

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Объект авторского права

УДК 616.24-002-056.71-053.2-036-084-08 (043.5)

ГОРЯЧКО
Александр Николаевич

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, МЕДИЦИНСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА
И ЛЕЧЕНИЕ ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИИ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

по специальности 14.01.08 – педиатрия

Гродно 2024

Научная работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Научный консультант: **Сукало Александр Васильевич**, доктор медицинских наук, профессор, академик Национальной академии наук Беларуси, заслуженный деятель науки Республики Беларусь.

Официальные оппоненты: **Ляликов Сергей Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики и иммунологии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»;

Солнцева Анжелика Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, директор государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»;

Девялтовская Маргарита Георгиевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом проблем здоровья детей и подростков государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя».

Оппонирующая организация: учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Защита состоится 27 сентября 2024 года в 12.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.17.03 при учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет» по адресу: 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80; телефон ученого секретаря: +375 152 44 81 89; e-mail: ped2grsmu@gmail.com.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «26» августа 2024 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций Д 03.17.03,
кандидат медицинских наук, доцент



Т.В.Мацюк

ВВЕДЕНИЕ

Поиск путей снижения детской заболеваемости и смертности – одна из главных задач современной медицины. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире ежегодно умирает до 2,4 млн новорожденных, что составляет более 6,5 тыс. детей в сутки [ВОЗ, 2020]. Пневмония занимает одно из лидирующих мест среди причин смертности в неонатальном периоде [ВОЗ, 2023].

Согласно анализу неонатальных потерь, среди недоношенных новорожденных в Республике Беларусь за период 2016–2020 гг. отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде, занимали первое место. В их структуре показатель смертности от врожденной пневмонии (ВП) в 2020 году входил в пятерку основных причин – 1,39‰ [Гнедько Т. В., 2021].

По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, в 2020 году заболеваемость ВП у недоношенных новорожденных с массой тела при рождении 500–999 г составила 234,0‰, что выше заболеваемости недоношенных новорожденных с массой тела при рождении более 1000 г в 2,6 раза (91,5‰), доношенных новорожденных – в 32,1 раза (7,3‰). Показатель смертности от ВП в группе недоношенных новорожденных с массой тела при рождении 500–999 г достигает 13,7‰, что по сравнению с недоношенными новорожденными с массой более 1000 г выше в 15,9 раза (0,86‰), доношенными новорожденными – в 236,2 раза (0,058‰) [Котова Е. Г., 2021].

В настоящее время методы диагностики ВП не лишены существенных недостатков, поэтому необходимо повышение их эффективности. Недостатки объективной и документирующей диагностики отрицательно сказываются как на выборе метода лечения, так и на его результативности. Применение математических моделей с компьютерными программами сопровождения и дистанционным подключением улучшит выявление ВП на ранних стадиях. Полученные прогностические показатели крови и результаты микробиологического мониторинга с определением чувствительности микрофлоры к антибактериальным препаратам позволят контролировать динамику заболевания, вследствие чего повысится эффективность лечения. Использование фитоменадиона (витамин К₁) приведет к снижению риска развития геморрагических осложнений и оптимизации экономических затрат на лечение недоношенных новорожденных с внутрижелудочковым кровоизлиянием (ВЖК) III–IV степени.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Тема диссертации соответствует приоритетному профилактическому направлению охраны материнства и детства, определенному Государственной программой «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» на 2016–2020, 2021–2025 гг.

Работа выполнена в рамках программ Министерства здравоохранения Республики Беларусь, научных исследований, проводимых 1-й кафедрой детских болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» с Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований Национальной академии наук Беларуси по договору от 18.04.2017 № М17-002 по теме «Определить предикторы сердечно-сосудистых и гематологических нарушений и разработать алгоритм их ранней диагностики у недоношенных новорожденных с респираторными расстройствами» (№ госрегистрации 20171040, срок выполнения: 18.04.2017–31.03.2019 гг.).

Цель, задачи, объект и предмет исследования

Цель исследования: разработка и научное обоснование критериев клинико-лабораторной диагностики, оптимизации лечения, профилактики геморрагических и гемодинамических нарушений у новорожденных с врожденной пневмонией на основании комплексной оценки изменений гемостаза, гематологических показателей и особенностей центральной гемодинамики.

Для реализации поставленной цели определены следующие **задачи исследования:**

1. Установить пренатальные и постнатальные факторы, ассоциированные с развитием врожденной пневмонии у доношенных и недоношенных младенцев с различной массой тела при рождении.
2. Разработать прогностические модели для определения вероятности развития врожденной пневмонии у доношенных и недоношенных детей.
3. Провести микробиологический мониторинг у новорожденных с врожденной пневмонией для определения частоты выявления и спектра микробной контаминации.
4. Уточнить прогностическую значимость параметров коагулограммы в развитии геморрагических осложнений у новорожденных с врожденной пневмонией.

5. Оценить влияние препаратов витаминов группы К на развитие геморрагических расстройств при врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении.

6. Определить особенности гематологических показателей (данных кислотно-основного состояния, общего и биохимического анализов крови) и их прогностическую значимость у новорожденных с врожденной пневмонией и различной массой тела при рождении.

7. Выявить изменения гемодинамики при врожденной пневмонии у доношенных и недоношенных новорожденных по данным эхокардиографии.

Объект исследования: 513 новорожденных – 74 доношенных новорожденных с врожденной пневмонией и 237 недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией и различной массой тела при рождении (исследуемые группы); 96 здоровых доношенных новорожденных (группа контроля); 106 недоношенных новорожденных (группа сравнения).

Предмет исследования: данные анамнеза, клинического статуса, результаты высевов биологического материала, лабораторных и инструментальных методов обследования.

Научная новизна

Определены пренатальные и постнатальные факторы, ассоциированные с развитием врожденной пневмонии у доношенных и недоношенных новорожденных с различной массой тела при рождении.

Впервые разработаны и внедрены в практическое здравоохранение и образовательную деятельность учреждений, обеспечивающих получение высшего медицинского образования, математические модели и компьютерные программы сопровождения, позволяющие прогнозировать вероятность развития врожденной пневмонии у доношенных и недоношенных младенцев.

Получены новые данные по спектру микробной контаминации у доношенных и недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией при рождении и после лечения в стационарных условиях с установлением долевого состава и чувствительности к антибактериальным препаратам в стерильных и нестерильных биотопах организма.

Доказана прогностическая значимость показателей системы гемостаза доношенных и недоношенных детей с врожденной пневмонией, ассоциированных с развитием геморрагического синдрома.

Впервые проведена оценка эффективности лечения геморрагических расстройств препаратами витаминов группы К при врожденной пневмонии

у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении.

Определены прогностические значения данных кислотно-основного состояния, показателей общего и биохимического анализов крови в неонатальном периоде у новорожденных с врожденной пневмонией и различной массой тела при рождении.

Установлена прогностическая значимость показателей эхокардиографии, ассоциированных с развитием острой сердечной недостаточности у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией в раннем неонатальном периоде.

Положения, выносимые на защиту

1. Наиболее значимыми факторами, ассоциированными с развитием врожденной пневмонии у доношенных и недоношенных новорожденных с различной массой тела при рождении, являются акушерско-гинекологический и соматический анамнез, отягощенное течение беременности и результаты исследования плаценты матери, клинические проявления заболевания, данные лабораторных и инструментальных исследований новорожденного в первые 72 часа жизни.

2. Для раннего выявления врожденной пневмонии у доношенных и недоношенных новорожденных с различной массой тела при рождении разработаны прогностические модели с компьютерными программами сопровождения, имеющие критерий χ^2 с $p < 0,001$, чувствительность и специфичность более 76,0% и площадь под ROC-кривой более 0,83 (95% ДИ 0,76–0,99), $p < 0,001$.

3. При врожденной пневмонии на протяжении неонатального периода у доношенных и недоношенных новорожденных с низкой массой тела при рождении преобладает грамположительная микрофлора с ростом *Staphylococcus haemolyticus*, у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении – смешанная микрофлора (*Staphylococcus epidermidis*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*), что позволяет рационализировать антибактериальную терапию.

4. Для недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении на протяжении первого месяца жизни характерна гипокоагуляция с фибринолизом и клиническим проявлением тяжелой формы внутричерепного нетравматического (внутрижелудочкового) кровоизлияния. У недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией определены прогностические значения показателей свертываемости крови, ассоциированные с развитием

геморрагического синдрома и позволяющие проводить раннее выявление нарушений гемостаза, направленное на предотвращение жизнеугрожающих осложнений.

5. Применение фитоменадиона (витамин K_1) у новорожденных с врожденной пневмонией, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении сокращает частоту развития внутрижелудочкового кровоизлияния тяжелой степени в 4,41 раза по сравнению с использованием менадиона (витамин K_3). Раннее назначение фитоменадиона позволит снизить риск развития и степень тяжести геморрагических осложнений, оптимизировать экономические затраты на лечение данной категории новорожденных, уменьшив количество пациентов с внутрижелудочковым кровоизлиянием III–IV степени.

6. Лейкопения ($<5 \times 10^9/\text{л}$) или лейкоцитоз (на 1–2-е сутки жизни $>30 \times 10^9/\text{л}$, на 5–7-е сутки жизни $>20 \times 10^9/\text{л}$, после 7 суток жизни $>17 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофильный индекс ($>0,2$), тромбоцитопения ($<150 \times 10^9/\text{л}$), гипопротеинемия ($<40 \text{ г/л}$), гипоальбуминемия ($<25 \text{ г/л}$), высокие уровни С-реактивного белка ($>6 \text{ мг/л}$) и лактата ($>2 \text{ ммоль/л}$), определяемые в течение неонатального периода, являются прогностически значимыми гематологическими показателями, ассоциированными с врожденной пневмонией, что позволяет контролировать выраженность воспалительного процесса.

7. Низкие значения ударного индекса ($<26 \text{ мл/м}^2$), сердечного индекса ($<3,4 \text{ л/мин/м}^2$), минутного объема кровообращения ($<0,57 \text{ л/мин}$) на фоне высокого общего периферического сопротивления сосудов ($>900 \text{ дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$) у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией ассоциированы с развитием острой сердечной недостаточности на первой неделе жизни, что может быть использовано для раннего выявления и своевременной коррекции осложнений со стороны центрального кровообращения.

Личный вклад соискателя ученой степени

Автором совместно с научным консультантом академиком НАН Беларуси, доктором медицинских наук, профессором А. В. Сукало сформулированы цель и задачи исследования, обсуждены выводы и положения, выносимые на защиту. Соискателем проведен патентно-информационный поиск, выполнен анализ отечественных и зарубежных научных источников по теме диссертации, изложены основные проблемы, определены методология и методики исследования, организовано проведение этапов исследования. Диссертантом разработан дизайн исследования, формы документации для внесения результатов проведенных исследований, проведен отбор пациентов. Создана база данных на бумажных носителях

и в электронном виде, выполнена их статистическая обработка. Совместно с врачами-специалистами государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» выполнены лабораторные и инструментальные исследования по теме диссертации. Совместно с кандидатом медицинских наук, доцентом, заведующим кафедрой общественного здоровья и здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» Т. П. Павлович разработаны математические модели и компьютерные программы сопровождения с дистанционным подключением, личный вклад соискателя – 89%.

Все научные результаты и положения, представленные в диссертации, подтверждены научными публикациями в рецензируемых научных журналах, соответствующих п. 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий [1–27–А]. Личный вклад соискателя в подготовку статей в сборниках и научных журналах составил 86–91% [1–27–А], тезисов докладов – 90–92% [28–53–А].

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Результаты, полученные в ходе исследования, и основные положения, выносимые на защиту, доложены на республиканских научно-практических конференциях с международным участием «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности» (Минск, 2017, 2020, 2022, 2023); X съезде акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь (Минск, 2017); научных сессиях Белорусского государственного медицинского университета (Минск, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022); X съезде педиатров и I Перинатальном конгрессе Республики Беларусь (Минск, 2018); научно-практических конференциях врачей-педиатров с международным участием «Проблемы питания, диагностики и лечения детей с соматической патологией» (Харьков, 2019, 2021); национальных конгрессах с международным участием «Здоровые дети – будущее страны» (Санкт-Петербург, 2021, 2022, 2023); I международной конференции по педиатрии и неонатологии (Дубай, 2021); международной научно-практической конференции «Современные технологии в медицинском образовании», посвященной 100-летию Белорусского государственного медицинского университета (Минск, 2021); республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные и актуальные вопросы педиатрии» (Минск, 2022); межрегиональных научно-практических конференциях с международным участием «Актуальные вопросы современной неонатологии и педиатрии»

(Воронеж, 2022, 2023); II международной конференции по педиатрии и неонатологии (Париж, 2022); республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные и актуальные вопросы педиатрии», посвященной памяти академика А. В. Сукало (Минск, 2023); III международной конференции по педиатрии и неонатологии (Дубай, 2023).

Соискатель является соавтором патента на изобретение. По теме диссертации разработаны автором и утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь две инструкции по применению, личный вклад соискателя – 85%.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность учреждений здравоохранения Республики Беларусь – 35 актов внедрения, в образовательную деятельность – 20 актов внедрения.

Опубликованность результатов диссертации

По результатам диссертации опубликованы 56 печатных работ: 27 статей (15,76 авторского листа) в рецензируемых научных изданиях, соответствующих п. 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, из которых 13 (9,56 авторского листа) – в научных журналах, 14 (6,20 авторского листа) – в сборниках научных трудов (3 – в зарубежных научных изданиях); 20 публикаций в сборниках материалов конференций (3,35 авторского листа) и 6 тезисов докладов (0,77 авторского листа); 2 инструкции по применению; 1 патент на изобретение.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 290 страницах компьютерного текста, состоит из введения, общей характеристики работы, основной части, в которую входят аналитический обзор литературы, описание материалов и методов исследования и 7 глав собственных исследований, заключения, библиографического списка 365 использованных источников (136 русскоязычных и 229 англоязычных) и списка публикаций соискателя, приложений. В диссертации содержится 85 таблиц и 17 рисунков.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Согласно **аналитическому обзору литературы**, отмечается направленность современной неонатальной практики на персонифицированный подход к каждому ребенку. Неблагоприятные факторы пренатального и постнатального периода патогенетически связаны с ВП и могут обуславливать ее развитие. Клиническая картина заболевания изменяется в зависимости от массы тела младенца при рождении и редко соответствует классическим клинико-рентгенологическим критериям. Современные источники литературы дают широкое представление об общих подходах к диагностике ВП без ее детализации относительно гестационного возраста.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено в 7 этапов, на каждом из которых решались определенные задачи, группы пациентов формировались методом направленного отбора. Для проверки валидности математических моделей 337 новорожденных проведен дополнительный набор материала в отношении 176 младенцев, не вошедших в ранее исследуемые группы представленных моделей. Объем выборок составил не менее 30% от числа пациентов в каждой из групп, участвовавших в разработке прогностических программ (таблица 1).

Таблица 1 – Разделы диссертационного исследования

Задачи раздела	Обследованные пациенты
I. Установление наиболее значимых пре- и постнатальных факторов, ассоциированных с развитием ВП у доношенных и недоношенных новорожденных с различной массой тела при рождении. Тип исследования – одномоментное поперечное.	<i>337 новорожденных:</i> <i>116 доношенных новорожденных:</i> 1-я исследуемая группа – 53 доношенных новорожденных с ВП; группа контроля – 63 здоровых доношенных новорожденных. <i>221 недоношенный новорожденный:</i> 2-я исследуемая группа – 55 недоношенных новорожденных с ВП, низкой массой тела (НМТ) при рождении и синдромом дыхательных расстройств (СДР); 3-я исследуемая группа – 113 недоношенных новорожденных с ВП, очень низкой массой тела (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении и СДР; группа сравнения – 53 недоношенных новорожденных с НМТ при рождении и СДР.
II. Построение прогностических моделей для определения вероятности развития ВП у доношенных и недоношенных новорожденных	<i>513 новорожденных (337 новорожденных всех групп и дополнительный набор 176 новорожденных для клинических исследований в проверке валидности моделей):</i> <i>170 доношенных новорожденных:</i> 1-я исследуемая группа – 53 доношенных новорожденных с ВП; группа контроля – 63 здоровых доношенных новорожденных; исследуемая группа для клинических исследований – 21 доношенный новорожденный с ВП;

Продолжение таблицы 1

<p>с расчетом валидности по результатам клинических исследований. Тип исследования – одномоментное поперечное.</p>	<p>группа контроля для клинических исследований – 33 здоровых доношенных новорожденных. <i>172 недоношенных новорожденных:</i> 2-я исследуемая группа – 55 недоношенных новорожденных с ВП, НМТ при рождении и СДР; группа сравнения – 53 недоношенных с НМТ при рождении и СДР; исследуемая группа для клинических исследований – 32 недоношенных новорожденных с ВП, НМТ при рождении и СДР; группа сравнения для клинических исследований – 32 недоношенных новорожденных с НМТ при рождении и СДР. <i>171 недоношенный новорожденный:</i> 3-я исследуемая группа – 113 недоношенных новорожденных с ВП, ОНМТ и ЭНМТ при рождении и СДР; исследуемая группа для клинических исследований – 37 недоношенных новорожденных с ВП, ОНМТ и ЭНМТ при рождении и СДР; группа сравнения для клинических исследований – 21 недоношенный новорожденный с ОНМТ при рождении и СДР.</p>
<p>III. Проведение микробиологического мониторинга у новорожденных с ВП в динамике неонатального периода. Тип исследования – проспективное, опыт.</p>	<p><i>221 новорожденный:</i> 1-я исследуемая группа – 53 доношенных новорожденных с ВП; 2-я исследуемая группа – 55 недоношенных новорожденных с ВП, низкой массой тела при рождении и СДР; 3-я исследуемая группа – 113 недоношенных новорожденных с ВП, ОНМТ и ЭНМТ при рождении и СДР.</p>
<p>IV. Выявление изменений в системе гемостаза у новорожденных с ВП и определение прогностической значимости показателей свертываемости крови, ассоциированных с развитием геморрагического синдрома. Тип исследования – одномоментное поперечное.</p>	<p><i>337 новорожденных:</i> <i>116 доношенных новорожденных:</i> 1-я исследуемая группа – 53 доношенных новорожденных с ВП; группа контроля – 63 здоровых доношенных новорожденных; 2-я исследуемая группа – 55 недоношенных новорожденных с ВП, НМТ при рождении и СДР; 1-я подгруппа третьей исследуемой группы – 56 недоношенных новорожденных с ВП, ОНМТ и ЭНМТ при рождении и СДР; группа сравнения – 53 недоношенных новорожденных с НМТ при рождении и СДР. <i>221 недоношенный новорожденный:</i> 2-я исследуемая группа – 55 недоношенных новорожденных с ВП, НМТ при рождении и СДР; 3-я исследуемая группа – 113 недоношенных новорожденных с ВП, ОНМТ и ЭНМТ при рождении и СДР; группа сравнения – 53 недоношенных новорожденных с НМТ при рождении и СДР.</p>

Продолжение таблицы 1

<p>V. Оценка эффективности лечения геморрагических расстройств препаратами витамина К при ВП у недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ при рождении. Тип исследования – проспективное рандомизированное контролируемое клиническое.</p>	<p><i>229 новорожденных:</i> 1-я подгруппа третьей исследуемой группы – 56 недоношенных новорожденных с ВП, ОНМТ и ЭНМТ при рождении и СДР; 2-я подгруппа третьей исследуемой группы – 57 недоношенных новорожденных с ВП, ОНМТ и ЭНМТ при рождении и СДР; группа сравнения – 53 недоношенных новорожденных с НМТ при рождении и СДР; группа контроля – 63 здоровых доношенных новорожденных.</p>
<p>VI. Определение прогностической значимости гематологических показателей у новорожденных с ВП и различной массой тела при рождении. Тип исследования – одномоментное поперечное.</p>	<p><i>337 новорожденных:</i> <i>116 доношенных новорожденных:</i> 1-я исследуемая группа – 53 доношенных новорожденных с ВП; группа контроля – 63 здоровых доношенных новорожденных. <i>221 недоношенный новорожденный:</i> 2-я исследуемая группа – 55 недоношенных новорожденных с ВП, НМТ при рождении и СДР; 3-я исследуемая группа – 113 недоношенных новорожденных с ВП, ОНМТ и ЭНМТ при рождении и СДР; группа сравнения – 53 недоношенных новорожденных с НМТ при рождении и СДР.</p>
<p>VII. Определение показателей эхокардиографии, ассоциированных с развитием сердечной недостаточности у новорожденных с ВП. Тип исследования – одномоментное поперечное.</p>	<p><i>281 новорожденный:</i> <i>116 доношенных новорожденных:</i> 1-я исследуемая группа – 53 доношенных новорожденных с ВП; группа контроля – 63 здоровых доношенных новорожденных. <i>165 недоношенных новорожденных:</i> 2-я исследуемая группа – 55 недоношенных новорожденных с ВП, НМТ при рождении и СДР; 2-я подгруппа третья исследуемая группа – 57 недоношенных новорожденных с ВП, ОНМТ и ЭНМТ при рождении и СДР; группа сравнения – 53 недоношенных новорожденных с НМТ при рождении и СДР.</p>

Микробиологический мониторинг проводился с учетом степени бактериального обсеменения и выражался в количестве колониеобразующих единиц на 1 стандартном тампоне (КОЕ/т) или в 1 мл биологических жидкостей (КОЕ/мл) при выявлении более 1000 микробных клеток.

Коагулограмма выполнялась в пробах венозной крови на четырехканальном автоматическом коагулометре «ACL 10000» Instrumentation Laboratory (США) реагентами Hemosil «Normal Control Assayed» (США); D-димер – «Clima MC-15» (Испания) реагентами «P.Z. CORMAY S.A.» (Польша). Данные общего анализа крови получены на «Horiba ABX Pentra 60» (Франция) и «Mythic 22» (Швейцария); биохимического анализа крови – «Thermo Scientific Konelab 30i» (Финляндия); кислотно-основного состояния – «ABL800 FLEX» (Дания). Рентгенография органов грудной клетки проводилась аппаратами «Sireskop CX» (Германия), «Camargue» (Франция), «Compact-4006» (США), «Basic»100-30 (Италия) и компьютерным томографом «VENTUM 128» (Республика Беларусь). Ультразвуковое исследование структур головного мозга и внутренних органов выполнялось на аппарате «Philips HD 11 XE» (США), эхокардиографическое исследование сердца – «Toshiba Artida (SSH-880CV)» (Япония).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программ Microsoft Excel, Statistica 10.0, SPSS Statistics 23. Для обработки данных между двумя независимыми группами выполнялся расчет медианы (Me) с интерквартильным размахом (25–75%) и интервалом процентильного размаха (P) (5–95%) критерия Манна-Уитни (U). При сравнении показателя в нескольких независимых группах использовался непараметрический критерий Краскела-Уоллиса (H) и критерий z для попарного сравнения. Оценку динамики показателей осуществляли с помощью непараметрического рангового дисперсионного анализа, сравнение двух измерений зависимых признаков с помощью критерия Вилкоксона (T), с дополнительным расчетом критерия Фридмана (χ^2_F) при множественности сравнений. Для определения различий качественных величин использовался метод хи-квадрат Пирсона (χ^2), уточняющий критерий Йетса ($\chi^2_{Й}$) или точный критерий Фишера (F), при множественности сравнений уточняющий критерий – критерий Фишера двусторонний ($F_{дв}$). При статистически значимых различиях проводился расчет отношения шансов (ОШ) или относительного риска (ОР) с доверительным интервалом ($\pm 95\%$ ДИ), результат которого не должен пересекать значение единицы. Статистическая значимость модели подтверждалась критерием χ^2 с $p < 0,05$, удвоенным логарифмом функции правдоподобия (-2LL) и мерой определенности (R^2 Нэйджелкерка). С помощью ROC-анализа определялись чувствительность, специфичность и площадь под ROC-кривой.

С целью практического применения на основании полученных математических моделей (z) и результатов логистической регрессии разработаны компьютерные программы сопровождения с возможностью их дистанционного подключения. Для вычисления вероятности (p) использовалась

формула $p=e^z/(1+e^z)$ при компьютерной обработке данных и программ сопровождения с возможностью дистанционного подключения. При демонстрации показателей и возможности механического расчета (с помощью инженерного калькулятора) в статьях была представлена модификация данной формулы $p=1/(1+e^{-z})$. С целью получения высокой точности p расчет всех показателей выполнялся нами только в версии $p=e^z/(1+e^z)$. Проверка валидности посредством компьютерных программ проводилась с учетом чувствительности, специфичности, прогностической значимости положительного результата теста (ПЗПРТ), прогностической значимости отрицательного результата теста (ПЗОРТ) и отношения правдоподобия (ОП).

Результаты исследования

Проведен сравнительный анализ 214 факторов анамнеза жизни, исходов предыдущих и осложнений настоящей беременности, результатов исследования плацент матерей и клинических проявлений заболевания, данных лабораторных и инструментальных исследований у 513 новорожденных детей. Получено 1152 статистических различий с определением 34 наиболее значимых пренатальных и постнатальных факторов, ассоциированных с развитием ВП и выраженностью воспалительного процесса у доношенных и недоношенных новорожденных исследуемых групп в неонатальном периоде.

Метод определения вероятности развития ВП у доношенных новорожденных. Проведено комплексное обследование 116 доношенных новорожденных (53 доношенных новорожденных с ВП и 63 здоровых доношенных новорожденных). С учетом анамнеза, данных акушерско-гинекологического и соматического статуса матерей, клинических проявлений заболевания, данных лабораторных и инструментальных исследований доношенных новорожденных в первые 72 часа жизни определены следующие факторы: самопроизвольный выкидыш ($F=0,09$, $p=0,002$, ОШ=14,42 (10,72–19,38)), хроническая фетоплацентарная недостаточность ($F=0,06$, $p=0,008$, ОШ=11,02 (8,00–15,18)), хроническая внутриматочная гипоксия плода ($F=0,06$, $p=0,008$, ОШ=11,02 (8,00–15,18)), изменения в плаценте воспалительного характера ($F=0,11$, $p<0,001$, ОШ=10,95 (8,05–14,88)) и наличие у младенцев дыхательной недостаточности ($F=0,54$, $p<0,001$, ОШ=84,96 (52,69–136,89)).

С помощью логистического регрессионного анализа построены математические модели для определения вероятности развития ВП у доношенных новорожденных. На основании ранее установленных факторов выведен экспресс-метод. Высокие значения отрицательного удвоенного логарифма функции правдоподобия $-2LL=61,161$, меры определенности $R^2=0,768$ и достоверность критерия $\chi^2=98,79$, $p<0,001$ подтверждают статистическую значимость модели.

Формула определения вероятности развития ВП у доношенных новорожденных экспресс-методом (1):

$$p=e^z/(1+e^z)$$
$$z=-2,47+5,21ДН+4,1СВ+2,62ХВГП+2,6ХФПН \quad (1)$$

где p – вероятность развития ВП;

ДН – дыхательная недостаточность (0 – нет, 1 – есть);

СВ – самопроизвольный выкидыш в анамнезе (0 – нет, 1 – есть);

ХВГП – хроническая внутриматочная гипоксия плода в настоящую беременность (0 – нет, 1 – есть);

ХФПН – хроническая фетоплацентарная недостаточность в настоящую беременность (0 – нет, 1 – есть).

С помощью ROC-анализа определены прогностические характеристики экспресс-метода. Площадь под ROC-кривой $AUC=0,93\pm 0,054$ (95% ДИ 0,88–0,98), $p<0,001$. При точке разделения 0,53 чувствительность, отражающая долю истинно положительных результатов, составила 90,6%; специфичность, отражающая долю истинно отрицательных результатов, – 92,1%

Для прогностической модели с ранее определенными факторами выведена математическая формула. Высокие значения отрицательного удвоенного логарифма функции правдоподобия $-2LL=55,805$, меры определенности $R^2=0,792$ и достоверность критерия $\chi^2=104,14$, $p<0,001$ подтверждают ее статистическую значимость.

Прогностическая модель определения вероятности развития ВП у доношенных новорожденных (2):

$$p=e^z/(1+e^z)$$
$$z=-2,75+5,31ДН+4,2СВ+3,01ИПВХ+1,85ХВГП \quad (2)$$

где p – вероятность развития ВП;

ДН – дыхательная недостаточность (0 – нет, 1 – есть);

СВ – самопроизвольный выкидыш в анамнезе (0 – нет, 1 – есть);

ИПВХ – изменения в плаценте воспалительного характера (0 – нет, 1 – есть);

ХВГП – хроническая внутриматочная гипоксия плода в настоящую беременность (0 – нет, 1 – есть).

С помощью ROC-анализа определены характеристики прогностической модели. Площадь под ROC-кривой $AUC=0,94\pm 0,054$ (95% ДИ 0,90–0,99), $p<0,001$. При точке разделения 0,56 чувствительность, отражающая долю истинно положительных результатов, составила 92,5%, специфичность, отражающая долю истинно отрицательных результатов, – 92,1%.

Проведение клинического исследования с определением валидности математических моделей для доношенных новорожденных. Для проверки валидности математических моделей был проведен дополнительный набор материала в отношении 54 доношенных новорожденных, не включенных в ранее представленные модели.

При проверке валидности экспресс-метода получены следующие результаты: чувствительность – 0,95, специфичность – 0,82, ПЗПРТ – 0,77, ПЗОРТ – 0,96, ОП – 5,24. При проверке прогностической модели установлено: чувствительность – 0,95, специфичность – 0,94, ПЗПРТ – 0,91, ПЗОРТ – 0,97, ОП – 15,71. Данные результаты свидетельствуют об их высокой валидности.

Метод определения вероятности развития ВП у недоношенных новорожденных с НМТ при рождении. Обследовано 108 недоношенных новорожденных с НМТ при рождении (55 недоношенных новорожденных с ВП, НМТ при рождении и СДР; 53 недоношенных новорожденных с НМТ при рождении и СДР). Определены статистически значимые факторы, ассоциированные с развитием ВП у недоношенных новорожденных с НМТ при рождении: неразвивающаяся беременность ($F=0,15$, $p<0,001$, ОШ=13,46 (10,11–17,91)), самопроизвольный выкидыш ($F=0,05$, $p=0,033$, ОШ=3,79 (2,69–5,35)), синдром задержки роста плода ($F=0,07$, $p=0,008$, ОШ=11,56 (8,70–15,35)), хроническая фетоплацентарная недостаточность ($\chi^2=6,20$, $p=0,013$, ОШ=3,47 (2,48–4,87)), угроза прерывания беременности ($\chi^2=5,36$, $p=0,021$, ОШ=2,73 (1,76–4,23)), наличие воспалительных изменений в плаценте ($F=0,18$, $p<0,001$, ОШ=11,98 (8,84–16,23)), дыхательной недостаточности тяжелой степени ($F=0,23$, $p<0,001$, ОШ=21,25 (15,69–28,77)) и проведение искусственной вентиляции легких ($\chi^2=14,74$, $p<0,001$, ОШ=6,90 (5,01–9,49)).

Методом логистического регрессионного анализа на основании ранее установленных факторов выведена математическая формула для определения вероятности развития ВП у недоношенных новорожденных с НМТ при рождении экспресс-методом. Высокие значения отрицательного удвоенного логарифма функции правдоподобия $-2LL=102,844$, меры определенности $R^2=0,469$ и достоверность критерия $\chi^2=46,84$, $p<0,001$ подтверждают высокую статистическую значимость модели.

Математическая формула определения вероятности развития ВП у недоношенных новорожденных с НМТ при рождении экспресс-метода (3):

$$p=e^z/(1+e^z)$$
$$z = -1,56+1,53CB+2,76НБ+1,01ХФПН+0,87СЗРП+0,63УПБ+2,42ДНШ \quad (3)$$

где p – вероятность развития ВП;

СВ – самопроизвольный выкидыш в анамнезе (0 – нет, 1 – есть);

НБ – неразвивающаяся беременность (0 – нет, 1 – есть);

ХФПН – хроническая фетоплацентарная недостаточность в настоящую беременность (0 – нет, 1 – есть);

СЗРП – синдром задержки роста плода в настоящую беременность (0 – нет, 1 – есть);

УПБ – угроза прерывания беременности (0 – нет, 1 – есть);

ДНШ – дыхательная недостаточность III степени (0 – нет, 1 – есть).

С помощью ROC-анализа определены прогностические характеристики экспресс-метода. Площадь под ROC-кривой $AUC=0,84\pm 0,056$ (95% ДИ 0,76–0,91), $p<0,001$. При точке разделения 0,49 чувствительность, отражающая долю истинно положительных результатов, составила 76,4%, специфичность, отражающая долю истинно отрицательных результатов, – 83,0%.

Для прогностической модели с учетом ранее установленных факторов выведена математическая формула с высокими значениями отрицательного удвоенного логарифма функции правдоподобия $-2LL=89,79$, меры определенности $R^2=0,568$ и достоверностью критерия $\chi^2=59,89$, $p<0,001$, что подтверждает ее высокую статистическую значимость.

Прогностическая модель определения вероятности развития ВП у недоношенных новорожденных с НМТ при рождении (4):

$$p=e^z/(1+e^z)$$
$$z=-1,82+1,60СВ+2,80НБ+1,49ХФПН+2,61ИПВХ+2,62ДНШ \quad (4)$$

где p – вероятность развития ВП;

СВ – самопроизвольный выкидыш в анамнезе (0 – нет, 1 – есть);

НБ – неразвивающаяся беременность (0 – нет, 1 – есть);

ХФПН – хроническая фетоплацентарная недостаточность в настоящую беременность (0 – нет, 1 – есть);

ИПВХ – изменения в плаценте воспалительного характера (0 – нет, 1 – есть);

ДНШ – дыхательная недостаточность III степени (0 – нет, 1 – есть).

С помощью ROC-анализа определены характеристики прогностической модели. Площадь под ROC-кривой $AUC=0,88\pm 0,056$ (95% ДИ 0,82–0,95), $p<0,001$. При точке разделения 0,45 чувствительность, отражающая долю истинно положительных результатов, составила 81,8%, специфичность, отражающая долю истинно отрицательных результатов, – 83,0%.

Проведение клинического исследования с определением валидности математических моделей для недоношенных новорожденных с НМТ при рождении. Для проверки валидности математических моделей был проведен дополнительный набор материала в отношении 64 недоношенных новорожденных с НМТ при рождении, не включенных в ранее представленные модели.

При проверке валидности математической модели экспресс-метода получены следующие результаты: чувствительность – 0,91, специфичность – 0,72, ПЗПРТ – 0,76, ПЗОРТ – 0,88, ОП – 3,22. При проверке прогностической модели установлено: чувствительность – 0,78, специфичность – 0,94, ПЗПРТ – 0,93, ПЗОРТ – 0,81, ОП – 12,50. Данные результаты свидетельствуют об их высокой валидности.

Метод определения вероятности развития ВП у недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ при рождении. Проведено обследование 168 недоношенных новорожденных (113 недоношенных новорожденных с ВП, ОНМТ и ЭНМТ при рождении и СДР; в группу сравнения включены 55 недоношенных младенцев второй исследуемой группы с ВП, НМТ при рождении и СДР). Определены статистически значимые факторы, ассоциированные с развитием ВП у недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ при рождении: изменение объема околоплодных вод ($F=0,04$, $p=0,007$, ОШ=5,70 (4,76–6,82)), изменения в плаценте воспалительного характера ($\chi^2=5,53$, $p=0,019$, ОШ=2,18 (1,74–2,73)), наличие дыхательной недостаточности тяжелой степени ($\chi^2=66,82$, $p<0,001$, ОШ=66,6 (17,36–255,29)), асфиксии ($\chi^2=72,71$, $p<0,001$, ОШ=27,16 (15,99–46,07)), гемодинамических нарушений с гипотензией, требующих коррекции ($\chi^2=57,94$, $p<0,001$, ОШ=16,54 (11,02–24,81)), нейтропения или нейтрофилез ($F=0,06$, $p<0,001$, ОШ=13,05 (11,20–15,20)), лейкопения или лейкоцитоз ($F=0,07$, $p<0,001$, ОШ=9,15 (7,78–10,75)), повышение нейтрофильного индекса ($F=0,07$, $p<0,001$, ОШ=8,73 (7,42–10,27)), тромбоцитопения ($F=0,05$, $p=0,003$, ОШ=4,40 (3,67–5,28)), высокий уровень С-реактивного белка ($\chi^2=9,88$, $p=0,002$, ОШ=4,14 (3,44–4,98)).

На основании логистического регрессионного анализа с учетом выявленных факторов выведена математическая формула с высокими значениями отрицательного удвоенного логарифма функции правдоподобия $-2LL=95,586$, меры определенности $R^2=0,698$ и достоверностью критерия $\chi^2=116,87$, $p<0,001$, что подтверждает ее высокую статистическую значимость.

Формула модели определения вероятности развития ВП у недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ при рождении (5):

$$p = e^z / (1 + e^z)$$

$$z = -4,59 + 2,54 \text{ДНШ} + 2,40 \text{ИООВ} + 1,83 \text{ГНКГ} + 1,81 \text{Асфиксия} + 1,66 \text{ЛПЛЦ} + 0,86 \text{ТП} + 0,74 \text{СРБ} + 0,48 \text{ИПВХ} \quad (5)$$

где p – вероятность развития ВП;
 ДН Ш – дыхательная недостаточность Ш степени (0 – нет, 1 – есть);
 ИООВ – изменение объема околоплодных вод (0 – нет, 1 – есть);
 ГНКГ – гемодинамические нарушения кровообращения с гипотензией, требующие коррекции (0 – нет, 1 – есть);
 Асфиксия – асфиксия (0 – нет, 1 – есть);
 ЛПЛЦ – лейкопения или лейкоцитоз ($<5 \times 10^9/\text{л}$ или $>30 \times 10^9/\text{л}$) (0 – нет, 1 – есть);
 ТП – тромбоцитопения ($<150 \times 10^9/\text{л}$) (0 – нет, 1 – есть);
 СРБ – С-реактивный белок (>6 мг/л или выше референсного значения) (0 – нет, 1 – есть);
 ИПВХ – изменения в плаценте воспалительного характера (0 – нет, 1 – есть).

С помощью ROC-анализа определены характеристики модели. Площадь под ROC-кривой $AUC = 0,93 \pm 0,048$ (95% ДИ 0,89–0,97), $p < 0,001$. При точке разделения 0,73 чувствительность, отражающая долю истинно положительных результатов, составила 87,6%, специфичность, отражающая долю истинно отрицательных результатов, – 85,5%.

Проведение клинического исследования с определением валидности модели для недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ при рождении. Для проверки валидности модели был проведен дополнительный набор материала в отношении 58 недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ при рождении, не включенных в ранее представленную модель.

При проверке валидности математической модели получены: чувствительность – 0,95, специфичность – 0,90, ПЗПРТ – 0,95, ПЗОРТ – 0,90, ОП – 9,93, что свидетельствует о ее высокой валидности.

Для всех математических моделей разработаны пять компьютерных программ сопровождения, позволяющих определить вероятность развития ВП для новорожденных с различной массой тела при рождении (рисунок 1).



Рисунок 1 – Метод определения вероятности развития врожденной пневмонии у доношенных и недоношенных новорожденных с применением компьютерных программ сопровождения

Микробиологический мониторинг у доношенных и недоношенных новорожденных с ВП. Проведен микробиологический анализ 512 изолятов, полученных из различных локусов у 53 доношенных новорожденных с ВП. На протяжении неонатального периода количество доношенных новорожденных с ВП и грамположительной флорой – 36/53 (67,9%) преобладало над числом младенцев с грамотрицательной – 7/53 (13,2%) ($\chi^2_{\text{й}}=30,68, p<0,001$) и смешанной – 4/53 (7,5%) ($F_{\text{дв}}=0,39, p<0,001$) микрофлорой. К концу раннего неонатального периода в данной группе определялся рост *Staphylococcus haemolyticus* ($F_{\text{дв}}=0,07, p=0,024$) из околопупочной области и пупочного кольца ($F_{\text{дв}}=0,28, p<0,001$). При анализе 83 высевов грамположительной микрофлоры наибольшая чувствительность выявлена к следующим антибактериальным препаратам: ванкомицину – в 54/83 (65,1%), ципрофлоксацину – в 18/83 (21,7%), клиндамицину – в 16/83 (19,3%), левофлоксацину – в 12/83 (14,5%), меропенему – в 7/83 (8,4%) случаях; к концу раннего неонатального периода отмечено ее снижение к клиндамицину ($\chi^2_{\text{й}}=8,05, p=0,005$) и меропенему ($F_{\text{дв}}=0,08, p=0,038$).

Проведен микробиологический анализ 661 изолята, полученного из различных локусов у 55 недоношенных новорожденных с ВП, НМТ при рождении и СДР. В течение неонатального периода число недоношенных новорожденных с ВП и НМТ при рождении с грамположительной микрофлорой 26/55 (47,3%) регистрировалось чаще, чем с грамотрицательной 10/55 (18,2%) ($\chi^2_{\text{й}}=9,29, p=0,002$) и смешанной 11/55 (20,0%) ($\chi^2_{\text{й}}=7,98, p=0,005$) флорой. К концу раннего неонатального периода наблюдался рост *Staphylococcus haemolyticus* ($F_{\text{дв}}=0,08, p=0,025$) из слизистой оболочки ротоглотки ($\chi^2_{\text{й}}=4,51, p=0,034$). При анализе 64 высевов грамположительной микрофлоры определена наибольшая чувствительность к препаратам: ванкомицину – в 43/64 (67,2%), левофлоксацину – в 11/64 (17,2%), клиндамицину – в 7/64 (10,9%), цефтриаксону – в 6/64 (9,4%) и азитромицину – в 5/64 (7,8%) случаях; к концу раннего неонатального периода отмечено ее снижение к цефтриаксону ($F_{\text{дв}}=0,14, p=0,025$). Наибольшая чувствительность грамотрицательной микрофлоры выявлена к колистиметату натрия – в 16/25 (64,0%), левофлоксацину – в 8/25 (32,0%) и имипенему – в 6/25 (24,0%) случаях, без изменения ее резистентности.

Микробиологический анализ 1568 изолятов, полученных из различных локусов у 113 недоношенных новорожденных с ВП, ОНМТ и ЭНМТ при рождении и СДР, показал, что на протяжении неонатального периода количество недоношенных новорожденных со смешанной микрофлорой 45/113 (39,8%) определялось чаще, чем с грамположительной 27/113 (23,9%) ($\chi^2_{\text{й}}=5,89, p=0,015$). С раннего и до позднего неонатального периода отмечен рост высевов *Staphylococcus epidermidis* ($\chi^2_{\text{й}}=14,41, p<0,001$), *Acinetobacter baumannii* ($F_{\text{дв}}=0,04, p=0,028$) и *Escherichia coli* ($\chi^2_{\text{й}}=11,28, p<0,001$) из интубационной трубки ($\chi^2_{\text{й}}=5,86, p=0,016$) и слизистой оболочки ротоглотки ($\chi^2_{\text{й}}=5,09, p=0,024$).

Выявлена чувствительность 216 высевов грамположительной микрофлоры к антибактериальным препаратам: ванкомицину – в 104/216 (48,1%), левофлоксацину – в 24/216 (11,1%), линезолиду – в 19/216 (8,8%), имипенему – в 10/216 (4,6%), меропенему – в 8/216 (3,7%) случаях. Резистентность 388 высевов грамотрицательной микрофлоры отмечалась к колистиметату натрия – в 185/388 (47,7%), имипенему – в 53/388 (13,7%), меропенему – в 49/388 (12,6%), левофлоксацину – в 36/388 (9,3%), амикацину – в 26/388 (6,7%) случаях. К концу неонатального периода определялось снижение чувствительности микрофлоры к ванкомицину ($\chi^2_{\text{й}}=5,66$, $p=0,017$), имипенему ($F_{\text{дв}}=0,03$, $p=0,038$), меропенему ($F_{\text{дв}}=0,11$, $p<0,001$), левофлоксацину ($\chi^2_{\text{й}}=4,86$, $p=0,028$) и амикацину ($\chi^2_{\text{й}}=5,26$, $p=0,022$).

Система гемостаза и прогностическая значимость параметров коагулограммы у новорожденных с ВП. Выполнено исследование системы гемостаза в пробах венозной крови. В раннем неонатальном периоде высокие значения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) ($p<0,001$, $p<0,001$), коэффициента R ($p<0,001$, $p<0,001$), протромбинового времени (ПВ) ($p<0,001$, $p<0,001$), международного нормализованного отношения (МНО) ($p<0,001$, $p<0,001$), тромбинового времени (ТВ) ($p<0,001$, $p<0,001$), D-димера ($p<0,001$, $p<0,001$) на фоне низкого протромбинового индекса по Квику (ПИ) ($p<0,001$, $p<0,001$) и фибриногена ($p<0,001$, $p<0,001$) у 53 доношенных и 55 недоношенных новорожденных с ВП и НМТ при рождении свидетельствуют о гипокоагуляции во всех трех фазах свертывания крови и повышенном фибринолизе в этот период времени.

У 56 недоношенных новорожденных с ВП, ОНМТ и ЭНМТ при рождении 1-й подгруппы на протяжении первого месяца жизни отмечалась гипокоагуляция во всех фазах свертывания крови с повышенным фибринолизом (высокие значения АЧТВ ($p<0,001$), коэффициента R ($p<0,001$), ПВ ($p<0,001$), МНО ($p<0,001$), ТВ ($p<0,001$), D-димера ($p<0,001$) с низкими показаниями ПИ ($p<0,001$) и фибриногена ($p<0,001$)), что клинически сопровождалось развитием тяжелых форм ВЖК ($F_{\text{дв}}=0,06$, $p=0,0013$, ОШ=5,24 (3,79–7,24)).

Одним из осложнений основного заболевания у младенцев с ВП являются геморрагические расстройства. У 53 доношенных новорожденных с ВП нами наблюдались 3/53 (5,7%) ВЖК I степени и 2/53 (3,8%) случая геморрагических проявлений на коже и слизистых. Из 55 недоношенных новорожденных второй исследуемой группы ВЖК регистрировались у 14/55 (25,5%) ($F_{\text{дв}}=0,07$, $p=0,007$, ОШ=5,69 (4,15–7,80)) младенцев: I–II степени – у 11/55 (20,0%) ($F_{\text{дв}}=0,05$, $p=0,043$, ОШ=4,17 (2,94–5,90)), III–IV степени – у 3/55 (5,52%) и геморрагическими проявлениями на коже и слизистых у 10/55 (18,2%) новорожденных. Зарегистрированы ВЖК у 33 (58,9%) ($F_{\text{дв}}=0,32$, $p<0,001$, ОШ=23,91 (16,81–34,00)) из 56 недоношенных младенцев

1-й подгруппы третьей исследуемой группы: I–II степени – у 20/56 (35,7%) ($F_{дв}=0,14$, $p<0,001$, ОШ=9,26 (6,89–12,43), III–IV степени – у 13/56 (23,2%) ($F_{дв}=0,13$, $p<0,001$)) и геморрагические проявления на коже и слизистых у 18/56 (32,1%) ($F_{дв}=0,11$, $p<0,001$, ОШ=7,89 (5,87–10,62)).

Для определения прогностической значимости показателей свертываемости крови недоношенных новорожденных с ВП проведен сравнительный анализ данных 113 недоношенных новорожденных с ВП, ОНМТ и ЭНМТ при рождении и СДР и 55 недоношенных младенцев с ВП, НМТ при рождении и СДР, имеющих высокие значения АЧТВ ($p<0,001$, $p<0,001$), коэффициента R ($p<0,001$, $p<0,001$), ПВ ($p=0,002$, $p<0,001$), МНО ($p<0,001$, $p<0,001$), ТВ ($p<0,001$, $p<0,001$), D-димера ($p<0,001$, $p<0,001$) на фоне низких значений ПИ ($p<0,001$, $p=0,004$), фибриногена ($p<0,001$, $p=0,032$) и тромбоцитов ($p=0,004$, $p<0,001$), с показателями 53 недоношенных детей с НМТ при рождении и СДР, который свидетельствовал о выраженной гипокоагуляции во всех фазах свертывания крови и повышенном фибринолизе при ВП. Данная картина нарушения гемостаза соответствует второй и третьей фазам диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

Согласно результатам логистического регрессионного анализа у недоношенных новорожденных с ВП и различной массой тела определены прогностические значения показателей свертываемости крови (АЧТВ $>55,5$ с; коэффициент $R >2,1$; ПВ $>21,8$ с; ПИ $<47,2\%$; МНО $>1,9$; ТВ $>27,2$ с; фибриноген $<1,9$ г/л; D-димер >3500 нг/мл; тромбоциты $<150 \times 10^9$ /л), ассоциированные с развитием геморрагического синдрома, что подтверждается критерием $\chi^2=24,19$, $p=0,004$, чувствительностью 92,9%, специфичностью 41,8% и площадью под ROC-кривой $AUC=0,69 \pm 0,039$ (95% ДИ 0,62–0,76), $p<0,001$.

Особенности гемостаза и лечение геморрагических расстройств препаратами витаминов группы К у недоношенных новорожденных с ВП, ОНМТ и ЭНМТ при рождении и СДР. Для лечения геморрагических расстройств 113 недоношенных новорожденных с ВП, ОНМТ и ЭНМТ при рождении разделены на две подгруппы: 1-й подгруппе (56 новорожденных) проведено лечение геморрагических расстройств 1%-м раствором менадиона натрия бисульфита (витамин K_3) в дозе 1 мг/кг внутримышечно однократно (классический метод); 2-й подгруппе (57 новорожденных) – 1%-м раствором фитоменадиона (витамин K_1) в дозе 1 мг внутривенно однократно (новый метод). Последующее введение 1%-го раствора фитоменадиона (1 мг внутривенно однократно) проводилось на 4–5-е сутки новорожденным обеих подгрупп третьей исследуемой группы.

Однократно в первые сутки 53 недоношенным младенцам с НМТ при рождении и СДР группы сравнения внутримышечно был введен 1%-й раствор менадиона натрия бисульфита (витамин K_3) в дозе 1 мг/кг.

В 1-й подгруппе регистрировались следующие геморрагические расстройства: ВЖК I степени – у 11/56 (19,6%), II степени – у 9/56 (16,1%), III степени – у 9/56 (16,1%) и IV степени – у 4/56 (7,1%), геморрагический синдром – у 18/56 (32,1%) новорожденных; во 2-й подгруппе ВЖК I степени отмечались у 25/57 (43,9%), II степени – у 2/57 (3,5%), III степени – у 2/57 (3,5%) и IV степени – у 1/57 (1,8%), геморрагический синдром – у 18/57 (31,6%) младенцев.

Развитие ВЖК в общем количестве ($F_{дв}=0,32$, $p<0,001$, $OR=10,41$ (3,39–31,92); $F_{дв}=0,26$, $p<0,001$, $OR=9,30$ (3,01–28,67)), I–II степени ($F_{дв}=0,14$, $p<0,001$, $OR=6,31$ (1,99–20,00); $F_{дв}=0,22$, $p<0,001$, $OR=8,37$ (2,70–25,97)) и геморрагических расстройств ($F_{дв}=0,11$, $p<0,001$, $OR=5,68$ (1,77–18,17); $F_{дв}=0,11$, $p<0,001$, $OR=5,58$ (1,74–17,86)) у недоношенных новорожденных 1-й и 2-й исследуемых подгрупп с ВП, ОНМТ и ЭНМТ при рождении и СДР наблюдалось значимо чаще, чем у недоношенных младенцев группы сравнения с НМТ при рождении и СДР.

Определено, что у недоношенных новорожденных с ВП, ОНМТ и ЭНМТ при рождении 1-й подгруппы, получивших менадион, вероятность развития ВЖК III–IV степени в 4,41 раза выше, чем у недоношенных младенцев 2-й подгруппы, получивших фитоменадион ($F_{дв}=0,07$, $p=0,007$, $OR=4,41$ (1,33–14,64)).

Применение фитоменадиона по сравнению с использованием менадиона у недоношенных новорожденных с ВП, ОНМТ и ЭНМТ при рождении для лечения геморрагического синдрома (ВЖК III–IV степени) имеет не только значительную медицинскую, но и экономическую эффективность (затраты здравоохранения снижаются на 3770,81 бел. руб. на один положительный исход – предупреждение ВЖК III–IV степени в условиях специализированного отделения на первом месяце жизни).

Гематологические показатели при ВП у новорожденных с различной массой тела при рождении. У доношенных новорожденных с ВП определены гематологические показатели, сочетаемые с ВП в неонатальном периоде: лейкоцитоз (в 1–2-е сутки жизни $>30 \times 10^9/л$, в 5–7-е сутки жизни $>20 \times 10^9/л$ ($\chi^2=12,8$, $p<0,001$)), тромбоцитопения ($<150 \times 10^9/л$) ($F=0,09$, $p=0,001$) и повышенное значение С-реактивного белка (>6 мг/л) ($F=0,05$, $p=0,018$).

Для недоношенных новорожденных с ВП и различной массой тела при рождении получены результаты общего анализа крови, ассоциированные с данным заболеванием в неонатальном периоде: лейкопения ($<5 \times 10^9/л$) или лейкоцитоз (на 1–2-е сутки жизни $>30 \times 10^9/л$, на 5–7-е сутки жизни $>20 \times 10^9/л$, после 7-х суток жизни $>17 \times 10^9/л$ ($\chi^2=39,46$, $p<0,001$, $OШ=14,47$ (12,32–16,98)) и тромбоцитопения ($<150 \times 10^9/л$) ($F=0,12$, $p<0,001$, $OШ=17,77$ (15,73–20,06)), а также рассчитано значение нейтрофильного индекса ($>0,2$) ($F=0,14$, $p<0,001$,

ОШ=15,89 (13,89–18,17)). Высокая значимость параметров подтверждена результатами логистической регрессии и ROC-анализа: критерий $\chi^2=16,46$, $p<0,001$, чувствительность 73,8%, специфичность 86,8% и площадь под ROC-кривой $AUC=0,85\pm 0,046$ (95% ДИ 0,80–0,90), $p<0,001$.

На основании анализа данных нами определены значения биохимического исследования крови и кислотно-основного состояния у недоношенных новорожденных с ВП и различной массой тела при рождении, что позволило установить прогностически значимые параметры, связанные с ВП в неонатальном периоде: гипопроотеинемия (<40 г/л) ($F=0,24$, $p<0,001$, ОШ=28,49 (24,05–33,74)), гипоальбуминемия (<25 г/л) ($F=0,05$, $p<0,001$, ОШ=14,18 (12,76–15,75)), высокие уровни С-реактивного белка (>6 мг/л) ($F=0,15$, $p<0,001$, ОШ=13,16 (11,43–15,14)) и лактата (>2 ммоль/л) ($\chi^2=34,11$, $p<0,001$, ОШ=6,72 (5,44–8,31)), о чем свидетельствуют результаты логистической регрессии и ROC-анализа: критерий $\chi^2=46,63$, $p<0,001$, чувствительность 75,0%, специфичность 90,6% и площадь под ROC-кривой $AUC=0,90\pm 0,046$ (95% ДИ 0,86–0,94), $p<0,001$.

Особенности сердечно-сосудистой системы у новорожденных с ВП по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). При анализе анатомических и функциональных показателей ЭхоКГ у недоношенных новорожденных с ВП и НМТ при рождении в раннем неонатальном периоде с недоношенными младенцами с НМТ при рождении и СДР отмечались высокие значения транстрикуспидального ($p=0,013$) и трансмитрального ($p=0,001$) кровотоков, что может указывать на напряженность гемодинамической адаптации сердечно-сосудистой системы без нарушения сократительной функций сердца.

Расстройство сердечной деятельности встречалось у недоношенных с ВП, ОНМТ и ЭНМТ при рождении, что подтверждается низким значением ударного индекса ($p=0,003$), минутного объема кровообращения ($p<0,001$) на фоне высокого общего периферического сопротивления сосудов ($p<0,001$). Полученные данные свидетельствуют о наличии у таких детей дезадаптации сердечно-сосудистой системы с нарушением сократительной функции сердца и спазмом периферических сосудов в раннем неонатальном периоде.

Определены прогностические значения показателей ЭхоКГ у недоношенных новорожденных с ВП, ОНМТ и ЭНМТ при рождении и СДР, ассоциированные с острой сердечной недостаточностью в раннем неонатальном периоде: ударный индекс (<26 мл/м²) ($F_{дв}=0,09$, $p=0,002$, ОШ=8,30 (6,23–11,07)), сердечный индекс (<3,4 л/мин/м²), ($F_{дв}=0,07$, $p=0,009$, ОШ=11,06 (8,37–14,62)), минутный объем кровообращения (<0,57 л/мин) ($F_{дв}=0,43$, $p<0,001$, ОШ=52,34 (35,42–77,27)), общее периферическое сопротивление сосудов (>900 дин×с×см⁻⁵) ($F_{дв}=0,43$, $p<0,001$, ОШ=52,34 (35,42–77,27)).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. На основании акушерско-гинекологического и соматического анамнеза, отягощенного течения беременности и результатов исследования плацент матерей, клинических проявлений заболевания, данных лабораторных и инструментальных исследований новорожденных в первые 72 часа жизни установлены наиболее значимые факторы, ассоциированные с развитием врожденной пневмонии. По отношению к доношенным новорожденным таковыми являются: самопроизвольный выкидыш ($F=0,09$, $p=0,002$, ОШ=14,42 (10,72–19,38)), неразвивающаяся беременность ($F=0,04$, $p=0,034$, ОШ=7,91 (5,46–11,47)), хронический пиелонефрит ($F=0,07$, $p=0,005$, ОШ=5,85 (4,14–8,27)), хроническая внутриматочная гипоксия плода ($F=0,06$, $p=0,008$, ОШ=11,02 (8,00–15,18)), хроническая фетоплацентарная недостаточность ($F=0,06$, $p=0,008$, ОШ=11,02 (8,00–15,18)), преэклампсия ($F=0,04$, $p=0,034$, ОШ=7,91 (5,46–11,47)), воспалительные изменения в плаценте ($F=0,11$, $p<0,001$, ОШ=10,95 (8,05–14,88)); из клинических проявлений – дыхательная недостаточность ($F=0,54$, $p<0,001$, ОШ=84,96 (52,69–136,89)) [33–А].

У недоношенных новорожденных с низкой массой тела при рождении выявлены следующие факторы: неразвивающаяся беременность ($F=0,15$, $p<0,001$, ОШ=13,46 (10,11–17,91)), самопроизвольный выкидыш ($F=0,05$, $p=0,033$, ОШ=3,79 (2,69–5,35)), синдром задержки роста плода ($F=0,07$, $p=0,008$, ОШ=11,56 (8,70–15,35)), хроническая фетоплацентарная недостаточность ($\chi^2=6,20$, $p=0,013$, ОШ=3,47 (2,48–4,87)), угроза прерывания беременности ($\chi^2=5,36$, $p=0,021$, ОШ=2,73 (1,76–4,23)), воспалительные изменения в плаценте ($F=0,18$, $p<0,001$, ОШ=11,98 (8,84–16,23)); из клинических проявлений – дыхательная недостаточность тяжелой степени ($F=0,23$, $p<0,001$, ОШ=21,25 (15,69–28,77)) и необходимость искусственной вентиляции легких ($\chi^2=14,74$, $p<0,001$, ОШ=6,90 (5,01–9,49)) [1–А; 2–А; 20–А; 28–А; 29–А; 31–А; 32–А; 44–А].

По отношению к недоношенным новорожденным с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении определены следующие наиболее значимые факторы: изменение объема околоплодных вод ($F=0,04$, $p=0,007$, ОШ=5,70 (4,76–6,82)), воспалительные изменения в плаценте ($\chi^2=5,53$, $p=0,019$, ОШ=2,18 (1,74–2,73)); из клинических проявлений – дыхательная недостаточность тяжелой степени ($\chi^2=66,82$, $p<0,001$, ОШ=66,60 (17,36–255,29)), асфиксия ($\chi^2=72,71$, $p<0,001$, ОШ=27,16 (15,99–46,07)) и гемодинамические нарушения с гипотензией, требующие коррекции

($\chi^2=57,94$, $p<0,001$, ОШ=16,54 (11,02–24,81)); из лабораторных данных – нейтропения или нейтрофилез ($F=0,06$, $p<0,001$, ОШ=13,05 (11,20–15,20)), лейкопения или лейкоцитоз ($F=0,07$, $p<0,001$, ОШ=9,15 (7,78–10,75)), повышение нейтрофильного индекса ($F=0,07$, $p<0,001$, ОШ=8,73 (7,42–10,27)), тромбоцитопения ($F=0,05$, $p=0,003$, ОШ=4,40 (3,67–5,28)) и высокий уровень С-реактивного белка ($\chi^2=9,88$, $p=0,002$, ОШ=4,14 (3,44–4,98)) [1–А; 2–А; 21–А; 28–А; 29–А; 31–А; 32–А; 44–А].

2. Для новорожденных с различной массой тела при рождении разработаны математические модели и компьютерные программы сопровождения. Экспресс-метод оценки вероятности развития врожденной пневмонии для доношенных детей имеет критерий $\chi^2=98,79$, $p<0,001$, чувствительность 90,6%, специфичность 92,1% и площадь под ROC-кривой $AUC=0,93\pm 0,054$ (95% ДИ 0,88–0,98), $p<0,001$; прогностическая модель – критерий $\chi^2=104,14$, $p<0,001$, чувствительность 92,5%, специфичность 92,1% и площадь под ROC-кривой $AUC=0,94\pm 0,054$ (95% ДИ 0,90–0,99), $p<0,001$ [12–А; 40–А; 42–А; 51–А].

Экспресс-метод оценки вероятности развития врожденной пневмонии для недоношенных новорожденных с низкой массой тела при рождении характеризуется критерием $\chi^2=46,84$, $p<0,001$, чувствительностью 76,4%, специфичностью 83,0% и площадью под ROC-кривой $AUC=0,84\pm 0,056$ (95% ДИ 0,76–0,91), $p<0,001$; прогностическая модель обладает критерием $\chi^2=59,89$, $p<0,001$, чувствительностью 81,8%, специфичностью 83,0% и площадью под ROC-кривой $AUC=0,88\pm 0,056$ (95% ДИ 0,82–0,95), $p<0,001$ [12–А; 42–А; 51–А].

Математическая модель с компьютерной программой сопровождения для недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении имеет критерий $\chi^2=116,87$, $p<0,001$, чувствительность – 87,6%, специфичность – 85,5% и площадь под ROC-кривой $AUC=0,93\pm 0,048$ (95% ДИ 0,89–0,97), $p<0,001$ [8–А; 12–А; 42–А; 51–А].

По результатам валидации математических моделей экспресс-метод оценки вероятности развития врожденной пневмонии для доношенных новорожденных характеризуется чувствительностью, равной 0,95, специфичностью – 0,82, прогностической значимостью положительного результата теста – 0,77, прогностической значимостью отрицательного результата теста – 0,96 и отношением правдоподобия – 5,24; прогностическая модель имеет чувствительность 0,95, специфичность – 0,94, прогностическую значимость положительного результата теста – 0,91, прогностическую значимость отрицательного результата теста – 0,97 и отношение правдоподобия – 15,71 [12–А; 43–А; 51–А].

По результатам определения валидности для недоношенных новорожденных с низкой массой тела при рождении экспресс-метод обладает чувствительностью, равной 0,91, специфичностью – 0,72, прогностической значимостью положительного результата теста – 0,76, прогностической значимостью отрицательного результата теста – 0,88 и отношением правдоподобия – 3,22; для прогностической модели получены данные: чувствительность – 0,78, специфичность – 0,94, прогностическая значимость положительного результата теста – 0,93, прогностическая значимость отрицательного результата теста – 0,81 и отношение правдоподобия – 12,50 [11–А; 12–А].

Валидность модели для недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении характеризуется чувствительностью, равной 0,95, специфичностью – 0,90, прогностической значимостью положительного результата теста – 0,95, прогностической значимостью отрицательного результата теста – 0,90 и отношением правдоподобия – 9,93 [8–А; 12–А; 13–А; 53–А].

3. По результатам микробиологический мониторинга в неонатальном периоде количество доношенных новорожденных с врожденной пневмонией и грамположительной флорой преобладало над числом младенцев с грамотрицательной ($\chi^2_{\text{й}}=30,68$, $p<0,001$) и смешанной ($F_{\text{дв}}=0,39$, $p<0,001$) микрофлорой. К концу раннего неонатального периода в данной группе определялся рост *Staphylococcus haemolyticus* ($F_{\text{дв}}=0,07$, $p=0,024$) из околопупочной области и пупочного кольца ($F_{\text{дв}}=0,28$, $p<0,001$). При анализе 83 высевов грамположительной микрофлоры наибольшая чувствительность выявлена к следующим антибактериальным препаратам: ванкомицину – в 54/83 (65,1%), ципрофлоксацину – в 18/83 (21,7%), клиндамицину – в 16/83 (19,3%), левофлоксацину – в 12/83 (14,5%), меропенему – в 7/83 (8,4%) случаях; к концу раннего неонатального периода отмечено ее снижение к клиндамицину ($\chi^2_{\text{й}}=8,05$, $p=0,005$) и меропенему ($F_{\text{дв}}=0,08$, $p=0,038$) [15–А; 18–А; 27–А; 34–А; 47–А; 49–А].

В течение неонатального периода число недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией и низкой массой тела при рождении с грамположительной микрофлорой регистрировалось чаще, чем с грамотрицательной ($\chi^2_{\text{й}}=9,29$, $p=0,002$) и смешанной ($\chi^2_{\text{й}}=7,98$, $p=0,005$) флорой. К концу раннего неонатального периода наблюдался рост *Staphylococcus haemolyticus* ($F_{\text{дв}}=0,08$, $p=0,025$) из слизистой оболочки ротоглотки ($\chi^2_{\text{й}}=4,51$, $p=0,034$). При анализе 64 высевов грамположительной микрофлоры определена наибольшая чувствительность к препаратам: ванкомицину – в 43/64 (67,2%), левофлоксацину – в 11/64 (17,2%), клиндамицину – в 7/64 (10,9%), цефтриаксону – в 6/64 (9,4%), азитромицину –

в 5/64 (7,8%) случаях; к концу раннего неонатального периода отмечено ее снижение к цефтриаксону ($F_{дв}=0,14$, $p=0,025$). Наибольшая чувствительность грамотрицательной микрофлоры выявлена к колистиметату натрия – в 16/25 (64,0%), левофлоксацину – в 8/25 (32,0%) и имипенему – в 6/25 (24,0%) случаях, без изменения ее резистентности [14–А; 16–А; 27–А; 34–А; 48–А].

На протяжении неонатального периода количество недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении со смешанной микрофлорой определялось чаще, чем с грамположительной ($\chi^2_{й}=5,89$, $p=0,015$). По микробиологическому мониторингу с раннего и до позднего неонатального периода отмечен рост высевов *Staphylococcus epidermidis* ($\chi^2_{й}=14,41$, $p<0,001$), *Acinetobacter baumannii* ($F_{дв}=0,04$, $p=0,028$) и *Escherichia coli* ($\chi^2_{й}=11,28$, $p<0,001$) из интубационной трубки ($\chi^2_{й}=5,86$, $p=0,016$) и слизистой оболочки ротоглотки ($\chi^2_{й}=5,09$, $p=0,024$). Выявлена чувствительность 216 высевов грамположительной микрофлоры к антибактериальным препаратам: ванкомицину – в 104/216 (48,1%), левофлоксацину – в 24/216 (11,1%), линезолиду – в 19/216 (8,8%), имипенему – в 10/216 (4,6%), меропенему – в 8/216 (3,7%) случаях. Резистентность 388 высевов грамотрицательной микрофлоры отмечалась к колистиметату натрия – в 185/388 (47,7%), имипенему – в 53/388 (13,7%), меропенему – в 49/388 (12,6%), левофлоксацину – в 36/388 (9,3%), амикацину – в 26/388 (6,7%) случаях. К концу неонатального периода определялось снижение чувствительности микрофлоры к ванкомицину ($\chi^2_{й}=5,66$, $p=0,017$), имипенему ($F_{дв}=0,03$, $p=0,038$), меропенему ($F_{дв}=0,11$, $p<0,001$), левофлоксацину ($\chi^2_{й}=4,86$, $p=0,028$) и амикацину ($\chi^2_{й}=5,26$, $p=0,022$) [14–А; 19–А; 27–А; 34–А; 48–А].

4. Установлены высокие значения активированного частичного тромбопластинового времени ($p<0,001$, $p<0,001$), коэффициента R ($p<0,001$, $p<0,001$), протромбинового времени ($p<0,001$, $p<0,001$), международного нормализованного отношения ($p<0,001$, $p<0,001$), тромбинового времени ($p<0,001$, $p<0,001$), D-димера ($p<0,001$, $p<0,001$) на фоне низкого протромбинового индекса по Квику ($p<0,001$, $p<0,001$) и фибриногена ($p<0,001$, $p<0,001$) у доношенных и недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией и низкой массой тела при рождении на первой неделе жизни, свидетельствующие о гипокоагуляции во всех трех фазах свертывания крови и повышенном фибринолизе [3–А; 4–А; 17–А; 22–А; 23–А; 35–А; 36–А; 37–А; 38–А; 39–А; 41–А; 50–А].

У недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией, с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении на протяжении всего неонатального периода отмечалась гипокоагуляция, сопровождающаяся

повышенным фибринолизом (высокие значения активированного частичного тромбопластинового времени ($p < 0,001$), коэффициента R ($p < 0,001$), протромбинового времени ($p < 0,001$), международного нормализованного отношения ($p < 0,001$), тромбинового времени ($p < 0,001$), D-димера ($p < 0,001$) с низкими значениями протромбинового индекса по Квику ($p < 0,001$) и фибриногена ($p < 0,001$)), что клинически сопутствовало развитию тяжелых форм внутрижелудочковых кровоизлияний (ОШ=5,24 (3,79–7,24)) [3–А; 4–А; 5–А; 6–А; 9–А; 22–А; 24–А; 37–А; 39–А; 41–А; 50–А].

У недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией и различной массой тела при рождении определены прогностические значения показателей свертываемости крови (активированное частичное тромбопластиновое время $> 55,5$ с; коэффициент $R > 2,1$; протромбиновое время $> 21,8$ с; протромбиновый индекс по Квику $< 47,2\%$; международное нормализованное отношение $> 1,9$; тромбиновое время $> 27,2$ с; фибриноген $< 1,9$ г/л; D-димер > 3500 нг/мл; тромбоциты $< 150 \times 10^9$ /л), ассоциированные с развитием геморрагического синдрома (критерий $\chi^2 = 24,19$, $p = 0,004$, чувствительность – 92,9%, специфичность – 41,8% и площадь под ROC-кривой $AUC = 0,69 \pm 0,039$ (95% ДИ 0,62–0,76), $p < 0,001$) [4–А; 9–А; 12–А].

5. При оценке показателей коагулограммы выявлены высокие значения активированного частичного тромбопластинового времени ($p < 0,001$), коэффициента R ($p < 0,001$), протромбинового времени ($p < 0,001$), международного нормализованного отношения ($p < 0,001$), тромбинового времени ($p < 0,001$) и D-димера ($p < 0,001$) на фоне низких значений протромбинового индекса ($p < 0,001$) и фибриногена ($p < 0,001$) у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении и синдромом дыхательных расстройств 1-й и 2-й исследуемых подгрупп по сравнению с данными коагулограмм недоношенных младенцев с низкой массой тела при рождении и синдромом дыхательных расстройств и здоровых доношенных новорожденных [5–А; 6–А; 12–А; 24–А; 45–А].

Низкие значения протромбинового времени ($p < 0,001$) и международного нормализованного отношения ($p < 0,001$) на фоне более высокого протромбинового индекса ($p = 0,001$) и фибриногена ($p < 0,001$) у недоношенных новорожденных, получивших фитоменадион, по сравнению с младенцами, получившими менадион, свидетельствуют о более стабильном функционировании системы гемостаза в неонатальном периоде и менее выраженной гипокоагуляции во второй и третьей фазах свертывания крови [5–А; 6–А; 12–А; 24–А; 45–А].

Развитие внутрижелудочковых кровоизлияний в общем количестве ($F_{дв} = 0,32$, $p < 0,001$, $OP = 10,41$ (3,39–31,92); $F_{дв} = 0,26$, $p < 0,001$, $OP = 9,30$ (3,01–28,67)),

I–II степени ($F_{дв}=0,14$, $p<0,001$, ОР=6,31 (1,99–20,00), $F_{дв}=0,22$, $p<0,001$, ОР=8,37 (2,70–25,97)) и геморрагических расстройств ($F_{дв}=0,11$, $p<0,001$, ОР=5,68 (1,77–18,17); $F_{дв}=0,11$, $p<0,001$, ОР=5,58 (1,74–17,86)) у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении и синдромом дыхательных расстройств 1-й и 2-й исследуемых подгрупп наблюдалось значимо чаще, чем у недоношенных младенцев с низкой массой тела при рождении и синдромом дыхательных расстройств группы сравнения [5–А; 6–А; 12–А; 24–А; 45–А].

Определено, что у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении 1-й подгруппы, получивших менадион, вероятность развития внутрижелудочкового кровоизлияния III–IV степени в 4,41 раза выше, чем у недоношенных младенцев 2-й подгруппы, получивших фитоменадион ($F_{дв}=0,07$, $p=0,007$, ОР=4,41 (1,33–14,64)) [5–А; 6–А; 24–А; 45–А].

Применение фитоменадиона у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении для лечения геморрагического синдрома по сравнению с применением менадиона имеет не только значительную медицинскую, но и экономическую эффективность (затраты здравоохранения снижаются на 3770,81 бел. руб. на один положительный исход – предупреждение внутрижелудочкового кровоизлияния III–IV степени в условиях специализированного отделения на первом месяце жизни) [5–А; 6–А; 24–А; 45–А].

6. У доношенных новорожденных с врожденной пневмонией определены гематологические показатели, ассоциированные с данным заболеванием в неонатальном периоде: лейкоцитоз (в 1–2-е сутки жизни $>30\times 10^9/л$, в 5–7-е сутки жизни $>20\times 10^9/л$ ($\chi^2=12,8$, $p<0,001$)), тромбоцитопения ($<150\times 10^9/л$) ($F=0,09$, $p=0,001$) и повышенное значение С-реактивного белка (>6 мг/л) ($F=0,05$, $p=0,018$) [25–А; 52–А].

Для недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией и различной массой тела при рождении получены значения показателей общего анализа крови, ассоциированные с данным заболеванием в неонатальном периоде: лейкопения ($<5\times 10^9/л$) или лейкоцитоз (на 1–2-е сутки жизни $>30\times 10^9/л$, на 5–7-е сутки жизни $>20\times 10^9/л$, после 7-х суток жизни $>17\times 10^9/л$) ($\chi^2=39,46$, $p<0,001$, ОШ=14,47 (12,32–16,98)), нейтрофильный индекс ($>0,2$) ($F=0,14$, $p<0,001$, ОШ=15,89 (13,89–18,17)) и тромбоцитопения ($<150\times 10^9/л$) ($F=0,1$, $p<0,001$, ОШ=17,77 (15,73–20,06)). Значимость параметров подтверждена результатами логистической регрессии и ROC-анализа: критерий $\chi^2=16,46$, $p<0,001$, чувствительность 73,8%, специфичность 86,8% и площадь под ROC-кривой $AUC=0,85\pm 0,046$ (95% ДИ 0,80–0,90), $p<0,001$ [26–А; 30–А; 52–А].

Анализ данных биохимического анализа крови и кислотно-основного состояния у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией и различной массой тела при рождении позволил определить параметры, ассоциированные с врожденной пневмонией в неонатальном периоде: гипопроотеинемия (<40 г/л) ($F=0,24$, $p<0,001$, ОШ=28,49 (24,05–33,74)), гипоальбуминемия (<25 г/л) ($F=0,05$, $p<0,001$, ОШ=14,18 (12,76–15,75)), высокие уровни С-реактивного белка (>6 мг/л) ($F=0,15$, $p<0,001$, ОШ=13,16 (11,43–15,14)) и лактата (>2 ммоль/л) ($\chi^2=34,11$, $p<0,001$, ОШ=6,72 (5,44–8,31)), о чем свидетельствуют результаты логистической регрессии и ROC-анализа: критерий $\chi^2=46,63$, $p<0,001$, чувствительность 75,0%, специфичность 90,6% и площадь под ROC-кривой $AUC=0,90\pm 0,046$ (95% ДИ 0,86–0,94), $p<0,001$ [7–А; 52–А].

7. У недоношенных младенцев с врожденной пневмонией, низкой массой тела при рождении и синдромом дыхательных расстройств по сравнению с недоношенными детьми с низкой массой тела при рождении и синдромом дыхательных расстройств отмечены высокие значения транстрикуспидального ($p=0,013$) и трансмитрального ($p=0,001$) кровотоков [10–А; 46–А; 56–А].

Низкие значения ударного индекса ($p=0,003$), минутного объема кровообращения ($p<0,001$) на фоне высокого общего периферического сопротивления сосудов ($p<0,001$) характерны для недоношенных с врожденной пневмонией, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении и синдромом дыхательных расстройств [10–А; 46–А].

По результатам непараметрических методов у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении и синдромом дыхательных расстройств по сравнению с недоношенными младенцами с низкой массой тела при рождении и синдромом дыхательных расстройств определены прогностические значения показателей эхокардиографии, ассоциированные с развитием острой сердечной недостаточности в раннем неонатальном периоде: ударный индекс (<26 мл/м²) ($F_{дв}=0,09$, $p=0,002$, ОШ=8,30 (6,23–11,07)), сердечный индекс ($<3,4$ л/мин/м²) ($F_{дв}=0,07$, $p=0,009$, ОШ=11,06 (8,37–14,62)), минутный объем кровообращения ($<0,57$ л/мин) ($F_{дв}=0,43$, $p<0,001$, ОШ=52,34 (35,42–77,27)), общее периферическое сопротивление сосудов (>900 дин \times с \times см⁻⁵) ($F_{дв}=0,43$, $p<0,001$, ОШ=52,34 (35,42–77,27)) [10–А; 46–А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Для определения доношенных и недоношенных новорожденных в группу риска по развитию врожденной пневмонии рекомендуется использовать инструкции по применению «Метод определения вероятности развития врожденной пневмонии у доношенных новорожденных» и «Метод определения вероятности развития врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных» [54–А; 55–А].

2. Результаты микробиологического мониторинга на протяжении неонатального периода у новорожденных с врожденной пневмонией внедрить в работу специализированных отделений для оптимизации диагностики инфекций перинатального периода, повышения эффективности антибактериальной терапии и медицинской профилактики постнатальной контаминации.

3. Установленные прогностические значения показателей свертываемости крови (коэффициент (активированного частичного тромбопластинового времени) $R > 2,1$; протромбиновый индекс по Квику $< 47,2\%$; международное нормализованное отношение $> 1,9$; фибриноген $< 1,9$ г/л; D-димер > 3500 нг/мл; тромбоциты $< 150 \times 10^9$ /л) необходимо учитывать при формировании группы риска по геморрагическому синдрому у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией.

4. Применять фитоменадион в дозе 1 мг внутривенно в 1-е и на 4–5-е сутки жизни у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении для снижения риска развития внутрижелудочкового кровоизлияния тяжелой степени.

5. С целью оценки выраженности воспалительного процесса при врожденной пневмонии на протяжении первого месяца жизни новорожденных рекомендуется использовать следующие гематологические показатели: лейкопения ($< 5 \times 10^9$ /л) или лейкоцитоз (на 1–2-е сутки жизни $> 30 \times 10^9$ /л, на 5–7-е сутки жизни $> 20 \times 10^9$ /л, после 7-х суток жизни $> 17 \times 10^9$ /л), повышенный нейтрофильный индекс ($> 0,2$) и тромбоцитопения ($< 150 \times 10^9$ /л), гипопротеинемия (< 40 г/л), гипоальбуминемия (< 25 г/л), высокие уровни С-реактивного белка (> 6 мг/л) и лактата (> 2 ммоль/л).

6. Показано проведение эхокардиографии с расчетом ударного и сердечного индексов, минутного объема кровообращения, общего периферического сопротивления сосудов для выявления сердечной недостаточности в раннем неонатальном периоде.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК Республики Беларусь

1–А. Горячко, А. Н. Изменения в послееде и факторы риска, ассоциированные с развитием врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных / А. Н. Горячко, А. В. Сукало // Педиатрия. Вост. Европа. – 2017. – Т. 5, № 3. – С. 293–298.

2–А. Горячко, А. Н. Диагностическая значимость факторов, ассоциированных с развитием врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных, по результатам относительного шанса / А. Н. Горячко, А. В. Сукало // Педиатрия. Вост. Европа. – 2018. – Т. 6, № 2. – С. 241–248.

3–А. Горячко, А. Н. Нарушение гемостаза у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией различного гестационного возраста в первые сутки жизни / А. Н. Горячко, А. В. Сукало // Педиатрия. Вост. Европа. – 2020. – Т. 8, № 3. – С. 328–337.

4–А. Горячко, А. Н. Особенности гемостаза у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией в неонатальном периоде / А. Н. Горячко, А. В. Сукало // Здоров'я дитини. – 2020. – Т. 15, № 7. – С. 510–517.

5–А. Горячко, А. Н. Профилактика геморрагических расстройств и особенности гемостаза у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела и врожденной пневмонией в первые сутки после рождения / А. Н. Горячко, А. В. Сукало // Педиатрия. Вост. Европа. – 2020. – Т. 8, № 4. – С. 513–523.

6–А. Горячко, А. Н. Особенности гемостаза и профилактика геморрагических расстройств у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела и врожденной пневмонией в неонатальном периоде / А. Н. Горячко, А. В. Сукало // Педиатрия. Вост. Европа. – 2021. – Т. 9, № 4. – С. 522–532.

7–А. Значимость показателей кислотно-основного состояния и биохимического анализа крови у недоношенных новорожденных с различной массой тела и врожденной пневмонией в неонатальном периоде / А. Н. Горячко, А. В. Сукало, Т. П. Пивченко, Е. В. Болбатовская // Педиатрия. Вост. Европа. – 2022. – Т. 10, № 1. – С. 96–109.

8–А. Горячко, А. Н. Модель определения вероятности развития врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела / А. Н. Горячко, А. В. Сукало, Т. П. Павлович // Педиатрия. Вост. Европа. – 2022. – Т. 10, № 3. – С. 351–357.

9–А. Горячко, А. Н. Прогностическая значимость показателей свертывания крови для определения вероятности развития геморрагического

синдрома у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией / А. Н. Горячко, А. В. Сукало // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 84–90.

10–А. Горячко, А. Н. Прогностическая значимость показателей эхокардиографии, ассоциированных с развитием острой сердечной недостаточности у новорожденных с врожденной пневмонией на первой неделе жизни / А. Н. Горячко, А. В. Сукало, Е. В. Иванова // Репрод. здоровье. Вост. Европа. – 2022. – Т. 12, № 2. – С. 266–280.

11–А. Горячко, А. Н. Валидность экспресс-метода с компьютерной программой сопровождения для определения вероятности развития врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с низкой массой тела при рождении / А. Н. Горячко // Germ. Intern. J. of Modern Science. – 2023. – № 58. – Р. 37–41.

12–А. Горячко, А. Н. Искусственный интеллект в определении вероятности развития врожденной пневмонии и геморрагического синдрома у новорожденных / А. Н. Горячко // Репрод. здоровье. Вост. Европа. – 2023. – Т. 13, № 3. – С. 268–278.

13–А. Горячко, А. Н. Проверка мощности математической модели с компьютерной программой сопровождения для определения вероятности развития врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении / А. Н. Горячко // Трансляц. медицина. – 2023. – Т. 10, № 4. – С. 309–315.

Статьи в рецензируемых сборниках научных трудов, включенных в перечень ВАК Республики Беларусь

14–А. Горячко, А. Н. Микробиологический мониторинг и определение чувствительности к антибактериальной терапии недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией / А. Н. Горячко, А. В. Сукало // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя». – Минск, 2018. – Вып. 11. – С. 230–234.

15–А. Горячко, А. Н. Эффективность антибактериальной терапии у доношенных новорожденных с врожденной пневмонией / А. Н. Горячко, А. В. Сукало // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя». – Минск, 2018. – Вып. 11. – С. 235–239.

16–А. Горячко, А. Н. Микробиологический мониторинг и чувствительность к антибактериальной терапии у недоношенных младенцев с низкой массой тела и врожденной пневмонией / А. Н. Горячко // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем

демографической безопасности : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя». – Минск, 2019. – Вып. 12. – С. 230–236.

17–А. Горячко, А. Н. Показатели гемостаза у доношенных новорожденных с врожденной пневмонией в раннем неонатальном периоде / А. Н. Горячко, А. В. Сукало // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя». – Минск, 2019. – Вып. 12. – С. 247–251.

18–А. Горячко, А. Н. Чувствительность к антибактериальной терапии у доношенных новорожденных с врожденной пневмонией / А. Н. Горячко, А. В. Сукало // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя». – Минск, 2019. – Вып. 12. – С. 236–241.

19–А. Горячко, А. Н. Эффективность антибактериальной терапии у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела и врожденной пневмонией / А. Н. Горячко, А. В. Сукало, З. В. Блыга // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя». – Минск, 2019. – Вып. 12. – С. 241–246.

20–А. Горячко, А. Н. Диагностическая значимость факторов, ассоциированных с развитием врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с низкой массой тела, по результатам анализа отношения шансов / А. Н. Горячко, А. В. Сукало // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя». – Минск, 2020. – Вып. 13. – С. 294–298.

21–А. Горячко, А. Н. Значимость факторов, ассоциированных с развитием врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, по результатам анализа отношения шансов / А. Н. Горячко, А. В. Сукало // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя». – Минск, 2020. – Вып. 13. – С. 299–303.

22–А. Горячко, А. Н. Нарушения гемостаза у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией в раннем неонатальном периоде / А. Н. Горячко, А. В. Сукало // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя». – Минск, 2020. – Вып. 13. – С. 282–287.

23–А. Горячко, А. Н. Показатели гемостаза у доношенных новорожденных с врожденной пневмонией в неонатальном периоде

/ А. Н. Горячко, А. В. Сукало // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя». – Минск, 2020. – Вып. 13. – С. 304–309.

24–А. Горячко, А. Н. Профилактика геморрагических расстройств и особенности гемостаза у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела и врожденной пневмонией в раннем неонатальном периоде / А. Н. Горячко, А. В. Сукало // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя». – Минск, 2020. – Вып. 13. – С. 288–293.

25–А. Горячко, А. Н. Прогностическая значимость гематологических показателей у доношенных новорожденных с врожденной пневмонией в неонатальном периоде / А. Н. Горячко, А. В. Сукало // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя». – Минск, 2021. – Вып. 14. – С. 364–371.

26–А. Горячко, А. Н. Прогностическая значимость показателей общего анализа крови у недоношенных новорожденных с различной массой тела и врожденной пневмонией в неонатальном периоде / А. Н. Горячко, А. В. Сукало, А. А. Гохт // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя». – Минск, 2021. – Вып. 14. – С. 372–381.

27–А. Микробиологический мониторинг у доношенных и недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией в неонатальном периоде / А. Н. Горячко, Т. С. Валентюкевич, Н. Е. Клебеко, Е. В. Немолякина, Л. В. Зорина, М. В. Спургияш, Д. И. Жидко, О. А. Рудая, Т. А. Казинец, А. А. Жаборт // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя». – Минск, 2023. – Вып. 16. – С. 272–278.

Статьи в сборниках научных трудов, материалах конференций и конгрессов

28–А. Пренатальные факторы, связанные с развитием врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных / А. Н. Горячко, А. В. Сукало, А. К. Ткаченко, Е. А. Улезко, Т. В. Гнедько, Е. В. Иванова, Е. В. Королькова // Репрод. здоровье. Вост. Европа. – 2017. – Т. 7, № 5 : Материалы X съезда акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь, Минск, 9–10 нояб. 2017 г. – С. 996–999.

29–А. Факторы, ассоциированные с развитием врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных / А. Н. Горячко, А. В. Сукало, Т. В. Гнедько, Ю. В. Рожко, О. Я. Свирская, Т. С. Валентюкевич, Л. П. Шевчук, И. А. Горячко // Репрод. здоровье. Вост. Европа. – 2017. – Т. 7, № 5 : Материалы X съезда акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь, Минск, 9–10 нояб. 2017 г. – С. 1027–1029.

30–А. Анализ периферической крови у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией / А. Н. Горячко, А. В. Сукало, Е. В. Уварова, Е. А. Улезко, Т. С. Валентюкевич, Л. П. Шевчук // Актуальные вопросы педиатрии : сб. материалов межрегион. науч.-практ. конф. с междунар. участием / Гродн. гос. мед. ун-т ; под ред. Н. С. Парамоновой. – Гродно, 2018. – С. 56–60.

31–А. Диагностическая значимость постнатальных факторов, ассоциированных с развитием врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных, по результатам относительного шанса / А. Н. Горячко, А. В. Сукало, Е. В. Уварова, Ю. В. Рожко, О. Я. Свирская, А. Ю. Инфарович, Л. П. Шевчук // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією : матеріали укр. наук.-практ. конф. лікарів-педіатрів з міжнар. участю, Харків, 22–23 берез. 2018 р. / [Харків. нац. мед. ун-т ; під ред. Н. І. Макєвої та ін.]. – Харків, 2018. – С. 62–64.

32–А. Значимость пренатальных факторов, ассоциированных с развитием врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных, по результатам относительного шанса / А. Н. Горячко, А. В. Сукало, Е. А. Улезко, С. В. Самойлович, О. Б. Станкевич, Д. Ю. Никитченко // Дет. медицина Северо-Запада. – 2018. – Т. 7, № 1 : [Материалы конгресса с международным участием «Здоровые дети – будущее страны»]. – С. 88–89.

33–А. Горячко, А. Н. Значимость факторов, ассоциированных с развитием врожденной пневмонией у доношенных новорожденных, по результатам анализа отношения шансов / А. Н. Горячко // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя». – Минск, 2018. – Вып. 11. – С. 226–230.

34–А. Микробиологический мониторинг у новорожденных детей с врожденной пневмонией / А. Н. Горячко, А. В. Сукало, Т. В. Гнедько, Ю. В. Рожко, О. Я. Свирская, С. В. Самойлович, З. В. Блыга // Актуальные вопросы педиатрии : сб. материалов межрегион. науч.-практ. конф. с междунар. участием / Гродн. гос. мед. ун-т ; под ред. Н. С. Парамоновой. – Гродно, 2018. – С. 61–65.

35–А. Особенности показателей свертываемости крови у доношенных новорожденных с врожденной пневмонией в раннем неонатальном периоде

/ А. Н. Горячко, Е. А. Улезко, О. Я. Свирская, Ю. В. Рожко, Л. В. Картун, Е. В. Ходосовская // Педиатрия: вчера, сегодня, завтра : материалы науч.-практ. конф., посвящ. 55-летию педиатр. фак-та, Минск, 24–25 окт. 2019 г. / Белорус. гос. мед. ун-т ; под науч. ред. В. И. Бобровничева. – Минск, 2019. – С. 62–65.

36–А. Показатели гемостаза у доношенных новорожденных с врожденной пневмонией / А. Н. Горячко, А. В. Сукало, Е. В. Уварова, Е. А. Улезко, О. Я. Свирская, С. В. Самойлович, О. Б. Станкевич // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією : матеріали укр. наук.-практ. конф. лікарів-педіатрів з міжнар. участю, Харків, 19–20 берез. 2019 р. / [Харків. нац. мед. ун-т ; під ред. Н. І. Макєвої та ін.]. – Харків, 2019. – С. 59–61.

37–А. Показатели свертываемости крови у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией / А. Н. Горячко, А. В. Сукало, Е. А. Улезко, Ю. В. Рожко, О. Я. Свирская, А. А. Жук // Медицина: теория и практика. – 2019. – Т. 4, спецвып. – С. 158–159.

38–А. Изменения в системе гемостаза у доношенных новорожденных с врожденной пневмонией в неонатальном периоде / А. Н. Горячко, Е. В. Уварова, Е. В. Ходосовская, Л. В. Картун, М. С. Колола // Дет. медицина Северо-Запада. – 2020. – Т. 8, № 1 : Материалы IV Национального конгресса с международным участием «Здоровые дети – будущее страны». – С. 125–126.

39–А. Особенности гемостаза у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией в раннем неонатальном периоде / А. Н. Горячко, Е. А. Улезко, Ю. В. Рожко, О. Я. Свирская, А. А. Жук // Дет. медицина Северо-Запада. – 2020. – Т. 8, № 1 : Материалы IV Национального конгресса с международным участием «Здоровые дети – будущее страны». – С. 127–128.

40–А. Оценка чувствительности и специфичности прогностической модели для определения вероятности развития врожденной пневмонии у доношенных новорожденных / А. Н. Горячко, Л. В. Картун, Е. В. Ходосовская, А. А. Жук, Е. А. Улезко, О. Я. Свирская, Ю. В. Рожко // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією : матеріали укр. наук.-практ. конф. лікарів-педіатрів з міжнар. участю, Харків, 17–18 берез. 2021 р. / [Харків. нац. мед. ун-т ; під ред. Н. І. Макєвої та ін.]. – Харків, 2021. – С. 58–60.

41–А. Показатели гемостаза у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией различного гестационного возраста в первые сутки жизни / А. Н. Горячко, А. В. Сукало, А. К. Ткаченко, Л. В. Картун, Е. В. Ходосовская, Е. В. Уварова, А. А. Жук // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією : матеріали укр. наук.-практ. конф. лікарів-педіатрів з міжнар. участю, Харків, 17–18 берез. 2021 р. / [Харків. нац. мед. ун-т ; під ред. Н. І. Макєвої та ін.]. – Харків, 2021. – С. 61–63.

42–А. Применение математических моделей для выделения новорожденных с различной массой тела в группу риска по врожденной пневмонии / А. Н. Горячко, Ю. В. Рожко, О. Я. Свирская, А. А. Жук, М. С. Колола // Дет. медицина Северо-Запада. – 2021. – Т. 9, № 1 : Материалы V Национального конгресса с международным участием «Здоровые дети – будущее страны». – С. 109–110.

43–А. Проверка мощности метода экспресс-оценки вероятности развития врожденной пневмонии у доношенных новорожденных / А. Н. Горячко, А. В. Сукало, А. К. Ткаченко, Е. В. Уварова, А. А. Жук, М. С. Колола // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією : матеріали укр. наук.-практ. конф. лікарів-педіатрів з міжнар. участю, Харків, 17–18 берез. 2021 р. / [Харків. нац. мед. ун-т ; під ред. Н. І. Макєєвої та ін.]. – Харків, 2021. – С. 63–65.

44–А. Факторы, ассоциированные с риском развития внутриутробной инфекции у недоношенных новорожденных / А. Н. Горячко, А. Ю. Инфарович, А. А. Жук, Е. А. Улезко, О. Я. Свирская, Ю. В. Рожко // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією : матеріали укр. наук.-практ. конф. лікарів-педіатрів з міжнар. участю, Харків, 17–18 берез. 2021 р. / [Харків. нац. мед. ун-т ; під ред. Н. І. Макєєвої та ін.]. – Харків, 2021. – С. 56–58.

45–А. Горячко, А. Н. Особенности гемостаза и профилактика геморрагических расстройств у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела и врожденной пневмонией в неонатальном периоде / А. Н. Горячко, А. В. Сукало // Forcipe. – 2022. – Vol. 5, suppl. 2 : Материалы VI Национального конгресса с международным участием «Здоровые дети – будущее страны». – С. 148–149.

46–А. Прогностическая значимость показателей эхокардиографии, ассоциированных с развитием острой сердечной недостаточности у новорожденных с врожденной пневмонией на первой неделе жизни / А. Н. Горячко, А. К. Ткаченко, Е. В. Уварова, Т. П. Пивченко, А. А. Гохт // Forcipe. – 2022. – Vol. 5, suppl. 2 : Материалы VI Национального конгресса с международным участием «Здоровые дети – будущее страны». – С. 150–151.

47–А. Спектр микробной контаминации у доношенных и недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией / А. Н. Горячко, Т. П. Пивченко, Е. В. Уварова, Т. С. Валентюкевич, С. В. Самойлович // Дет. медицина Северо-Запада. – 2023. – Т. 6, № 1 : Материалы VII Национального конгресса с международным участием «Здоровые дети – будущее страны». – С. 185–186.

Тезисы докладов

48–А. Чувствительность к антибактериальной терапии у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией / А. Н. Горячко, А. В. Сукало, Ю. В. Рожко, О. Я. Свирская, З. В. Блыга, А. Ю. Инфарович // X съезд педиатров и I перинатальный конгресс Республики Беларусь, Минск, 3–7 окт. 2018 г. : тез. докл. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь. – Минск, 2018. – С. 42.

49–А. Эффективность антибактериальной терапии у доношенных новорожденных с врожденной пневмонией / А. Н. Горячко, А. В. Сукало, Е. В. Уварова, Е. А. Улезко, С. В. Самойлович, О. Б. Станкевич // X съезд педиатров и I перинатальный конгресс Республики Беларусь, Минск, 3–7 окт. 2018 г. : тез. докл. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь. – Минск, 2018. – С. 41–42.

50–А. Изменения свертываемости крови у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией / А. Н. Горячко, А. В. Сукало, Е. А. Улезко, Ю. В. Рожко, О. Я. Свирская // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64, № 4. – С. 267.

51–А. Goryachko, A. N. Application of mathematical models for the selection of newborns with different body weight in the risk group for congenital pneumonia / A. N. Goryachko, A. V. Sukalo, A. A. Zhuk // International webinar on Pediatrics and Neonatology, Dubai, 22–23 Nov. 2021. – Dubai, 2021. – P. 40–41.

52–А. Goryachko, A. N. Prognostic significance of hematological parameters in newborns with congenital pneumonia / A. N. Goryachko // 2-nd International webinar on Pediatrics and Neonatology, Paris, 28–30 Nov. 2022. – Paris, 2022. – P. 70.

53–А. Harachka, A. M. Testing the power of a mathematical model with a computer support program for determining the probability of developing congenital pneumonia in premature newborns with very low and extremely low body weight / A. M. Harachka, A. A. Gocht // 3-nd International webinar on Pediatrics and Neonatology, Dubai, 27–28 Nov. 2023. – Dubai, 2023. – P. 17–18.

Инструкции по применению

54–А. Метод определения вероятности развития врожденной пневмонии у доношенных новорожденных [Электронный ресурс] : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 21.05.2021 / А. Н. Горячко, А. В. Сукало, Е. А. Улезко, Т. П. Павлович ; Белорус. гос. мед. ун-т, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя». – Минск, 2021. – Режим доступа: <http://med.by/methods/pdf/022-0321.pdf>. – Дата доступа: 22.06.2022.

55–А. Метод определения вероятности развития врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных [Электронный ресурс] : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 16.06.2022

/ А. Н. Горячко, А. В. Сукало, Е. А. Улезко, Т. П. Павлович ; Белорус. гос. мед. ун-т, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя». – Минск, 2022. – Режим доступа: <http://med.by/methods/pdf/011-0322.pdf>. – Дата доступа: 27.07.2022.

Патент

56–А. Способ оценки адаптационных возможностей организма новорожденного ребенка : пат. ВУ 4906 / В. Г. Калюжин, А. Н. Горячко, Т. В. Гнедько, Т. В. Воскресенская, О. А. Дерюгина, О. А. Платонова, В. И. Адасько. – Оpubл. 30.12.2002.

РЭЗІЮМЭ

Гарачка Аляксандр Мікалаевіч

Прагназаванне, медыцынская прафілактыка і лячэнне прыроджанай пнеўманіі

Ключавыя словы: прыроджаная пнеўманія, нованароджаныя, матэматычная мадэль, мікрабіялагічны маніторынг, прагнастычныя значэнні, гемарагічны сіндром, сардэчная недастатковасць

Мэта даследавання: распрацоўка і навуковае абгрунтаванне крытэрыяў клініка-лабараторнай дыягностыкі, аптымізацыі лячэння, прафілактыкі гемарагічных і гемадынамічных парушэнняў у нованароджаных з прыроджанай пнеўманіяй на падставе комплекснай ацэнкі змяненняў гемастазу, гематалагічных паказчыкаў і асаблівасцей цэнтральнай гемадынамікі.

Метады даследавання: гістарычны, анамнестычны, клінічны, лабараторны, інструментальны і статыстычны.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: вызначаны прагнастычна значныя прэнатальныя і постнатальныя фактары, асацыяваныя з прыроджанай пнеўманіяй. Распрацаваны і ўкаранёны ў практычную ахову здароўя і адукацыйную дзейнасць матэматычныя мадэлі і камп'ютарныя праграмы суправаджэння, якія дазваляюць прагназаваць верагоднасць развіцця прыроджанай пнеўманіі. Атрыманы новыя даныя па спектры мікробнай кантамінацыі і эфектыўнасці антыбактэрыяльнай тэрапіі пры прыроджанай пнеўманіі. Вывучаны асаблівасці ў сістэме гемастазу і праведзена ацэнка клінічнай і эканамічнай эфектыўнасці лячэння гемарагічных расстройстваў вітамінам К₁ у неданошаных нованароджаных з прыроджанай пнеўманіяй, вельмі нізкай і экстрэмальна нізкай масай цела пры нараджэнні. Для дыягностыкі і медыцынскай прафілактыкі прыроджанай пнеўманіі вызначаны прагнастычныя значэнні паказчыкаў эхакардыяграфіі, кіслотна-асноўнага стану, агульнага і біяхімічнага аналізаў крыві.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: атрыманыя вынікі могуць быць выкарыстаны для прагназавання, ранняга выяўлення і лячэння прыроджанай пнеўманіі ва ўстановах аховы здароўя і ў адукацыйнай дзейнасці медыцынскіх ВНУ.

Галіна прымянення: неанаталогія-рэаніматалогія, педыятрыя, акушэрства і гінекалогія.

РЕЗЮМЕ

Горячко Александр Николаевич

Прогнозирование, медицинская профилактика и лечение врожденной пневмонии

Ключевые слова: врожденная пневмония, новорожденные, математическая модель, микробиологический мониторинг, прогностические значения, геморрагический синдром, сердечная недостаточность

Цель исследования: разработка и научное обоснование критериев клинико-лабораторной диагностики, оптимизации лечения, профилактики геморрагических и гемодинамических нарушений у новорожденных с врожденной пневмонией на основании комплексной оценки изменений гемостаза, гематологических показателей и особенностей центральной гемодинамики.

Методы исследования: исторический, анамнестический, клинический, лабораторный, инструментальный и статистический.

Полученные результаты и их новизна: определены прогностически значимые пренатальные и постнатальные факторы, ассоциированные с врожденной пневмонией. Разработаны и внедрены в практическое здравоохранение и образовательную деятельность математические модели и компьютерные программы сопровождения, позволяющие прогнозировать вероятность развития врожденной пневмонии. Получены новые данные по спектру микробной контаминации и эффективности антибактериальной терапии при врожденной пневмонии. Изучены особенности в системе гомеостаза и проведена оценка клинической и экономической эффективности лечения геморрагических расстройств витамином К₁ у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Для диагностики и медицинской профилактики врожденной пневмонии определены прогностические значения показателей эхокардиографии, кислотно-основного состояния, общего и биохимического анализов крови.

Рекомендации по использованию: полученные результаты могут быть использованы для прогнозирования, раннего выявления и лечения врожденной пневмонии в учреждениях здравоохранения и в образовательной деятельности медицинских вузов.

Область применения: неонатология-реаниматология, педиатрия, акушерство и гинекология.

SUMMARY

Harachka Aliaksandr Mikalaevich

Prediction, medical prevention and treatment of congenital pneumonia

Key words: congenital pneumonia, newborns, mathematical model, microbiological monitoring, prognostic values, hemorrhagic syndrome, heart failure

Aim of the study: development and scientific substantiation of criteria for clinical and laboratory diagnosis, optimization of the treatment, prevention of hemorrhagic and hemodynamic disorders in newborns with congenital pneumonia based on a comprehensive assessment of changes in hemostasis, hematological parameters and features of central hemodynamics.

Research methods: historical, anamnestic, clinical, laboratory, instrumental and statistical.

The results obtained and their novelty: prognostically significant prenatal and postnatal factors associated with congenital pneumonia have been determined. Mathematical models and computer support programs have been developed and introduced into practical health care and the educational activities, which make it possible to predict the likelihood of developing congenital pneumonia. New data on the spectrum of microbial contamination and the effectiveness of antibiotic therapy in congenital pneumonia have been obtained. The features in the homeostasis system have been studied, the clinical and economic efficiency of the treatment of hemorrhagic disorders with vitamin K₁ in premature newborns with congenital pneumonia, very low and extremely low birth weight has been assessed. The prognostic values of echocardiography, acid-base status, general and biochemical blood tests have been determined for the diagnosis and medical prevention of congenital pneumonia.

Recommendations for use: the results of the study can be used to predict, identify and treat congenital pneumonia in healthcare institutions, in the educational activities of medical universities.

Area of application: neonatology-reanimatology, pediatrics, obstetrics and gynecology.

Научное издание

Горячко Александр Николаевич

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, МЕДИЦИНСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА
И ЛЕЧЕНИЕ ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИИ**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

по специальности 14.01.08 – педиатрия

Подписано в печать 26.08.2024.
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Таймс. Цифровая печать.
Усл.-печ. л. 2,56. Уч.-изд. л. 2,51. Тираж 75 экз. Заказ 126.

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет».
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013. Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно.