

Факторы риска летального исхода новорожденных, нуждающихся в межгоспитальной транспортировке

Р. Ф. Мухаметшин^{1,2*}, О. П. Ковтун¹, Н. С. Давыдова¹, А. А. Курганский³

¹ Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, Свердловская область, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

² Областная детская клиническая больница,

Россия, 620149 г. Екатеринбург, ул. С. Дерябиной, д. 32

³ Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина, Россия, 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, д. 19

Для цитирования: Р. Ф. Мухаметшин, О. П. Ковтун, Н. С. Давыдова, А. А. Курганский. Факторы риска летального исхода новорожденных, нуждающихся в межгоспитальной транспортировке. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (2): 23–32. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-2-2231> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Мухаметшин Рустам Фаридович, gustamFM@yandex.ru

Резюме

Цель исследования — выявить предикторы летального исхода у новорожденных пациентов перед осуществлением медицинской эвакуации.

Материалы и методы. В наблюдательное, когортное, ретроспективное исследование включили 564 новорожденных: группа выживших после 604 выездов транспортной бригады реанимационно-консультативного центра составила 526 пациентов, умерших — 38. Изучили анамнез, объективный статус на момент осмотра реаниматолога транспортной бригады, объем интенсивной терапии и ее коррекцию на этапе предтранспортировки, мониторируемые параметры и показатели шкал прогноза.

Результаты. В группе умерших пациентов в сравнении с выжившими выявили статистически значимое преобладание недоношенных новорожденных (срок гестации менее 29 нед. в группе умерших — 55,26%; в группе выживших — 10,27%, $p < 0,001$), статистически значимо большую потребность в применении высокочастотной вентиляции (0,57% [0,12–1,66] среди выживших и 7,89% [1,66–21,38] среди умерших, $p = 0,005$), потребность в применении катехоламинов (адреналин 0,76% [0,21–1,94] среди выживших и 13,51% [4,54–28,77] среди умерших, $p < 0,001$).

Среди умерших пациентов чаще диагностировали развитие ранней неонатальной инфекции (8,75% [6,47–11,49] и 26,32% [13,40–43,10], выжившие и умершие, соответственно, $p = 0,002$) и поздней неонатальной инфекции (10,46% [7,97–13,39] и 23,6% [11,44–40,24], выжившие и умершие, соответственно, $p = 0,028$). Определили статистически значимое различие фракции кислорода во вдыхаемой смеси (30% [30–30] и 45% [30–60], $p < 0,001$), сатурационного индекса оксигенации (2,71 [2,54–3,03] и 4,48 [2,55–7,67], $p < 0,001$) и соотношения SpO_2/FiO_2 (316,67 [313,33–320] и 207,25 [151,67–313,33] $p < 0,001$), в группе выживших и умерших, соответственно.

С помощью модели логистической регрессии в исследуемой выборке выявили следующие предикторы летального исхода: масса при рождении, развитие ранней и поздней неонатальной инфекции и сатурационный индекс оксигенации.

Заключение. Низкая масса тела при рождении, развитие ранней или поздней неонатальной инфекции и повышение сатурационного индекса оксигенации являются факторами риска смерти новорожденных, требующих медицинской эвакуации.

Ключевые слова: транспортировка новорожденного; угрозомеритическая шкала; интенсивная терапия новорожденных; риск смерти; индекс оксигенации

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Не предусмотрено.

Mortality Risk Factors in Neonates Requiring Interhospital Transport

Rustam F. Mukhametshin^{1,2*}, Olga P. Kovtun¹, Nadezhda S. Davydova¹, Andrew A. Kurganski³

¹ Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, 3 Repin Str., 620028 Yekaterinburg, Sverdlovsk region, Russia

² Region Clinical Hospital for Children

32 S. Deryabinoy Str. 620149 Yekaterinburg, Russia

³ The First President of Russia B.N. Yeltsin Ural Federal University 19 Mira Str., 620002 Ekaterinburg, Russia

Summary

Objective. To identify predictors of newborn infants mortality before medical evacuation.

Materials and methods. The observational, cohort, retrospective study included 564 newborns: 526 patients survived and 38 died after 604 visits of the resuscitation-consultation Center transport team (critical

care transport — CCT team). Patient's anamnesis, objective data of a patient at the time of examination by CCT team, the volume of intensive care provided and treatment adjustments during preparation for the transfer, records of patient's monitored parameters and indicators of prognosis were analyzed.

Results. Compared to survivors, non-survivors neonates exhibited significant increases in premature newborns (gestation period <29 weeks in 55.26% vs 10.27% in survivors, $P<0.001$) and significantly increased need in a high-frequency ventilation (7.89% [1.66–21.38] vs 0.57% [0.12–1.66] in survivors, $P=0.005$), and in catecholamines support (use of adrenaline was 13.51% [4.54–28.77] in non-survivors vs 0.76% [0.21–1.94] in survivors, $P<0.001$). Both early and late neonatal infections predominated in non-survivors: ([26.32% [13.40–43.10] vs 8.75% [6.47–11.49, early infection, non-survivors vs. survivors, respectively, $P=0.002$) and (23.6% [11.44–40.24] vs 10.46% [7.97–13.39], late infection, non-survivors vs. survivors, respectively, $P=0.028$). Significant differences in the fraction of inspired oxygen (30% [30–30] vs 45% [30–60], $P<0.001$), oxygenation saturation index (2.71 [2.54–3.03] vs 4.48 [2.55–7.67], $P<0.001$), and SpO_2/FiO_2 ratio (316.67 [313.33–320] vs 207.25 [151.67–313.33] $P<0.001$) were found between the groups of survived vs. non-survived neonates, respectively. Logistic regression model revealed following markers of neonatal mortality: birth weight, development of early and late neonatal infection, and the oxygenation saturation index.

Conclusion. Low birth weight, development of early or late neonatal infection and an increase in the oxygenation saturation index are the risk factors of death in newborns requiring medical evacuation.

Keywords: newborn transportation; threat-metric scale; neonatal intensive care; risk of death; oxygenation index

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The authors received no financial support for the research, authorship and publication of this article.

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Снижение неонатальной и младенческой смертности остается приоритетной задачей системы здравоохранения и интегральным показателем ее эффективности [1]. Система перинатальной регионализации обеспечивает эффективное снижение смертности в категории недоношенных новорожденных, маршрутизируя их в медицинские организации, реализующие требуемый уровень помощи и достаточный поток пациентов для обеспечения оптимально эффективной интенсивной терапии [2–4]. Постнатальная маршрутизация имеет своей целью перевод новорожденного в учреждение требуемого уровня медицинской помощи, что обеспечивает снижение количества осложнений в этой категории пациентов [5]. При этом известно, что транспортировка новорожденного со сроком гестации менее 32 нед. и массой менее 1500 г имеет значимое влияние на неонатальную смертность после коррективки на другие факторы риска ($OR=3,3$) [6].

Определение тяжести состояния новорожденного на этапе предтранспортирной подготовки остается одним из важнейших инструментов прогнозирования будущих рисков заболеваемости и летальности на основании имеющихся исходных данных, что позволяет принять оптимальное для пациента тактическое решение [6]. Действующие Федеральные документы, касающиеся деятельности выездной реанимационной бригады реанимационно-консультативного центра новорожденных, регламентируют лишь общие организационные принципы работы (приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. N 921н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “неонатоло-

гия”»), а также техническое оснащение (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 июня 2013 г. N 388н «Об утверждении Порядка оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи»), не определяя при этом подходов к оценке тяжести, прогнозированию рисков, алгоритма и оснований для принятия тактического решения. При значительном разнообразии шкал для прогнозирования исходов у неонатальных пациентов нет единого мнения относительно выбора того или иного инструмента для оценки новорожденного, требующего медицинской эвакуации в учреждение более высокого уровня медицинской помощи [7].

Цель исследования — выявить предикторы летального исхода у новорожденных пациентов перед осуществлением медицинской эвакуации.

Материал и методы

В обсервационное когортное ретроспективное исследование включили данные всех выездов транспортной бригады реанимационно-консультативного центра для новорожденных (РКЦН) Областной детской клинической больницы (ОДКБ) Екатеринбурга в период с 1 августа 2017 г. по 31 декабря 2018 г. После исключения пациентов с врожденной патологией, требовавшей выполнения неотложного хирургического вмешательства ($n=34$), число случаев составило 640. Полный объем данных или исходы не были доступны в 36 случаях. Итоговую выборку составили 604 случая выезда транспортной бригады к 564 новорожденным детям, госпитализированным в медицинские организации Свердловской области и находящимся на дистанционном наблюдении РКЦН ОДКБ в связи с тяжестью состояния. Решение о возможности транспортировки принималось коллегиально заведующим отделением новорожденных ме-

дицинской организации акушерского профиля и ответственным врачом выездной реанимационной бригады на основании действующего регионального приказа (Приказ Министерства здравоохранения Свердловской области №1687п от 04.10.2017) после оценки тяжести состояния и возможных рисков.

Источником данных об исходах госпитального этапа была первичная медицинская документация. В исследуемой выборке по исходу госпитального этапа лечения выделили группу выживших ($n=526$) и умерших пациентов ($n=38$) (рис. 1). Провели оценку параметров анамнеза, статуса на момент осмотра анестезиологом-реаниматологом транспортной бригады, объема интенсивной терапии и ее коррекции на этапе предтранспортировки, мониторируемых параметров (частота пульса и SpO_2 , неинвазивное артериальное давление, термометрия) и оценки новорожденного по трем угрозомерическим шкалам: клиническая шкала оценки недоношенного новорожденного (КШОНН) [8], The Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System (NTISS) [9] и Transport Risk Index of Physiologic Stability for Newborn Infants (TRIPS) [10].

Расчет сатурационного индекса оксигенации выполняли следующим образом: $(FiO_2 \times MAP)/SpO_2$. В качестве стандартного стартового сосудистого доступа у новорожденного первых суток жизни применяли пупочный венозный катетер, установленный неонатологом роддома или анестезиологом-реаниматологом транспортной бригады, в случае организации венозного доступа после завершения первых суток жизни устанавливали периферически вводимые центральные катетеры или периферические катетеры на игле типа «Venflon». Программу инфузионной терапии и парентерального питания рассчитывали и проводили в соответствии с Клиническими рекомендациями «Парентеральное питание новорожденных» (2015 г., Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины, Ассоциация неонатологов). Транспортный комплекс включал в себя: инкубатор транспортный ИТН-1 (VOM3, Екатеринбург, Россия), аппарат ИВЛ транспортный Stephan F120 Mobile (Stephan, Германия), дозатор шприцевой B. Braun Perfusor Compact S (B. Braun, Германия), монитор пациента Philips MP 40 (Philips Medizin Systeme Boblingen GmbH, Германия). На этапе подготовки мониторинг



Блок-схема исследования.

и респираторную поддержку осуществляли техникой транспортного комплекса.

При описательной статистике использовали медиану и межквартильный интервал, долю, 95% ДИ доли, ошибку доли. Гипотезу о нормальности распределения выборки проверяли методом Шапиро-Уилка. При анализе количественных данных с ненормальным распределением двух независимых выборок применяли критерий Манна-Уитни. При анализе бинарных данных двух независимых выборок применяли точный критерий Фишера. Логистическую регрессию анализировали с помощью программных средств BioStas Pro 7.0.1.0. и Matlab R2017a.

При сравнении групп выживших и умерших новорожденных выявили статистически значимые различия по массе при рождении, гестационному возрасту и оценке по шкале Апгар на 1-ой и 5-ой минутах (табл. 1).

При анализе распределения пациентов по уровню медицинской организации обращения выявили статистически значимые различия: обращения из учреждений 2-го уровня без наличия реанимационного отделения в группе выживших осуществлялись в 31,75% случаев [27,79–35,92], а в группе умерших — в 13,16% [4,41–28,09], $p=0,017$, обращения из учреждений 3-го уровня в группе выживших — в 8,94% [6,64–11,71], в группе умерших — в 28,95% [15,42–45,90], $p<0,001$.

Таблица 1. Данные анамнеза, *Me* [IQR].

Параметр, ед. изм.	Значения параметров в группах		<i>p</i>
	Выжившие, $n=526$	Умершие, $n=38$	
Возраст пациентов при обращении в РКЦН, ч	24 [4; 51]	17,5 [5; 49]	0,999
Возраст пациентов на момент осмотра реаниматолога транспортной бригады, ч	38 [24; 90]	33 [16; 110]	0,595
Возраст пациентов на момент эвакуации, ч	38 [25; 86]	30 [14,5; 83,5]	0,817
Масса тела при рождении, г	2555 [1730; 3280]	1050 [630; 2360]	<0,001*
Гестационный возраст, нед.	36 [33; 38]	28 [25; 37]	<0,001*
Оценка по шкале Апгар 1, баллы	6 [4; 7]	4 [2; 5]	<0,001*
Оценка по шкале Апгар 5, баллы	7 [6; 8]	5 [4; 6]	<0,001*

Примечание. Для табл. 1 и 4: *Me* — медиана; *IQR* — межквартильный интервал. Для табл. 1–4: *n* — количество наблюдений в группе; РКЦН — реанимационно-консультативный центр новорожденных. * — статистически значимые отличия.

Таблица 2. Нозологическая структура, % [95% ДИ].

Диагноз	Значения параметров в группах		p
	Выжившие, n=526	Умершие, n=38	
Гематологические нарушения	0,57 [0,12–1,66]	2,63 [0,07–13,81]	0,244
Коагуляционные нарушения	2,28 [1,18–3,95]	0,00 [0,00–9,25]	1,000
Перинатальная асфиксия	8,94 [6,64–11,71]	2,63 [0,07–13,81]	0,238
Врожденные пороки развития, не требующие неотложной хирургии	1,71 [0,79–3,22]	2,63 [0,07–13,81]	0,505
Хронические заболевания легких	1,14 [0,42–2,47]	0,00 [0,00–9,25]	1,000
Гемолитическая болезнь новорожденных	3,04 [1,75–4,89]	0,00 [0,00–9,25]	0,616
Метаболические нарушения	1,33 [0,54–2,72]	0,00 [0,00–9,25]	1,000
Неиммунная водянка	0,19 [0,00–1,05]	2,63 [0,07–13,81]	0,130
Ранняя неонатальная инфекция	8,75 [6,47–11,49]	26,32 [13,40–43,10]	0,002*
Поздняя неонатальная инфекция	10,46 [7,97–13,39]	23,68 [11,44–40,24]	0,028*
Респираторный дистресс синдром новорожденных	32,51 [28,52–36,70]	34,21 [19,63–51,35]	0,859
Транзиторное тахипноэ новорожденного	11,03 [8,48–14,02]	2,63 [0,07–13,81]	0,164
Синдром аспирации мекония	2,85 [1,60–4,66]	2,63 [0,07–13,81]	1,000
Перинатальное поражение ЦНС	4,94 [3,25–7,16]	0,00 [0,00–9,25]	0,246
Недоношенность	5,32 [3,57–7,60]	0,00 [0,00–9,25]	0,246
Диабетическая фетопатия	0,76 [0,21–1,94]	0,00 [0,00–9,25]	1,000
Нарушение сердечного ритма и проводимости	1,90 [0,92–3,47]	0,00 [0,00–9,25]	1,000
Низкая кишечная непроходимость	2,28 [1,18–3,95]	0,00 [0,00–9,25]	1,000

Примечание. Для табл. 2 и 3: ДИ — доверительный интервал. * — статистически значимые отличия.

При анализе нозологической структуры групп выживших и умерших пациентов обнаружили статистически значимое различие по частоте ранней неонатальной инфекции (8,75% [6,47–11,49] и 26,32% [13,40–43,10], группа выживших и умерших, соответственно, $p=0,002$) и поздней неонатальной инфекции (10,46% [7,97–13,39] и 23,68% [11,44–40,24], группа выживших и умерших, соответственно, $p=0,028$) (табл. 2).

Медиана возраста наступления летального исхода составила 6,5 [2; 17] сут. Досуточная летальность составила два случая, оба пациента не были эвакуированы, поскольку были оценены анестезиологом-реаниматологом транспортной бригады как нетранспортабельные.

Результаты

Анализ распределения пациентов по массе тела при рождении показал статистически значимые различия между группами выживших и умерших новорожденных. Более 34% умерших новорожденных имели при рождении массу менее 750 г, между тем, среди выживших таких детей было только 1,52%. В группе выживших наблюдали статистически значимое преобладание пациентов с массой при рождении более 1500 г: 81,56% [77,97–84,78] и 34,21% [19,63–51,35] в группе выживших и умерших, соответственно, $p<0,001$. Подобные закономерности отметили при анализе распределения по гестационному возрасту: дети в сроке гестации менее 29 нед. статистически значимо чаще представляли группу умерших новорожденных (10,27% в группе выживших и 55,26% в группе умерших, соответственно, $p<0,001$), при этом, дети с гестационным возрастом более 32 нед. статистически значимо чаще относились к группе выживших пациентов. Неотложные операции выполнялись в течение

12 ч после поступления в стационар 3-го уровня пациентам с некротизирующим энтероколитом (3,01% [1,77–4,78] всех пациентов) при наличии признаков перфорации полого органа в объеме лапаротомии, ревизии и резекции пораженного участка кишки с формированием стомы, в случае низкой кишечной непроходимости (2,13% [1,1–3,69] от всех пациентов) выполнялась лапаротомия, ревизия, при необходимости резекция с формированием стомы. Потребность в выполнении неотложных хирургических вмешательств статистически значимо чаще наблюдали у умерших пациентов (4,75% [3,10–6,94] и 13,16% [4,41–28,09] в группе выживших и умерших, соответственно, $p=0,043$).

При анализе тактических решений транспортной бригады обнаружили статистически значимое различие по доле пациентов, признанных нетранспортабельными, 1,71% [0,79–3,22] в группе выживших и 28,95% [15,42–45,90] в группе умерших, $p<0,001$. В группе выживших пациентов статистически значимо чаще наблюдалась успешная эвакуация с «первой попытки» (93,22% [90,56–95,32] и 76,00 [54,87–90,64], в группе выживших и умерших, соответственно, $p=0,008$).

Респираторная терапия. На момент осмотра реаниматолога транспортной бригады отметили статистически значимые различия параметров респираторной поддержки между исследуемыми группами. В группе умерших пациентов чаще проводили ИВЛ (47,53% [43,19–51,90] и 78,95% [62,68–90,45] в группе выживших и умерших, соответственно, $p<0,001$), в том числе высокочастотная (0,57% [0,12–1,66] и 7,89% [1,66–21,38] в группе выживших и умерших, соответственно, $p=0,005$). Медикаментозную седацию для синхронизации с респиратором статистически значимо чаще использовали

Таблица 3. Проводимая интенсивная терапия, % [95% ДИ].

Используемые способы	Частота применения в группах		p
	Выжившие, n=526	Умершие, n=38	
nCPAP	11,22 [8,65–14,23]	7,89 [1,66–21,38]	0,787
ИВЛ	47,53 [43,19–51,90]	78,95 [62,68–90,45]	<0,001*
ВЧИВЛ	0,57 [0,12–1,66]	7,89 [1,66–21,38]	0,005
Дофамин	6,65 [4,68–9,13]	29,73 [15,87–46,98]	<0,001*
Адреналин	0,76 [0,21–1,94]	13,51 [4,54–28,77]	<0,001*
Добутамин	0,19 [0,00–1,05]	0,00 [0,00–9,49]	1
Простагландины (PGE)	3,04 [1,75–4,89]	5,26 [0,64–17,75]	0,345
Седация	3,99 [2,49–6,04]	13,16 [4,41–28,09]	0,025
Миоплегия	0,19 [0,00–1,05]	2,63 [0,07–13,81]	0,13

Примечание. nCPAP — nasal continuous positive airway pressure (постоянное положительное давление в дыхательных путях, доставляемое через носовые канюли); ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ВЧИВЛ — высокочастотная искусственная вентиляция легких; * — статистически значимые отличия.

в группе умерших пациентов (3,99% [2,49–6,04] и 13,16% [4,41–28,09] в группе выживших и умерших, соответственно, $p=0,025$). ИВЛ проводили в режиме ограничения по давлению с циклированием по времени (time cycled pressure limited). При сопоставлении параметров респираторной поддержки отметили статистически значимые различия по продолжительности вдоха (0,34 [0,33–0,35] и 0,28 [0,27–0,31], $p=0,001$), что было обусловлено преобладанием экстремально недолгих новорожденных в группе умерших, фракции кислорода во вдыхаемой смеси (30% [30–30] и 45% [30–60], $p<0,001$), сатурационному индексу оксигенации (2,71 [2,54–3,03] и 4,48 [2,55–7,67], $p<0,001$) и соотношению SpO_2/FiO_2 (316,67 [313,33–320] и 207,25 [151,67–313,33] в группе выживших и умерших, соответственно, $p<0,001$), табл. 4. При проведении предтранспортировки подготовки необходимость в коррекции параметров ИВЛ статистически значимо чаще возникала в группе умерших пациентов (14,83% [11,90–18,16] и 31,58% [17,50–48,65], в группе выживших и группе умерших, соответственно, $p=0,012$), доля пациентов, которым потребовались интубации или переинтубации трахеи различалась статистически незначимо (2,85% [1,60–4,66] и 5,26 [0,64–17,75], в группе выживших и группе умер-

ших, соответственно, $p=0,319$). Частота выполнения дренирования напряженного пневмоторакса также различалась статистически незначимо между группами (0,19% [0,00–1,05] и 0,00% [0,00–9,25], в группе выживших и группе умерших, соответственно, $p=1,000$).

Катехоламины в группе умерших применяли чаще: дофамин (6,65% [4,68–9,13] и 29,73% [15,87–46,98] в группе выживших и умерших, соответственно, $p<0,001$) и адреналин (0,76% [0,21–1,94] и 13,51% [4,54–28,77] в группе выживших и умерших, соответственно, $p<0,001$), табл. 3. При этом дозировка дофамина и адреналина при внутривенном микроструйном введении между группами отличалась статистически незначимо: дофамин 5 [5–7] мкг/кг/мин и 5 [5–8] мкг/кг/мин в группе выживших и умерших, соответственно, $p=0,897$, адреналин 0,4 [0,2–1] мкг/кг/мин и 0,25 [0,1–0,3] мкг/кг/мин, величина инотропного индекса (IS) также не имела статистически значимых различий между группами 5 [5–8,5] и 7 [5–10] в первой и второй группе, соответственно, $p=0,379$.

Инфузионную терапию проводили из расчета 68,97 [55,38–88,89] мл/кг/сут в группе выживших и 98,78 [72,73–155,84] мл/кг/сут в группе умерших пациентов ($p=0,001$), что было обусловлено статистически значимыми разли-

Таблица 4. Параметры респираторной поддержки и мониторинга, Me [IQR].

Параметры, ед. изм.	Значения параметров в группах		p
	Выжившие, n=526	Умершие, n=38	
Частота дыханий, в мин ⁻¹	50 [50; 50]	50 [45; 50]	0,119
Давление вдоха (P_{insp}), см вод. ст.	18 [18; 20]	20 [18; 21,5]	0,08
Положительное давление конца выдоха (PEEP), см вод. ст.	5 [5; 5]	5 [5; 5]	0,908
Время вдоха (T_I), с	0,34 [0,33; 0,35]	0,28 [0,27; 0,31]	0,001*
Фракция кислорода в вдыхаемой смеси (FiO_2), %	30 [30; 30]	45 [30; 60]	<0,001*
Среднее давление в дыхательных путях (MAP), см вод. ст.	8,75 [8,4; 9]	8,89 [7,89; 10,87]	0,357
Сатурационный индекс оксигенации	2,71 [2,54; 3,03]	4,48 [2,55; 7,67]	<0,001*
SpO_2/FiO_2	316,67 [313,33; 320]	207,25 [151,67; 313,33]	<0,001*
Частота сердечных сокращений, в минуту	142 [140; 142]	142 [130; 149]	0,282
Систолическое АД, мм рт. ст.	64,5 [62; 65]	55 [40; 60]	<0,001*
Диастолическое АД, мм рт. ст.	39 [38; 40]	33 [22; 39,5]	<0,001*
Температура, °C	36,6 [36,6; 36,6]	36,6 [36,5; 36,6]	0,157
SpO_2 , %	95 [95; 95]	92,5 [91; 95]	<0,001*

Примечание. * — статистически значимые отличия.

чиями массы и гестационного возраста. У выживших пациентов реже возникала потребность в организации сосудистого доступа (0,19% [0,00–1,05] и 5,26% [0,64–17,75], соответственно, $p=0,012$), назначении инфузионной терапии или волемической нагрузке (0,57% [0,12–1,66] и 10,53% [2,94–24,80], соответственно, $p=0,001$), назначении катехоламинов или увеличении их дозы (0,38% [0,05–1,37] и 15,79% [6,02–31,25], соответственно, $p<0,001$).

Исследуемые группы имели статистически значимые различия по числу манипуляций, выполняемых транспортной бригадой на этапе подготовки: в группе выживших выполнялось в среднем 0,21 [0,41] действия на одного пациента, в группе умерших — 0,71 [0,46] действие на одного пациента, $p<0,001$. На этапе межгоспитальной транспортировки частота коррекции интенсивной терапии между группами не различалась.

При сравнении параметров мониторинга наблюдали статистически значимые различия ЧСС, SpO₂, систолического и диастолического давления (табл. 4).

Умершие новорожденные имели более высокие значения оценок по всем шкалам (шкала КШОНН 4 [2–5] и 6 [5–8] среди выживших и умерших, соответственно, $p<0,001$, шкала NTISS 15 [11–17] и 19,5 [18–25] среди выживших и умерших, соответственно, $p<0,001$, шкала TRIPS 14 [1–20] и 31 [20–47] среди выживших и умерших, соответственно, $p<0,001$).

В исследуемой выборке с помощью модели логистической регрессии выявили четыре статистически значимых предиктора летального исхода: масса при рождении, наличие ранней или поздней неонатальной инфекции и сатурационный индекс оксигенации (табл. 5).

Обсуждение

Анализ предполагаемых предикторов летального исхода в неонатальной популяции, в первую очередь, указывает на массу при рождении и гестационный возраст. Недоношенные

дети особенно подвержены развитию осложнений, дополнительной заболеваемости и смертности, связанной с дыхательными нарушениями, трудностями при кормлении, склонностью к гипотермии, высокими инфекционными рисками [11]. Осложнения при преждевременных родах во всем мире являются основной причиной смерти детей в возрасте до 5 лет и стали причиной примерно 1 млн смертей в 2015 г. [12]. Выявили значительное преобладание недоношенных в группе умерших в сравнении с выжившими, анализ структуры по сроку гестации показал преобладание детей в сроке гестации 28 нед. и менее в группе умерших новорожденных. Более низкая оценка по Апгар в группе умерших пациентов закономерна в связи с преобладанием в ней недоношенных [13]. При этом низкая оценка по Апгар (5 и менее на 10-й мин) ассоциирована с дополнительным риском неонатальной смерти как среди доношенных, так и среди недоношенных новорожденных [14]. Вместе с тем, выполненный анализ логистической регрессии показал в качестве одного из четырех статистически значимых предикторов летального исхода массу тела при рождении, данные оценки по шкале Апгар оказались в рамках математической модели статистически не значимыми.

Другим важным фактором, определяющим исходы неонатальных реанимационных пациентов, по данным литературы, является уровень медицинской организации, оказывающей помощь новорожденному. M. Obladen указал, что в учреждениях с малым потоком пациентов и малой коечной емкостью наблюдается ухудшение результатов выхаживания [15]. C. F. Poets и соавт. в своем обзоре указывают на 2–3-х кратный рост показателя перинатальной смертности среди доношенных в учреждениях с мощностью менее 500 родов в год и рост показателя на 40–80% при мощности менее 1000 родов в год в сравнении с крупными стационарами. Для недоношенных риск смерти в учреждениях с низким уровнем помощи также двукратно превы-

Таблица 5. Модель логистической регрессии предикторов смерти.

Параметр	Estimate	SE	<i>p</i>
Intercept	–0,51	1,06	0,633
Рождение в медицинской организации без ОРИТН	0,32	0,558	0,569
Масса при рождении	–0,0016	$4,48 \times 10^{-4}$	$<0,001^*$
Апгар 1	–0,14	0,3	0,654
Апгар 5	0,09	0,35	0,779
Неотложная хирургия	–0,09	0,97	0,889
Сатурационный индекс оксигенации	0,32	0,08	$<0,001^*$
Инфузия катехоламинов	0,87	0,57	0,126
Коррекция интенсивной терапии	–0,44	0,61	0,467
Ранние неонатальные инфекции	2,13	0,77	0,006*
Поздние неонатальные инфекции	1,84	0,87	0,034*

Примечание. Estimate — коэффициент предиктора логистической модели; SE — стандартная ошибка; Intercept — значение логарифма шансов для случая, когда первый предиктор равен нулю; * — статистически значимые отличия.

шал этот показатель в сравнении с учреждениями 3-го уровня. Кроме того, наблюдается увеличение до 56% риска смерти при рождении ребенка в роддоме с потоком менее 36 или 50 детей с очень низкой массой тела в год в сравнении с учреждением, имеющим крупное ОРИТН [16]. S. M. Lasswell и соавт. наблюдали увеличение вероятности смерти у новорожденных с очень низкой массой тела (38% против 23%, ОШ 1,62, 95% ДИ 1,44–1,83) и глубоко недоношенных (15 против 17%, ОШ 1,55, 95% ДИ 1,21–1,98), родившихся вне учреждений 3-го уровня. При этом наблюдаемый результат не изменялся с течением времени ($p=0,87$) [17]. По мере снижения гестационного возраста влияние уровня помощи на исходы усугубляется [2].

Из недавних публикаций обращает на себя внимание работа R. Hentschel и соавт. подтверждающая описанные выше закономерности. Младенцы в небольших ОРИТН имели риск повышенной смертности после коррекции риска с помощью оценки по шкалам CRIB (Индекс клинического риска для младенцев) и PREM (шкала оценки недоношенного) (ОШ 1,48 (95% ДИ 1,16–1,90), $p=0,002$ с CRIB и ОШ 1,39 (95% ДИ 1,11–1,76), $p=0,005$ с PREM). В анализе подгрупп смертность была значительно выше для маленьких ОРИТН в группе средней тяжести заболевания (ОШ 1,49 (95% ДИ 1,02–2,17), $p=0,037$ с CRIB) и в группе высокого риска (ОШ 1,70 (95% ДИ 1,16–1,90), $p=0,002$ с CRIB и ОШ 1,39 (95% ДИ 1,11–1,76), $p=0,005$), но не в подгруппах с низким и очень высоким риском [4].

Полученные различия летальности при госпитализации в учреждения различного уровня расценили как результат пренатальной маршрутизации. Пациенты группы высокого перинатального риска были госпитализированы в организации 2-го и 3-го уровня, имеющие возможность проведения неонатальной интенсивной терапии. Вместе с тем, для учреждений 1-го и 2-го уровня действует правило сплошного наблюдения, то есть обращения в РКЦН по поводу любого пациента, которому необходимо проведение интенсивной терапии, тогда как в организации 3-го уровня обращаются за консультативной помощью только для наиболее тяжелых пациентов, в том числе хирургического профиля. По этой причине в поле зрения транспортной бригады попадали лишь осложненные случаи из учреждений 3-го уровня, что обусловило большую долю летальных исходов. Вероятно, с этим связано отсутствие статистически значимого влияния на риск смерти факта рождения ребенка вне медицинской организации, обладающей возможностью проведения неонатальной интенсивной терапии. Исключение из анализа пациентов меди-

цинских организаций 3-го уровня, возможно, позволит нивелировать возникший сдвиг выборки, связанный с выборочным обращением из этих учреждений.

Манипуляции, направленные на стабилизацию гемодинамики на этапе предтранспортировки и во время транспортировки, не являются редкостью в неонатальной интенсивной терапии. Р. Р. Kumar и соавт. указывают, что 29,8% пациентов было необходимо назначение дополнительной волемической нагрузки, а 10,6% проведение постоянной инфузии катехоламинов во время транспортировки [18].

В работе K. K. Y. Leung и соавт. приводится частота применения инотропных препаратов во время транспортировки — 14,5%, что ассоциировано с большим риском осложнений, а также отмечено, что после коррекции на прочие переменные применение во время транспортировки катехоламинов способствует развитию осложнений в дороге или в течение часа после поступления с относительным риском 2,51 (1,11–5,67) [19]. Различия артериального давления, наблюдаемые между группами, соответствовали нормальным значениям с поправкой на различия структуры гестационного возраста. Катехоламины с целью стабилизации гемодинамики чаще использовали у умерших пациентов. Однако при использовании логистической регрессии не выявили влияния частоты коррекции интенсивной терапии и использования катехоламинов на риск летального исхода.

Этот факт может быть обусловлен трудностями определения потребности в медикаментозном поддержании гемодинамики у новорожденных. В отличие от взрослого пациента, поддержание нормального артериального давления у новорожденного не гарантирует адекватной органной перфузии, что особенно свойственно для раннего неонатального периода [20]. Эталонным, хотя и косвенным, методом оценки перфузии в неонатологии считается функциональная эхокардиография, описывающая количественно объемный кровоток в верхней полую вену [21].

Литературные данные подтверждают, что низкий кровоток по верхней полую вену тесно связан с последующими внутрижелудочковыми кровоизлияниями или нарушениями развития нервной системы [22, 23]. Однако и этот способ не считается достаточно точным при описании гемодинамических нарушений [24]. Таким образом, сохраняются значительные сложности в определении показаний к назначению катехоламинов. Учреждения 1–2 уровня не имеют рутинного доступа к технологиям оценки перфузии, принятым в неонатальной интенсивной

терапии, и нередко медикаментозное управление гемодинамикой производится без очевидных показаний [20], что не позволило расценить параметры гемодинамики и методы терапии в качестве предикторов летального исхода.

Факт большей частоты коррекции интенсивной терапии в группе умерших пациентов мог указывать как на исходную тяжесть состояния пациентов, так и на недостаточную терапевтическую активность обратившейся медицинской организации. В итоге наблюдали несоответствие степени тяжести пациентов возможному уровню помощи в медицинской организации, «парируемое» действиями транспортной бригады. Вместе с тем, известно, что максимально раннее получение адекватной помощи ассоциировано с лучшими клиническими исходами [25]. Неадекватная подготовка пациента к транспортировке в отправляющем учреждении увеличивает его потребность в интенсивной терапии в дороге [26]. Статистически значимые различия оценок по всем трем шкалам между умершими и выжившими указывает на однозначно большую тяжесть пациентов группы летального исхода.

Коррекция параметров респираторной поддержки явилась наиболее часто выполняемой манипуляцией на этапе предтранспортировки подготовки, особенно у умерших пациентов. ВЧИВЛ чаще всего применяется как метод респираторной поддержки у пациентов с критическими дыхательными нарушениями. Однако ни одна из стратегий применения данного способа вентиляции не имеет достаточной доказательной базы, и технология доступна небольшому количеству медицинских организаций, по этой причине решение о проведении ВЧИВЛ принимается специалистом зачастую эмпирически, а не на основании доказательно сформулированных рекомендаций [27–29]. Отметим более высокую частоту применения ВЧИВЛ в группе умерших при отсутствии различий среднего давления в дыхательных путях. Следовательно, однозначно интерпретировать частоту проведения ВЧИВЛ как маркера выраженности дыхательной недостаточности, в группах не представляется возможным.

В группе умерших пациентов отметили более выраженную зависимость от кислорода при проведении ИВЛ, большее значение сатурационного индекса оксигенации и меньшее значение SpO_2/FiO_2 . Сатурационный индекс оксигенации хорошо коррелирует с оценкой по шкале тяжести

респираторных нарушений, respiratory severity score (RSS) [30], и наряду с массой при рождении оказался статистически значимым предиктором летального исхода в сформированной модели логистической регрессии, что хорошо согласуется с данными литературы [31, 32].

Вероятность развития сепсиса составляет от 4 до 22 случаев на 1000 живорожденных [33]. Неонатальный сепсис остается значимой причиной летальных исходов среди новорожденных [34]. Ранний неонатальный сепсис, развиваясь в первые 72 ч жизни, в зависимости от возбудителя заканчивается летально в 7,0–23,1% случаев [35]. Распространенность позднего неонатального сепсиса в зависимости от гестационного возраста составляет от 0,61 до 14,2% среди госпитализированных новорожденных [36]. Летальность при этом составляет до 26,7% [37]. Использование логистической регрессии подтвердило вклад неонатальной инфекции в риск летального исхода.

Ограничения. Во-первых, поскольку исследование имело целью анализ предикторов риска смерти пациентов, требующих межгоспитальной транспортировки, в работу включили только данные, доступные на момент осмотра анестезиолога-реаниматолога транспортной бригады и имеющие значение при осуществлении медицинской эвакуации. Детальные данные акушерского анамнеза не изучали, так как влияние их на вероятность летального исхода новорожденных в литературе изучено глубоко. Во-вторых, наблюдение новорожденных реанимационно-консультативным центром в медицинских организациях зоны обслуживания не являлось «сплошным», что создало сдвиг исходной выборки, влияя на точность получаемой модели логистической регрессии. В-третьих, горизонтом регистрации исходов в каждом конкретном случае оказания медицинской помощи было завершение госпитализации. Повторные и последующие госпитализации и заболевания и летальные исходы, возникшие при последующих госпитализациях, в исследовании не регистрировали.

Заключение

Предикторами летального исхода у новорожденных пациентов перед осуществлением медицинской эвакуации являются низкая масса при рождении, наличие ранней или поздней неонатальной инфекции и значения сатурационного индекса оксигенации.

Литература

1. Gonzalez R.M., Gilleskie D. Infant mortality rate as a measure of a country's health: a robust method to improve reliability and comparability. *Demography*. 2017; 54 (2): 701–720. DOI: 10.1007/s13524-017-0553-7. PMID: 28233234.

2. Walther E, Kuester D., Bieber A., Malzahn J., Rüdiger M., Schmitt J. Are birth outcomes in low risk birth cohorts related to hospital birth volumes? A systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021; 21 (1): 531. DOI: 10.1186/s12884-021-03988-y. PMID: 34315416.

3. Helenius K, Longford N, Lehtonen L, Modi N, Gale C.; Neonatal Data Analysis Unit and the United Kingdom Neonatal Collaborative. Association of early postnatal transfer and birth outside a tertiary hospital with mortality and severe brain injury in extremely preterm infants: observational cohort study with propensity score matching. *BMJ*. 2019; 367: 15678. DOI: 10.1136/bmj.15678. PMID: 31619384.
4. Hentschel R, Guenther K, Vach W, Bruder I. Risk-adjusted mortality of VLBW infants in high-volume versus low-volume NICUs. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019; 104 (4): F390–F395. DOI: 10.1136/archdischild-2018-314956. PMID: 30297334.
5. Hossain S., Shah P.S., Ye X.Y., Darlow B.A., Lee S.K., Lui K.; Canadian Neonatal Network; Australian and New Zealand Neonatal Network. Outborns or inborns: where are the differences? A comparison study of very preterm neonatal intensive care unit infants cared for in Australia and New Zealand and in Canada. *Neonatology*. 2016; 109 (1): 76–84. DOI: 10.1159/000441272. PMID: 26583768.
6. Fresson J., Guillemin F, André M., Abdouch A., Fontaine B., Vert P. Influence du mode de transfert sur le devenir à court terme des enfants à haut risque périnatal [Influence of the transfer mode on short-term outcome in neonates with high perinatal risk]. *Arch Pediatr*. 1997; 4 (3): 219–226. (in French). DOI: 10.1016/s0929-693x (97)87234-x. PMID: 9181014.
7. Garg B., Sharma D., Farahbakhsh N. Assessment of sickness severity of illness in neonates: review of various neonatal illness scoring systems. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018; 31 (10): 1373–1380. DOI: 10.1080/14767058.2017.1315665. PMID: 28372507.
8. Буштырев В.А., Лаура Н.Б., Захарова И.И. Балльная оценка состояния здоровья недоношенных новорожденных с перинатальными инфекциями. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2006; 51 (3): 11–15. [Bushtyrev V.A., Laura N.B., Zakharova I.I. The score rating of the health status of premature neonatal infants with perinatal infections. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics/ Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2006; 51 (3): 11–15. (In Russ.)]. eLIBRARY ID: 9283640. EDN: HVDZYT.
9. Gray J.E., Richardson D.K., McCormick M.C., Workman-Daniels K., Goldmann D.A. Neonatal therapeutic intervention scoring system: a therapy-based severity-of-illness index. *Pediatrics*. 1992; 90 (4): 561–567. PMID: 1408510.
10. Lee S.K., Zupancic J.A., Pendray M., Thiessen P., Schmidt B., Whyte R., Shorten D. et al. Canadian Neonatal Network. Transport risk index of physiologic stability: a practical system for assessing infant transport care. *J Pediatr*. 2001; 139 (2): 220–226. DOI: 10.1067/mpd.2001.115576. PMID: 11487747.
11. Ramaswamy V.V., Abiramalatha T., Bandyopadhyay T., Shaik N.B., Bandiya P., Nanda D., Pullattayil S.A.K. et al. ELBW and ELGAN outcomes in developing nations-systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021; 16 (8): e0255352. DOI: 10.1371/journal.pone.0255352. PMID: 34352883.
12. World Health Organization. Preterm birth. Published February 19, 2018. Доступ 06 июня, 2022. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.
13. Bouzada M.C.F., Reis Z.S.N., Brum N.F.F., Machado M.G.P., Rego M.A.S., Anchieta L.M., Romanelli R.M.C. Perinatal risk factors and Apgar score ≤ 3 in first minute of life in a referral tertiary obstetric and neonatal hospital. *J Obstet Gynaecol*. 2020; 40 (6): 820–824. DOI: 10.1080/01443615.2019.1673708. PMID: 32098552.
14. Cnattingius S., Johansson S., Razaz N. Apgar score and risk of neonatal death among preterm infants. *N Engl J Med*. 2020; 383 (1): 49–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1915075. PMID: 32609981.
15. Obladen M. Mindestmengen in der Versorgung sehr untergewichtiger Frühgeborener: Eine Literaturübersicht [Minimum patient volume in care for very low birthweight infants: a review of the literature. (in German.)]. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2007; 211 (3): 110–117. DOI: 10.1055/s-2007-960745. PMID: 17541877.
16. Poets C.F., Bartels D.B., Wallwiener D. Volumen- und Ausstattungsmerkmale als peri- und neonatale Qualitätsindikatoren: Eine Übersicht über Daten der letzten 4 Jahre [Patient volume and facilities measurements as quality indicators of peri- and neonatal care: a review of data from the last 4 years. (in German.)]. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2004; 208 (6): 220–225. DOI: 10.1055/s-2004-835868. PMID: 15647985.
17. Lasswell S.M., Barfield W.D., Rochat R.W., Blackmon L. Perinatal regionalization for very low-birth-weight and very preterm infants: a meta-analysis. *JAMA*. 2010; 304 (9): 992–1000. DOI: 10.1001/jama.2010.1226. PMID: 20810377.
18. Kumar P.P., Kumar C.D., Shaik F., Yadav S., Dusa S., Venkat-lakshmi A. Transported neonates by a specialist team — how STABLE are they. *Indian J Pediatr*. 2011; 78 (7): 860–862. DOI: 10.1007/s12098-010-0362-0. PMID: 21286863.
19. Leung K.K.Y., Lee S.L., Wong M.S.R., Wong W.H.S., Yung T.C. Clinical outcomes of critically ill infants requiring inter-hospital transport to a paediatric tertiary centre in Hong Kong. *Pediatr Respirol Crit Care Med*. 2019; 3: 28–35. DOI: 10.4103/prcm.prcm_6_19.
20. Singh Y., Katheria A.C., Vora F. Advances in diagnosis and management of hemodynamic instability in neonatal shock. *Front Pediatr*. 2018; 6: 2. DOI: 10.3389/fped.2018.00002. PMID: 29404312.
21. de Waal K., Kluckow M. Superior vena cava flow: role, assessment and controversies in the management of perinatal perfusion. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020; 25 (5): 101122. DOI: 10.1016/j.siny.2020.101122. PMID: 32467039.
22. Kluckow M., Evans N. Low superior vena cava flow and intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000; 82 (3): F188–194. DOI: 10.1136/fn.82.3.f188. PMID: 10794784.
23. Hunt R.W., Evans N., Rieger I., Kluckow M. Low superior vena cava flow and neurodevelopment at 3 years in very preterm infants. *J Pediatr*. 2004; 145 (5): 588–592. DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.06.056. PMID: 15520755.
24. Bravo M.C., López-Ortega P., Sánchez L., Díez J., Cabañas E., Pellicer A. Randomised trial of dobutamine versus placebo for low superior vena cava flow in preterm infants: long-term neurodevelopmental outcome. *J Paediatr Child Health*. 2021; 57 (6): 872–876. DOI: 10.1111/jpc.15344. PMID: 33464688.
25. Xu X.-J., Li L.-N., Wu W.-Y. Importance of stabilization of the neonatal transport network in critically ill neonates. *J Int Med Res*. 2019; 47 (8): 3737–3744. DOI: 10.1177/0300060519853948. PMID: 31307258.
26. Musialik-Swietlińska E., Bober K., Swietliński J., Górny J., Krawczyk R., Owsianka-Podlesny T. Ocena jakości przygotowania chorego noworodka w macierzystym oddziale noworodkowym do transportu międzyszpitalnego [Evaluation of sick neonates' medical interventions in maternity units before transport to reference centres. (in Polish.)]. *Med Wieku Rozwoj*. 2011; 15 (1): 84–90. PMID: 21786517.
27. Ganguly A., Makkar A., Sekar K. Volume targeted ventilation and high frequency ventilation as the primary modes of respiratory support for ELBW babies: what does the evidence say? *Front Pediatr*. 2020; 8: 27. DOI: 10.3389/fped.2020.00027. PMID: 32117833.
28. Hsu J.-F., Yang M.-C., Chu S.-M., Yang L.-Y., Chiang M.-C., Lai M.-Y., Huang H.-R. et al. Therapeutic effects and outcomes of rescue high-frequency oscillatory ventilation for premature infants with severe refractory respiratory failure. *Sci Rep*. 2021; 11 (1): 8471. DOI: 10.1038/s41598-021-88231-6. PMID: 33875758.
29. Ackermann B.W., Klotz D., Hentschel R., Thome U.H., van Kaam A.H. High-frequency ventilation in preterm infants and neonates. *Pediatr Res*. 2022 Feb 8. DOI: 10.1038/s41390-021-01639-8. PMID: 35136198.
30. Iyer N.P., Mhanna M.J. Non-invasively derived respiratory severity score and oxygenation index in ventilated newborn infants. *Pediatr Pulmonol*. 2013; 48 (4): 364–369. DOI: 10.1002/ppul.22607. PMID: 23359457.

31. Tan Y.-W., Ali K., Andradi G., Sasidharan L., Greenough A., Davenport M. Prognostic value of the oxygenation index to predict survival and timing of surgery in infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2019; 54 (8): 1567–1572. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2018.11.014. PMID: 30679011.
32. Maneenil G., Premprat N., Janjindamai W., Dissaneevate S., Phatigomet M., Thatrimontrichai A. Correlation and prediction of oxygen index from oxygen saturation index in neonates with acute respiratory failure. *Am J Perinatol.* 2021 Nov 28. DOI: 10.1055/a-1673-5251. PMID: 34666386.
33. Glaser M.A., Hughes L.M., Jnah A., Newberry D. Neonatal sepsis: a review of pathophysiology and current management strategies. *Adv Neonatal Care.* 2021; 21 (1): 49–60. DOI: 10.1097/ANC.0000000000000769. PMID: 32956076.
34. Heron M. Deaths: leading Causes for 2013. *Natl Vital Stat Rep.* 2016; 65 (2): 1–95. PMID: 26906146.
35. Schrag S.J., Farley M.M., Petit S., Reingold A., Weston E.J., Pondo T., Jain J.H. et al. Epidemiology of invasive early-onset neonatal sepsis, 2005 to 2014. *Pediatrics.* 2016; 138 (6): e20162013. DOI: 10.1542/peds.2016-2013. PMID: 27940705.
36. Dong Y., Speer C.P. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015; 100 (3): F257–263. DOI: 10.1136/archdischild-2014-306213. PMID: 25425653.
37. Wynn J.L., Polin R.A. A neonatal sequential organ failure assessment score predicts mortality to late-onset sepsis in preterm very low birth weight infants. *Pediatr Res.* 2020; 88 (1): 85–90. DOI: 10.1038/s41390-019-0517-2. PMID: 31394566.

Поступила 17.06.2022

Принята в печать 06.02.2023