

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ 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

Минск 2023

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, заведующий 1-й кафедрой детских болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Официальные оппоненты:** **Василевский Игорь Вениаминович**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической фармакологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Устинович Юрий Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неонатологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

**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 «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита состоится 12 апреля 2023 года в 11.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.01 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220083, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; e-mail: uchsovet@bsmu.by; тел. + 375 (17) 302 16 21.

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

Автореферат разослан \_\_\_\_\_ марта 2023 года.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций Д 03.18.01,  
кандидат медицинских наук, доцент



О.Н. Волкова

## 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, 2019]. Пневмония занимает одно из лидирующих мест среди причин смертности в неонатальном периоде [ВОЗ, 2020].

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 врожденная пневмония (ВП) в 2020 году входила в пятерку основных заболеваний, влекущих летальный исход, с показателем смертности 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].

Используемые в настоящее время методы диагностики ВП не лишены существенных недостатков, поэтому имеется необходимость повышения 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. Введение витамина К<sub>1</sub> (фитоменадион) приведет к снижению риска развития геморрагических осложнений, что повлечет сокращение экономических затрат на лечение и выхаживание недоношенных новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями (ВЖК) III–IV степени.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Связь работы с научными программами (проектами), темами**

Тема диссертации соответствует направлениям фундаментальных и прикладных исследований Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

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 № М17-002 от 18.04.2017 по теме «Определить предикторы сердечно-сосудистых и гематологических нарушений и разработать алгоритм их ранней диагностики у недоношенных новорожденных с респираторными расстройствами» (№ госрегистрации 20171040).

Тема диссертации утверждена на Совете университета учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (протокол № 8 от 10.11.2020) и соответствует приоритетному профилактическому направлению охраны материнства и детства, определенному Государственной программой «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» на 2016–2020, 2021–2025 гг.

### **Цель, задачи исследования, объект и предмет исследования**

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

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

1. Установить пре- 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. Определить прогностическую значимость изменений параметров коагулограммы в развитии геморрагических осложнений у новорожденных с врожденной пневмонией.

5. Оценить влияние препаратов витамина 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:** 337 новорожденных – 53 доношенных новорожденных с врожденной пневмонией и 168 недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией и различной массой тела при рождении (исследуемые группы); 63 здоровых доношенных новорожденных (группа контроля); 53 недоношенных новорожденных (группа сравнения).

**Предмет исследования:** данные анамнеза, клинического статуса, результаты микробиологического мониторинга, 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 учебный процесс 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 гомеостаза доношенных и недоношенных детей с врожденной пневмонией, ассоциированных с развитием геморрагического синдрома.

Впервые проведена оценка клинической и экономической эффективности лечения геморрагических расстройств препаратами витамина 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 матери, отягощенное течение беременности, результаты гистологического исследования плаценты, клинические проявления заболевания и лабораторные показатели 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 универсальный коэффициент  $p < 0,001$ , чувствительность и специфичность более 76,0% и площадь под ROC-кривой более 0,83,  $p < 0,001$  (95% ДИ 0,76–0,99).

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 и 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, направленные на предотвращение жизнеугрожающих осложнений.

5. Доля внутрижелудочковых кровоизлияний тяжелой степени у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, получавших фитоменадион (витамин  $K_1$ ), меньше, чем у младенцев, получавших менадион (витамин  $K_3$ ). Использование фитоменадиона позволит снизить риск развития геморрагических осложнений и экономические затраты на лечение и выхаживание недоношенных новорожденных с внутрижелудочковым кровоизлиянием III–IV степени тяжести.

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 ( $>2 \text{ ммоль/л}$ ) являются прогностически значимыми гематологическими показателями, ассоциированными с развитием врожденной пневмонии у новорожденных с различной массой тела при рождении.

7. Низкие значения ударного индекса ( $<26 \text{ мл/м}^2$ ), сердечного индекса ( $<3,4 \text{ л/мин/м}^2$ ), минутного объема кровообращения ( $<0,57 \text{ л/мин}$ ), растяжимости правого желудочка ( $<7,8 \text{ мм}^2/\text{мм рт. ст.}$ ) на фоне высокого общего периферического сопротивления ( $>900 \text{ дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$ ) у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией ассоциированы с развитием острой сердечной недостаточности в раннем неонатальном периоде, что может быть использовано для раннего выявления и своевременной коррекции осложнений со стороны системы кровообращения.

### **Личный вклад соискателя ученой степени**

Автором совместно с научным консультантом академиком НАН Беларуси, доктором медицинских наук, профессором А. В. Сукало сформулированы цели 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 обследованных пациентов на бумажных носителях и в электронном виде, выполнена статистическая

обработка результатов. 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.

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 в Республике Беларусь [1–А–28–А]. Личный вклад соискателя в подготовку статей в сборниках и научных журналах составил 85–90% [1–А–28–А], тезисов докладов – 90–95% [29–А–51–А].

#### **Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов**

Результаты, полученные в ходе исследования, и основные положения, выносимые на защиту, были доложены на II Международном Минском медицинском форуме (Минск, 2017); республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности» (Минск, 2017); X съезде акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь (Минск, 2017); X съезде педиатров и I Перинатальном конгрессе Республики Беларусь (Минск, 2018); XI республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности» (Минск, 2019); XII республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности» (Минск, 2020); Республиканском семинаре «2021: наука и практика на службе современной перинатальной медицины» (Минск, 2021); V национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети – будущее страны» (Санкт-Петербург, Российская Федерация, 2021); научно-практической конференции врачей-педиатров с международным участием «Проблемы питания, диагностики и лечения детей с соматической патологией» (Харьков, Украина, 2019, 2021); юбилейной республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности» (Минск, 2021); I международной конференции по педиатрии и неонатологии

(Дубай, ОАЭ, 2021); международной научно-практической конференции «Современные технологии в медицинском образовании», посвященной 100-летию Белорусского государственного медицинского университета (Минск, 2021); научных сессиях Белорусского государственного медицинского университета (Минск, 2018–2022); республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные и актуальные вопросы педиатрии» (Минск, 2022); VI национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети – будущее страны» (Санкт-Петербург, Российская Федерация, 2022); XI съезде акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь и Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности» (Минск, 2022).

Соискатель является соавтором патента на изобретение. По теме диссертации разработаны и утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь две инструкции по применению. Получено 40 актов о внедрении результатов диссертационного исследования в лечебный и учебный процесс.

### **Опубликованность результатов диссертации**

По теме диссертации опубликованы 54 печатные работы: 28 статей, из которых 14 (10,67 авторского листа) в научных журналах, соответствующих п. 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь (4 из них – в зарубежных научных изданиях), 14 (5,88 авторского листа) в сборниках научных трудов, рекомендованных ВАК Республики Беларусь для публикации научных исследований (2 – в моноавторстве); 19 публикаций в сборниках материалов конференций (3,16 авторского листа) и 4 тезиса докладов (0,39 авторского листа); 2 инструкции по применению; 1 патент на изобретение.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 278 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 360 использованных источников (132 русскоязычных и 228 англоязычных) и списка публикаций соискателя, приложений. В диссертации содержится 95 таблиц и 17 рисунков.

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Согласно **аналитическому обзору литературы**, отмечается направленность современной неонатальной практики на персонализированный подход к каждому ребенку. Неблагоприятные факторы пре- 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 мощности математических моделей для 337 новорожденных проведен дополнительный набор 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

Продолжение таблицы 1

Задачи раздела	Обследованные пациенты
<p>II. Построение прогностических моделей для определения вероятности развития ВП у доношенных и недоношенных новорожденных с расчетом мощности по результатам клинических исследований. Тип исследования – одномоментное поперечное</p>	<p><i>513 новорожденных (337 новорожденных всех групп и дополнительный набор 176 новорожденных для клинических исследований в проверке мощности моделей):</i></p> <p><i>170 доношенных новорожденных:</i></p> <p>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; группа контроля для клинических исследований – 33 здоровых доношенных новорожденных.</p> <p><i>172 недоношенных новорожденных:</i></p> <p>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.</p> <p><i>171 недоношенный новорожденный:</i></p> <p>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></p> <p>1-я исследуемая группа – 53 доношенных новорожденных с ВП; 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</p>

Продолжение таблицы 1

Задачи раздела	Обследованные пациенты
<p>IV. Выявление изменений в системе гемостаза у новорожденных с ВП и определение прогностической значимости показателей свертываемости крови, ассоциированных с развитием геморрагического синдрома.</p> <p>Тип исследования – одномоментное поперечное</p>	<p><i>337 новорожденных:</i></p> <p><i>116 доношенных новорожденных:</i></p> <p>1-я исследуемая группа – 53 доношенных новорожденных с ВП; группа контроля – 63 здоровых доношенных новорожденных.</p> <p><i>164 недоношенных новорожденных:</i></p> <p>2-я исследуемая группа – 55 недоношенных новорожденных с ВП, НМТ при рождении и СДР;</p> <p>1-я подгруппа третьей исследуемой группы – 56 недоношенных новорожденных с ВП, ОНМТ и ЭНМТ при рождении и СДР (классический метод лечения);</p> <p>группа сравнения – 53 недоношенных новорожденных с НМТ при рождении и СДР.</p> <p><i>221 недоношенный новорожденный:</i></p> <p>2-я исследуемая группа – 55 недоношенных новорожденных с ВП, НМТ при рождении и СДР;</p> <p>3-я исследуемая группа – 113 недоношенных новорожденных с ВП, ОНМТ и ЭНМТ при рождении и СДР;</p> <p>группа сравнения – 53 недоношенных новорожденных с НМТ при рождении и СДР</p>
<p>V. Оценка эффективности лечения геморрагических расстройств препаратами витамина К при ВП у недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ при рождении.</p> <p>Тип исследования – проспективное рандомизированное контролируемое клиническое</p>	<p><i>227 новорожденных:</i></p> <p>1-я подгруппа третьей исследуемой группы – 56 недоношенных новорожденных с ВП, ОНМТ и ЭНМТ при рождении и СДР (классический метод лечения);</p> <p>2-я подгруппа третьей исследуемой группы – 57 недоношенных новорожденных с ВП, ОНМИ и ЭНМТ при рождении и СДР (новый метод лечения);</p> <p>группа сравнения – 53 недоношенных новорожденных с НМТ при рождении и СДР;</p> <p>группа контроля – 63 здоровых доношенных новорожденных</p>

Продолжение таблицы 1

Задачи раздела	Обследованные пациенты
VI. Определение прогностической значимости гематологических показателей у новорожденных с ВП и 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, 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
VII. Выделение показателей эхокардиографии (ЭхоКГ), ассоциированных с развитием сердечной недостаточности у новорожденных с ВП. Тип исследования – одномоментное поперечное	<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

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 на аппарате «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 выполнялась с использованием программ Microsoft Excel, Statistica 10.0, SPSS Statistics 23. Для определения различий качественных величин использовался метод хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ), уточняющий критерий Йетса ( $\chi^2_{\text{Й}}$ ) или точный критерий Фишера (F), при множественности сравнений – критерий Фишера двусторонний (Fдв). При статистически значимых различиях проводился расчет отношения шансов (ОШ) или отношения рисков (ОР) с доверительным интервалом ( $\pm 95\%$  ДИ). При построении ROC-кривой рассчитывался универсальный коэффициент, параметры удвоенного логарифма функции правдоподобия ( $-2LL$ ) и меры определенности ( $R^2$  Нэйджелкерка), чувствительность, специфичность и площадь под ROC-кривой. Проверка мощности 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 у матерей, результатов клинических и лабораторных методов исследования у 337 новорожденных младенцев. Установлены 35 наиболее значимых пре- и постнатальных факторов, ассоциированных с ВП у доношенных и недоношенных новорожденных с различной массой тела при рождении.

**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 матери, клинических проявлений заболевания и лабораторных показателей у доношенных новорожденных в первые 72 часа жизни выделены 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)), воспалительные изменения в плаценте ( $F=0,11$ ,  $p<0,001$ , 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)).

На основании бинарной логистической регрессии выведена математическая формула с универсальным критерием коэффициента  $\chi^2=98,79$ ,  $p<0,001$ , наличием высоких значений отрицательного удвоенного логарифма функции правдоподобия  $-2LL=61,161$  и меры определенности  $R^2=0,768$ .

По результатам ROC-анализа разработана математическая модель экспресс-метода (формула 1):

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

где ДН – дыхательная недостаточность;

СВ – самопроизвольный выкидыш в анамнезе;

ХВГП – хроническая внутриматочная гипоксия плода в настоящую беременность;

ХФПН – хроническая фетоплацентарная недостаточность в настоящую беременность.

В случае, если величина показателя  $p$  равна либо больше установленного порогового значения ( $\geq 0,53$ ), вероятность развития ВП высокая. Определена чувствительность модели – 90,6%, специфичность – 92,1% и площадь под ROC-кривой  $AUC=0,93\pm 0,054$ ,  $p<0,001$  (95% ДИ 0,88–0,98).

Для прогностической модели с ранее установленными факторами выведена математическая формула с универсальным критерием коэффициента  $\chi^2=104,14$ ,  $p<0,001$ , наличием высоких значений отрицательного удвоенного логарифма функции правдоподобия  $-2LL=55,805$  и меры определенности  $R^2=0,792$ . По результатам ROC-анализа разработана модель (формула 2):

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

где ДН – дыхательная недостаточность;

СВ – самопроизвольный выкидыш в анамнезе;

ИПВХ – изменения в плаценте воспалительного характера;

ХВГП – хроническая внутриматочная гипоксия плода в настоящую беременность.

В случае, если величина показателя  $p$  равна либо больше установленного порогового значения ( $\geq 0,56$ ), вероятность развития ВП высокая. Определена чувствительность – 92,5%, специфичность – 92,1% и площадь под ROC-кривой  $AUC=0,94\pm 0,054$ ,  $p<0,001$  (95% ДИ 0,90–0,99).

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

При проверке мощности экспресс-метода получены следующие результаты: чувствительность – 0,77, специфичность – 0,96, ПЗПРТ – 0,95, ПЗОРТ – 0,82, ОП – 21,54, которые свидетельствуют о его высокой мощности.

При проверке мощности прогностической модели получены следующие результаты: чувствительность – 0,91, специфичность – 0,97, ПЗПРТ – 0,95, ПЗОРТ – 0,94, ОП – 29,09, что свидетельствует о ее высокой мощности.

**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)).

На основании бинарной логистической регрессии выведена математическая формула с универсальным критерием коэффициента  $\chi^2=46,84$ ,  $p<0,001$ , наличием высоких значений отрицательного удвоенного логарифма функции правдоподобия  $-2LL=102,844$  и среднего значения меры определенности  $R^2=0,469$ . Разработана математическая модель экспресс-метода (формула 3):

$$p=1/(1+e^{(-1,56+1,53CB+2,76NB+1,01XFPH+0,87CZPP+0,63UPB+2,42DNIII)}), \quad (3)$$

где СВ – самопроизвольный выкидыш в анамнезе;

НБ – неразвивающаяся беременность;

ХФПН – хроническая фетоплацентарная недостаточность в настоящую беременность;

СЗРП – синдром задержки роста плода в настоящую беременность;

УПБ – угроза прерывания беременности;

ДНIII – дыхательная недостаточность III степени.

В случае, если величина показателя  $p$  равна либо больше установленного порогового значения ( $\geq 0,49$ ), вероятность развития ВП высокая. Определена чувствительность модели – 76,4%, специфичность – 83,0% и площадь под ROC-кривой  $AUC=0,84\pm 0,056$  (0,76–0,91),  $p<0,001$ .

Для прогностической модели с учетом ранее установленных факторов выведена математическая формула с универсальным критерием коэффициента  $\chi^2=59,89$ ,  $p<0,001$ , высоким значением отрицательного удвоенного логарифма функции правдоподобия  $-2LL=89,79$  и меры определенности  $R^2=0,568$ . Получена формула (4) для расчета показателя  $p$  прогностической модели:

$$p=1/(1+e^{(-1,82+1,60CB+2,80NB+1,49XFPH+2,61IPBX+2,62DNH)}), \quad (4)$$

где СВ – самопроизвольный выкидыш в анамнезе;

НБ – неразвивающаяся беременность;

ХФПН – хроническая фетоплацентарная недостаточность в настоящую беременность;

ИПВХ – изменения в плаценте воспалительного характера;

ДНН – дыхательная недостаточность III степени.

В случае, если величина показателя  $p$  равна либо больше установленного порогового значения ( $\geq 0,45$ ), вероятность развития ВП высокая. Определена чувствительность – 81,8%, специфичность – 83,0% и площадь под ROC-кривой  $AUC=0,88\pm 0,056$  (0,82–0,95),  $p<0,001$ .

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

При проверке мощности математической модели экспресс-метода получены: чувствительность – 0,94, специфичность – 0,63, ПЗПРТ – 0,71, ПЗОРТ – 0,91, ОП – 2,50, что свидетельствует о его высокой мощности.

При проверке мощности прогностической модели получены следующие результаты: чувствительность – 0,78, специфичность – 0,94, ПЗПРТ – 0,93, ПЗОРТ – 0,81, ОП – 12,50, что свидетельствует о ее высокой мощности.

**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 качестве группы сравнения взяты 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 нейтрофилия ( $F=0,06$ ,  $p < 0,001$ , ОШ=13,05 (11,20–15,20)), лейкопения или лейкоцитоз ( $F=0,07$ ,  $p < 0,001$ , ОШ=9,15 (7,78–10,75)), сдвиг 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 бинарной логистической регрессии с учетом факторов выведена математическая формула с универсальным критерием коэффициента  $\chi^2=116,87$ ,  $p < 0,001$ , высоким значением отрицательного удвоенного логарифма функции правдоподобия  $-2LL=95,586$  и меры определенности  $R^2=0,698$ . Разработана математическая формула (5) для расчета показателя  $p$ :

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

где ДНШ – дыхательная недостаточность III степени;

ИООВ – изменение объема околоплодных вод;

ГНКГ – гемодинамические нарушения кровообращения с гипотензией, требующие коррекции;

ЛПЛЦ – лейкопения или лейкоцитоз ( $<5 \times 10^9/\text{л}$  или  $>30 \times 10^9/\text{л}$ );

ТП – тромбоцитопения ( $<150 \times 10^9/\text{л}$ );

СРБ – С-реактивный белок ( $>6$  мг/л или выше референтного значения);

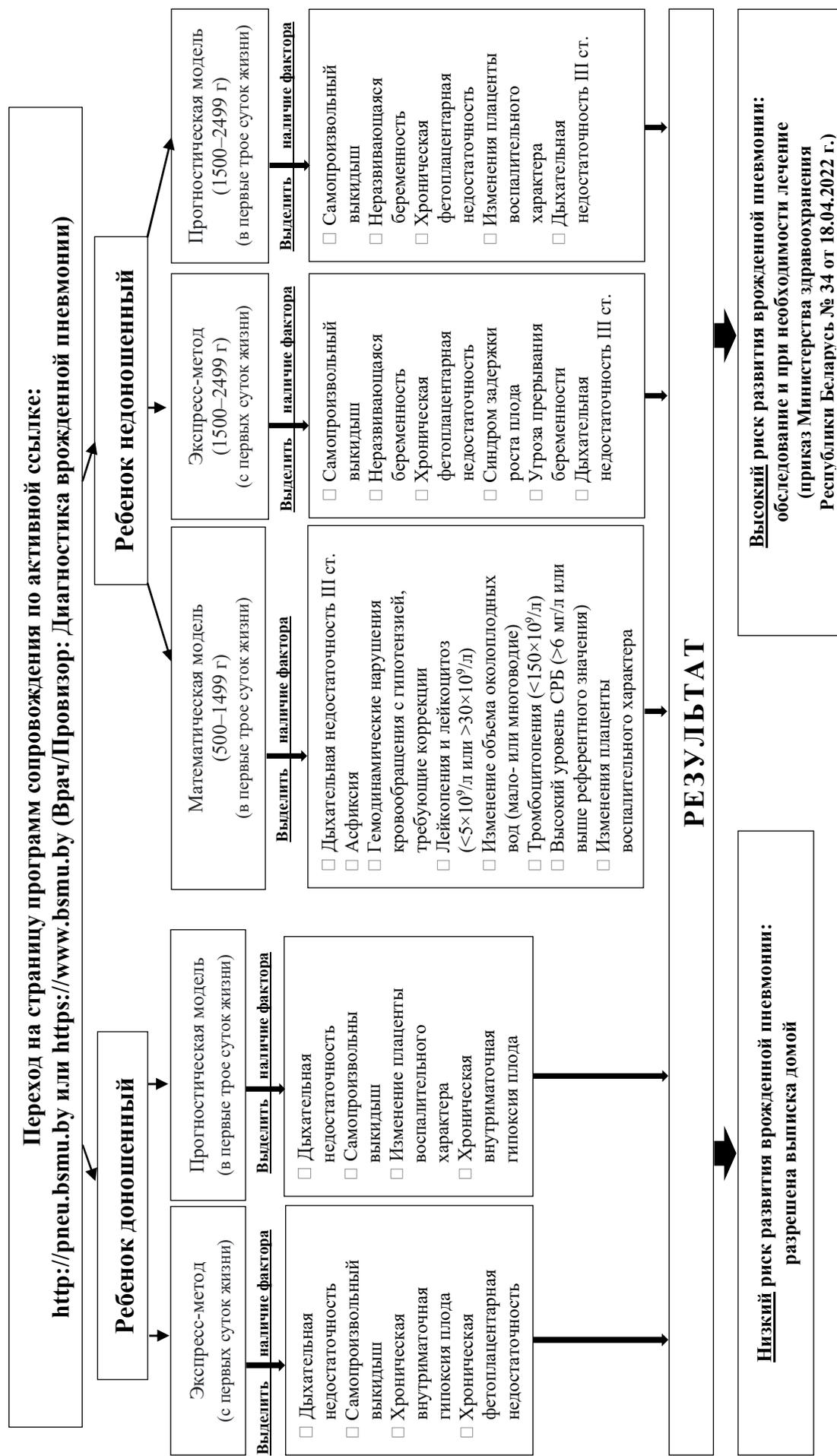
ИПВХ – изменения в плаценте воспалительного характера.

В случае, если величина показателя  $p$  равна либо больше установленного порогового значения ( $\geq 0,73$ ), вероятность развития ВП высокая. Определена чувствительность модели – 87,6%, специфичность – 85,5% при  $AUC=0,93 \pm 0,048$  (0,89–0,97),  $p < 0,001$ .

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

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

Для всех математических моделей разработаны пять компьютерных программ сопровождения, позволяющих определить вероятность развития ВП для новорожденных разного гестационного возраста и массы тела (рисунок 1).



**РЕЗУЛЬТАТ**

**Низкий** риск развития врожденной пневмонии:  
разрешена выписка домой

**Высокий** риск развития врожденной пневмонии:  
обследование и при необходимости лечение  
(приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь № 34 от 18.04.2022 г.)

**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 количеством детей с грамотрицательной – 7/53 (13,2%) ( $\chi^2_{\text{й}}=30,68$ ,  $p<0,001$ ) и смешанной микрофлорой – 4/53 (7,5%) ( $F_{\text{дв}}=0,39$ ,  $p<0,001$ ) младенца. В раннем неонатальном периоде в данной группе нами отмечен рост высевов *Staphylococcus haemolyticus* ( $F=0,07$ ,  $p=0,013$ ) из околопупочной области ( $F_{\text{дв}}=0,28$ ,  $p<0,001$ ) и слизистой ротоглотки ( $\chi^2_{\text{й}}=15,47$ ,  $p<0,001$ ). При анализе грамположительной микрофлоры из 83 высевок выявлена наибольшая чувствительность к антибактериальным препаратам: ванкомицину – в 54/83 (65,1%), амикацину – в 29/83 (34,9%), ципрофлоксацину – в 18/83 (21,7%) и клиндамицину – в 16/83 (19,3%) случаях, с ее снижением к амикацину ( $F_{\text{дв}}=0,07$ ,  $p=0,036$ ) и клиндамицину ( $\chi^2_{\text{й}}=8,05$ ,  $p=0,005$ ) к концу неонатального периода.

Проведен микробиологический анализ 661 изолята, полученного из различных локусов у 55 недоношенных новорожденных с ВП, НМТ при рождении и СДР. В течение неонатального периода установлено увеличение числа младенцев, имеющих только грамположительную флору – у 26/55 (47,3%), по сравнению с количеством детей только с грамотрицательной – у 10/55 (18,2%) ( $\chi^2_{\text{й}}=9,29$ ,  $p=0,002$ ) и смешанной микрофлорой – у 11/55 (20,0%) ( $\chi^2_{\text{й}}=7,98$ ,  $p=0,005$ ). В раннем неонатальном периоде отмечался рост смешанной микрофлоры ( $F=0,10$ ,  $p=0,001$ ) с высевами *Staphylococcus haemolyticus* ( $F=0,08$ ,  $p=0,025$ ) из конъюнктивы глаза ( $F_{\text{дв}}=0,29$ ,  $p<0,001$ ). При анализе грамположительной микрофлоры из 64 высевок определена наибольшая чувствительность к ванкомицину – в 43/64 (67,2%), амикацину – в 19/64 (29,7%), левофлоксацину – в 11/64 (17,2%) и клиндамицину – в 7/64 (10,9%) случаях, без ее снижения к антибактериальным препаратам в течение неонатального периода.

Микробиологический анализ 1568 изолятов, полученных из различных локусов у 113 недоношенных новорожденных с ВП, ОНМТ и ЭНМТ при рождении и СДР, показал, что с раннего и до позднего неонатального периода у данной категории новорожденных сочетание грамположительной и грамотрицательной микрофлоры – у 45/113 (39,8%) преобладало над грамположительной – у 27/113 (23,9%) ( $\chi^2_{\text{й}}=5,89$ ,  $p=0,015$ ) младенцев. По микробиологическому мониторингу в этот промежуток времени нами отмечен рост высевов *Staphylococcus epidermidis* ( $\chi^2=14,41$ ,  $p<0,001$ ), *Acinetobacter baumannii* ( $F=0,21$ ,  $p=0,028$ ) и *Escherichia coli* ( $\chi^2_{\text{й}}=11,28$ ,  $p<0,001$ ) из наружного слухового прохода ( $\chi^2_{\text{й}}=10,70$ ,  $p=0,001$ ),

интубационной трубки ( $\chi^2_{\text{й}}=5,86, p=0,016$ ) и слизистой оболочки ротоглотки ( $\chi^2_{\text{й}}=5,09, p=0,024$ ). Чувствительность грамположительной микрофлоры к антибактериальным препаратам из 216 высевов выявлена к ванкомицину – в 104/216 (48,1%), амикацину – в 32/216 (14,8%), левофлоксацину – в 24/216 (11,1%) и линезолиду – в 19/216 (8,8%) случаях. Чувствительность грамотрицательной микрофлоры из 388 высевов выявлена к следующим противомикробным препаратам: колистиметату натрия – в 185/388 (47,7%), имипенему – в 53/388 (13,7%), меропенему – в 49/388 (12,6%) и левофлоксацину – в 36/388 (9,3%) случаях. К концу неонатального периода отмечалось ее снижение к ванкомицину ( $\chi^2_{\text{й}}=5,66, p=0,017$ ), колистиметату натрия ( $\chi^2_{\text{й}}=13,27, p<0,001$ ) и левофлоксацину ( $\chi^2_{\text{й}}=4,86, p=0,028$ ).

**Система гемостаза и прогностическая значимость параметров коагулограммы у новорожденных с ВП.** Выполнено исследование системы гемостаза в пробах венозной крови. 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 на первой неделе жизни свидетельствуют о гипокоагуляции во всех трех фазах свертывания крови и повышенном фибринолизе.

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 ( $F_{\text{дв}}=0,06, p=0,0013, \text{ОШ}=5,24 (3,79-7,24)$ ).

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%) ( $F_{\text{дв}}=0,07, p=0,007, \text{ОШ}=5,69 (4,15-7,80)$ ) младенцев (I–II степени – у 11/55 (20,0%) ( $F_{\text{дв}}=0,05, p=0,043, \text{ОШ}=4,17 (2,94-5,90)$ ), 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%)

( $F_{дв}=0,32$ ,  $p<0,001$ , 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 анализ у 113 недоношенных новорожденных третьей и 55 второй исследуемых групп по сравнению с данными 53 недоношенных младенцев группы сравнения с высокими значениями 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 ( $p=0,004$ ,  $p<0,001$ ), что свидетельствовало о выраженной гипокоагуляции во всех фазах свертывания крови и повышенном фибринолизе. Данная картина нарушения гемостаза соответствует второй и третьей фазам диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

По результатам ROC-анализа у недоношенных новорожденных с ВП 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  $>3,5$  мкг/мл; тромбоциты  $<150 \times 10^9$ /л), ассоциированные с развитием геморрагического синдрома, что подтверждается универсальным коэффициентом  $\chi^2=24,19$ ,  $p=0,004$ , чувствительностью 92,9%, специфичностью 41,8% и площадью под ROC-кривой  $AUC=0,69 \pm 0,039$  (0,62–0,76),  $p<0,001$ .

**Особенности гемостаза и лечение геморрагических расстройств препаратами витамина 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) был введен 1%-й раствор фитоменадиона (витамин  $K_1$ ) в дозе 1 мг внутривенно однократно (новый метод). Повторное введение 1%-го раствора фитоменадиона (1 мг внутривенно однократно) произведено на 4–5-е сутки новорожденным обеих подгрупп третьей исследуемой группы.

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. По результатам проведенного анализа коагулограмм установлено, что доля ВЖК у недоношенных новорожденных 1-й и 2-й исследуемых подгрупп как в общем количестве ( $F_{дв}=0,32$ ,  $p<0,001$ , ОШ=23,91 (16,81–34,00);  $F_{дв}=0,26$ ,  $p<0,001$ , ОШ=18,52 (13,41–25,56)), так и I–II степени ( $F_{дв}=0,14$ ,  $p<0,001$ , ОШ=9,26 (6,89–12,43),  $F_{дв}=0,22$ ,  $p<0,001$ , ОШ=15,00 (11,03–20,38)) была значимо больше, чем в группе сравнения.

При сравнении показателей гемостаза младенцев 1-й и 2-й исследуемых подгрупп нами выявлены низкие значения ПВ ( $p<0,001$ ) и МНО ( $p<0,001$ ) на фоне высокого ПИ ( $p=0,001$ ) и фибриногена ( $p<0,001$ ) у недоношенных новорожденных, получивших фитоменадион (1-я подгруппа), по сравнению с младенцами, получившими менадион (2-я подгруппа).

Риск развития тяжелых ВЖК у недоношенных детей с ВП, ОНМТ и ЭНМТ при рождении, получивших фитоменадион, значимо меньше, чем в группе недоношенных новорожденных с аналогичными анатомо-физиологическими параметрами, получивших менадион ( $F_{дв}=0,07$ ,  $p=0,007$ , ОР=1,83 (1,33–2,53)).

Использование витамина К<sub>1</sub> для лечения геморрагических расстройств подтверждается показателями экономической и медицинской эффективности. Применение фитоменадиона по сравнению с менадионом у недоношенных новорожденных с ВП, ОНМТ и ЭНМТ при рождении для лечения геморрагического синдрома (ВЖК III–IV степени) снижают затраты здравоохранения на 3770,81 бел. руб. на один положительный исход (отсутствие ВЖК III–IV степени в условиях специализированного отделения на первом месяце жизни).

**Гематологические показатели при ВП у новорожденных с различной массой тела при рождении.** По результатам исследования 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 ( $>6$  г/л) ( $F=0,05$ ,  $p=0,018$ ).

Для недоношенных новорожденных с ВП получены значения 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 ( $<150\times 10^9/\text{л}$ ) ( $F=0,1$ ,  $p<0,001$ , ОШ=17,77 (15,73–20,06)). Высокая значимость параметров подтверждена результатами ROC-анализа с универсальным коэффициентом  $\chi^2=16,46$ ,  $p<0,001$ , чувствительностью 73,8%, специфичностью 86,8% и площадью 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, что позволило установить прогностически значимые параметры, связанные с ВП в неонатальном периоде: гипопротейнемия ( $<40$  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 ROC-анализа с универсальным коэффициентом  $\chi^2=46,63$ ,  $p<0,001$ , чувствительностью 75,0%, специфичностью 90,6% и площадью 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 ЭхоКГ.** При анализе анатомических и функциональных показателей ЭхоКГ у недоношенных новорожденных с ВП и НМТ при рождении в раннем неонатальном периоде с младенцами группы сравнения 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 ( $p<0,001$ ), растяжимости правого желудочка ( $p<0,001$ ) 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/м<sup>2</sup>) ( $F_{\text{дв}}=0,09$ ,  $p=0,002$ , ОШ=8,30 (6,23–11,07)), сердечный индекс ( $<3,4$  л/мин/м<sup>2</sup>), ( $F_{\text{дв}}=0,07$ ,  $p=0,009$ , ОШ=11,06 (8,37–14,62)), минутный объем кровообращения ( $<0,57$  л/мин) ( $F_{\text{дв}}=0,43$ ,  $p<0,001$ , ОШ=52,34 (35,42–77,27)), общее периферическое

сопротивление ( $>900$  дин $\times$ с $\times$ см $^{-5}$ ) ( $F_{дв}=0,43$ ,  $p<0,001$ , ОШ=52,34 (35,42–77,27)), растяжимость правого желудочка ( $<7,8$  мм $^2$ /мм рт. ст.) ( $F_{дв}=0,65$ ,  $p<0,001$ , ОШ=136,00 (74,23–248,91)). Значимость полученных параметров подтверждена результатами ROC-анализа с универсальным коэффициентом, равным  $\chi^2=69,29$ ,  $p<0,001$ , чувствительностью 92,1%, специфичностью 76,4% и площадью под ROC-кривой AUC=0,88 $\pm$ 0,054 (95% ДИ 0,81–0,96),  $p<0,001$ .

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. На основании изученного соматического, акушерско-гинекологического анамнеза матери и клинических проявлений у новорожденных в первые 72 часа жизни установлены наиболее значимые факторы, ассоциированные с развитием врожденной пневмонии. Для доношенных новорожденных такими 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)) [15–А].

У недоношенных новорожденных с низкой массой тела при рождении выявлены следующие факторы развития врожденной пневмонии: 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 искусственная вентиляция легких ( $\chi^2=14,74$ ,  $p<0,001$ , ОШ=6,90 (5,01–9,49)) [1–А; 2–А; 22–А; 29–А; 30–А; 31–А; 33–А; 34–А; 42–А].

У недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении определены следующие наиболее значимые факторы развития врожденной пневмонии: 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)), сдвиг 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; 23–А; 29–А; 30–А; 31–А; 33–А; 34–А; 42–А].

2. В результате исследования нами разработаны математические модели и компьютерные программы сопровождения для новорожденных с различной массой тела при рождении. Экспресс-метод определения вероятности развития врожденной пневмонии у доношенных детей имеет универсальный коэффициент  $\chi^2=98,79$ ,  $p<0,001$ , чувствительность – 90,6%, специфичность – 92,1% и площадь под ROC-кривой  $AUC=0,93\pm 0,054$ ,  $p<0,001$  (95% ДИ 0,88–0,98); для прогностической модели универсальный коэффициент составил  $\chi^2=104,14$ ,  $p<0,001$ , чувствительность – 92,5%, специфичность – 92,1% и площадь под ROC-кривой  $AUC=0,94\pm 0,054$ ,  $p<0,001$  (95% ДИ 0,90–0,99) [3–А; 7–А; 43–А; 44–А; 51–А].

Экспресс-метод у недоношенных новорожденных с низкой массой тела при рождении характеризуется универсальным коэффициентом  $\chi^2=46,84$ ,  $p<0,001$ , чувствительностью 76,4%, специфичностью 83,0% и площадью под ROC-кривой  $AUC=0,84\pm 0,056$ ,  $p<0,001$  (95% ДИ 0,76–0,91); прогностическая модель обладает универсальным коэффициентом  $\chi^2=59,89$ ,  $p<0,001$ , чувствительностью 81,8%, специфичностью 83,0% и площадью под ROC-кривой  $AUC=0,88\pm 0,056$ ,  $p<0,001$  (95% ДИ 0,82–0,95) [9–А; 10–А; 44–А; 51–А].

Математическая модель и компьютерная программа сопровождения для недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении имеют универсальный коэффициент  $\chi^2=116,87$ ,  $p<0,001$ , чувствительность – 87,6%, специфичность – 85,5% и площадь под ROC-кривой  $AUC=0,93\pm 0,048$ ,  $p<0,001$  (95% ДИ 0,89–0,97) [14–А; 44–А; 51–А].

По результатам валидации математических моделей экспресс-метод для доношенных новорожденных характеризуется чувствительностью, равной 0,77, специфичностью – 0,96, прогностической значимостью положительного результата теста – 0,95, прогностической значимостью

отрицательного результата теста – 0,82 и отношением правдоподобия – 21,54; прогностическая модель имеет чувствительность – 0,91, специфичность – 0,97, прогностическую значимость положительного результата теста – 0,95, прогностическую значимость отрицательного результата теста – 0,94 и отношение правдоподобия – 29,09 [3–А; 7–А; 45–А].

По результатам определения мощности модели для недоношенных новорожденных с низкой массой тела при рождении экспресс-метод обладает чувствительностью, равной 0,94, специфичностью – 0,63, прогностической значимостью положительного результата теста – 0,71, прогностической значимостью отрицательного результата теста – 0,91 и отношением правдоподобия – 2,5; для прогностической модели получены 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, что подтверждает их высокую мощность [9–А; 10–А].

Мощность 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 [14–А].

3. По результатам микробиологического мониторинга установлено, что на протяжении неонатального периода количество доношенных новорожденных с врожденной пневмонией и грамположительной флорой превалировало над количеством младенцев с грамотрицательной ( $\chi^2_{\text{й}}=30,68$ ,  $p<0,001$ ) и смешанной ( $F_{\text{дв}}=0,39$ ,  $p<0,001$ ) микрофлорой. В раннем неонатальном периоде в данной группе нами отмечен рост высевов *Staphylococcus haemolyticus* ( $F=0,07$ ,  $p=0,013$ ) из околопупочной области ( $F_{\text{дв}}=0,28$ ,  $p<0,001$ ) и слизистой ротоглотки ( $\chi^2_{\text{й}}=15,47$ ,  $p<0,001$ ) [17–А; 20–А; 35–А; 49–А].

В течение неонатального периода число недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией и низкой массой тела при рождении, имеющих только грамположительную флору, превышало число детей только с грамотрицательной ( $\chi^2_{\text{й}}=9,29$ ,  $p=0,002$ ) и смешанной микрофлорой ( $\chi^2_{\text{й}}=7,98$ ,  $p=0,005$ ). В раннем неонатальном периоде отмечался рост смешанной микрофлоры ( $F=0,10$ ,  $p=0,001$ ) с высевами *Staphylococcus haemolyticus* ( $F=0,08$ ,  $p=0,025$ ) из конъюнктивы глаза ( $F_{\text{дв}}=0,29$ ,  $p<0,001$ ) [16–А; 18–А; 35–А; 48–А].

Начиная с раннего и до позднего неонатального периода у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией, очень низкой

и экстремально низкой массой тела при рождении нами установлено преобладание смешанной микрофлоры над грамположительной ( $\chi^2_{\text{Й}}=5,89$ ,  $p=0,015$ ). По микробиологическому мониторингу в этот промежуток времени отмечался рост высевов *Staphylococcus epidermidis* ( $\chi^2=14,41$ ,  $p<0,001$ ), *Acinetobacter baumannii* ( $F=0,21$ ,  $p=0,028$ ) и *Escherichia coli* ( $\chi^2_{\text{Й}}=11,28$ ,  $p<0,001$ ) из наружного слухового прохода ( $\chi^2_{\text{Й}}=10,70$ ,  $p=0,001$ ), интубационной трубки ( $\chi^2_{\text{Й}}=5,86$ ,  $p=0,016$ ) и слизистой оболочки ротоглотки ( $\chi^2_{\text{Й}}=5,09$ ,  $p=0,024$ ) [16–А; 21–А; 35–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 [4–А; 5–А; 19–А; 24–А; 25–А; 36–А; 37–А; 38–А; 39–А; 40–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 с повышенным фибринолизом (высокие значения активированного частичного тромбопластинового времени ( $p<0,001$ ), коэффициента  $R$  ( $p<0,001$ ), протромбинового времени ( $p<0,001$ ), международное нормализованное отношение ( $p<0,001$ ), 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 проявлялось развитием тяжелых форм внутрижелудочковых кровоизлияний (ОШ=5,24 (3,79–7,24)) [4–А; 5–А; 6–А; 8–А; 24–А; 26–А; 38–А; 40–А; 41–А; 46–А; 50–А].

У недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией 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  $>3,5$  мкг/мл; тромбоциты  $<150 \times 10^9$ /л), ассоциированные с развитием геморрагического синдрома (универсальный коэффициент  $\chi^2=24,19$ ,  $p=0,004$ , чувствительность – 92,9%, специфичность – 41,8% и площадь под ROC-кривой  $AUC=0,69 \pm 0,039$  (0,62–0,76),  $p<0,001$ ) [5–А; 8–А; 11–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 1-й и 2-й исследуемых подгрупп с врожденной пневмонией, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении и синдромом дыхательных расстройств по сравнению с данными коагулограмм недоношенных группы сравнения и здоровых доношенных новорожденных [6–А; 8–А; 11–А; 26–А; 46–А].

Низкие значения протромбинового времени ( $p < 0,001$ ) и международного нормализованного отношения ( $p < 0,001$ ) на фоне 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 [6–А; 8–А; 11–А; 26–А; 46–А].

Доля внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных новорожденных 1-й и 2-й исследуемых подгрупп как в общем количестве ( $F_{дв} = 0,32$ ,  $p < 0,001$ , ОШ = 23,91 (16,81–34,00);  $F_{дв} = 0,26$ ,  $p < 0,001$ , ОШ = 18,52 (13,41–25,56)), так и I–II степени ( $F_{дв} = 0,14$ ,  $p < 0,001$ , ОШ = 9,26 (6,89–12,43),  $F_{дв} = 0,22$ ,  $p < 0,001$ , ОШ = 15,00 (11,03–20,38)) была значимо больше, чем у младенцев группы сравнения. Недоношенные дети с врожденной пневмонией и очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, получившие фитоменадион, имели значимо меньший риск развития тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний, чем недоношенные новорожденные с аналогичными анатомо-физиологическими параметрами, получившие менадион ( $F_{дв} = 0,07$ ,  $p = 0,007$ , ОР = 1,83 (1,33–2,53)) [6–А; 8–А; 11–А; 26–А; 46–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 использованием менадиона имеет не только медицинскую, но и экономическую эффективность (затраты здравоохранения снижаются на 3770,81 бел. руб. на один положительный исход – отсутствие внутрижелудочкового кровоизлияния III–IV степени в условиях специализированного отделения на первом месяце жизни) [6–А; 8–А; 11–А; 26–А; 46–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  $>30 \times 10^9/\text{л}$ , в 5–7-е сутки жизни  $>20 \times 10^9/\text{л}$  ( $\chi^2=12,8$ ,  $p<0,001$ )), тромбоцитопения ( $<150 \times 10^9/\text{л}$ ) ( $F=0,09$ ,  $p=0,001$ ) и повышенное значение С-реактивного белка ( $>6$  г/л) ( $F=0,05$ ,  $p=0,018$ ) [28–А].

Для недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией получены значения общего анализа крови, сочетаемые с данным заболеванием в неонатальном периоде: 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-х суток жизни  $>17 \times 10^9/\text{л}$ ) ( $\chi^2=39,46$ ,  $p<0,001$ , 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 ( $<150 \times 10^9/\text{л}$ ) ( $F=0,1$ ,  $p<0,001$ , ОШ=17,77 (15,73–20,06)). Высокая значимость параметров подтверждена результатами ROC-анализа с универсальным коэффициентом  $\chi^2=16,46$ ,  $p<0,001$ , чувствительностью 73,8%, специфичностью 86,8% и площадью под ROC-кривой  $\text{AUC}=0,85 \pm 0,046$  (95% ДИ 0,80–0,90),  $p<0,001$  [27–А; 32–А].

По результатам исследования биохимического анализа крови и кислотно-основного состояния у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией нами определены параметры, ассоциированные 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 ROC-анализа с универсальным коэффициентом  $\chi^2=46,63$ ,  $p<0,001$ , чувствительностью 75,0%, специфичностью 90,6% и площадью под ROC-кривой  $\text{AUC}=0,90 \pm 0,046$  (95% ДИ 0,86–0,94),  $p<0,001$  [12–А].

7. У недоношенных младенцев с врожденной пневмонией и низкой массой тела при рождении по сравнению с недоношенными группы сравнения отмечались высокие значения транстрикуспидального ( $p=0,013$ ) и трансмитрального ( $p=0,001$ ) кровотоков [13–А; 47–А].

Низкие данные ударного индекса ( $p=0,003$ ), минутного объема кровообращения ( $p<0,001$ ), растяжимости правого желудочка ( $p<0,001$ ) на фоне высокого общего периферического сопротивления сосудов ( $p<0,001$ ) характерны для недоношенных с врожденной пневмонией и очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении [13–А; 47–А].

У недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией определены прогностические показатели эхокардиографии, ассоциированные с острой сердечной недостаточностью в раннем неонатальном периоде:

ударный индекс ( $<26$  мл/м<sup>2</sup>) ( $F_{дв}=0,09$ ,  $p=0,002$ , ОШ=8,30 (6,23–11,07)), сердечный индекс ( $<3,4$  л/мин/м<sup>2</sup>), ( $F_{дв}=0,07$ ,  $p=0,009$ , 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 ( $>900$  дин $\times$ с $\times$ см<sup>-5</sup>) ( $F_{дв}=0,43$ ,  $p<0,001$ , ОШ=52,34 (35,42–77,27)), растяжимость правого желудочка ( $<7,8$  мм<sup>2</sup>/мм рт. ст.) ( $F_{дв}=0,65$ ,  $p<0,001$ , ОШ=136,00 (74,23–248,91)). Высокая значимость параметров подтверждена результатами ROC-анализа с универсальным коэффициентом, равным  $\chi^2=69,29$ ,  $p<0,001$ , чувствительностью 92,1%, специфичностью 76,4% и площадью под ROC-кривой  $AUC=0,88\pm 0,054$  (95% ДИ 0,81–0,96),  $p<0,001$  [13–А; 47–А].

### Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Для выделения доношенных и недоношенных новорожденных в группу риска по развитию врожденной пневмонии целесообразно использовать инструкции по применению «Метод определения вероятности развития врожденной пневмонии у доношенных новорожденных» и «Метод определения вероятности развития врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных» [52–А; 53–А].

2. Рекомендуется внедрить результаты микробиологического мониторинга на протяжении неонатального периода у новорожденных с врожденной пневмонией в работу специализированных отделений для оптимизации диагностики инфекций перинатального периода, что повысит эффективность антибактериальной терапии и профилактику постнатальной контаминации.

3. Установленные 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  $>3,5$  мкг/мл; тромбоциты  $<150\times 10^9$ /л) следует учитывать при формировании группы риска по геморрагическому синдрому у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией.

4. Применение фитоменадиона в дозе 1 мг внутривенно в 1-е и на 4–5-е сутки жизни у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией и очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении снизит риск развития внутрижелудочкового кровоизлияния тяжелой степени.

5. Для оценки динамики течения врожденной пневмонии на протяжении первого месяца жизни новорожденных рекомендуется использовать следующие гематологические показатели: лейкопения

(<5×10<sup>9</sup>/л) или лейкоцитоз (на 1–2-е сутки жизни >30×10<sup>9</sup>/л, на 5–7-е сутки жизни >20×10<sup>9</sup>/л, после 7-х суток жизни >17×10<sup>9</sup>/л), нейтрофильный индекс (>0,2) и тромбоцитопения (<150×10<sup>9</sup>/л), гипопроteinемия (<40 г/л), гипоальбуминемия (<25 г/л), высокие уровни С-реактивного белка (>6 мг/л) и лактата (>2 ммоль/л).

6. Для выявления сердечной недостаточности в раннем неонатальном периоде показано проведение эхокардиографии с расчетом ударного индекса, сердечного индекса, минутного объема кровообращения, общего периферического сопротивления, растяжимости правого желудочка [54–А].

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

### Статьи в научных журналах

1–А. Горячко, А. Н. Изменения в послее и факторы риска, ассоциированные с развитием врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных / А. Н. Горячко, А. В. Сукало // Педиатрия. Восточная 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. Восточная Европа. – 2018. – Т. 6, № 2. – С. 241–248.

3–А. Горячко, А. Н. Прогностическая модель для определения вероятности развития врожденной пневмонии у доношенных новорожденных / А. Н. Горячко, А. В. Сукало // Здоров'я дитини. – 2019. – Т. 14, № 4. – С. 256–261. DOI: 10.22141/2224-0551.14.4.2019.174040.

4–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. Восточная Европа. – 2020. – Т. 8, № 3. – С. 328–337. DOI: 10.34883/PI.2020.8.3.002.

5–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. DOI: 10.22141/2224-0551.15.7.2020.219233.

6–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. Восточная Европа. – 2020. – Т. 8, № 4. – С. 513–523. DOI: 10.34883/PI.2020.8.3.002.

7–А. Горячко, А. Н. Экспресс-метод для определения вероятности развития врожденной пневмонии у доношенных новорожденных / А. Н. Горячко, А. В. Сукало // Здоров'я дитини. – 2020. – Т. 15, № 2. – С. 120–126. DOI: 10.22141/2224-0551.15.2.2020.200275.

8–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. Восточная Европа. – 2021. – Т. 9, № 4. – С. 522–532. DOI: 10.34883/PI.2021.9.4.002.

9–А. Горячко, А. Н. Прогностическая модель для определения вероятности развития врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с низкой массой / А. Н. Горячко, А. В. Сукало // Весці

Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 228–233. DOI: 10.29235/1814-6023-2021-18-2-228-233.

10–А. Горячко, А. Н. Экспресс-метод определения вероятности развития врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с низкой массой тела / А. Н. Горячко, А. В. Сукало // Здоров'я дитини. – 2021. – Т. 16, № 3. – С. 32–37. DOI: 10.22141/2224-0551. 16.3.2021.233908.

11–А. Горячко, А. Н. Прогностическая значимость показателей свертывания крови и определение вероятности развития геморрагического синдрома у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией / А. Н. Горячко, А. В. Сукало // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 84–90. DOI: 10.29235/1814-6023-2022-19-1-84-90.

12–А. Горячко, А. Н. 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. Восточная Европа. – 2022. – Т. 10, № 1. – С. 96–109. DOI: 10.34883/PI.2022.10.1.015.

13–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 // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2022. – Т. 12, № 2. – С. 266–280. DOI: 10.34883/PI.2022.12.2.011.

14–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. Восточная Европа. – 2022. – Т. 10, № 3. – С. 351–357. DOI: 10.34883/PI.2022.10.3.006.

### **Статьи в сборниках научных трудов**

15–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. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя»; редкол.: К. У. Вильчук, Е. А. Улезко. – Минск, 2018. – Вып. 11. – С. 226–230.

16–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. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: К. У. Вильчук, Е. А. Улезко. – Минск, 2018. – Вып. 11. – С. 230–234.

17–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. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: К. У. Вильчук, Е. А. Улезко. – Минск, 2018. – Вып. 11. – С. 235–239.

18–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. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: Е. А. Улезко, И. В. Курлович. – Минск, 2019. – Вып. 12. – С. 230–236.

19–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. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: Е. А. Улезко, И. В. Курлович. – Минск, 2019. – Вып. 12. – С. 247–251.

20–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. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: Е. А. Улезко, И. В. Курлович. – Минск, 2019. – Вып. 12. – С. 236–241.

21–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. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: Е. А. Улезко, И. В. Курлович. – Минск, 2019. – Вып. 12. – С. 241–246.

22–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. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: Е. А. Улезко, И. В. Курлович. – Минск, 2020. – Вып. 13. – С. 294–298.

23–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. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: Е. А. Улезко, И. В. Курлович. – Минск, 2020. – Вып. 13. – С. 299–303.

24–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. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: Е. А. Улезко, И. В. Курлович. – Минск, 2020. – Вып. 13. – С. 282–287.

25–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. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: Е. А. Улезко, И. В. Курлович. – Минск, 2020. – Вып. 13. – С. 304–309.

26–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. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: Е. А. Улезко, И. В. Курлович. – Минск, 2020. – Вып. 13. – С. 288–293.

27–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. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать дитя»; редкол.: Е. А. Улезко, И. В. Курлович. – Минск, 2021. – Вып. 14. – С. 372–381.

28–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. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя»; редкол.: Е. А. Улезко, И. В. Курлович. – Минск, 2021. – Вып. 14. – С. 363–371.

### **Материалы конференций, конгрессов**

29–А. Пренатальные факторы, связанные с развитием врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных / А. Н. Горячко, А. В. Сукало, В. А. Прилуцкая, А. В. Сапотницкий, Е. В. Иванова // Здоровые дети – будущее страны : материалы III нац. конгр. с междунар. участием, Санкт-Петербург, 29–30 мая 2017 г. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 95–96. – [Опубл. в журн.] Педиатр. – Т. 8, спецвып.

30–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 // Материалы X Съезда акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь, Минск, 9–10 нояб. 2017 г. – Минск, 2017. – С. 996–999. [Опубл. в журн.] Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – № 5.

31–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 // Материалы X Съезда акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь, Минск, 9–10 нояб. 2017 г. – Минск, 2017. – С. 1027–1029. [Опубл. в журн.] Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – № 5.

32–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 / под ред. Н. С. Парамоновой. – Гродно, 2018. – С. 56–60.

33–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 // Проблеми питания діагностики та лікування дітей

з соматичною патологією : матеріали української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю, Харків, 22–23 березня 2018 р. / під ред. Н. І. Макєєвої [та ін.]. – Харків, 2018. – С. 62–64.

34–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 // Здоровые дети – будущее страны : материалы конгр. с междунар. участием, Санкт-Петербург, 24–25 мая 2018 г. – Санкт-Петербург, 2018. – С. 88–89. – [Опубл. в журн.] Детская медицина Северо-Запада. – Т. 7, № 1.

35–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 / под ред. Н. С. Парамоновой. – Гродно, 2018. – С. 61–65.

36–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 : сб. материалов науч.-практ. конф. с междунар. участием, Минск, 24–25 окт. 2019 г. / под ред. В. И. Бобровниченко. – Минск, 2019 – С. 62–65.

37–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 Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю, Харків, 19–20 березня 2019 р. / під ред. Н. І. Макєєвої [та ін.]. – Харків, 2019. – С. 59–61.

38–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 // Здоровые дети – будущее страны : сб. тр. 3-го Нац. конгр. с междунар. участием. – Санкт-Петербург, 2019. – С. 158–159. – [Опубл. в журн.] Медицина: теория и практика. – Т. 4.

39–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 // Здоровые дети – будущее страны : материалы IV Нац. конгр. с междунар. участием. – Санкт-Петербург, 2020. – С. 125–126. – [Опубл. в журн.] Детская медицина Северо-Запада. – Т. 8, № 1.

40–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 // Здоровые дети – будущее страны : материалы IV Нац. конгр. с междунар. участием. – Санкт-Петербург, 2020. – С. 127–128. – [Опубл. в журн.] Детская медицина Северо-Запада. – Т. 8, № 1.

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 // Проблеми питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією : матеріали Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю, Харків, 17–18 березня 2020 р. / під ред. Н. І. Макєєвої [та ін.]. – Харків, 2020. – С. 62–64.

42–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 // Проблеми питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією : матеріали Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю, Харків, 17–18 березня 2020 р. / під ред. Н. І. Макєєвої [та ін.]. – Харків, 2020. – С. 60–62.

43–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 // Проблеми питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією : матеріали Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю, Харків, 17–18 березня 2021 р. / під ред. Н. І. Макєєвої [та ін.]. – Харків, 2021. – С. 58–60.

44–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 // Здоровые дети – будущее страны : материалы IV Нац. конгр. с междунар. участием. – Санкт-Петербург, 2021. – С. 109–110. – [Опубл. в журн.] Детская медицина Северо-Запада. – Т. 9, № 1.

45–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 // Проблеми питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією : матеріали Української науково-практичної

конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю, Харків, 17–18 березня 2021 р. / під ред. Н. І. Макеєвої [та ін.]. – Харків, 2021. – С. 63–65.

46–А. 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 // Здоровые дети – будущее страны : материалы VI Нац. конгр. с междунар. участием. – Санкт-Петербург, 2022. – С. 148–149. – [Опубл. в журн.] Детская медицина Северо-Запада. – Т. 5, № 1.

47–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 // Здоровые дети – будущее страны : материалы VI Нац. конгр. с междунар. участием. – Санкт-Петербург, 2022. – С. 150–151. – [Опубл. в журн.] Детская медицина Северо-Запада. – Т. 5, № 1.

#### **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.

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 // Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии : тез. XVIII рос. конгр. с междунар. участием, Москва, 22–24 окт. 2019 г. – С. 267. – [Опубл. в журн.] Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64, № 4. DOI: 10.21508/1027-4065-congress-2019.

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, Nov. 22–23, 2021. – Dubai, 2021. – P. 40–41.

## **Инструкции по применению**

52–А. Метод определения вероятности развития врожденной пневмонии у доношенных новорожденных [Электронный ресурс] : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 21.05.2021 рег. № 022-0321 / А. Н. Горячко, А. В. Сукало, Е. А. Улезко, Т. П. Павлович ; Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя». – Минск, 2021. – Режим доступа: <http://med.by/methods/pdf/022-0321.pdf>. – Дата доступа: 22.06.2022.

53–А. Метод определения вероятности развития врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных [Электронный ресурс] : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 16.06.2022 рег. № 011-0322 / А. Н. Горячко, А. В. Сукало, Е. А. Улезко, Т. П. Павлович ; Бел. 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**

54–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

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

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

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

**Атрыманыя вынікі і іх навізна:** вызначаны прагнастычна значныя прэ- і постнатальныя фактары, асацыяваныя з прыроджанай пнеўманіяй. Распрацаваны і ўкаранёны ў практычную ахову здароўя і навучальны працэс 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 К<sub>1</sub> 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, у навучальным працэсе для студэнтаў педыятрычнага профілю медыцынскіх ВНУ і слухачоў курсаў паслядыпломнай адукацыі.

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

## РЕЗЮМЕ

### Горячко Александр Николаевич Прогнозирование, медицинская профилактика и лечение врожденной пневмонии

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

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

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

**Полученные результаты и их новизна:** определены прогностически значимые пре- и постнатальные факторы, ассоциированные с врожденной пневмонией. Разработаны и внедрены в практическое здравоохранение и учебный процесс 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 К<sub>1</sub> 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, в учебном процессе для студентов педиатрического профиля медицинских вузов и слушателей курсов последипломного образования.

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

## SUMMARY

### **Harachka Aliaksandr Mikalaevich Prediction, medical prevention and treatment of congenital pneumonia**

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

**Aim of the study:** development and scientific substantiation of criteria for early 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, biochemical parameters and features of central hemodynamics.

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

**The results and their novelty:** prognostically significant pre- 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 process, 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 K<sub>1</sub> in premature newborns with congenital pneumonia, very low and extremely low body weight at birth 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 process of preparing students of pediatric faculties of medical universities and students of postgraduate courses.

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

Подписано в печать 02.03.23. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хероx office».  
Ризография. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 2,56. Уч.-изд. л. 2,42. Тираж 60 экз. Заказ 130.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.  
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

