций искусственной вентиляции лёгких, в первую очередь высокочастотной ИВЛ (ВЧИВЛ), в качестве стартового метода РТ у детей с ЭНМТ остаётся предметом научной дискуссии (Володин Н.Н., 2024; Ackermann B.W. et al., 2023). В имеющейся международной литературе не описано применение ВЧИВЛ в условиях родильного зала у глубоко недоношенных новорождённых.

Актуальной остаётся проблема выбора оптимальной респираторной терапии (РТ) у глубоко недоношенных новорождённых с массой тела менее 750 г и выраженной степенью незрелости лёгочной ткани, начиная с этапа родильного зала (Petrova A., Mehta R., 2023). Известно, что применение ИВЛ у данной категории пациентов во всём мире рассматривается как потенциально травмирующее вмешательство (Chinese Neonatal Intensive Care, 2019), в связи с чем поиск наиболее безопасных и в то же время эффективных технологий РТ представляет собой одну из ключевых задач современной неонатологии.

Ряд зарубежных исследований указывает на высокую эффективность вентиляции с контролем по объёму (Volume-Targeted Ventilation, VTV) в этой клинической ситуации (Keszler M., Abubakar M.K., 2024; Qurashi M. Al et al., 2024). Однако в отечественной литературе отсутствуют данные об использовании VTV-режима у новорождённых с очень низкой и экстремально низкой массой тела на этапе родильного зала, что ограничивает возможности внедрения данной технологии в практику ранней респираторной поддержки.

Степень разработанности темы диссертационного исследования

Термин «респираторный дистресс-синдром» (РДС) был впервые предложен Ashbaugh в 1967 году и с тех пор широко используется в клинической практике. Морфологическим субстратом РДС традиционно считается болезнь гиалиновых мембран (БГМ), при которой наблюдается пропотевание белково-липидного экссудата внутрь альвеол с формированием гиалиновых мембран, что нарушает альвеолярно-капиллярный газообмен (Жакота Д.А., 2005).

В настоящее время патогенез острого РДС у новорождённых подробно изучен. Он рассматривается как диффузное поражение лёгочной ткани, возникающее на фоне анатомо-функциональной незрелости и дефицита эндогенного сурфактанта, приводящее к развитию тяжёлой дыхательной недостаточности (Обедин А.Н. и соавт., 2022; Manley B.J., Cripps E., Dargaville P.A., 2024). Помимо детального описания стадий внутриутробного развития лёгких, на современном этапе установлены молекулярный состав и биофизические свойства лёгочного сурфактанта (Sitaraman S. et al., 2022). Существенным достижением последних лет стало построение пространственной модели тетрагональной

трёхмерной структуры сурфактанта с применением криоэлектронной микроскопии, выполненное B.P. Reines и B.W. Ninham в 2019 году.

В настоящее время среди неонатологов не вызывает сомнений целесообразность применения антенатальных кортикостероидов (АКС) у беременных с высоким риском преждевременных родов (Jobe A.H. et al., 2021; McKinzie A.H. et al., 2021; Vidaeff A.C. et al., 2023). Назначение АКС способствует повышению выживаемости недоношенных новорождённых, прежде всего за счёт снижения частоты развития респираторного дистресс-синдрома (РДС) (Гаврилова А.А., 2022; Vidaeff A.C. et al., 2023; Warnier H. et al., 2024).

Основой патогенетической профилактики и терапии РДС у недоношенных детей является заместительное введение сурфактанта. Разработка и внедрение сурфактантной терапии стали одним из ключевых достижений современной неонатологии (Володин Н.Н. и соавт., 2022; Волянюк Е.В. и соавт., 2022; Ng E.H., Shah V., 2021). Вместе с тем, до настоящего времени сохраняется ряд нерешённых вопросов (Ершова И.Б., Мельникова А.В., 2021). До настоящего времени в литературе не представлено обоснованных данных, подтверждающих эффективность и безопасность введения сурфактанта непосредственно в родильном зале. Имеющиеся работы по данной теме немногочисленны, носят преимущественно поисковый характер, а их результаты не могут быть использованы в повседневной клинической практике без дополнительной валидации.

Несмотря на сохраняющийся интерес к экономическим аспектам лечения респираторного дистресс-синдрома (РДС) у недоношенных новорождённых (Federici C. et al., 2022; Sabzevari F. et al., 2023), в отечественной литературе отсутствуют крупномасштабные исследования, посвящённые оценке затрат на выхаживание таких пациентов. Это существенно ограничивает возможность проведения точных расчётов экономической нагрузки на отделения реанимации и интенсивной терапии новорождённых (ОРИТН).

Бурное развитие методов респираторной терапии (РТ) при РДС в международной неонатологической практике способствовало не только увеличению выживаемости детей с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении, но и улучшению качества их жизни в постнатальном периоде (Володин Н.Н. и соавт., 2022; Halbmeijer N.M. et al., 2024; Himmelstein R., Balasundaram P., 2024). В арсенале неонатолога сегодня представлены разнообразные методы РТ, различающиеся по степени инвазивности и механизму воздействия (Иванашкин А., 2023; Kalikkot Thekkevedu R. et al., 2022; Sardar S. et al., 2022).

Тем не менее, до настоящего времени отсутствуют чёткие клинические рекомендации по профилактике осложнений, связанных с применением различных видов РТ. В частности, недостаточно изучено влияние как традиционной, так и высокочастотной ИВЛ на регуляцию мозгового кровотока и риск развития внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) у глубоко недоношенных новорождённых.

Несмотря на высокую актуальность проблемы, в настоящее время отсутствует разработанный и верифицированный алгоритм проведения стартовой респираторной терапии (РТ) у недоношенных новорождённых с массой тела менее

750 г в условиях родильного зала. Также в отечественной литературе не представлены исследования, посвящённые применению аппаратов ИВЛ, оснащённых микропроцессорными технологиями, способными регистрировать и анализировать минимальные изменения дыхательного объёма (от 0,5 мл) у новорождённых с очень низкой и экстремально низкой массой тела непосредственно в родильном зале.

Одним из эффективных инструментов для оценки готовности врачей к использованию высокотехнологичных методов диагностики и терапии в неонатологии является анкетирование специалистов (Mehler K. et al., 2021; Chiruvolu A. et al., 2022; Panchangam C. et al., 2023; Qurashi M. et al., 2024). Однако в отечественной литературе отсутствуют масштабные исследования, направленные на изучение мнения неонатологов о современных стратегиях и технологиях, применяемых в оказании помощи новорождённым. Это обстоятельство может ограничивать темпы внедрения инновационных решений в клиническую практику и затруднять развитие эффективных образовательных программ на профильных кафедрах, осуществляющих подготовку специалистов в области неонатологии.

Указанные факты и послужили основанием для формулировки цели и задач настоящего 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 сурфактанта в родильном зале, оценить его клиническую эффективность, частоту ранних и отдаленных осложнений 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, доплерографии 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.

Обоснована и подтверждена клиническая эффективность малоинвазивного введения сурфактанта как безопасной и перспективной технологии терапии РДС. Впервые в отечественной практике проведена анатомическая оценка трахеи у детей с ЭНМТ для определения глубины введения катетера в трахею с целью малоинвазивной безопасной инстилляцией 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.

Разработан и клинически апробирован метод перехода от ИВЛ к спонтанному дыханию, направленный на снижение частоты бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных.

На основании данных ультразвукового исследования глубины стояния ЭТТ, доплерографии 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 (порактант альфа и берактант) 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 СРАР 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 диссертационного исследования построена в соответствии с поставленной целью и сформулированными задачами и основана на комплексном подходе, включающем применение анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных методов с последующим статистическим анализом полученных данных.

Предметом исследования являлась разработка и оценка новых стратегий респираторной терапии у новорождённых с респираторным дистресс-синдромом (РДС), начиная с этапа родильного зала. Проведена аналитическая обработка клинических данных, результатов лабораторных и инструментальных исследований, а также показателей респираторного мониторинга (РМ).

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием языка программирования Python (версия 3.8) и программного пакета IBM SPSS Statistics 23. Для выполнения расчётов применялись встроенные функции модулей *statsmodels.api* и *scipy*.

Полученные результаты были систематизированы и представлены в главах собственных исследований. На основании проведённого анализа сформулированы научные выводы и разработаны 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 результатов 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 22 апреля 2021 года (протокол № 45); в окончательной редакции — после внесения изменений 27 февраля 2025 года (протокол № 75).

Тема диссертационной работы была утверждена на заседании Учёного совета ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России 28 апреля 2021 года (протокол № 07) и повторно утверждена в редакции, предусматривающей вторую специальность

3.1.12. Анестезиология и реаниматология (медицинские науки), 26 марта 2025 года (протокол № 08).

Публикации и участие в научных конференциях

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

Основные результаты исследования представлены в виде докладов и тезисов 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 практическую деятельность ряда клинических и научно-образовательных учреждений, включая: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения (ГБУЗ) г. Москвы ГKB № 67, 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 «Детская городская больница №1», 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.

В период с 2014 по 2021 год 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).

Результаты диссертационного исследования включены в Клинические рекомендации «Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом» под ред. академика РАН Н.Н. Володина (2016), Методическое письмо Минздрава России № 15-4/11/2-2570 от 04.03.2020 г. «Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале», Национальное руководство по неонатологии под ред. Н.Н. Володина и соавт. (Неонатология: национальное руководство, 2007; Неонатология. Национальное руководство. Краткое издание, 2013; Неонатология. Национальное руководство в 2-х томах, 2023).

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 — Аппарат-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 переменным 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 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы, дизайн и методы исследования

Настоящая работа выполнена за период с 2005 по 2025 гг. на базе Федерального Государственного Бюджетного Образовательного Учреждения Высшего Образования (ФГБОУ ВО) «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ, а также отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) центров, соответствующих стандартам третьего уровня оказания перинатальной помощи в нашей стране:

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 «Детская городская больница №1» (главный врач – д.м.н., профессор А.В. Каган),
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).

Для решения поставленной цели и задач нами проведено обследование и лечение 961 ребенка с РДС. На ретроспективном этапе обследовано 354 (36,8%) новорожденных, на проспективном – 607 (63,2%). Исследование проводилось в 2-х направлениях:

1. Определение современных подходов к проведению сурфактантной терапии у недоношенных новорожденных с РДС (n=667).
2. Разработка новых стратегий искусственной вентиляции легких у новорожденных с РДС, начиная с родильного зала (n=294).

Для проведения исследования все дети (n=961) были разделены на 6 групп (по 3 группы на каждое направление). Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Группы обследованных пациентов (n=961)

Направление	Кол-во пациентов	Группы	
<i>Оценка эффективности сурфактантной терапии (n=667)</i>	393 (40,9%)	I	вводился порактант альфа
	256 (26,6%)	II	вводился берактант
	18 (1,9%)	III	сурфактант не назначен (контрольная группа)
<i>Разработка новых стратегий ИВЛ (n=294)</i>	113 (11,8%)	IV	применялась ВЧИВЛ
	170 (17,7%)	V	выполнена традиционная ИВЛ
	11 (1,1%)	VI	ИВЛ с гарантированным ДО

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). Критерии включения в исследование и критерии исключения представлены в таблице 2.

Таблица 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 врожденные пороки развития, хромосомные и/или генетические аномалии, ОФГБН, тяжелая асфиксия, тяжелое поражение ЦНС, выявленное пренатально, ранний неонатальный сепсис, наследственные болезни обмена, позднее поступление в ОРИТН (после 48 часов жизни), рождение вне акушерского стационара, синдром аспирации мекония
II	вводился берактант		
III	сурфактант не назначен		
IV	применялась ВЧИВЛ	ГВ <29 недель, РДС, необходимость в интубации трахеи в родильном зале*	
V	применялась традиционная ИВЛ		
VI	ИВЛ с гарантированным ДО	ГВ ≤ 25 недель, МТ <750 г, отсутствие самостоятельного дыхания	

Примечание: * - 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

Дизайн, направления и этапы исследования представлены на рисунке 1.

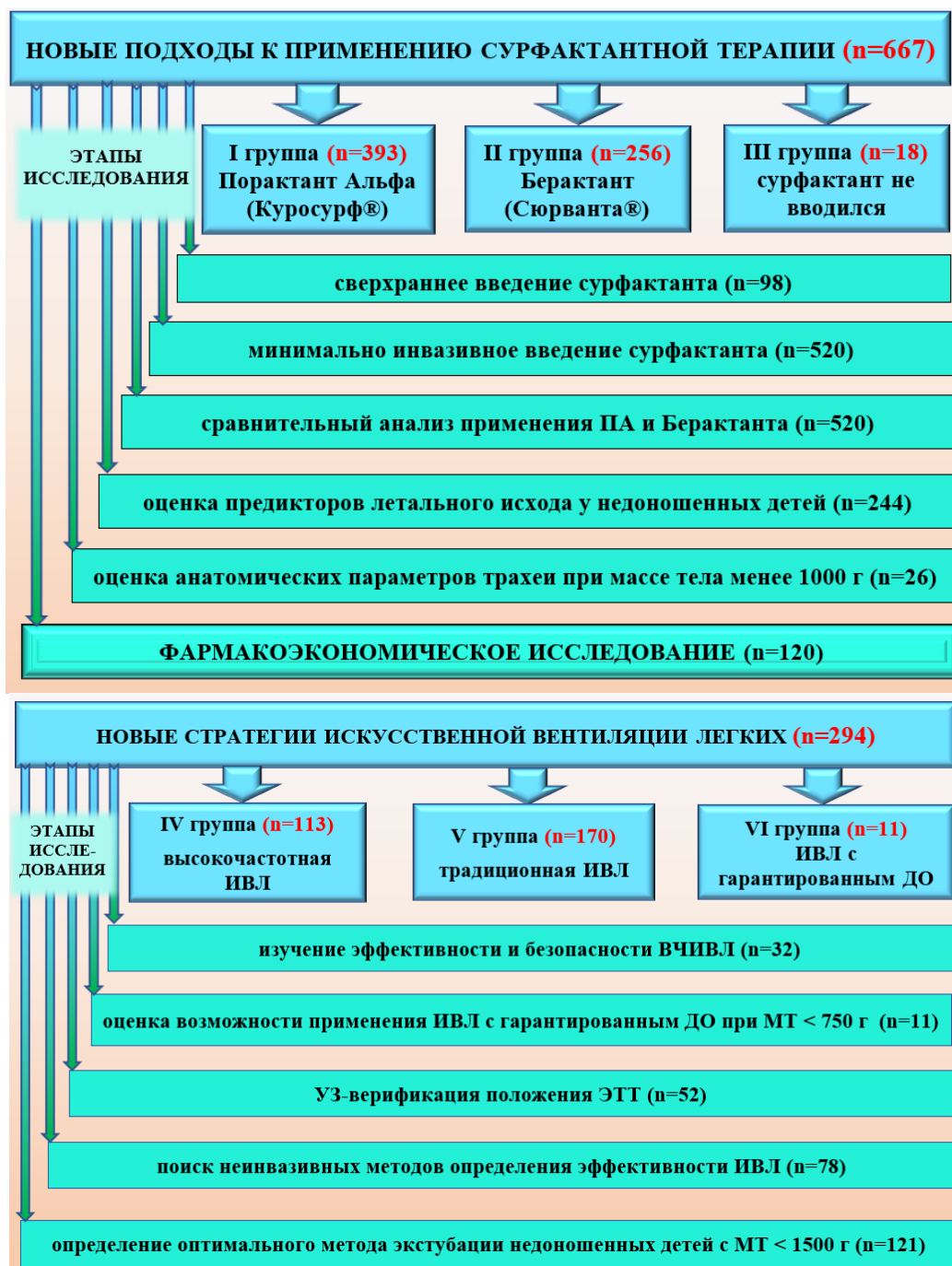


Рисунок 1 – Дизайн, направления и этапы исследования (n=961)

Помимо изучения анамнестических и основных клинических данных, у 961 ребенка использовались инструментальные и лабораторные методы исследования, представленные в таблице 3.

Сурфактантная терапия проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями (Клинические рекомендации под редакцией академика РАН Н.Н. Володина «Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом», 2016). В исследовании применялись два экзогенных сурфактанта: порактант альфа (Куросурф®), берактант (Сурванта®).

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. Введение сурфактанта осуществлялось тремя способами: 1. инвазивное введение через ЭТТ; 2. методом LISA через стерильный одноразовый желудочный (4–6 Fr); 3. при помощи техники «INSURE».

Таблица 3 – Инструментальные и лабораторные методы обследования

Методы		Кол-во
инструментальные методы	рентгенографическое исследование органов грудной и брюшной полости	2400
	УЗИ органов грудной клетки	794
	нейросонография	8649
	доплерография сосудов головного мозга	8649
	эхокардиография с применением доплерографии	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

В акушерских стационарах в родильном зале с первых минут жизни по показаниям начиналось проведение респираторной терапии с дозированным введением дополнительного кислорода. В родильном зале для проведения ИВЛ до введения сурфактанта применяли различные ручные устройства для вентиляции легких. Частоту ИВЛ задавали с помощью электронного метронома, уровни давления на вдохе и выдохе контролировали встроенным манометром. С 2017 года частота дыхания задавалась при помощи запатентованного модуля Апгар-таймера со встроенным метрономом (патент на изобретение № 170360 от 24.04.2017). ИВЛ с гарантированным дыхательным объемом осуществлялась в родильном зале у недоношенных детей с массой тела при рождении менее 750 граммов и сроком гестации 25 и менее недель, у всех отсутствовало эффективное самостоятельное дыхание. В ОРИТН проводилась неинвазивная искусственной вентиляции легких (НИВЛ), СРАР, высокочастотная осцилляторная искусственная вентиляция легких (ВЧО ИВЛ).

Экстубация новорожденных и перевод на менее инвазивные методы респираторной терапии осуществлялась через 7,1–852,0 часа после начала ИВЛ следующими способами: двухфазным назальным СРАР с переменным потоком (BiPhasic) и назальным СРАР с переменным потоком.

Анализ стоимости сурфактантной терапии (порактант альфа) в зависимости от времени введения выполнен у 120 новорожденных I группы с очень низкой и экстремально низкой массой тела, которые подразделены на 4 подгруппы:

- ✓ в 1-ю подгруппу включен 21 (17,5%) новорожденный, которому порактант альфа введен «до первого аппаратного вдоха» в родовой палате;
- ✓ 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 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).

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.

С целью получения наглядной картины состояния проблемы респираторной терапии в неонатальной практике на сегодняшний день и оценки эволюции в развитии и внедрении наиболее современных респираторных стратегий в РФ за последнее десятилетие нами проведен 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. География опрошенных была представлена 80 городами России.

Сбор данных осуществлялся посредством ведения электронной базы с соблюдением хронологического порядка в таблицах Microsoft Excel 2016. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием языка программирования Python (версия 3.8) и программного пакета IBM SPSS Statistics 23. В расчётах использовались встроенные функции библиотек *statsmodels.api* и *scipy*.

Анализ количественных показателей начинался с проверки на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. При наличии нормального распределения данные описывались как среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD); сравнение таких рядов выполнялось с использованием непарного t-теста Стьюдента.

При отсутствии нормального распределения показатели описывались с помощью медианы (Me) и межквартильного размаха (Q1–Q3): Me [Q1; Q3]. Для сравнения трёх и более независимых выборок применялся критерий Краскела–Уоллиса с последующим попарным сравнением по критерию Манна–Уитни. При множественных сравнениях использовалась поправка Бонферрони.

Качественные признаки выражались в абсолютных числах и процентах (%), сравнение между группами проводилось с помощью критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Корреляционный анализ между переменными выполнялся с использованием коэффициента Спирмена. Статистически значимыми считались различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Полученные результаты исследования и их обсуждение

В поиске более совершенных респираторных технологий, способствующих улучшению исходов, снижению младенческой смертности, частоты ВЖК и бронхолёгочной дисплазии (БЛД), нами была предпринята попытка оптимизации стратегии применения сурфактантной терапии. Изучение данных зарубежной литературы (Abiramalatha T. et al., 2022; Morgan A.S. et al., 2022; Yao W. et al., 2022) позволило сформулировать гипотезу: у только что родившихся недоношенных новорожденных с незрелыми, ещё не вентилируемыми лёгкими («нераскрытые» лёгкие, содержащие фетальную жидкость), введение сурфактанта до первого аппаратного вдоха может способствовать улучшению клинических исходов лечения РДС.

На основании данной гипотезы нами было проведено исследование, направленное на оценку клинической эффективности и обоснование стратегии сверхраннего введения сурфактанта (до первого вдоха) через эндотрахеальную трубку (ЭТТ) непосредственно после рождения у недоношенных новорождённых, нуждающихся в интубации трахеи в родильном зале.

В исследование были включены 98 новорождённых с массой тела при рождении от 500 до 1300 г и гестационным возрастом менее 31 недели, которым осуществлялось сверхраннее введение порактанта альфа (Куросурф®) в дозе от 100 до 200 мг/кг через ЭТТ (I группа А, подгруппа).

Проведённое нами исследование продемонстрировало значительные преимущества сверхраннего введения порактанта альфа (ПА) у недоношенных новорождённых с очень низкой и экстремально низкой массой тела ($n = 48$) по сравнению с отсроченным введением сурфактанта в возрасте 20–120 минут жизни после перевода в ОРИТН, проведения ИВЛ и стабилизации состояния ($n = 50$). Установлено, что введение препарата до первого аппаратного вдоха достоверно снижало суммарную кумулятивную дозу сурфактанта (147,0 против 187,2 мг/кг), продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии новорождённых (13,7 против 21,2 суток), длительность как инвазивной (84,0 против 306,3 часа), так и неинвазивной вентиляции лёгких (45,2 против 76,5 часа). Отмечено статистически значимое уменьшение частоты бронхолёгочной дисплазии (4,2% против 34,0%), внутрижелудочковых кровоизлияний III–IV степени (4,2% против 36,0%) и летальности (6,3% против 30,0%). Кроме того, у детей, получивших сурфактант в родильном зале до первого вдоха, достоверно чаще наблюдался благоприятный неврологический исход на момент выписки (85,4% против 36,0%; $p < 0,05$).

Получив удовлетворительные результаты в отношении исходов лечения недоношенных новорождённых с РДС, мы тем не менее осознавали, что для реализации стратегии сверхраннего введения сурфактанта в родильном зале — до первого аппаратного вдоха, непосредственно после рождения — требуется проведение интубации трахеи. Однако, согласно нашему клиническому опыту, часть новорождённых с очень низкой и экстремально низкой массой тела сразу после рождения демонстрируют удовлетворительное самостоятельное дыхание и не нуждаются в интубации, что делает возможным введение сурфактанта с применением малоинвазивных методов (МИВС) на фоне ранней неинвазивной респираторной поддержки, например, спустя 10–15 минут после рождения.

В последние годы в литературе подчёркивается возрастающий интерес к МИВС как к эффективной и менее травматичной альтернативе традиционным методам, что

отражено в ряде исследований (Dini G. et al., 2024; Dumpa V. et al., 2023; Glaser K. et al., 2023). Вместе с тем использование малоинвазивного подхода также сопряжено с риском развития осложнений, включая одностороннее введение препарата, что может отрицательно сказаться на клиническом исходе. Эффективность и безопасность данной методики во многом зависят от знаний специалиста об анатомических параметрах трахеи у недоношенных новорождённых, однако в доступной литературе такие данные практически отсутствуют.

В связи с вышеописанными обстоятельствами нами было инициировано собственное исследование, целью которого являлось обоснование выбора метода введения лекарственного средства недоношенным новорождённым с респираторным дистресс-синдромом на основе гестационно-возрастных анатомических характеристик трахеи. Определение анатомических параметров длины трахеи проводилось при аутопсийных исследованиях плодов и новорождённых детей с массой тела при рождении менее 1000 г и возрастом на момент летального исхода не более 168 часов, при отсутствии врождённых аномалий дыхательной системы ($n = 26$). В качестве инструмента для моделирования введения использовались неонатальные желудочные зонды различного диаметра. Конструктивной особенностью таких зондов является наличие двух боковых отверстий на разном расстоянии от дистального слепо запаянного конца.

Полученные нами данные продемонстрировали, что успешность малоинвазивного введения сурфактанта во многом определяется расположением наиболее отдалённого от дистального конца отверстия на желудочном зонде. Чем дальше оно находилось от края (на 1,5 см и более), тем выше была вероятность регургитации сурфактанта из трахеи при проведении процедуры, особенно при отсутствии чётких ориентиров глубины введения катетера. В ходе исследования было показано, что визуальное погружение желудочного зонда на 15–20 мм ниже голосовой щели с размещением обоих боковых отверстий в просвете трахеи обеспечивает наиболее безопасное введение сурфактанта у ребёнка на спонтанном дыхании.

По результатам аутопсийных исследований было установлено, что у плодов и новорождённых с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) в первые 168 часов жизни длина трахеи от голосовых связок до бифуркации в среднем составляла $34,3 \pm 5,3$ мм, при этом минимальное зарегистрированное значение — 22 мм. Эти данные позволяют утверждать, что при проведении малоинвазивного введения сурфактанта (МИВС) безопасной глубиной введения тонкого катетера следует считать диапазон 15–20 мм ниже уровня голосовой щели. При этом основным ориентиром глубины введения следует считать массу тела, поскольку между длиной трахеи и массой тела у детей с ЭНМТ выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь ($r_s = 0,434$; $p = 0,027$).

Кроме того, важным фактором, определяющим эффективность и безопасность МИВС, является диаметр используемого катетера. Известно, что от диаметра катетера зависит уровень проходимости и сопротивления в верхних дыхательных путях. Например, диаметр неонатального желудочного зонда 4,0 Fr составляет приблизительно 1,3 мм. Согласно полученным данным, диаметр трахеи у новорождённых с ЭНМТ варьирует в пределах 3,2–3,5 мм в различных её отделах, что позволяет предположить, что при использовании катетеров подобного диаметра риск значимой обтурации трахеи в процессе введения сурфактанта остаётся низким.

В результате проведённого исследования были получены уникальные данные, позволившие обоснованно утверждать, что учет анатомических параметров трахеи, а

также диаметра и глубины введения катетера/зонда при малоинвазивной сурфактантной терапии у новорождённых с экстремально низкой массой тела позволяет существенно снизить риск таких осложнений, как одноклеточное введение препарата или его регургитация мимо трахеи. Это, в свою очередь, повышает как эффективность, так и безопасность проведения процедуры МИВС.

После установления оптимальных значений глубины введения и подходящего диаметра зонда исследование было продолжено с акцентом на сравнительный анализ клинической эффективности натуральных сурфактантов — порактанта альфа и берактанта — при их применении как инвазивными (через эндотрахеальную трубку), так и малоинвазивными методами (INSURE, LISA). С этой целью было организовано многоцентровое исследование, в рамках которого оценивались особенности проведения респираторной терапии и исходы выхаживания у недоношенных новорождённых, получивших сурфактант различными способами: через ЭТТ (подгруппа А), по методу INSURE (подгруппа Б) и методом LISA (подгруппа В).

Результаты проведённого исследования показали, что в I группе (порактант альфа) повторное введение препарата потребовалось 17,8% новорождённых, получавших сурфактант инвазивным способом через ЭТТ (47 из 200), а третья доза — лишь 1% (2 из 200). Напротив, в подгруппе В (метод LISA) потребность в повторной дозе сурфактанта наблюдалась у 2,3% детей (6 человек), а в подгруппе Б (INSURE) повторное введение не потребовалось ни в одном случае. У новорождённых, получавших ПА через ЭТТ, отмечалась необходимость в более высоком среднем давлении в дыхательных путях (MAP) — 9,35 см вод.ст. ($p < 0,001$), а также более выраженная потребность в инвазивной вентиляции лёгких к 72-м часам наблюдения — 98,5% (197 из 200; $p < 0,001$), включая высокочастотную вентиляцию — 31% (57 из 200; $p < 0,05$).

Кроме того, у этих пациентов была значительно выше длительность респираторной терапии (642,5 часа; $p \leq 0,001$), срок пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии новорождённых (25 дней; $p < 0,017$) и общая продолжительность госпитализации (62 дня; $p < 0,017$), по сравнению с показателями в подгруппах INSURE (6,5 см вод.ст.; 21%; 6%; 113 часов; 8 дней; 35 дней соответственно) и LISA (8,8 см вод.ст.; 38%; 2%; 241 час; 15 дней; 51 день соответственно). Вместе с тем, при интерпретации полученных данных необходимо учитывать, что в подгруппе А (ЭТТ) гестационный возраст был статистически значимо ниже по сравнению с подгруппой Б (INSURE), составляя в среднем 28 и 30 недель соответственно ($p < 0,001$), что могло оказывать влияние на указанные показатели.

Во II группе (берактант) гестационный возраст пациентов статистически значимо не различался между подгруппами А (введение препарата через эндотрахеальную трубку) и МИВС (объединённые подгруппы INSURE и LISA), составив по 30 недель ($p = 0,107$). При этом установлено, что новорождённые из подгруппы МИВС получали первую дозу сурфактанта позже — в среднем на 15-й минуте жизни ($p = 0,003$), чаще нуждались в проведении неинвазивной респираторной поддержки в виде СРАР (99%, 103 из 104; $p < 0,001$), но реже нуждались в проведении высокочастотной вентиляции лёгких (7,7%, 8 из 104; $p < 0,001$), традиционной ИВЛ (31,7%, 33 из 104; $p < 0,001$), а также в дополнительной оксигенотерапии ($FiO_2 > 0,21$) и/или проведении респираторной поддержки на 28-е сутки жизни (13,6%; $p < 0,001$). Кроме того, при респираторной терапии у детей из подгруппы МИВС требовалось создание менее высокого уровня среднего давления в дыхательных путях (MAP — 7,1 см вод.ст.) по сравнению с детьми из подгруппы ЭТТ, которым сурфактант вводили на

10-й минуте жизни и у которых частота СРАР составила 77,6%, ВЧО ИВЛ — 19,7%, ИВЛ — 95,4%, необходимость в $\text{FiO}_2 > 0,21$ и/или РП на 28-е сутки жизни — 35,8%, а МАР достигал 9,0 см вод.ст.

Также было установлено, что продолжительность респираторной терапии и срок пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии были меньше в подгруппе малоинвазивного введения сурфактанта (МИВС) — 120 часов и шесть дней соответственно, по сравнению с подгруппой с инвазивным введением препарата через эндотрахеальную трубку (ЭТТ) — 196 часов и 10 дней ($p < 0,013$), что подтверждает клиническую обоснованность применения малоинвазивных методов сурфактантной терапии.

После успешного применения двух малоинвазивных способов введения сурфактанта возник вопрос о сравнительной эффективности методов INSURE и LISA. Анализ данных современной зарубежной литературы (Patra S. et al., 2023; Dini G. et al., 2024; Mansouri M. et al., 2024; Silveira R.C. et al., 2024) показал отсутствие единого мнения по данному вопросу, что послужило основанием для проведения собственного исследования, направленного на сравнительный анализ эффективности указанных методов.

В рамках данного этапа были обследованы 520 недоношенных новорождённых с респираторным дистресс-синдромом, из которых 264 ребёнка относились к I группе (получали порактант альфа), а 256 — ко II группе (получали берактант). Пациенты дополнительно были распределены по способу введения сурфактанта: через ЭТТ (подгруппа А; $n = 352$), по методу INSURE (подгруппа Б; $n = 96$) и по методу LISA (подгруппа В; $n = 72$).

В проведённом исследовании в обеих группах (порактант альфа и берактант) наилучшие клинические исходы были зафиксированы в подгруппах, где применялась стратегия INSURE. При использовании метода LISA отмечено статистически значимо более раннее введение сурфактанта, чем при применении стратегии INSURE во II группе (берактант) — на 10-й и 20-й минутах жизни соответственно ($p = 0,004$). В I группе у новорождённых, которым порактант альфа вводили методом LISA, по сравнению с детьми, получившими препарат по стратегии INSURE, наблюдались более высокие значения максимального среднего давления в дыхательных путях (МАР) — 8,8 [7,0; 10,0] и 6,5 [6,3; 6,95] см вод.ст. ($p < 0,001$), а также большая продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии — 15 и 8 дней соответственно ($p = 0,007$).

Во II группе дети из подгруппы INSURE получили берактант позже — на 20-й минуте жизни, при этом потребность в ИВЛ у них была выше (38%), по сравнению с подгруппой LISA (10-я минута, $p = 0,004$; потребность в ИВЛ — 15%, $p = 0,032$).

Вместе с тем, интерпретируя полученные результаты, следует учитывать ретроспективный характер исследования, в связи с чем не представлялось возможным провести сравнение между детьми с одинаковыми гестационными возрастами. Согласно наблюдениям, стратегия INSURE в обеих группах чаще применялась у новорождённых с большей массой тела при рождении и более высокой оценкой по шкале Апгар по сравнению с пациентами из подгруппы LISA, что, по всей вероятности, и объясняет более благоприятные исходы у детей, получивших сурфактант по методике INSURE.

Несмотря на существующие различия в гестационном возрасте и массе тела при рождении, между детьми из подгрупп INSURE и LISA не было выявлено статистически значимых отличий в частоте бронхолёгочной дисплазии, внутримозговых

кровоизлияний III степени, перивентрикулярной лейкомаляции, некротизирующего энтероколита, пневмоторакса и летальности, как при применении порактанта альфа, так и берактанта. Эти данные, на наш взгляд, свидетельствуют о сопоставимой клинической эффективности и безопасности обоих малоинвазивных методов введения сурфактанта — INSURE и LISA.

Учитывая активное использование в клинической практике двух натуральных препаратов сурфактанта — порактанта альфа и берактанта — с целью лечения респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорождённых, нами был поставлен вопрос о степени их терапевтической эквивалентности. Согласно результатам большинства сравнительных исследований, проведённых после 2016 года, достоверных различий во влиянии конкретного препарата на неонатальные исходы выявлено не было (Карпова А.Л. и соавт., 2020; Kadioğlu Şimşek G. et al., 2020; Sánchez Luna M. et al., 2020). При этом в Российской Федерации до настоящего времени не проводилось крупных рандомизированных сравнительных исследований эффективности и безопасности различных сурфактантов.

В этой связи нами выполнен собственный сравнительный анализ применения двух препаратов натурального сурфактанта у 428 недоношенных новорождённых с тяжёлой дыхательной недостаточностью, из которых 224 ребёнка (52,3%) составили I группу (порактант альфа, Куросурф®), а 204 ребёнка (47,7%) — II группу (берактант, Сурванта®). Сурфактант Сурванта® применялся в дозировке 100 мг/кг как при первом, так и при повторном введении; Куросурф® вводился в дозах 200 мг/кг (первая) и 100 мг/кг (повторная). Обе группы были сопоставимы по основным клинико-анамнестическим характеристикам, включая массу тела, гестационный возраст и показатели по шкале Апгар на первой и пятой минутах жизни.

Сравнительный анализ результатов применения двух натуральных сурфактантов показал, что у детей из I группы, по сравнению с новорождёнными из II группы (берактант), 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]).

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 новорождённых. Следует заметить, что комбинированный показатель «БЛД + летальный исход» применяется для сравнительного анализа исходов у недоношенных детей с РДС в нашей стране впервые.

Важным направлением нашего исследования, посвящённого оптимизации сурфактантной терапии у недоношенных новорождённых с респираторным дистресс-синдромом, стала оценка клинико-экономической эффективности, без которой невозможно объективно рассчитать затраты в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорождённых, а также сформировать обоснованные стандарты оказания специализированной неонатологической помощи.

У пациентов, которым сурфактант вводился в различные сроки после рождения ($n = 102$), по сравнению с новорождёнными, не получавшими сурфактантную терапию ($n = 18$), отмечались более низкие значения таких параметров, как стоимость-эффективность (CER) — 263 130 против 310 392 рублей, и стоимость одного сохранённого года жизни (LYS) — 262 361 против 307 288 рублей. Кроме того, показатель CER был ниже у детей с массой тела при рождении более 1000 г — 251 564

против 266 051 рублей, а также у недоношенных с МТ ≥ 1000 г — 232 794 против 238 461 рублей.

Наше исследование показало, что сверхраннее введение сурфактанта до первого вдоха, вне зависимости от массы тела ребёнка ($n = 21$), существенно снижало расходы на госпитализацию в ОРИТН (до 58 065 рублей), затраты на сопутствующую терапию (с 9288 до 6302 рублей) и показатель CER (до 200 754 рублей). Такой подход оказался наиболее экономически обоснованным как для новорождённых с массой тела менее 1000 г (CER — 211 320 рублей), так и для детей с массой более 1000 г (CER — 223 060 рублей).

Введение сурфактанта в течение первых 15 минут жизни также демонстрировало клинико-экономические преимущества, включая снижение затрат на инструментальные методы (до 9873 рублей), а также снижение показателей CER и LYS до 224 449 рублей. Эти данные подтверждают экономическую целесообразность раннего начала сурфактантной терапии у недоношенных новорождённых.

Следует подчеркнуть, что показатель iCER (коэффициент приращения затрат), рассчитанный для пациентов I группы (порактант альфа), которым сурфактант вводился до первого вдоха и в течение первых 15 минут после рождения, составил 262 580 рублей на одного выжившего новорождённого, что соответствует критериям Всемирной организации здравоохранения по экономической эффективности в здравоохранении.

Таким образом, полученные результаты подтверждают выдвинутое предположение о том, что сверхраннее введение сурфактанта как до первого вдоха, так и в течение первых 15 минут жизни, не только обладает доказанной клинической эффективностью и безопасностью, но и обеспечивает выраженный экономический эффект при лечении недоношенных новорождённых с РДС.

В соответствии с существующими клиническими рекомендациями и протоколами, включая документ под редакцией академика РАН Н.Н. Володина «Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом» (2016), для респираторной поддержки у таких пациентов допускается применение различных вариантов инвазивной ИВЛ, преимущественно режимов с контролем по давлению и частотой 40–60 вдохов в минуту.

На практике в родильных залах инвазивную вентиляцию чаще всего проводят с использованием ручных аппаратов, что позволяет точно регулировать фракцию вдыхаемого кислорода (FiO_2) и оперативно реагировать на динамику состояния новорождённого. В то же время, проведённый нами анализ продемонстрировал, что наиболее безопасным и предпочтительным устройством для проведения ИВЛ у данной категории пациентов является Т-коннектор с клапаном положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) и возможностью обеспечения фиксированного давления на вдохе. При этом следует учитывать, что дыхательный объём у недоношенных новорождённых с экстремально низкой массой тела и признаками РДС, как правило, не превышает 3,8 мл/кг (в диапазоне от 2,8 до 4,7 мл/кг), что требует особой точности при респираторной поддержке в родильном зале.

Известно, что выраженный дефицит сурфактанта у недоношенных новорождённых обуславливает высокий комплаенс лёгочной ткани и короткую константу времени, необходимую для достижения плато дыхательного объёма, что подтверждается рядом современных исследований (Журавлева Л.Н., 2020; Zhuo R. et al., 2021; Yang P., Sjoding M.W., 2024). На основании анализа этих данных нами было выдвинуто предположение о необходимости подбора такого режима искусственной

вентиляции лёгких (ИВЛ), при котором объём вдыхаемого газа будет минимальным, а продолжительность вдоха — предельно короткой. Учитывая физиологические особенности лёгких у новорождённых с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) и тяжёлым РДС, эффективная минутная вентиляция при этом может быть достигнута за счёткратно увеличенной частоты дыхания по сравнению с физиологической нормой (Мостовой А.В. и соавт., 2021).

Данные условия реализуемы при использовании высокочастотной ИВЛ (ВЧИВЛ), поскольку данный метод позволяет обеспечить адекватный минутный объём вентиляции лёгких за счёт высокой частоты дыхания и минимального дыхательного объёма. При этом стабильное среднее давление в дыхательных путях способствует мягкому, щадящему вовлечению альвеол в процесс газообмена и минимизирует риск баро- и волюмотравмы. Учитывая, что физиологическая частота дыхания у новорождённых с ЭНМТ составляет около 60 дыханий в минуту, можно предположить, что высокочастотной вентиляцией для данной группы пациентов следует считать режимы ИВЛ с частотой ≥ 240 дыханий в минуту.

Важно подчеркнуть, что проведение вентиляции с указанной частотой на этапе первичной стабилизации в родильном зале возможно даже без специализированного высокочастотного вентилятора — с использованием ручного аппарата ИВЛ и Т-коннектора, что делает этот подход потенциально доступным в условиях ограниченного технического обеспечения.

Изучение отечественных и зарубежных источников показало, что, несмотря на внедрение высокочастотной осцилляторной ИВЛ (ВЧОИВЛ) в клиническую практику российских неонатологов с 1998 года (Mostovoy A.V. et al., 1999), использование высокочастотной искусственной вентиляции лёгких (ВЧИВЛ) в родильном зале при лечении респираторного дистресс-синдрома (РДС) до настоящего времени не получило широкого распространения и остаётся предметом дискуссий как в отечественной, так и в международной литературе (Володин Н.Н., 2024; Askermann B.W. et al., 2023).

В связи с отсутствием достоверных данных об эффективности применения ВЧИВЛ в родильном зале нами было проведено клиническое наблюдение за 32 недоношенными новорождёнными с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при гестационном возрасте менее 29 недель, которым требовалась интубация трахеи сразу после рождения. В 17 случаях (53,1%) ещё в родильном зале была начата высокочастотная вентиляция (IV группа), тогда как у 15 детей (46,9%) применялась традиционная ИВЛ (V группа). Группы не различались по гестационному возрасту и массе тела при рождении, что исключало статистически значимые искажения ($p > 0,05$).

Всем детям проводилось введение порактанта альфа (ПА) в дозе 200 мг/кг на 10–15-й минуте жизни. Повторная оценка состояния после введения первой дозы сурфактанта показала у ряда новорождённых высокие показатели оксигенации, что позволило перевести их с ВЧИВЛ на традиционную ИВЛ. Такой подход рассматривался как предварительное вмешательство до назначения заместительной сурфактантной терапии и был направлен на оптимизацию кардио-респираторной адаптации в ранний постнатальный период. По сути, этот метод может быть охарактеризован как мягкий маневр рекруитмента, способствующий вовлечению максимального количества альвеол в эффективный процесс газообмена, то есть физиологическому «раскрытию» лёгких.

Установлено, что у новорождённых IV группы, которым в родильном зале проводилась высокочастотная искусственная вентиляция лёгких (ВЧИВЛ), по

сравнению с детьми V группы (традиционная ИВЛ), требовались статистически значимо более низкие значения пикового давления на вдохе (PIP) — 15,5 против 20,0 см вод.ст. ($p < 0,05$), при этом положительное давление в конце выдоха (PEEP) было выше — 8,0 против 6,0 см вод.ст., соответственно. Различий по фракции ингаляционного кислорода (FiO_2) между группами не наблюдалось ($p = 0,767$).

В обеих группах по пять новорождённых имели частоту сердечных сокращений (ЧСС) менее 100 ударов в минуту в момент начала респираторной поддержки. При этом восстановление ЧСС до ≥ 100 ударов в минуту происходило статистически значимо быстрее у детей IV группы — в среднем за 33,9 секунды, тогда как в группе традиционной ИВЛ данный показатель составил 79,2 секунды ($p = 0,002$).

После перевода новорождённых в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТН) респираторная поддержка продолжалась: у пациентов IV группы в 58,8% случаев сохранялась высокочастотная осцилляторная ИВЛ (ВЧО ИВЛ), тогда как в 41,2% использовалась традиционная ИВЛ с контролем дыхательного объёма в пределах 4,0–4,5 мл/кг. В группе V традиционная ИВЛ с контролем дыхательного объёма применялась у 73,3% детей, а ВЧО ИВЛ — у 26,7%. Различия между группами по типу продолжаемой вентиляции в условиях ОРИТН статистически значимыми не были ($p = 0,087$).

При этом установлено, что у новорождённых с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), которым респираторная поддержка начиналась с ВЧИВЛ (IV группа), в дальнейшем в условиях ОРИТН требовалась значимо меньшая максимальная фракция вдыхаемого кислорода (FiO_2), чем у детей V группы, получавших традиционную ИВЛ: 0,3 против 0,6 соответственно ($p < 0,001$). Несмотря на это, длительность инвазивной и неинвазивной респираторной терапии, а также продолжительность госпитализации в ОРИТН не отличались между группами статистически значимо ($p > 0,05$).

Тем не менее, снижение максимальной потребности в FiO_2 при использовании ВЧИВЛ отражало сокращение числа и длительности эпизодов гипоксемии, требующих увеличения концентрации кислорода, что, в свою очередь, могло способствовать снижению окислительного стресса и рисков развития бронхолёгочной дисплазии (БЛД) и ретинопатии недоношенных.

Выявленная в настоящем исследовании необходимость в более высокой концентрации кислорода (FiO_2) в родильном зале рассматривалась как прогностический фактор развития бронхолёгочной дисплазии (БЛД), поскольку между указанными показателями была установлена достоверная положительная корреляционная связь ($rs = 0,541$).

Учитывая морфофункциональные особенности лёгких у новорождённых с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) — прежде всего короткую константу времени, необходимую для достижения плато дыхательного объёма, и низкий дыхательный объём (в пределах 2–4 мл/кг), нами было выдвинуто предположение, что применение высокочастотной ИВЛ (ВЧИВЛ) с первых секунд жизни в родильном зале способно обеспечить наилучшее соответствие физиологическим параметрам лёгких данной категории пациентов. Такой подход позволяет минимизировать риск волюмотравмы и, как следствие, улучшить клинические исходы.

Анализ результатов показал, что стартовая респираторная поддержка в виде ВЧИВЛ у новорождённых IV группы сопровождалась статистически значимо более низкой частотой некротизирующего энтероколита (5,9% против 40% в группе традиционной ИВЛ; $p < 0,05$) и снижением летальности (0% против 26,7%). Эти данные убедительно демонстрируют, что применение ВЧИВЛ в родильном зале при

соблюдении разработанного протокола (в частности, частота 240 дыхательных циклов в минуту) способствует более быстрому восстановлению частоты сердечных сокращений до ≥ 100 уд/мин, купированию гипоксемии в ранние минуты жизни и, как следствие, снижению риска развития тяжелых осложнений, таких как НЭК.

В ходе настоящего исследования была зафиксирована тенденция к снижению частоты внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) 2–4 степени у новорождённых, которым в родильном зале проводилась высокочастотная искусственная вентиляция лёгких (ВЧИВЛ), по сравнению с пациентами, получавшими традиционную ИВЛ (5,9% и 20%, соответственно). Однако выявленные различия не достигли статистической значимости ($p = 0,319$).

Несмотря на относительную простоту выполнения ИВЛ с использованием Т-коннектора, в 2017 году в рамках практического усовершенствования оказания неонатальной помощи нами был разработан и внедрён в клиническую практику Аппарат-таймер — специализированное устройство, предназначенное для оценки состояния новорождённого по шкале Апгар, генерации звуковых сигналов через заданные интервалы времени, а также синхронизации искусственных вдохов и компрессий грудной клетки в ходе сердечно-лёгочной реанимации (патент РФ № 170360 от 24.04.2017).

Таким образом, применение ВЧИВЛ в качестве стартового метода респираторной поддержки в родильном зале у новорождённых с экстремально низкой массой тела позволяет достоверно улучшить кардиореспираторную адаптацию, снизить потребность в дополнительной кислородотерапии и уменьшить риск летального исхода. У пациентов, получавших ВЧИВЛ, по сравнению с группой традиционной ИВЛ, регистрировалось более быстрое восстановление частоты сердечных сокращений до ≥ 100 уд/мин, что, с учётом установленной высокой корреляции между частотой развития некротизирующего энтероколита и летальностью ($rs = 0,730$), могло способствовать снижению смертности (0% против 26,7%; $p = 0,038$).

Установив преимущество использования низких дыхательных объемов при стартовой респираторной поддержке в виде высокочастотной ИВЛ (ВЧИВЛ) у новорождённых с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), нами была выдвинута и проверена гипотеза о возможности безопасного и эффективного применения традиционной ИВЛ с минимальным гарантированным дыхательным объемом (3–4 мл/кг), начиная с первых вдохов непосредственно после интубации в родильном зале. Мы предположили, что при обеспечении новорождённого с массой тела менее 750 г достаточным для газообмена, но минимальным по объёму поступающего в лёгкие газа, удастся существенно снизить риск воллюмтравмы. Ввиду отсутствия в доступной литературе данных об использовании в родильном зале у таких пациентов режимов ИВЛ с гарантированным дыхательным объемом, было инициировано собственное исследование, целью которого являлась объективная оценка механических свойств лёгких с первых минут жизни у новорождённых с ЭНМТ, находящихся на ИВЛ в режиме Assist Control + Volume Guarantee (вентиляция с триггером и гарантированным дыхательным объёмом). Данный режим позволяет аппарату автоматически подбирать величину пикового давления вдоха для достижения заданного уровня дыхательного объема.

В исследование были включены 11 недоношенных новорождённых с массой тела при рождении менее 750 г, которым в родильном зале проводилась ИВЛ с режимом гарантированного дыхательного объёма (VI группа). На 10-й минуте жизни

всем детям вводился один из натуральных сурфактантов (Куросурф®, Сурванта®, Альвеофакт®). Полученные результаты оказались неожиданными: несмотря на отсутствие аналогичных исследований как в отечественной, так и в зарубежной литературе, респираторные показатели в течение первых 120 минут жизни демонстрировали как общие закономерности, так и значительную индивидуальную вариабельность, отражающую особенности лёгочной механики у каждого ребёнка. Особое внимание привлек показатель пикового давления на вдохе (PIР), значения которого колебались в широком диапазоне от 20,0 до 79,0 см вод.ст., иногда достигая высоких уровней, что, вероятно, отражает попытки рекруитмента альвеол. В последующем динамика давления на вдохе характеризовалась достоверным снижением: на 5-й минуте средний уровень составлял 43,2 см вод.ст., тогда как на 30-й и 60-й — по 22,6 см вод.ст., а на 120-й минуте — 18,9 см вод.ст. ($p < 0,05$). Несмотря на эпизоды высокого инспираторного давления, ни у одного из детей в течение первых 72 часов жизни не было зафиксировано развитие синдрома утечки воздуха.

В ходе исследования был выявлен ещё один важный аспект: у детей, получавших респираторную поддержку в режиме ИВЛ с гарантированным дыхательным объёмом, не наблюдалось ожидаемого резкого снижения пикового давления на вдохе (PIР) после введения сурфактанта. Кроме того, не установлено достоверных различий в динамике респираторных параметров в зависимости от вида использованного экзогенного сурфактанта. Наибольшее снижение PIР зафиксировано в интервале между 5-й и 10-й минутами жизни ($p = 0,005$). Несмотря на то, что введение сурфактанта происходило на 10-й минуте, достоверное снижение давления на вдохе было зарегистрировано только спустя 15 минут после его введения: статистически значимые различия по сравнению с показателем на 10-й минуте появлялись начиная с 25-й минуты жизни ($p = 0,045$) и сохранялись до 120-й минуты ($p = 0,005$). Вероятно, это связано с тем, что на момент введения сурфактанта лёгкие уже достигли максимально возможного раскрытия, в связи с чем выраженного дополнительного снижения пикового давления зафиксировано не было.

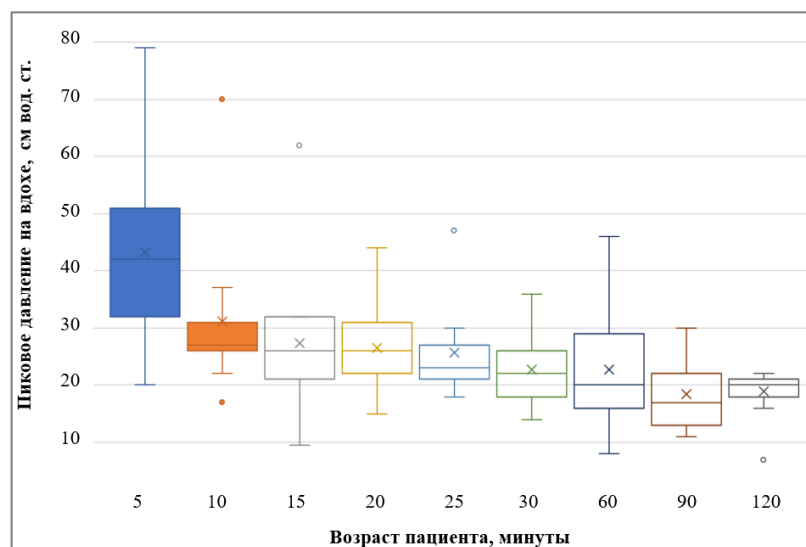


Рисунок 2 – Динамика пикового давления на вдохе (PIР) у недоношенных новорождённых с ЭНМТ в течение первых 120 минут жизни. Прямоугольник отражает межквартильный размах, горизонтальная линия в прямоугольнике — медиану, крестик — среднее значение. Введение сурфактанта осуществлялось на 10-й минуте жизни.

Рутинная практика оказания помощи новорождённым детям с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) в родильном зале, описанная в большинстве

международных клинических рекомендаций, как правило, ограничивает диапазон пикового давления на вдохе (PIР) значениями 20–40 см вод.ст. Однако полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о том, что соблюдение этих стандартов может быть недостаточным либо избыточным для отдельных пациентов: в ряде случаев для достижения адекватного дыхательного объёма может потребоваться PIР выше 40 см вод.ст., тогда как в других — объём вентиляции оказывается чрезмерным уже при PIР ниже 20 см вод.ст.

В этой связи применение режимов ИВЛ с гарантированным дыхательным объёмом с первых минут жизни у детей с ЭНМТ представляется патогенетически обоснованным, поскольку позволяет подбирать параметры вентиляции индивидуально и тем самым снижать риск респираторных осложнений. Это принципиально отличает указанный подход от концепции продлённого вдоха в родильном зале, предполагающей использование унифицированного алгоритма без учёта индивидуальных особенностей лёгочной механики у новорождённых (Ионов О.В., 2020; Kirpalani H. et al., 2019). На сегодняшний день установлено, что применение продлённого вдоха хотя и способствует быстрой аэрации лёгких, но приводит к её неравномерности, сопровождающейся повреждением альвеолярной ткани и потенциально неблагоприятными последствиями в отдалённой перспективе (Tingay D.G. et al., 2019). В связи с этим данный подход рассматривается как спорный и менее предпочтительный по сравнению с методами, обеспечивающими персонализированную респираторную поддержку.

Вентиляция с контролем дыхательного объёма (VTV) считается более безопасной альтернативой традиционной ИВЛ и способствует значительному сокращению продолжительности эпизодов гипоксемии у новорождённых (Ganguly A. et al., 2020; Balajthy A. et al., 2023). Этот эффект имеет особое значение для детей с экстремально низкой массой тела при рождении (ЭНМТ), поскольку гипоксемия у данной категории пациентов требует повышения фракции вдыхаемого кислорода (FiO_2), что может приводить к выраженному окислительному стрессу и повышать риск развития бронхолёгочной дисплазии (БЛД) и ретинопатии недоношенных (РП).

Применение VTV, за счёт снижения частоты и продолжительности гипоксических эпизодов и уменьшения травматизации лёгочной ткани, позволяет снижать частоту указанных осложнений у глубоко недоношенных новорождённых (Balajthy A. et al., 2023; Tang J. et al., 2023).

Полученные нами данные позволяют предположить, что необходимость в относительно высоком пиковом давлении вдоха (PIР) в первые минуты жизни при использовании VTV обусловлена рекрутментом лёгких и происходит до введения сурфактанта. Это позволяет рассматривать стартовую фазу вентиляции как функциональный аналог мягкого рекрутмент-манёвра. В этой связи целесообразным представляется обсуждение возможности более раннего введения сурфактанта — до 10-й минуты жизни, а при наличии условий — даже до первого аппаратного вдоха, что потенциально может позволить снизить стартовые значения PIР, необходимые для достижения адекватного дыхательного объёма.

Респираторный дистресс-синдром (РДС) у недоношенных сопровождается снижением податливости дыхательной системы и уменьшением объёма лёгких. Использование VTV обеспечивает стабильный уровень положительного давления в конце выдоха (PEEP) и увеличивает продолжительность инспираторной фазы, способствуя формированию функциональной остаточной ёмкости и повышению податливости лёгких. Однако даже в зарубежной литературе крайне ограничено число

исследований, посвящённых динамическому комплаенсу (C_{dyn}) у недоношенных новорождённых при проведении ИВЛ в режиме VTV (Khan M. et al., 2023).

В нашем исследовании наиболее низкие значения динамического комплаенса (C_{dyn}) регистрировались на 5-й минуте жизни и составили 0,10 [0,09; 0,19] мл/см H_2O /кг. В дальнейшем, на фоне заместительной сурфактантной терапии и ИВЛ с гарантированным дыхательным объёмом, отмечалось повышение комплаенса: до 0,18 мл/см H_2O /кг к 60-й минуте и до 0,16 мл/см H_2O /кг к 120-й минуте жизни. Однако, ввиду ненормального распределения данных, различия не достигли статистической значимости ($p > 0,05$).

Аналогичную тенденцию демонстрировали показатели сопротивления дыхательных путей (R_{aw}): к 5-й минуте жизни медиана R_{aw} составила 481 [274; 510] см H_2O /л/с, тогда как к 120-й минуте наблюдалось трёхкратное снижение — до 153 [129; 362] см H_2O /л/с, но также без статистической значимости ($p > 0,05$).

Отношение C_{20}/C_{dyn} в течение всего периода наблюдения оставалось стабильным, варьируя от 0,72 до 0,79 ($p > 0,05$), что свидетельствует о неполном расправлении лёгких. Константа времени (TC) также сохранялась короткой на протяжении всего периода: 0,043 сек на 5-й минуте и 0,045 сек на 120-й минуте жизни ($p = 0,631$), что, вероятно, связано с отсутствием значимых изменений как резистентности, так и комплаенса дыхательной системы.

При этом отмечалась выраженная вариабельность продолжительности вдоха — от 0,10 до 0,43 сек. Утечка воздуха мимо эндотрахеальной трубки оставалась в допустимых пределах: от 0 до 24% (медиана 8–13%), что соответствовало критериям включения в исследование.

Особого внимания заслуживает клиническое наблюдение у новорождённой М. с массой тела при рождении 472 г и гестационным возрастом 23 полные недели. Для обеспечения заданного дыхательного объема (4 мл/кг) на 5-й минуте жизни потребовалось достижение пикового инспираторного давления (PIР) до 79 см вод.ст. (рисунок 3).

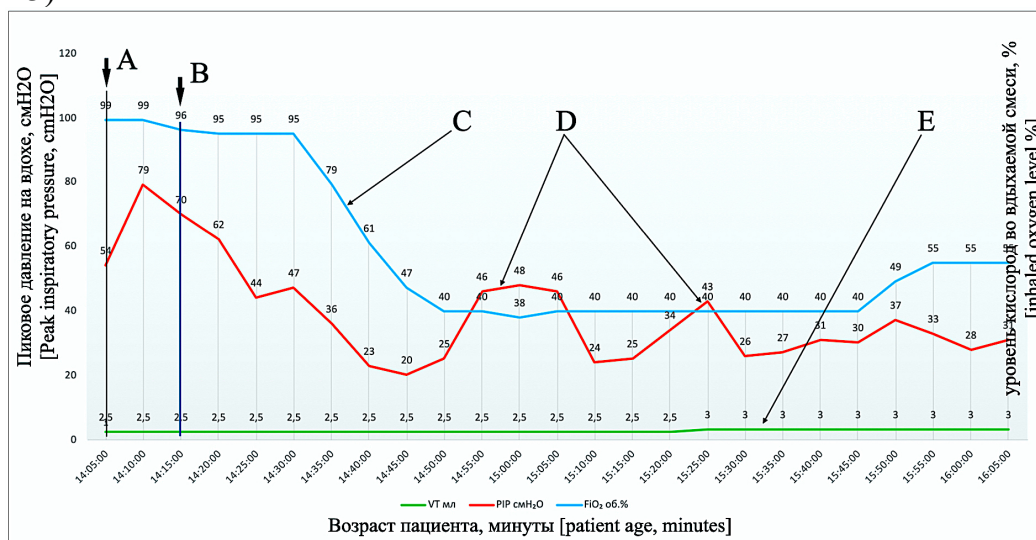


Рисунок 3 – Динамика основных показателей механических свойств легких в родильном зале у новорожденной девочки М. (масса тела 472 г, гестационный возраст 23 недели): А – момент рождения; В – момент введения сурфактанта; С – снижение потребности в кислороде после 15-й минуты жизни; D – автоматическое компенсаторное повышение пикового давления (PIР) при нарастании утечки воздуха мимо интубационной трубки с целью сохранения стабильного дыхательного объема; E – стабильность целевого дыхательного объема (VT) на протяжении периода наблюдения.

Клинический исход оказался благоприятным: синдром утечки воздуха и признаки поражения центральной нервной системы не выявлены, потребность в дополнительном кислороде к 36 неделям постконцептуального возраста (ПКВ) отсутствовала. Пациентка была выписана домой на 50-й неделе ПКВ.

Вместе с тем следует учитывать, что столь высокие значения РІР могут ассоциироваться с повреждением лёгочной ткани, что подтверждается, в том числе, данными гистологических исследований.

На рисунке 4 представлены микрофотографии гистологических препаратов легочной ткани новорождённого К. (масса тела при рождении 470 г, гестационный возраст 23 3/7 недели), с летальным исходом на 5-е сутки жизни вследствие раннего неонатального сепсиса. Максимальное пиковое давление на 5-й минуте жизни составляло 42 см вод. ст. Морфологическая картина легких представлена незрелыми структурами: округлыми полостями неправильной формы, выстланными уплощённым кубическим и цилиндрическим эпителием с признаками вакуолизации, соответствующими псевдостратифицированному простому цилиндрическому эпителию, характерному для псевдоглангулярного типа строения (рис. 4С). Выражены широкие межальвеолярные перегородки с расположенными в их толще капиллярами, стенки сосудов утолщены (рис. 4А). Дифференцировка пневмоцитов I и II типа на световом уровне не прослеживается, признаки формирования гиалиновых мембран отсутствуют (рис. 4В).

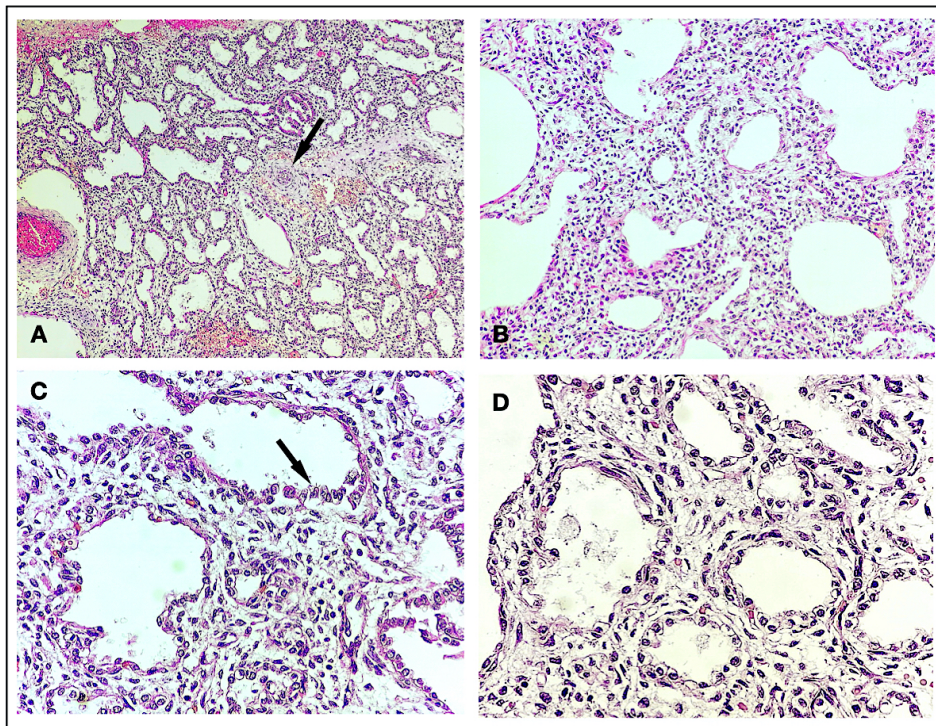


Рисунок 4 – Микрофотографии гистологических срезов легких ребенка К. (масса тела 470 г, гестационный возраст 23 3/7 недели), летальный исход на пятые сутки жизни, после 135 часов вентиляции в режиме A/C+VG: А — правое легкое, средняя доля, увеличение $\times 50$; В — левое легкое, нижняя доля, увеличение $\times 200$; С — правое легкое, увеличение $\times 400$; D — участки легочной ткани, характерные для выстилки при псевдоглангулярном типе строения, с отсутствием васкуляризации мезенхимы, увеличение $\times 400$. Окраска: гематоксилин и эозин.

Гистологическое исследование легочной ткани выявило преобладание структур, соответствующих каналикулярной стадии развития. Наряду с этим, в отдельных полях зрения определялись участки, соответствующие псевдоглангулярной стадии

(обеднение или отсутствие васкуляризации мезенхимы, выстилка респираторного тракта кубоидным эпителием), что свидетельствует о неравномерности темпов созревания легочной ткани (рис. 4D). Таким образом, предполагаемая зрелость легких, основанная на акушерском сроке гестации, может не отражать фактическое морфофункциональное состояние легочной ткани на момент рождения. Это обстоятельство следует учитывать при выборе параметров респираторной поддержки, поскольку выраженная незрелость легких может влиять на эффективность проводимой терапии. При этом у данного ребенка морфологических признаков вентилятор-индуцированного повреждения легких выявлено не было.

Таким образом, применение режимов ИВЛ с контролем дыхательного объема (гарантированным ДО), начиная с минимальных параметров в первые минуты жизни у новорождённых с экстремально низкой массой тела, позволяет индивидуализировать респираторную поддержку и, соответственно, снизить риск развития осложнений.

Несмотря на предпринимаемые попытки сократить продолжительность инвазивной ИВЛ для прерывания каскада легочного повреждения (Latremouille S. et al., 2023), эффективность неинвазивных методов респираторной поддержки с использованием переменного потока остаётся предметом обсуждения в ограниченном числе зарубежных исследований и практически не отражена в отечественной литературе. В рамках настоящего исследования была выдвинута гипотеза, что использование двухфазного назального СРАР с переменным потоком (BiPhasic, ВРАР) может способствовать более успешной экстубации пациентов по сравнению с традиционным назальным СРАР с тем же принципом подачи потока.

В проспективное рандомизированное исследование, целью которого явилось научное обоснование, разработка и внедрение протокола перехода от инвазивной искусственной вентиляции лёгких к спонтанному дыханию как компонента профилактики бронхолёгочной дисплазии в рамках инновационной методологии выхаживания недоношенных новорождённых с дыхательной недостаточностью, были включены 121 ребёнок с гестационным возрастом от 24 ⁶/₇ до 32 ⁶/₇ недель и массой тела при рождении от 500 до 1500 г, у которых имелось респираторное расстройство, требующее проведения ИВЛ (71 новорождённый из IV группы [высоочастотная ИВЛ], 50 — из V группы [традиционная ИВЛ]) не менее трёх часов. Все пациенты были разделены на две подгруппы: в первую вошли 55 (45,5%) новорождённых, которым после экстубации применялась СРАР-терапия с переменным потоком, во вторую — 66 (54,4%) детей, у которых в качестве метода неинвазивной респираторной поддержки использовался двухфазный назальный BiPhasic с тем же принципом подачи потока. Статистически значимых различий по клиническим характеристикам между двумя подгруппами не выявлено ($p > 0,05$).

Также не отмечено достоверных различий в длительности неинвазивной респираторной терапии, общей продолжительности госпитализации и пребывания в родильном доме, а также по показателям исходного респираторного статуса на момент перехода на неинвазивную дыхательную поддержку.

В ходе проведения инвазивной и неинвазивной респираторной терапии зарегистрирован только один случай синдрома утечки воздуха (пневмоторакс), который развился во второй подгруппе (BiPhasic). Частота гемодинамически значимого открытого артериального протока (ГЗОАП) была сопоставимой в обеих подгруппах: 41,82% в группе СРАР и 36,36% в группе BiPhasic ($p > 0,05$); необходимость в хирургическом закрытии ГЗОАП составила 25,45% и 19,70%, соответственно ($p > 0,05$). Анализ исходов в зависимости от способа экстубации

показал отсутствие достоверных различий в частоте бронхолёгочной дисплазии, ретинопатии недоношенных, некротизирующего энтероколита, внутрижелудочкового кровоизлияния III степени и перивентрикулярной лейкомаляции между подгруппами. Потребность в повторной интубации и возобновлении ИВЛ после экстубации была статистически значимо выше при использовании СРАР: 18,18% (10 из 55) против 6,1% (4 из 66) при применении BiPhasic ($p = 0,038$). У детей с экстремально низкой массой тела при рождении наблюдалась тенденция к более частому развитию ретинопатии недоношенных. При этом у пациентов, экстубированных на СРАР, частота ретинопатии оказалась выше по сравнению с детьми, переведёнными на режим BiPhasic: 44,1% (15 из 34) против 26,8% (11 из 41), однако выявленные различия не достигли статистической значимости (относительный риск – 1,64; 95% доверительный интервал – 0,82–3,27; $p = 0,057$). При этом чувствительность, специфичность и отрицательная прогностическая ценность составили 58%, 27% и 83%, соответственно. Таким образом, установленное высокое значение отрицательной прогностической ценности позволяет предположить, что применение двухфазного режима BiPhasic при экстубации детей с экстремально низкой массой тела в 83% случаев может способствовать предотвращению развития ретинопатии недоношенных.

Таким образом, полученные в исследовании данные свидетельствуют о том, что использование двухфазного режима респираторной поддержки BiPhasic с переменным потоком является более эффективным методом экстубации по сравнению с традиционной СРАР-терапией у недоношенных новорожденных с экстремально и очень низкой массой тела, находившихся на продлённой искусственной вентиляции лёгких.

На основании результатов диссертационного исследования, включающего комплексный анализ клинической эффективности и безопасности современных технологий респираторной терапии, был разработан алгоритм ведения пациентов, включающий этапы оказания помощи в родильном зале и в отделении реанимации и интенсивной терапии новорождённых. Указанный алгоритм может быть использован в качестве клинко-организационной модели («дорожной карты») при ведении новорождённых с респираторным дистресс-синдромом (рисунок 5).

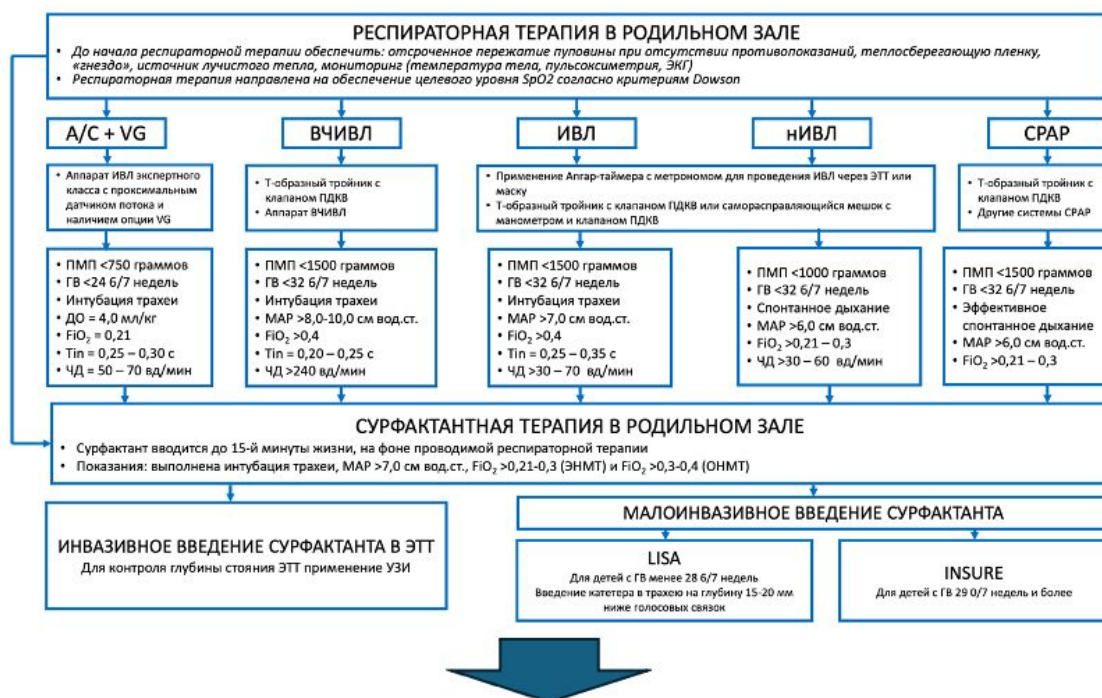




Рисунок 5 – Алгоритм проведения респираторной терапии в родильном зале и далее после перевода в ОРИТН

Полученные в диссертационном исследовании обнадеживающие результаты, отражающие эффективность современных методов респираторной терапии и предложенного алгоритма ведения недоношенных новорожденных, начиная с родильного зала и первых вдохов, послужили основанием для вывода о необходимости распространения данных подходов в регионах Российской Федерации, особенно в тех, где отмечаются высокие показатели младенческой смертности.

В целях предварительной оценки уровня внедрения респираторных технологий в отечественную неонатологическую практику было проведено анкетирование профильных специалистов. В 2013 году опубликованы результаты первого всероссийского опроса врачей-неонатологов и врачей-анестезиологов-реаниматологов из 80 субъектов РФ, продемонстрировавшие крайне низкую распространенность методов неинвазивной респираторной поддержки с переменным потоком, ИВЛ с управлением по объему (VTV), а также высокочастотной ИВЛ у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении (Мостовой А.В., 2013).

В ответ на выявленные дефициты, в 2014 году на базе ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» был разработан цикл повышения квалификации для врачей (36 академических часов) по теме «Респираторная терапия в неонатологии» в рамках системы последипломного медицинского образования.

Программа обучения была ориентирована на углубленное изучение теоретических и практических аспектов респираторной терапии у новорожденных. Учебный курс, разработанный автором с учетом современных достижений в области неонатологии и на основании методических рекомендаций «Принципы ведения новорожденных с респираторным дистресс-синдромом» (под ред. академика РАН Н.Н. Володина, 2008), реализуется с 2014 года. За период с 2014 по 2021 год обучение по данной программе прошли около 2000 специалистов из различных регионов Российской Федерации. В 2021 году, спустя восемь лет после внедрения цикла повышения квалификации, проведено повторное анкетирование врачей-неонатологов

и анестезиологов-реаниматологов из 80 субъектов РФ (от Владивостока до Калининграда) с целью оценки динамики состояния проблемы и распространенности современных респираторных технологий.

Полученные данные объективно отразили положительные сдвиги в неонатальной практике. В частности, доля врачей, отдавших предпочтение максимально раннему введению сурфактанта (в том числе в родильном зале), статистически значимо возросла с 46,3% (246 из 532) в 2013 году до 92,1% (417 из 453) в 2021 году.

Как показал опрос, проведенный в 2021 году, в родильном зале каждый второй врач (204 из 453; 45,0%) вводил сурфактант в возрасте 6–15 минут жизни. Ещё 100 (22,1%) респондентов выполняли введение на 16–25-й минуте, а 78 (17,2%) — в течение первых пяти минут после рождения. Методика введения сурфактанта «до первого вдоха» применялась 12 специалистами (2,6%), тогда как 37 (8,2%) врачей осуществляли его введение уже в отделении реанимации новорождённых непосредственно после транспортировки из родильного зала. К 2021 году в клиническую практику вошли различные технологии введения сурфактанта, включая малоинвазивные методики, которые ещё в 2013 году не рассматривались как возможные и не упоминались в результатах предыдущего опроса.

Отношение специалистов к маневру «продлённого раздувания» лёгких (рекрутмент) существенно изменилось. За восемь лет с момента первого опроса от его выполнения отказались 256 из 453 (56,5%) опрошенных врачей, ранее применявших данный подход. Никогда не использовали этот метод 56 (12,3%) специалистов. Продолжают применять рекрутмент недоношенным детям при рождении 137 (30,2%) респондентов — как по клиническим показаниям, так и исходя из личного опыта. Основными причинами отказа от маневра продлённого вдоха стали его недостаточная эффективность, увеличение частоты осложнений, а также информация, полученная из научной литературы и образовательных мероприятий (189 из 256; 73,8%). Среди осложнений, отмеченных врачами, фигурировали перерастяжение лёгочной ткани, развитие синдрома утечки воздуха, внутрижелудочковое кровоизлияние и повышение частоты бронхолёгочной дисплазии.

Анализ применения эндотрахеальных методов ИВЛ в родильном зале свидетельствует о том, что в отечественную клиническую практику стали внедряться такие стартовые технологии дыхательной поддержки, как высокочастотная искусственная вентиляция лёгких (ВЧИВЛ) и ИВЛ с контролем по доставляемому дыхательному объёму. Если в опросе 2013 года эти методы даже не рассматривались, то к 2021 году они не только начали применяться в рутинной практике, но и получили нормативное закрепление в методическом письме Минздрава России № 15-4/11/2-2570 от 04.03.2020 г. «Реанимация и стабилизация состояния новорождённых детей в родильном зале».

Так, по результатам опроса 2021 года, высокочастотная искусственная вентиляция лёгких (ВЧИВЛ) в родильном зале применялась 49 из 453 (10,8%) опрошенных врачей. Ещё 272 (60,0%) респондента сообщили, что знакомы с данной методикой и заинтересованы во внедрении её в собственную практику. ВЧИВЛ в родильном зале проводилась с использованием мешка Амбу, Т-образного тройника или непосредственно с помощью аппарата для высокочастотной осцилляторной вентиляции.

Контроль дыхательного объёма (ДО) с использованием аппаратов ИВЛ, оснащённых дистальным датчиком потока, осуществляли 109 из 453 (24,1%) врачей.

Ещё 30 (6,6%) респондентов из 20 медицинских организаций отметили применение режимов ИВЛ с гарантированным ДО. Мониторинг ДО не проводился у 278 из 453 (61,4%) специалистов, однако они выразили желание внедрить его в своей клинической практике. Остальные участники опроса либо не были знакомы с данной технологией, либо указали иные подходы.

Что касается предпочтений в выборе режимов ИВЛ, то зафиксированы некоторые изменения по сравнению с данными 2013 года. В частности, в 2013 году наиболее часто применялись режимы SIMV (47,8%) и Assist/Control (30,0%), в то время как IMV использовался у 14,2% новорождённых. Согласно опросу 2021 года, отношение специалистов к режиму Assist/Control статистически значимо не изменилось: его по-прежнему предпочитали 30,7% (150 из 489) врачей по сравнению с 30,0% (160 из 532) в 2013 году ($p=0,835$).

Согласно результатам опроса 2021 года, использование режима SIMV среди врачей-неонатологов статистически значимо снизилось по сравнению с 2013 годом: 37,6% (184 из 489) против 47,8% (254 из 532) соответственно ($p=0,001$). Вместе с тем наблюдается тенденция к более широкому применению комбинированных режимов искусственной вентиляции лёгких с поддержкой давлением (SIMV+PSV) и режима PSV. Положительным сдвигом следует считать снижение доли применения принудительных, несинхронизированных режимов ИВЛ (IMV) с 14,2% (76 из 532) в 2013 году до 4,4% (22 из 489) в 2021 году ($p < 0,001$).

Наибольшие затруднения у специалистов, по данным опроса, вызывало применение высокочастотной осцилляторной вентиляции лёгких (ВЧО ИВЛ), как с контролем по объёму, так и без него. ВЧО ИВЛ с гарантированным объёмом применяли лишь 10,0% респондентов (49 из 489), при этом 14,9% (73 из 489) указывали, что осведомлены об эффективности данной технологии, но не имеют возможности её использования. Кроме того, каждый десятый специалист (10,6%, 52 из 489), располагая необходимым оборудованием, не знал, как правильно применять данный режим.

Между тем, согласно опросу Союза европейских неонатальных и перинатальных обществ по респираторной поддержке новорожденных в условиях ОРИТН (Moretti C. et al., 2024), на вопрос: «Какая стратегия инвазивной вентиляции является предпочтительной для лечения острого респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорождённых?» — 63% респондентов выбрали режим SIPPV + VTV (SIMV+VG), 24% — SIPPV (SIMV). Напротив, ВЧО ИВЛ, по их данным, применяется лишь в 11% отделений интенсивной терапии новорождённых, причём только в 5% случаев используется вариант с контролем по объёму (ВЧО ИВЛ + VG).

В 2024 году нами была предпринята попытка проведения очередного опроса, направленного на изучение мнения лидеров отделений реанимации и интенсивной терапии новорождённых (ОРИТН) относительно применения прикладных знаний в области респираторной терапии в неонатологии. Всего было получено 27 анкет. Особенностью данного исследования явилось то, что от каждого отделения в опросе участвовал лишь один представитель — либо заведующий, либо врач, признанный коллегами наиболее компетентным в вопросах респираторной поддержки.

По результатам анкетирования было установлено, что большинство респондентов (15 из 27; 55,6%) не использовали в своей практике режим ИВЛ с управляемым объёмом (Volume Control) у новорождённых, а 5 (18,5%) применяли его лишь при неэффективности вентиляции с управляемым давлением. На вопрос анкеты:

«Какой режим ИВЛ Вы предпочли бы использовать у новорождённых с тяжёлой формой бронхолёгочной дисплазии?» — большинство специалистов (16 из 27; 59,3%) указали SIMV+PSV, 7 респондентов (25,9%) отдали предпочтение режиму Assist/Control, по 2 (7,4%) — PSV и CMV соответственно.

Дополнительно в анкете рассматривался вопрос об используемом респираторном режиме на этапе предэкстубационной подготовки. Наиболее часто назывался SIMV+PSV (12 из 27; 44,4%), далее следовали режимы: PSV (7; 25,9%) и Assist/Control (6; 22,2%). Два респондента (7,4%) указали, что предэкстубационный режим значения не имеет.

Согласно данным опроса Союза европейских неонатальных и перинатальных обществ (Moretti C. et al., 2024), в качестве метода выбора для отлучения от ИВЛ наиболее часто применялся режим SIPPV + VTV (SIMV+VG), за которым следовали SIMV + PSV и PSV, при этом оба последних режима использовались в сочетании с контролем по целевому объёму (VG).

Завершающим этапом диссертационного исследования стала оценка результатов всей выполненной за 18 лет работы: подготовки около 2000 специалистов в субъектах Российской Федерации, внедрения в клиническую практику разработанного алгоритма респираторной терапии, а также распространения практического опыта, в том числе выходящего за рамки настоящей работы. С этой целью был проведён анализ динамики младенческой смертности в регионах Российской Федерации (Чеченская Республика, Ярославская и Калужская области, город Москва, Северо-Кавказский федеральный округ), где автор в течение последних 10 лет осуществлял клиническую и организационную деятельность, возглавляя отделения реанимации и интенсивной терапии новорождённых (ОРИТН) ведущих учреждений и имея возможность внедрять наработанные подходы и алгоритмы респираторной терапии. Следует отметить, что в Чеченской Республике и в целом на территории Северо-Кавказского федерального округа (СКФО) соискатель по настоящее время выполняет функции главного внештатного неонатолога Минздрава России.

Показатели младенческой смертности по ряду субъектов РФ за последние 10 лет представлены на рисунке 6 (Конорева А.Ю., 2016; Овод А.И., 2017; Росстат, 2023; Стародубов В.И. и соавт., 2024). Согласно представленным данным, к 2023 году уровень младенческой смертности в Российской Федерации снизился с 7,4‰ (в 2014 году) до 4,2‰, а в Москве — с 6,1‰ до 3,5‰. В Калужской области в 2023 году, на фоне широкого внедрения разработанного алгоритма респираторной терапии, данный показатель снизился до 3‰, что оказалось ниже среднероссийского уровня.

Особо следует подчеркнуть достигнутые результаты в субъектах Северо-Кавказского федерального округа. Так, в Чеченской Республике благодаря внедрению щадящих и безопасных респираторных технологий показатель младенческой смертности снизился в три раза — с 15‰ до 5,2‰, а в целом по СКФО — в 2,5 раза (с 11,8‰ до 4,9‰).

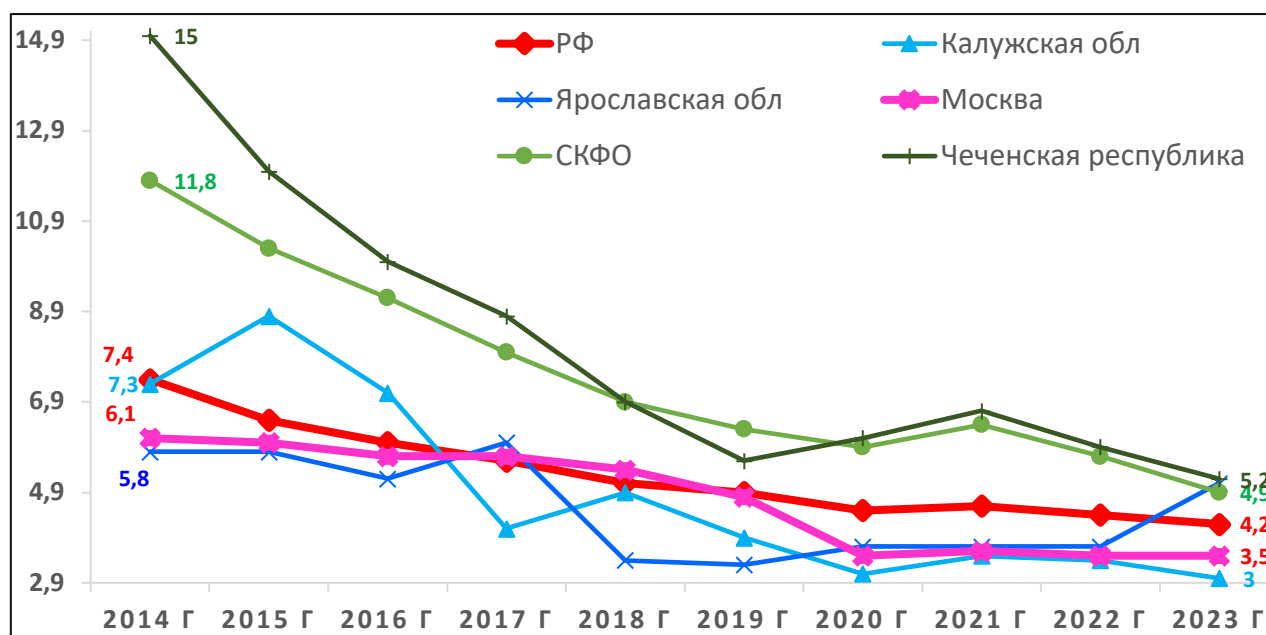


Рисунок 6 – Показатели МС по субъектам Российской Федерации за 10 лет (‰)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании с целью улучшения исходов лечения респираторного дистресс-синдрома при выхаживании недоношенных новорожденных детей на основе персонализированной стратегии применения инновационных респираторных технологий разработаны и внедрены в клиническую практику алгоритм ведения пациентов, включающий этапы оказания помощи в родильном зале и в отделении реанимации и интенсивной терапии новорождённых, а также поэтапная методология выхаживания недоношенных новорождённых с дыхательной недостаточностью до достижения ими 44 недель постконцептуального возраста.

Разработана и внедрена стратегия наиболее раннего («до первого аппаратного вдоха» и в первые 15 минут после рождения) введения сурфактанта в родильном зале у недоношенных новорожденных с РДС, позволяющая снизить летальность, частоту развития инвалидизирующих заболеваний, уменьшить длительность ИВЛ и потребность в повторном введении сурфактанта, сократить продолжительность пребывания и затраты на госпитализацию в ОРИТН.

Получены новейшие данные, позволяющие объективно верифицировать глубину стояния эндотрахеальной трубки с помощью ультразвукового исследования, что в комплексе с результатами доплерографии и капнографии, определяет возможность персонифицированного применения неинвазивных методов с целью оценки эффективности механической вентиляции у новорожденных, находящихся на высокочастотной или традиционной ИВЛ.

Определен алгоритм использования ВЧИВЛ как стартового режима РТ в родильном зале у пациентов с ЭНМТ, позволяющий улучшить постнатальную адаптацию дыхательной и сердечно-сосудистой системы, уменьшить потребность в дополнительном кислороде и снизить риск летального исхода.

Разработаны показания к малоинвазивной технологии введения сурфактантов с учетом гестационного возраста и анатомических параметров трахеи у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом.

Доказано, что ИВЛ с гарантированным дыхательным объемом 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.

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

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 в ОРИТН ($13,7 \pm 8,6$ против $21,2 \pm 13,4$ суток; $p = 0,002$), кумулятивная доза сурфактанта при повторном введении (147 ± 62 против 187 ± 117 мг/кг; $p = 0,037$), а также частота тяжёлых осложнений, как ранних, так и отдаленных: ВЖК III–IV 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 порактант альфа и берактант, при раннем применении, продемонстрировали сопоставимую безопасность и эффективность при лечении РДС у недоношенных новорождённых с тяжёлой дыхательной недостаточностью. Между группами, получавшими порактант альфа и берактант, не выявлено статистически значимых различий по частоте бронхолёгочной дисплазии ($33,5\%$ 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 интубационным 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 СРАР (99% против $77,6\%$; $p < 0,001$), реже проводимой высокочастотной осцилляторной вентилиацией ($7,7\%$ 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 вентилиации 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–IV 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 на вдохе (PIP) на 5-й минуте жизни варьирует в широком диапазоне — от 43,2 до 79 см вод.ст. (среднее значение $43,2 \pm 16,0$ см вод.ст.), что отражает проведение манёвра рекрутирования альвеол. К 120-й минуте жизни давление стабилизируется на более низком уровне — в среднем $18,9 \pm 4,3$ 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 СРАР 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 бронхолёгочной дисплазии. Частота повторного перевода на инвазивную вентиляцию лёгких при использовании BiPhasic составила 6,1% по сравнению с 18,2% в группе стандартной СРАР-терапии ($p = 0,038$).

9. Разработана и внедрена поэтапная методология выхаживания недоношенных новорождённых с дыхательной недостаточностью до достижения ими 44 недель постконцептуального возраста. В основу методологии положены чёткие критерии перевода пациентов между отделениями реанимации и интенсивной терапии новорождённых (ОРИТН) и отделениями патологии новорождённых и недоношенных

детей (ОПННД) Перинатального центра ГБУЗ «ГКБ №67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ», а также критерии выписки домой. Реализация данной системы позволяет оптимизировать маршрутизацию пациентов, снизить нагрузку на коечный фонд и улучшить клинические исходы при респираторном дистресс-синдроме у глубоко недоношенных детей.

10. Образовательная программа дополнительного профессионального образования (программа повышения квалификации) «Респираторная терапия в неонатологии: практический тренинг» (36 академических часов) была утверждена учебно-методическим советом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России 26 октября 2023 года (протокол № 28). Реализация данной образовательной программы на циклах повышения квалификации показала её эффективность в совершенствовании профессиональных компетенций неонатологов в прикладных аспектах респираторной терапии новорождённых.

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 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 — порактант 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 вдохновенное давление 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 (РС-АС+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 $\geq$ 240 в минуту, среднее давление в дыхательных путях $\geq$ 8–10 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 доплерографии: 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 КОС) 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 СРАР с переменным потоком (режим BiPhasic).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные в результате исследования данные демонстрируют перспективы дальнейшей разработки темы разработки новых стратегий респираторной терапии у новорожденных с РДС, начиная с родильного зала. Представляет интерес продолжение работ по оценке эффективности и безопасности сверхраннего введения сурфактанта недоношенным новорожденным в родильном зале. Предстоит изучить влияние концентрации сурфактанта на исходы у недоношенных детей с РДС.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Мостовой, А.В. Принципы ведения новорожденных с респираторным дистресс-синдромом / Е.Н. Байбарина, А.М. Верещинский, К.Д. Горелик, В.А. Гребенников, Д.Н. Дегтярев, С.Л. Иванов, О.В. Ионов, В.А. Любименко, А.В. Мостовой, Ф.Г. Мухаметшин, Л.Г. Панкратов, М.Е. Пруткин, К.В. Романенко, М.В. Фомичев, К.С. Шведов // Вопросы практической педиатрии. - 2007. - №3 (2). - С. 46-62; 17/1,13 с. ИФ – 1,000 (ВАК).
2. Мостовой, А.В. Соотношение уровня углекислого газа в выдыхаемом воздухе и в артериальной крови у новорождённых при традиционной ИВЛ / А.В. Мостовой, Ю.С. Александрович, Н.Ю. Наумов // Вестник Российского государственного медицинского университета. - 2008. - №4 (63). - С.94; 1/0,33 с. ИФ – 0,424 (ВАК).
3. Мостовой, А.В. Влияние сроков введения сурфактанта на исходы у новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела / А.В. Мостовой, О.И. Сапун, Е.Г. Трифонова, Е.П. Третьякова, Р.З. Богданова, А.Л. Карпова // Анестезиология и реаниматология. - 2009. - №1. - С. 43-45; 3/0,5 с. ИФ – 1,000 (ВАК, Scopus).
4. Мостовой, А.В. Особенности проведения респираторной терапии и исходы у недоношенных детей первых месяцев жизни с вирусными бронхолитами. Описание / А.В. Мостовой, Ю.В. Горелик, В.А. Любименко // Вопросы практической педиатрии. - 2010. - Том 5. - Приложение №1. - С. 52; 1/0,33 с. ИФ – 1,000 (ВАК).
5. Мостовой, А.В. Ранняя экстубация недоношенных новорожденных: СРАР или SIPAP? Влияние человеческого фактора / А.В. Мостовой // Вопросы практической педиатрии. 2010. - Том 5. - Приложение №1. - С. 53; 1/1 с. ИФ – 1,000 (ВАК).
6. Мостовой, А.В. Модернизация медицинской помощи новорожденным с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении с внутрижелудочковыми кровоизлияниями тяжелой степени в условиях многопрофильного стационара (междисциплинарный подход) / Л.М. Щугарева, В.А. Любименко, Е.Ю. Крюков, Ю.В. Горелик, А.В. Мостовой // Вестник СПбГУ. Сер. 11. - 2011. - Вып. 3. - С. 149–155; 7/1,4 с. ИФ – 0,122 (ВАК).
7. Мостовой, А.В. Фармакоэкономика заместительной терапии сурфактантом у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом / А.В. Мостовой // Клиническая фармакология и терапия. – 2012. – Т. 21. - № 1. – С. 74-78; 5/5 с. ИФ – 0,424 (ВАК).
8. Мостовой, А.В. Хирургическое лечение открытого артериального протока у недоношенных детей с низкой массой тела / А.В. Марасина, Ю.В. Горелик, А.А.

Шихранов, А.Л. Цытко, Н.В. Анцыгин, А.В. Мостовой, Р.Р. Мовсесян // Детские болезни сердца и сосудов. - 2012. - № 1. - С. 55-57; 3/0,5 с. ИФ – 0,143 (ВАК).

9. Мостовой, А.В. Новые возможности терапии детей, родившихся в состоянии асфиксии, и предикторы их неврологического исхода / А.П. Скоромец, М.В. Шумилина, В.Р. Гараев, Ю.В. Горелик, А.В. Мостовой, В.А. Любименко, Н.П. Шабалов, А.В. Каган // Нейрохирургия и неврология детского возраста. - 2012. - № 1 (31). - С. 79-83; 5/0,63 с. ИФ – 0,261 (ВАК).

10. Мостовой, А.В. Состояние проблемы выхаживания недоношенных новорожденных в России сегодня: результаты опроса врачей неонатологов / А.В. Мостовой // Акушерство и гинекология. - 2013. - № 7. - С. 72-80; 9/9 с. ИФ – 0,795 (ВАК).

11. Мостовой, А.В. Интенсивная терапия и выхаживание недоношенных детей с экстремально низкой массой тела при рождении / А.В. Мостовой, С.В. Мойсеев. Клиническая фармакология и терапия. - 2012. - № 2 (21). - С. 83-87; 5/2,5 с. ИФ – 0,424 (ВАК).

12. Мостовой, А.В. Применение двухуровневого назального СРАР с вариабельным потоком у недоношенных новорожденных после экстубации: многоцентровое рандомизированное клиническое исследование / А.В. Мостовой, К.В. Романенко, А.В. Аверин // Уральский медицинский журнал. - 2014. - № 8 (122). - С. 143-150; 8/2,67 с. ИФ – 0,521 (ВАК).

13. Мостовой, А.В. Применение СРАР-терапии в неонатологии: от простого к сложному / А.В. Мостовой, А.Л. Карпова // Детские болезни сердца и сосудов. - 2015. - № 4. - С. 13-23; 11/5,5 с. ИФ – 0,143 (ВАК).

14. Мостовой, А.В. Респираторная терапия в неонатологии: история вопроса / А.В. Мостовой, А.Л. Карпова // Детские болезни сердца и сосудов. - 2015. - № 3. - С. 15-23; 9/4,5 с. ИФ – 0,143 (ВАК).

15. Мостовой, А.В. Открытый артериальный проток у недоношенных детей / А.А. Буров, Д.Н. Дегтярев, О.В. Ионов, Д.С. Крючко, З.П. Митупов, Р.Р. Мовсесян, А.В. Мостовой, Ю.В. Нагорная, М.Е. Пруткин, А.Ю. Разумовский, О.И. Сапун // Неонатология: новости, мнения, обучение. - 2016. - № 4 (14). - С. 120-128; 9/0,82 с. ИФ – 0,662 (ВАК).

16. Мостовой, А.В. Опыт проведения аудита оказания неонатологической помощи с последующим обучением персонала / А.В. Мостовой, А.Л. Карпова, П.В. Исакова // Вестник Росздравнадзора. - 2016. - № 3. - С. 38-42; 5/1,67 с. ИФ – 0,539 (ВАК).

17. Мостовой, А.В. Искусственная вентиляция легких у новорожденных. физиологические особенности газообмена и механики дыхания как основа для управления параметрами вентиляции / А.В. Мостовой, А.Л. Карпова // Детские болезни сердца и сосудов. - 2016. - № 2 (13). - С. 79-87; 9/4,5 с. ИФ – 0,143 (ВАК).

18. Мостовой, А.В. Неинвазивная вентиляция у новорожденных / А.В. Мостовой, А.Л. Карпова // Детские болезни сердца и сосудов. - 2016. - № 1 (13). - С. 14-22; 9/4,5 с. ИФ – 0,143 (ВАК).

19. Мостовой, А.В. Влияние уровня гемоглобина и гематокрита на успех медикаментозного закрытия артериального протока у недоношенных новорожденных / А.В. Дружба, А.В. Мостовой, А.Л. Карпова, С.А. Иевков // Неонатология: новости, мнения, обучение. - 2018. - № 4 (6). - С. 9-15; 7/1,75 с. ИФ – 0,662 (ВАК).

20. Мостовой, А.В. Опыт внедрения ультразвуковых методов верификации положения эндотрахеальной трубки в неонатальную практику / А.Л. Карпова, А.В. Мостовой, С.С. Межинский, Е.А. Южакова, Е.А. Дудкина, М.А. Федченкова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2018. - № 2 (97). - С. 200-206; 7/1,17 с. ИФ – 0,496 (ВАК, Scopus).

21. Мостовой, А.В. Способы обеспечения проходимости верхних дыхательных путей в неонатальной практике (часть I). Оротрахеальная интубация / А.Л. Карпова,

А.В. Мостовой, С.С. Межинский, Н.В. Харламова // Дальневосточный медицинский журнал. - 2018. - № 4. - С. 104-111; 8/2 с. ИФ – 0,312 (ВАК).

22. Мостовой, А.В. Обзор европейских согласительных рекомендаций по ведению новорожденных с респираторным дистресс-синдромом - 2019 / С.С. Межинский, А.Л. Карпова, А.В. Мостовой, А.В. Андреев, Н.А. Шилова, Н.В. Харламова // Неонатология: новости, мнения, обучение. - 2019. - № 3(7). - С. 46-58; 13/2,17 с. ИФ – 0,662 (ВАК, Scopus).

23. Мостовой, А.В. Способы обеспечения проходимости верхних дыхательных путей в неонатальной практике (часть II). Назотрахеальная интубация. альтернативные способы обеспечения проходимости верхних дыхательных путей / А.Л. Карпова, А.В. Мостовой, С.С. Межинский // Дальневосточный медицинский журнал. - 2019. - № 1. - С. 98-103; 6/2 с. ИФ – 0,312 (ВАК).

24. Мостовой, А.В. Влияние искусственной вентиляции легких на гемодинамику у новорожденных / С.С. Межинский, А.Л. Карпова, А.В. Мостовой, Н.А. Шилова, Н.В. Харламова // Неонатология: новости, мнения, обучение. - 2020. - № 4 (8). - С. 43-51; 9/1,8 с. ИФ – 0,662 (ВАК, Scopus).

25. Мостовой, А.В. Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале. методическое письмо / под ред. проф. Е.Н. Байбариной. М., 2020 / А.Г. Антонов, А.А. Буров, Н.Н. Володин, В.В. Горев, Д.Н. Дегтярев, М.В. Дегтярева, В.В. Зубков, Д.О. Иванов, О.В. Ионов, А.Л. Карпова, А.Р. Киртбая, Д.С. Крючко, А.А. Ленюшкина, Л.В. Малютина, И.И. Мебелова, Д.М. Мустафина-Бредихина, А.В. Мостовой, Ю.В. Петренко, М.Е. Пруткин, В.А. Романенко, К.В. Романенко, А.Ю. Рындин, О.И. Сапун, О.С. Филиппов // Неонатология: новости, мнения, обучение. - 2020. - № 1 (8). - С. 34-52; 19/0,79 с. ИФ – 0,662 (ВАК, Scopus).

26. Мостовой, А.В. Терапия респираторного дистресс-синдрома у поздних недоношенных детей: многоцентровое пилотное исследование / Н.Н. Володин, А.В. Мостовой, А.Л. Карпова, А.С. Петрова, О.И. Милева, Н.И. Захарова, А.В. Дмитриев, Л.И. Ипполитова, Н.Н. Батухтина, А.С. Гараева // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2020. - № 5 (99). - С. 85-91; 7/0,7 с. ИФ – 0,496 (ВАК, Scopus).

27. Мостовой, А.В. 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. Харитоновна, Н.Н. Кондакова, М.А. Ковалева, И.И. Мебелова, М.И. Ткачук, Н.Ю. Карпов // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2020. - № 3 (99). - С. 161-167; 7/0,88 с. ИФ – 0,496 (ВАК, Scopus).

28. Мостовой, А.В. Оценка клинической практики проведения респираторной терапии и ее исходов у недоношенных новорожденных гестационного возраста 34-36 недель с респираторным дистресс-синдромом / А.В. Мостовой, А.Л. Карпова, Н.Н. Володин, А.С. Петрова, О.И. Милева, Н.И. Захарова, А.В. Дмитриев, Л.И. Ипполитова // Анестезиология и реаниматология. - 2021. - № 4. - С. 67-72; 6/0,75 с. ИФ – 1,000 (ВАК, Scopus).

29. Мостовой, А.В. Эффективность и безопасность применения искусственной вентиляции легких с гарантированным объемом в родильном зале у детей с массой тела менее 750 г / А.В. Мостовой, А.Л. Карпова, Н.Н. Володин, Р.А. Буренков // Анестезиология и реаниматология. - 2021. - № 1. - С. 46-54; 9/2,25 с. ИФ – 1,000 (ВАК, Scopus).

30. Мостовой, А.В. 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. - № 3 (9). - С. 9-15; 7/1,75 с. ИФ – 0,662 (ВАК, Scopus).

31. Мостовой, А.В. Анатомические параметры трахеи у недоношенных новорожденных с массой тела при рождении менее 1000 г для эффективного и безопасного малоинвазивного введения сурфактанта / А.В. Мостовой, Д.А. Жакота,

А.Л. Карпова, Н.Ю. Карпов, Л.Н. Карпов, Н.Н. Володин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2021. - № 5 (66). - С. 60-66; 7/1,17 с. ИФ – 0,723 (ВАК, Scopus).

32. Мостовой, А.В. 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, А.Н. Николишин, В.В. Горев // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2021. - № 5 (100). - С. 76-82; 7/1,4 с. ИФ – 0,496 (ВАК, Scopus).

33. Мостовой, А.В. 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. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2021. - № 5 (100). - С. 209-219; 11/2,75 с. ИФ – 0,496 (ВАК, Scopus).

34. Мостовой, А.В. 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 // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2021. - № 1 (100). - С. 17-22; 6/1,5 с. ИФ – 0,496 (ВАК, Scopus).

35. Мостовой, А.В. Предикторы потребности в искусственной вентиляции легких у недоношенных новорожденных детей после малоинвазивного введения берактанта / Н.Н. Володин, А.В. Мостовой, А.Л. Карпова, Е.В. Щепкина, А.С. Петрова, С.Ю. Фиголь, З.Р. Мухаметзянова, О.Б. Бахметьева, Т.И. Павлова, В.Р. Амирова, М.А. Ковалева, И.И. Мебелова, М.И. Ткачук // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2022. - № 4 (100). - С. 13-21; 9/0,69 с. ИФ – 0,496 (ВАК, Scopus).

36. Мостовой, А.В. Заболеваемость и предикторы летального исхода у недоношенных новорожденных с гестационным возрастом менее 32 недель, получивших порактант альфа разными методами / А.В. Мостовой, А.Л. Карпова, Н.Р. Харитонов, О.В. Авдей, М.А. Ковалева, А.С. Петрова, М.В. Кондратьев, И.И. Мебелова, М.И. Ткачук, К.В. Змитревич, О.И. Сапун, С.С. Межинский, Н.Н. Володин // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2022. - № 1 (101). - С. 27-38; 12/0,92 с. ИФ – 0,496 (ВАК, Scopus).

37. Мостовой, А.В. 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, А.С. Петрова, В.Р. Амирова, С.Ю. Фиголь, Т.И. Павлова, М.А. Ковалева, З.Р. Мухаметзянова, О.Б. Бахметьева, П.Н. Халус, И.И. Мебелова, М.И. Ткачук // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2022. - № 1 (101). - С. 184-192; 9/0,69 с. ИФ – 0,496 (ВАК, Scopus).

38. Мостовой, А.В. 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 / А.В. Мостовой, С.С. Межинский, А.Л. Карпова, Д.Ю. Овсянников, В.В. Горев, А.Н. Николишин // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2022. - № 1 (101). - С. 148-154; 7/1,17 с. ИФ – 0,496 (ВАК, Scopus).

39. Мостовой, А.В. Стратегии отечественной неонатологии: вызовы настоящего и взгляд в будущее / Н.Н. Володин, Е.С. Кешишян, Л.Л. Панкратьева, А.В. Мостовой, Д.Ю. Овсянников, А.Л. Карпова, М.П. Шувалова, В.В. Зубков // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2022. - № 1(101). - С. 8-20; 13/1,63 с. ИФ - 0,496 (ВАК, Scopus).

40. Мостовой, А.В. 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, А.В. Мостовой, И.М. Челнокова, С.Ю. Кирдянов // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2022. - № 1 (101). - С. 209-214; 6/1 с. ИФ – 0,496 (ВАК, Scopus).

41. Мостовой, А.В. Структура педиатрических пациентов, получающих длительную домашнюю кислородотерапию, и частота ее назначения при различных хронических заболеваниях легких: результаты многоцентрового исследования / Д.Ю. Овсянников, М.А. Карпенко, М. Даниэл-Абу, П.А. Фролов, Ш.А. Гитинов, Н.К. Григориadis, А.А. Яковлева, А.Ю. Кругляков, В.П. Мирошниченко, В.В. Горев, А.А. Худякова, А.Е. Юдина, Е.В. Беленович, И.М. Османов, Н.П. Вайнштейн, И.Е. Турина, А.А. Корсункский, А.Л. Карпова, А.В. Мостовой, Т.И. Габлия, Е.В. Макаренко // Практика педиатра. - 2022. - № 4. - С. 22-29; 8/0,38 с. ИФ – 0,355 (ВАК).
42. Мостовой, А.В. 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, З.Е. Багаева, Е.Ю. Соболева, Н.Н. Володин // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2023. - № 1 (102). - С. 54-63; 10/1,67 с. ИФ – 0,496 (ВАК К-1, Scopus).
43. Мостовой, А.В. Ранний неонатальный сепсис в эпоху COVID-19 / А.Л. Карпова, А.В. Мостовой, Е.А. Дудкина, О.В. Авдей, Н.Ю. Карпов // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2023. - № 3 (17). - С. 284-298; 15/3 с. ИФ – 0,836 (ВАК К-1, Scopus).
44. Мостовой, А.В. Ранний неонатальный сепсис, вызванный *haemophilus influenzae* / А.Л. Карпова, А.В. Мостовой, С.В. Мартиросян, О.Е. Орлова, Л.Н. Карпов, А.Л. Заплатников // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2023. - № 3 (17). - С. 366-375; 10/1,67 с. ИФ – 0,836 (ВАК К-1, Scopus).
45. Мостовой, А.В. 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, Е.Ю. Соболева, Н.Ю. Карпов, Л.Н. Карпов, С.В. Мартиросян // Анестезиология и реаниматология. - 2024. - № 2. - С. 49-57; 9/1,29 с. ИФ – 1,000 (ВАК К-1, Scopus).
46. Мостовой, А.В. Эффективность применения эпоэтина альфа у недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 граммов / А.Л. Карпова, А.В. Мостовой, Л.А. Аникеева, А.П. Хотеева, С.В. Семенова, Л.Н. Карпов, С.В. Мартиросян, А.Л. Заплатников // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2024. - № 1 (103). - С. 39-48; 10/1,25 с. ИФ – 0,496 (ВАК К-1, Scopus).
47. Мостовой, А.В. Стратегии респираторной терапии у детей с тяжелой бронхолегочной дисплазией / С.С. Межинский, А.В. Мостовой, А.Л. Карпова, В.В. Горев, Д.Ю. Овсянников, А.Л. Заплатников // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2024. - № 1 (103). - С. 146-152; 7/1,16 с. ИФ – 0,496 (ВАК К-1, Scopus).
48. Мостовой, А.В. Лаваж легких сурфактантом при неонатальном синдроме аспирации мекония как жизнеспасающая респираторная стратегия: обзор литературы и клинический случай / А.В. Мостовой, А.Л. Карпова, И.В. Попов, Л.А. Аникеева, Н.Ю. Карпов // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2024. - №4 (18). - С. 581–595; 15/3 с. ИФ – 0,836 (ВАК К-1, Scopus).
49. Mostovoi, A.V. Effect of same dose varying concentration poractant alfa on outcomes in preterm infants under 32 weeks of age / A.V. Mostovoi, A.L. Karpova, S.S. Mezinsky, N.N. Volodin // Obstetrics, Gynecology and Reproduction. - 2023. - № 5 (17). - P. 565-583; 19/4,75 с. ИФ – 0,836 (ВАК К-1, Scopus).
50. Mostovoi, A.V. Prophylactic vs treatment use of Curosurf and noninvasive ventilation in preventing severe neurological outcome in ELBW premature infants. Pilot study / A.V. Mostovoi // J. Perinat. Med. Suppl. I. - 2005. - V. 33. - P. 117-118; 2/2 с. ИФ – 1,7 (Scopus).
51. Mostovoy, A. Use be-level nasal CPAP with variable flow in preterm infants after extubation: a multicenter randomized clinical study / A. Mostovoy, K. Romanenko Y. Gorelik, Y. Alexandrovich, V. Romanenko, K. Gorelik, S. Ivanov, V. Garaev, V. Shashilev, M. Rusak, M. Starkova, Y. Novitskaya, Y. Staroselskyi // J Matern Fetal Neonatal Med. - 2012. - № 2 (25). - P. 40–41; 3/0,23 с. ИФ – 1,7 (Scopus).
52. Mostovoi, A.V. Pediatric antiphospholipid syndrome: is it the same as an adult? / A.V. Mostovoi, V. Bitsadze, J. Khizroeva, A. Lazarchuk, P. Salnikova, F. Yagubova, M.

Tretyakova, K. Grigoreva, N. Gashimova, V. Tsibizova, A. Karpova, A. Mostovoi, D. Kapanadze, O. Voskresenskaya, S. Akinshina, Di G.C. Renzo, J.C. Gris, I. Elalamy, A. Makatsariya // J Matern Fetal Neonatal Med. - 2024. - № 1(37). - P. 2390637; 1/0,05 с. ИФ – 1,7 (Scopus).

53. Модуль аппарат-таймера. Патент на изобретение / В.В. Иванов, А.В. Мостовой, И.В. Ожгихин / № RU 170 360 U1 от 24.04.2017.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД	- артериальное давление
АКС	- антенатальные кортикостероиды
БЛД	- бронхолегочная дисплазия
ВЖК	- внутрижелудочковое кровоизлияние
ВЧИВЛ	- высокочастотная искусственная вентиляция легких
ВЧО ИВЛ	- высокочастотная осцилляторная искусственная вентиляция легких
ГБУЗ	- Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
ГВ	- гестационный возраст
ДН	- дыхательная недостаточность
ДО	- дыхательный объем
ЖЗ	- желудочный зонд
ИВЛ	- искусственная вентиляция легких
МИВС	- малоинвазивное введение сурфактантов
МС	- младенческая смертность
МТ	- масса тела
НЭК	- некротизирующий энтероколит
ОНМТ	- очень низкая масса тела
ОРИТН	- отделение реанимации и интенсивной терапии для новорожденных
ПА	- порактант альфа
ПВЛ	- перивентрикулярная лейкомаляция
ПДКВ	- положительное давление в конце выдоха
ПКВ	- постконцептуальный возраст
РДС	- респираторный дистресс синдром
РП	- респираторная поддержка
РТ	- респираторная терапия
СКФО	- Северо-Кавказский федеральный округ
СМА	- среднемозговая артерия
ФГБОУ	- Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение
ВО	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
CER	- cost-effectiveness ratio, англ. – показатель «затраты-эффективность»
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
iCER	- incremental cost-effectiveness ratio (показатель «приращения затрат»)
IMV	- принудительная перемежающаяся вентиляция (intermittent mandatory ventilation)
INSURE	- INTubation-SURfactant-Extubation» (интубация-сурфактант-экстубация
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
PEEP	- positive end-expiratory pressure, англ. – положительное давление в конце выдоха
PIP	- peak inspiratory pressure, англ. – пиковое давление на вдохе
PSV	- pressure support ventilation, англ. – вентиляция с поддержкой давлением
SIMV	- synchronized intermittent mandatory ventilation, англ. – синхронизированная принудительная перемежающаяся вентиляция
SIPAP	- synchronized intermittent positive airway pressure, англ. – синхронизированная неинвазивная вентиляция с перемежающимся положительным давлением
TC	- time constant, англ. – константа времени
VTV	- Volume Target Ventilation, англ. – целевой дыхательный объем