DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2020-24(4)-09

УДК: 616.23/.24-007+616.34-002.4] - 036.3-053.3

ПЕРЕХРЕСНІ РИЗИКИ РОЗВИТКУ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ДИСПЛАЗІЇ ТА НЕКРОТИЗУЮЧОГО ЕНТЕРОКОЛІТУ НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ

Болонська А. В., Сорокіна О. Ю.

ДЗ "Дніпропетровська медична академія МОЗ України" (вул. В. Антоновича, 65, м. Дніпро, Україна, 49000)

Відповідальний за листування:
e-mail: anna.bolonska@gmail.com

Статтю отримано 11 вересня 2020 р.; прийнято до друку 22 жовтня 2020 р.

Анотація. Бронхолегенева дисплазія та некротизуючий ентероколіт стали сучасними проблемами ефективного виходу недоношених новонароджених. Ці дві патології суттєво відтермінують виписку недоношеного із стаціонару, призводять до вагомих економічних витрат та погіршують якість життя цих пацієнтів. Метою дослідження було виявлення керованих предикторів розвитку бронхолегеневої дисплазії, однак, при проведенні аналізу вихідного статусу пацієнтів отримали корисні результати для паралельного лікування некротизуючого ентероколіту. Дослідження проводили серед 133 новонароджених терміном гестації 28-32 тижня із діагнозом респіраторного дистрес-синдрому на базі двох неонатальних відділень м. Дніпро у період із 2016 по 2020 рр. За результатами дослідження в структурі лікування недоношених вагомими ризиками розвитку бронхолегеневої дисплазії була тривалість респіраторної підтримки методом штучної вентиляції легень, неінвазивної вентиляції легень, додаткова оксигенація, небулайзерна терапія, а для некротизуючого ентероколіту - нижчий обсяг інфузійної терапії, пізніші терміни початку ентерального харчування, а також нижчий рівень гемоглобіну в 1, 3, 7 добу життя, перинатальна асфіксія середнього та важкого ступеню. Оскільки деякі із підходів в терапії є перехресними, як-то профілактика анемії при респіраторному дистрес-синдромі та підходи до інфузійної терапії, зменшення тривалості респіраторної підтримки для профілактики пізнього неонатального сепсису, то можна створити алгоритм, що буде враховувати всі ризики, та зменшити ускладнення кожного із станів. Перспективою подальших досліджень є аналіз неврологічного розвитку дітей віком 1 рік, що народилися недоношеними, а також виявлення предикторів розвитку у них дитячого церебрального паралічу.

Ключові слова: недоношеність, новонароджені, бронхолегенева дисплазія, некротизуючий ентероколіт, фактори ризику.

Вступ

Більшість недоношених новонароджених із дуже низькою масою тіла потребують використання сурфактанту одразу після пологів або протягом перехідного періоду. Більшість цих дітей мають ознаки респіраторного дистрес-синдрому (РДС) та продовжують потребувати респіраторної підтримки у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених (BAITH).

Результати лікування дітей із РДС покращився на фоні використання антенатально стероїдів, що стимулюють дозрівання легень плода, ранньої замісної терапії сурфактантом, синхронізованих режимів вентиляції по тиску, які попереджують баротравму незрілих легень. Кокрейновський мета-аналіз продемонстрував, що антенатальне введення кортикостероїдів жінкам із групи ризику передчасних пологів знижувало частоту розвитку РДС, рівень летальності та частоту внутрішньолужкових крововиливів (ВШК) [4].

Необмежене неконтрольоване вживання кисню пов'язане із вазоконстрикцією, зменшенням серцевого викиду, абсорбційними ателектазами, активацією прозапальної відповіді імунної системи організму та збільшенням смертності [14].

Використання вентиляторів може призводити до запального процесу в легенях та асоційовані із вентиляцією травми легень, особливо у немовлят, у яких грудна клітка дуже податлива, що опосередковує використання протективних методів вентиляції. Тим більше,

власні дихальні спроби дитини у комбінації із інсуфляцією повітря вентилятором також може призводити до пошкодження легень.

Головною на даний момент перевагою неінвазивної вентиляції є профілактика вентилятор-асоційованої травми легень та недопущення розвитку бронхолегеневої дисплазії (БЛД), але це не доведено у великих контрольованих дослідженнях. Інша можлива перевага даного методу вентиляції - це профілактика шкідливих ефектів ендотрахеальної інтубації [1], включаючи нестабільність гемодинаміки, підвищену резистентність дихальних шляхів, гостру та хронічну травму легень (на фоні потенційного розвитку надглоткового стенозу), підвищений ризик інфікування за рахунок колонізації слизової оболонки трахеї нозокоміальною інфекцією, зниження здатності слизової оболонки до самоочищення, адже за використання неінвазивної вентиляції частота санацій буде нижчою і вона буде менш травматичною, але для підтвердження даної тези недостатньо доказової бази.

Одним із важливих ланок лікування дихальної недостатності у недоношених дітей є вирішення питання про обсяг інфузійної терапії. За даними мета-аналізу п'яти досліджень було виявлено, що рестриктивний режим інфузійної терапії вірогідно збільшує постнатальну втрату ваги та вірогідно знижує ризик персистенції відкритого артеріального протоку (ВАП) та некротизуючого енте-

роколіту (НЕК). Крім того, рестриктивний режим інфузії був пов'язаний із зниженням ризику БЛД, ВШК та смерті, але ці результати не були статистично достовірними, що потребує додаткових досліджень [2].

Крім інфузійної терапії слід звернути увагу на склад парентерального харчування недоношених дітей. Загальноприйнятим підходом є високий вміст білка або амінокислот у складі парентерального харчування та досягнення цільового калоражу за допомогою ліпідів. Однак, останні дослідження демонструють те, що незрілі маловагові діти (терміном гестації менше 29 тижнів) демонструють достовірний приріст показника дефіциту основ, тобто зростає ризик розвитку метаболічного ацидозу при збільшенні частки ліпідів у складі парентерального харчування [1, 5].

Цілий ряд патологічних станів недоношеності в різному ступені залежать від ваги. Наприклад, у 2014 році було проведено дослідження серед недоношених новонароджених із дуже низькою масою тіла (ДНМТ), при цьому група експерименту мала масу, що не відповідала терміну гестації. Було доведено, що у цій групі ризик летальності був вищим в 1,89 рази [95% ДІ 1,39-2,58], бронхолегеневої дисплазії - у 2,08 рази [95% ДІ 1,58-2,75] у порівнянні із групою недоношених, що народилися із масою, що відповідає терміну гестації. Крім того, виявлено, що вага впливає на частоту розвитку БЛД у підгрупах терміном гестації 27-32 тижні [12]. Таким чином, важко аналізувати окремо взяті підходи в лікуванні недоношеної дитини, не враховуючи цілий ряд факторів, які можуть змінити результати досліджень.

У раніше проведеному дослідженні С. Flamant та G. Gascoin (2013) здійснено аналіз зв'язку низької ваги та патологій недоношеності, серед них було доведено зв'язок між перинатальною асфіксією, гіпотермією та гіпоглікемією у перші доби життя [7]. У дослідженні L.Y.Tsai et al. (2015) було доведено, що ризик смерті у цієї категорії пацієнтів у 2-4 рази вищий, ніж у недоношених із нормальною для їхнього терміну гестації вагою [13]. Крім того, у таких пацієнтів була вища частота розвитку БЛД, НЕК та персистуючої легеневої гіпертензії. Однак не було дано відповідей, наскільки малі за вагою мають бути недоношені, щоб зустрітися із такими ризиками.

Більш того, останні дослідження звернули увагу на так звану "вісь кишківник - легень". Наявність зв'язку між мікробіомом кишківника та легень стає очевидним. Відповідно до дослідження А. Т. Dang, & В. J. Marsland (2019), мікробіота кишківника та легень є ключовою у навчанні імунної системи хазяїна [5]. У цій взаємодії приймають участь як самі бактерії, так і метаболіти. Складний взаємозв'язок між мікробіотою кишківника та легень підтверджується двосторонньою кореляцією між дисбіозом кишківника та захворюванням легень у дослідженні М. Kalliomäki et al. (2001). У цьому дослідженні у пацієнтів, що страждали від ранньої маніфестації астми мали високий рівень *Clostridia* та низький вміст *Bifidobacteria* у мікробіомі кишківника [10]. В ог-

ляді А. Т. Dang & В. J. Marsland (2019) також було продемонстровано порушення складу бактеріальної флори кишківника у пацієнтів із хронічною хворобою легень [5]. "Теорія відповіді слизової", що була викладена D. J. Gallacher & S. Kotecha (2016), передбачає, що дендритні клітини в кишківнику вступають у контакт із постійною флорою мікробіоценозу, в результаті чого генеруються сигнали, які призводять до фенотипових змін у дендритних клітинах, які мігрують в мезентеріальні лімфатичні вузли, де вони стимулюють продукцію регуляторних цитокінів, таких як інтерлейкін-10, фактор некрозу пухлин- β , інтерферону- γ та інтерлейкіну-6 [8].

Інші дослідження, наприклад, Jobe, A. H., & Bancalari, E. (2001) демонструють, що порушення мікробіоценозу легень може бути частиною патогенезу БЛД [9]. Ці нові докази підвищують інтерес до вихідних характеристик мікробіоценозу матері (протягом та навіть після вагітності), оскільки вони можуть впливати на здоров'я плода і новонародженого. Саме ці питання і сформулювали мету проведеного дослідження: проаналізувати вплив респіраторної підтримки та інших супутніх факторів інтенсивної терапії недоношених новонароджених із респіраторним дистрес-синдром на розвиток бронхолегеневої дисплазії та некротизуючого ентероколіту.

Матеріали та методи

Дослідження проводили на базі відділень інтенсивної терапії новонароджених (ВАІН) клінічних установ КП "Дніпропетровської обласної дитячої клінічної лікарні" ДОР і КП "Дніпропетровського обласного перинатального центру зі стаціонаром" ДОР у період із 2016 по 2020 рр. Усі пацієнти, що знаходилися на лікуванні у ВАІН мали у своїх історіях хвороб інформовану згоду на обробку інформаційних даних та проведення досліджень і лікування у відповідності до зазначеної нозології, що була підписана батьками дитини.

Для реалізації мети роботи та рішення поставлених завдань було досліджено 133 недоношених новонароджених дітей терміном гестації 28-32 тижні із дихальними розладами, що знаходилися на лікуванні у стаціонарі із першої доби життя на базі двох клінічних установ.

Критеріями включення у дослідження недоношених новонароджених були: термін гестації 28-32 тижні, наявність респіраторного дистрес-синдрому (РДС) при народженні, наявність інформованої згоди батьків або законних представників дитини на включення в дослідження та обробку персональних даних, запис хірурга з верифікацією стадії некротизуючого ентероколіту.

Критеріями виключення із дослідження були: термін гестації менше 28 тижнів та більше 32 тижнів, відсутність потреби в проведенні респіраторної підтримки для лікування РДС, маса тіла менша від 750 г, діагностовані внутрішньоплодні крововиливи IV ступеню, наявність вроджених вад розвитку, що можуть незалежно вплинути на роботу дихання або розвиток ретинопатії недоношених.

Критеріями стратифікації пацієнтів став пріоритетний метод неінвазивної вентиляції та обсяг подової інфузії в перші 7 днів лікування.

У 1 групу (n=52) увійшли недоношені новонароджені, що перебували на респіраторній підтримці методом неінвазивної вентиляції, тригваної за тиском, Noninvasive Ventilation With Pressure Control (NIV PC) протягом раннього і/або пізнього неонатального періоду та отримували рестриктивну інфузійну терапію в перші 7 днів життя.

2 група (n=70) включала недоношених новонароджених, що перебували на респіраторній підтримці методом вентиляції із постійним позитивним тиском у дихальних шляхах у кінці видиху, CPAP протягом раннього і/або пізнього неонатального періоду та отримували традиційну ліберальну інфузійну терапію в перші 7 днів життя.

Етапами дослідження стали 1 доба - при надходженні у ВАІН, 3 доба - відносно стабілізації вітальних функцій; 5 доба - завершення рестриктивної інфузійної терапії або стійке ентеральне харчування; 7 доба - первинне відлучення від респіраторної підтримки методом штучної вентиляції легень (ШВЛ) або неінвазивної респіраторної підтримки; 14 доба - ранні ускладнення періоду недоношеності, зокрема, НЕК; 21 доба - динамічне спостереження; 28 доба - первинне встановлення діагнозу БЛД, 56 доба або на момент виписки або 36 тижнів гестації (нові терміни визначення діагнозу БЛД).

При первинній оцінці груп аналізували гендерний склад груп, гестаційний вік (тижні), вага при народженні (г), зріст (см), окружність голови та грудей (см), оцінка за Апгар на 1, 5 та 20 хвилин після народження (бали). Аналізували результати патогістологічного дослідження плаценти для верифікації наявності хоріоамніоніту, використання у матері антенатально глюкокортикоїдів для профілактики респіраторного дистрес-синдрому, використання сурфактанту одразу після народження, реєстрували такі ускладнення пологів як відшарування нормально розташованої плаценти та наявність меконію в навколоплідних водах, як фактори ризику розвитку гіповолемії та синдрому системної запальної відповіді.

Індекс оксигенації (ІО) використовували при первинній оцінці РДС на фоні інвазивної вентиляції легень.

У ВАІН обох медичних установ проводився повний комплекс діагностичних та лікувальних процедур у відповідності до клінічного протоколу надання допомоги новонародженій дитині з дихальними розладами згідно Наказу МОЗ України № 484 від 21.08.2008 р.

З першої доби інтенсивної терапії (ІТ) новонароджені знаходилися у спеціалізованих інкубаторах для новонароджених Giraffe Omnibed, Weyer, Drager, Atom Medical із можливостями підтримання постійної температури середовища та цільової вологості залежно від потреб конкретного новонародженого. Температура регулювалася по температурі дитини, що вимірювалася у пахвинній зоні на рівні 36,6-37,5 °С, вологість в се-

редньому була від 60% до 80% залежно від терміну гестації дитини та маси, а також термолабільності.

Респіраторну підтримку у пацієнтів 1 і 2 груп проводили за допомогою апаратів експертного класу Maquet Servo-i Neonatal та Maquet Servo-n (Maquet Critical Care, Getinge, Швеція), а також у разі відносно стабільності респіраторної функції на апараті Babylog (Dräger, Німеччина) під контролем сатурації крові та кислотно-лужного балансу з метою забезпечення цільових величин SpO₂ 92-98% і pCO₂ 35-45 мм рт. ст.

При проведенні ІТ порушень гемодинаміки корекція відносно гіповолемії з ознаками низької наповненості камер серця та розрахунку серцевого індексу за даними ехокардіографічного дослідження (ЕхоКГ) та показниками зниженого індексу резистентності за даними нейросонографічного дослідження головного мозку проводили за допомогою кристалоїдних розчинів: фізіологічного розчину 0,9% NaCl у дозуванні 20 мл/кг за 20 хвилин, а при ознаках кровотечі або крововтрати трансфузія одногрупних однорезусних еритроцитів 10 мл/кг з подальшою переоцінкою показників газів крові. За наявності ознак низького серцевого викиду контроль та підтримання стабільної гемодинаміки проводили за допомогою кардіотропних препаратів, стартовим препаратом після корекції відносно гіповолемії кристалоїдними розчинами був добутамін 0,5% або дофамін 4% залежно від стаціонару у стартовому дозуванні 10 і 5 мкг/кг/хв. відповідно, не перевищуючи дозування у 20 мкг/кг/хв. у безперервній внутрішньовенній інфузії за допомогою інфузомату. За цільовий показник стабільної гемодинаміки приймали нижню межу норми, що відповідає гестаційному віку недоношеної новонародженої дитини.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакетів програм LibreOffice та R (версія 3.6.3). Тип розподілу кількісних параметрів проводили за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. З огляду на те, що більше 75% кількісних даних мали тип розподілу, відмінний від нормального, вони були представлені у вигляді медіани та 25-го і 75-го перцентилів: Me [25%; 75%]. Порівняння кількісних показників у незалежних вибірках проводили за допомогою критерію Манна-Уїтні. Якісні показники описували як n (%). Порівняння якісних показників у незалежних вибірках проводили за допомогою критерію Хі-квадрат без поправки на безперервність. Оцінку часу до настання смерті проводили за допомогою побудови кривих Каплана-Маєра [11]. При проведенні субаналізу з побудовою декількох кривих Каплана-Маєра значущість відмінностей між кривими оцінювали за допомогою лог-ранг тесту. Для визначення здатності клінічних характеристик пацієнтів прогнозувати середньої тяжкості та тяжку БЛД та НЕК недоношених проводили уніваріантний логістичний регресійний аналіз з обчисленням відношення шансів та 95% довірчого інтервалу (95% ДІ) [12]. Наступним кроком достовірні предиктори розвитку середньої тяжкості та тяжкої БЛД

Рис. 1, 2. Антропометричні характеристики груп дослідження (1 - зріст, 2 - маса).

та НЕК додавали у множинну регресійну модель методом одночасного включення. Після цього покроковим прямим шляхом додавали достовірні предиктори до логістичної регресії, в залежності від значення p предикторів у множинній регресійній моделі (першими включались предиктори з найнижчим значенням p). Для визначення дискримінаційної здатності предикторів у прогнозуванні середньої тяжкості та тяжкої БЛД проводили ROC-аналіз (receiver operating characteristics) з обчисленням площі під ROC-кривою (area under the curve - AUC) з 95% ДІ. Порівняння ROC-кривих проводили за методом E. R. DeLong et al. (1988) [6]. Критичний рівень p при перевірці статистичних гіпотез був прийнятий $<0,05$.

Результати. Обговорення

При проведенні статистичного аналізу було визначено, що в 1 групі превалювали хлопчики 60,3% (35), це було більше у 1,5 рази у порівнянні з дівчатками - 39,7% (23). У 2 групі кількість хлопчиків та дівчаток вірогідно не відрізнялася і відповідно становила 48% і 52%. У пацієнтів 1 групи при народженні у ВАІН реєстрували зріст 42 см [40,2; 44], масу тіла 1710 г [1350; 1900], обвід голови 29 см [29; 30,8]. У пацієнтів 2 групи зріст був 36 см [34; 40,5], маса тіла - 1300 г [995; 1485], обвід голови - 27 см [25; 29]. Таким чином, пацієнти групи 1 мали статистично значущо більший зріст, масу тіла, гестаційний вік, обвід голови та грудей ($p < 0,01$), що не пов'язано з процесом дослідження, а скоріше з маршрутизацією пацієнтів (рис. 1, 2).

Гестаційний вік пацієнтів 1 і 2 груп дослідження був 31 тиждень [30,0; 32,0] і 30,0 тижнів [28,0; 31,0], відповідно ($p < 0,01$) (рис. 3).

Визначено, що при народженні всі пацієнти груп дос-

лідження мали прояви респіраторного дистрес-синдрому. Ознаки асфіксії при народженні діагностовано у 72,4% пацієнтів 1 групи і 96,0% - 2 групи (табл. 1).

При цьому асфіксію 2 і 3 ступеня реєстрували у хворих 1 і 2 груп спостереження у 36,2% і 80,0% відповідно. Міжгрупові відмінності вірогідні ($p < 0,01$).

На 28 добу проведення інтенсивної терапії або при досягненні пацієнтом 36 тижнів постконцептуального віку реєстрували розвиток БЛД легкого ступеня тяжкості у 37,0% пацієнтів 1 групи і 23,3% 2 групи (табл. 2).

Середньотяжку та тяжку БЛД реєстрували у 26,0% і 13,6% пацієнтів у 1 і 2 груп дослідження, міжгрупові

Рис. 3. Гестаційний вік груп дослідження.

Таблиця 1. Аналіз частоти розвитку асфіксії у недоношених новонароджених при народженні.

Ступінь тяжкості асфіксії	Група 1 (n=58)	Група 2 (n=75)	p
0	16 (27,6)	3 (4,0)	<0,01
1	21 (36,2)	12 (16,0)	
2	16 (27,6)	34 (45,3)	<0,01
3	5 (8,6)	26 (34,7)	<0,01

Таблиця 2. Структура БЛД за ступенем тяжкості між групами.

Ступінь тяжкості БЛД	Група 1 (n=58)	Група 2 (n=75)	p
0	20 (37,0%)	46 (63,0%)	0,03
1	20 (37,0%)	17 (23,3%)	
2	9 (16,7%)	5 (6,8%)	
3	5 (9,3%)	5 (6,8%)	

відмінності вірогідні (p=0,03).

При аналізі первинної статистики було встановлено, що у 1 групі у 62,1% (41 новонародженого) було зареєстровано епізод НЕК, а у 2 групі - у 37,9% (25 новонароджених), відмінності між групами були статистично вірогідними (p<0,01). При цьому цікаво звернути увагу на те, що ми не встановили статистично вірогідної різниці між пацієнтами без епізодів НЕК і з наявним НЕК за гестаційним віком (p=0,94), масою (p=0,96), наявністю хоріоамніоніту (p=0,61), наявністю патологічної флори в калі (p=0,36), тривалістю респіраторної підтримки (p=0,92) та наявністю значущого відкритого артеріального про-

току (p=0,16) (табл. 3).

Після проведеного дослідження клінічних характеристик та виявлення кінцевих точок дослідження, серед яких для нас були ключовими розвиток БЛД та НЕК, ми додатково провели аналіз предикторів даних станів та визначали їхню дискримінаційну здатність шляхом побудови ROC-кривих. Обирали лише ті характеристики, які були статистично значущими при p<0,05.

Значущими предикторами розвитку БЛД, відповідно до наших результатів були тривалість штучної вентиляції легень (ШВЛ), неінвазивної штучної вентиляції легень (НШВЛ), вазопресорної підтримки, кількість днів із FiO₂>30% та необхідність застосування вентоліну та пульмікورتу (табл. 4).

Паралельно ми аналізували вагомні предиктори розвитку НЕК. Було виявлено, що статистично значущими предикторами розвитку НЕК стали наявність середньої тяжкості або тяжкої асфіксії, менший обсяг інфузії у першу добу життя, пізній початок ентерального харчування, нижчий рівень гемоглобіну у першу, третю та сьому добу життя, а також нижчий середній рівень лейкоцитів та тромбоцитів протягом перших 7 днів життя (рис. 4).

Так було встановлено, що у пацієнтів без НЕК обсяг інфузії становив 82,0 мл/кг/добу [78,1; 90,8], що на 13,6% більше, ніж у групі з НЕК - 60 мл/кг/добу [50,0; 82,9] (p<0,01). Початок ентерального харчування у пацієнтів з НЕК припадав на 7 добу життя [1,0; 14,0], що вірогідно відрізнялося від пацієнтів без НЕК, яким ентеральне

Таблиця 3. Клінічні характеристики пацієнтів в залежності від наявності НЕК.

Параметр		Усього (n=133)	Без НЕК (n=64)	НЕК (n=66)	p
Хлопчики		69 (53,1)	31 (48,4)	38 (57,6)	0,30
Дівчата		61 (46,9)	33 (51,6)	28 (42,4)	
Група 1		55 (42,3)	14 (21,9)	41 (62,1)	<0,01
Група 2		75 (57,7)	50 (78,1)	25 (37,9)	
Зріст		40,0 [35,0; 42,0]	38,5 [35,0; 42,0]	40,0 [36,0; 42,0]	0,43
Маса тіла		1415,0 [1210,0; 1757,5]	1455,0 [1207,5; 1755,0]	1360,0 [1225,0; 1757,5]	0,96
Гестаційний вік		30,0 [29,0; 31,0]	30,0 [29,0; 32,0]	30,0 [29,0; 31,0]	0,94
Хоріоамніоніт	Ні	41 (31,8)	19 (29,7)	22 (33,8)	0,61
	Так	88 (68,2)	45 (70,3)	43 (66,2)	
Середньої тяжкості / тяжка асфіксія	Ні	50 (38,5)	19 (29,7)	31 (47,0)	0,04
	Так	80 (61,5)	45 (70,3)	35 (53,0)	
Патологічна флора у калі	Ні	56 (43,1)	25 (39,1)	31 (47,0)	0,36
	Так	74 (56,9)	39 (60,9)	35 (53,0)	
Початок ентерального харчування протягом перших 7 днів	Ні	119 (91,5)	56 (87,5)	63 (95,5)	0,10
	Так	11 (8,5)	8 (12,5)	3 (4,5)	
Респіраторна підтримка, дні		13,0 [5,0; 25,8]	253,0 [207,2; 353,0]	267,5 [177,7; 362,0]	0,92
ВАП більше 2 мм	Ні	49 (38,3)	28 (44,4)	21 (32,3)	0,16
	Так	79 (61,7)	35 (55,6)	44 (67,7)	
Середній загальний білок за 7 днів		47,9 [44,0; 53,2]	48,7 [45,0; 53,1]	46,0 [42,0; 53,8]	0,21

Таблиця 4. Предиктори розвитку БЛД у пацієнтів груп дослідження і за даними множинної регресійної моделі залежно від вихідного стану та методів ІТ.

Предиктор	Відношення шансів (95% ДІ)	P	AUC (95% ДІ)
Тривалість вазопресорної підтримки, дні	1,22 (1,08-1,40)	<0,01	0,65 (0,52-0,78)
Вентолін (так/ні)	5,10 (1,88-16,33)	<0,01	0,68 (0,59-0,78)
Пульмикорт (так/ні)	4,71 (1,74-15,08)	<0,01	0,67 (0,58-0,77)
Тривалість терапії вентоліном, дні	1,03 (1,01-1,06)	0,02	0,70 (0,56-0,84)
Тривалість терапії пульмикортом, дні	1,03 (1,00-1,06)	0,03	0,69 (0,55-0,84)

Рис. 4. ROC-аналіз предикторів розвитку НЕК недоношених новонароджених.

годування починали з 1 дня життя [1,0; 3,0] ($p < 0,01$).

При аналізі червоної крові було встановлено, що у пацієнтів без НЕК рівень гемоглобіну у 1 добу становив 180,0 г/л [157,5; 209,5], що на 11% вище від показників пацієнтів із НЕК - 157,5 г/л [143,2; 178,0] ($p < 0,01$), таке співвідношення зберігалось на 3 і 7 добу і збільшувало вірогідність розвитку НЕК на 9,8%. (AUC 0,67 (95% ДІ 0,57-0,77)). У результаті кореляційного аналізу визначено, що проведення ШВЛ у недоношених новонароджених із респіраторним дистрес-синдромом корелював з тривалістю НЕК у хворих груп дослідження ($R = -0,4845$; $p < 0,001$). Тривалість НЕК корелювала з балансом ваги хворих на 14, 21, 28 і 56 доби ІТ ($R = -0,210$; $p = 0,025$, $R =$

$-0,280$; $p = 0,004$, $R = -0,271$; $p = 0,009$ і $R = -0,519$; $p < 0,001$ відповідно). Більш того, розвиток НЕК корелював з тривалістю терапії вазопресорами у хворих груп дослідження ($R = 0,402$; $p < 0,001$).

Незалежними предикторами НЕК можна вважати тромбоцитопенію та лейкопенію. Оскільки у групі з НЕК середній рівень тромбоцитів був вірогідно меншим $187,5 \times 10^9/\text{л}$ [131,2; 232,2] від такого у пацієнтів без НЕК - $220,8 \times 10^9/\text{л}$ [185,9; 280,8] ($p < 0,01$). Сама тромбоцитопенія є предиктором НЕК (AUC 0,67 (95% 0,58-0,77), ($p < 0,01$)). Рівень лейкоцитів у групі з НЕК становив протягом 7 діб $11,7 \times 10^9/\text{л}$ [9,5; 16,2], а у пацієнтів без розвитку НЕК - $14,6 \times 10^9/\text{л}$ [11,2; 25,6], міжгрупові відмінності вірогідні ($p < 0,01$). При ROC-аналізі було підтверджено, що лейкопенія є незалежним предиктором НЕК, AUC 0,65 (95% ДІ 0,56-0,75), $p < 0,01$.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. При проведенні дослідження особливостей інтенсивної терапії недоношеної новонародженої дитини в розрізі профілактики тяжких форм бронхолегеневої дисплазії та аналізу ефективності різних видів респіраторної підтримки ми додатково виявили перехресні фактори ризику не тільки БЛД, а й НЕК. Серед перехресних предикторів цих двох нозологій привертає увагу тривалість проведення ШВЛ та вазопресорна терапія. Виходячи із цих результатів, можна зробити висновок, що пріоритетним напрямом респіраторної підтримки у недоношених новонароджених є неінвазивні методики, а також виважене ставлення до призначення вазопресорної терапії.

2. При прогнозуванні розвитку НЕК важливим фактором є баланс ваги пацієнта, доба початку ентерального харчування, обсяг інфузії, всі ці фактори, так чи інакше пов'язані із складнощами вигодовування пацієнтів з БЛД. Треба знайти рівновагу між рестриктивними обсягами для легень і традиційними ліберальними обсягами, настільки важливими для НЕК. Лікування анемії недоношених проявляє себе з іншої сторони, тепер лікування респіраторних розладів на фоні анемії є і превентивним лікуванням розвитку НЕК.

Планується розробка уніфікованого підходу до лікування недоношеної новонародженої дитини з метою профілактики коморбідних станів, таких як БЛД, НЕК, ретинопатія недоношених, а також аналіз неврологічного статусу пацієнтів через 1 рік після виписки для виявлення факторів ризику дитячого церебрального паралічу.

Список посилань - References

1. Aly, H. (2009). Ventilation without tracheal intubation. *Pediatrics*, 124 (2), 786-9. doi: 10.1542/peds.2009-0256
2. Bell, E. F., & Acarregui, M. J. (2014). Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 12, CD000503. doi:10.1002/14651858.CD000503.pub3
3. Bonsante, F., Gouyon, J. B., Robillard, P. Y., Gouyon, B., & Iacobelli, S. (2017). Early optimal parenteral nutrition and metabolic acidosis in very preterm infants. *PLoS One*, 12 (11), e0186936. doi:10.1371/journal.pone.0186936
4. Crowley, P. (2007). WITHDRAWN: Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 3, CD000065. doi:10.1002/14651858.CD000065.pub2
5. Dang, A. T., & Marsland, B. J. (2019). Microbes, metabolites,

- and the gut-lung axis. *Mucosal Immunol.*, 12 (4), 843-850. doi: 10.1038/s41385-019-0160-6
6. DeLong, E. R., DeLong, D. M., & Clarke-Pearson, D. L. (1988). Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*, 44 (3), 837-45. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3203132/>
 7. Flamant, C., & Gascoin, G. (2013). Short-term outcome and small for gestational age newborn management. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*, 42 (8), 985-95. doi: 10.1016/j.jgyn.2013.09.020
 8. Gallacher, D. J., & Kotecha, S. (2016). Respiratory Microbiome of New-Born Infants. *Front. Pediatrics*, 4, 10. doi: 10.3389/fped.2016.00010
 9. Jobe, A. H., & Bancalari, E. (2001). Bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 163 (7), 1723-9. doi: 10.1164/ajrccm.163.7.2011060
 10. Kalliomaki, M., Kirjavainen, P., Eerola, E., Kero, P., Salminen, S., & Isolauri, E. (2001). Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 107 (1), 129-34. doi: 10.1067/mai.2001.111237
 11. Kassambara, A., Kosinski, M., & Biecek, P. (2020). *Drawing Survival Curves using 'ggplot2'* [Internet]. Retrieved from <https://CRAN.R-project.org/package=survminer>
 12. Robin, X., Turck, N., Hainard, A., Tiberti, N., Lisacek, F., Sanchez, J.-C., & Müller, M. (2011). pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics*, 12 (1), 77. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-12-77>
 13. Tsai, L. Y., Chen, Y. L., Tsou, K. I., & Mu, S. C. (2015). The impact of small-for-gestational-age on neonatal outcome among very-low-birth-weight infants. *Pediatr. Neonatol.*, 56 (2), 101-7. doi: 10.1016/j.pedneo.2014.07.007
 14. Williams, G. W., Berg, N. K., Reskallah, A., Yuan, X., & Eltzschig, H. K. (2021). Acute Respiratory Distress Syndrome: Contemporary Management and Novel Approaches During COVID-19. *Anesthesiology*, 134 (2), 270-282. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003571>

CROSS-RISKS OF DEVELOPMENT OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA AND NECROTIZING ENTEROCOLITIS OF PREMATURE NEONATES

Bolonska A. V., Sorokina O. Yu.

Annotation. Bronchopulmonary dysplasia and necrotizing enterocolitis have become modern problems of effective care of premature neonates. These two pathologies significantly delay the discharge of a premature baby from the hospital, lead to significant economic costs and worsen the quality of life of these patients. The aim of the study was to identify controlled predictors of bronchopulmonary dysplasia, however, in the analysis of the initial status of patients obtained useful results for the parallel treatment of necrotizing enterocolitis. The study recruited 133 neonates with a gestational age of 28-32 weeks with a diagnosis of respiratory distress syndrome on the basis of two NICU in Dnipro in the period from 2016 to 2020. According to the results of the study in the structure of treatment of premature neonates there were significant risks of bronchopulmonary dysplasia: the duration of respiratory support by mechanical ventilation, non-invasive ventilation, additional oxygenation, nebulizer therapy, and for necrotizing enterocolitis - lower fluid intake, hemoglobin level in 1, 3, 7 days of life, moderate and severe asphyxia. Some of the approaches in therapy are cross-cutting, such as the prevention of anemia in respiratory distress syndrome, fluid intake differences and intensive care methods reducing the duration of respiratory support for the prevention of late neonatal sepsis, we can create an algorithm that takes into account all the risks and enhance outcome for these patients. The perspectives for future work - research of neurological status of former premature neonates and finding out predictors of cerebral palsy.

Keywords: prematurity, neonates, bronchopulmonary dysplasia, necrotizing enterocolitis, risk factors.