



# Персистирующее критическое состояние у новорожденных

А. В. ГОЛОМИДОВ<sup>1</sup>, Е. В. ГРИГОРЬЕВ<sup>2</sup>, В. Г. МОЗЕС<sup>3</sup>, К. Б. МОЗЕС<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Кузбасская областная клиническая больница им. С. В. Беляева, г. Кемерово, РФ

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово, РФ

<sup>3</sup>Кемеровский государственный университет, г. Кемерово, РФ

РЕЗЮМЕ

Проблема персистирующего критического состояния (ПКС) у новорожденных детей практически не изучена. Эпидемиология данного патологического состояния у новорожденных точно не установлена, однако известно, что ПКС считается предиктором неблагоприятного исхода при любой патологии и протекает более тяжело, нежели у взрослых и детей. Отдаленные исходы ПКС у выживших новорожденных ассоциированы с последующей астенией, когнитивными расстройствами, синдромом хронической усталости, высокой частотой инвалидизации, сложными физиологическими отклонениями и хронической дисфункцией органов, после которых они редко восстанавливаются.

Ключевыми компонентами терапии ПКС у новорожденных являются нутритивная, респираторная и гемодинамическая поддержки. Физиология новорожденного отличается от взрослого пациента, поэтому инотропная терапия у таких пациентов требует особых подходов. В последние несколько лет в дополнение к допамину, добутамину и адреналину у новорожденных в качестве средств гемодинамической поддержки используют милринон, норадреналин, вазопрессин, левосимендан. Клинический потенциал этих препаратов у новорожденных все еще находится в стадии изучения, однако некоторые данные свидетельствуют об их преимуществах, которые можно использовать при ПКС.

**Ключевые слова:** новорожденные, полиорганная недостаточность, персистирующее критическое состояние

**Для цитирования:** Голомидов А. В., Григорьев Е. В., Мозес В. Г., Мозес К. Б. Персистирующее критическое состояние у новорожденных // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 74-83. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-74-83

## Persistent Critical Illness in Newborns

A. V. GOLOMIDOV<sup>1</sup>, E. V. GRIGORIEV<sup>2</sup>, V. G. MOSES<sup>3</sup>, K. B. MOSES<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia

<sup>2</sup>Kuzbass Cardiology Center, Kemerovo, Russia

<sup>3</sup>Kemerovo State University, Kemerovo, Russia

ABSTRACT

The problem of persistent critical illness (PCI) in newborns is poorly understood. The epidemiology of this pathological condition in newborns has not been precisely established, however, it is known that PCI is considered a predictor of an unfavorable outcome in any pathology and proceeds more severely than in adults and children. Long-term outcomes of PCI in surviving newborns are associated with subsequent asthenia, cognitive impairment, chronic fatigue syndrome, a high incidence of disability, complex physiological abnormalities, and chronic organ dysfunction from which they rarely recover.

Nutritional, respiratory and hemodynamic supports are key components of neonatal PCI therapy. The physiology of a newborn is different from that of an adult patient; therefore, inotropic therapy in this category of patients requires special approaches. In the past few years, in addition to dopamine, dobutamine and adrenaline, newborns have been prescribed milrinone, norepinephrine, vasopressin, and levosimendan as hemodynamic support. The clinical potential of these drugs in neonates is still under evaluation but there is some evidence for their benefits for use in PCI.

**Key words:** newborns, multiple organ failure, persistent critical illness

**For citations:** Golomidov A. V., Grigoriev E. V., Moses V. G., Moses K. B. Persistent critical illness in newborns. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 2, P. 74-83. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-74-83

### Для корреспонденции:

Голомидов Александр Владимирович  
E-mail: golomidov.oritn@yandex.ru

### Correspondence:

Aleksandr V. Golomidov  
Email: golomidov.oritn@yandex.ru

Концепция персистирующего критического состояния (ПКС) начала формироваться в восьмидесятых годах прошлого века и впервые прозвучала в публикации К. Girard и Т. А. Raffin (1985), которые ввели термин «хроническое критическое состояние». Статья имела броское название «Хроническое критическое состояние: спасти или давать умереть?» и описывала пациентов, которые переживали критическое состояние, однако не выходили из него и оставались зависимыми от интенсивной терапии, не умирая в острый период лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и не выздоравливая после пережитого кризиса [23]. Данная работа дала толчок к изучению ПКС как предиктора неблагоприятного исхода синдрома полиорганной недостаточности

(СПОН) и поиску новых ключевых звеньев патогенеза данного состояния.

Последующие исследования помогли понять, что ПКС является одной из двух основных клинических траекторий пациентов со СПОН: если они не умирают в остром, развернутом периоде полиорганной недостаточности, то либо быстро восстанавливают гомеостаз, либо у них прогрессирует стойкая органная дисфункция, требующая постоянной интенсивной терапии [55].

Оказание помощи больным с ПКС сопряжено со значительными финансовыми затратами, которые обусловлены не столько медицинским уходом, сколько необходимостью применения замещающих технологий, дорогих диагностических исследований, дорогих лекарственных препаратов, включая

антибиотики резерва для борьбы с антибиотико-резистентными штаммами микроорганизмов, которые колонизируют таких больных. Более того, внедрение новых медицинских технологий, наряду с инфляцией, ведет к существенному удорожанию лечения таких пациентов: например, стоимость лечения новорожденного с ПКС в Турции в период с 2014 по 2017 г. значимо увеличилась (с 31 848,3 до 40 727,3 лиры) [20].

Эпидемиология ПКС у новорожденных точно не установлена. У взрослых СПОН переходит в ПКС примерно в 5–10% случаев, но эти данные актуальны только для развитых стран [35]. У детей частота ПКС также находится в большом диапазоне значений – 1–31%, в то же время частота ПКС у новорожденных точно не известна [57]. ПКС может быть исходом многих заболеваний, однако наиболее часто это патологическое состояние у новорожденных является исходом интранатальной асфиксии и сепсиса, реже – врожденных пороков развития [25, 46].

Смертность при ПКС превышает таковую при СПОН, поэтому ПКС у взрослых и детей считается предиктором неблагоприятного исхода при любой патологии: COVID-19, онкологических заболеваниях, хирургической патологии и т. д. [53]. По результатам крупного рандомизированного контролируемого исследования (РКИ), проведенного в США (период наблюдения 5 лет, 3 235 741 пациент), частота ПКС среди смешанной группы пациентов ОРИТ (дети и взрослые) составила 7,6%, при этом смертность была на уровне 30,9% [29]. Это исследование любопытно тем, что оценивало показатель заболеваемости ПКС в различных возрастных группах: общий показатель заболеваемости составил 34,4 на 100 000 человек, причем при увеличении возраста наблюдался непрерывный рост этого показателя, пик которого пришелся на 75–79 лет (82,1 на 100 000). В другом РКИ (421 пациент) у больных старше 50 лет частота ПКС составила 32,8%, а показатель смертности – 32% [8]. В то же время, по некоторым данным, смертность у детей с ПКС может быть ниже, чем у взрослых [51]. Смертность при ПКС у новорожденных в настоящее время не установлена, однако возможно, что ПКС у новорожденных протекает тяжелее и требует других подходов к лечению [54]. Например, турецкое ретроспективное исследование детей и новорожденных в критическом состоянии показало, что у неонатальной группы с ПКС смертность в 3,9 раза превышала таковую в младенческой группе пациентов [20].

Общепринятого термина, описывающего данное патологическое состояние, в настоящее время нет, поэтому в литературе можно встретить несколько определений ПКС – пролонгированная полиорганная недостаточность (PROMOD – prolonged multiple organ dysfunction), персистирующая полиорганная недостаточность (PEMOD – persistent multiple organ failure, persistent multiple organ dysfunction), хроническое критическое состояние

и болезнь (CCI – chronic critical illness) и т. д. [33]. Этот факт, безусловно, затрудняет научный поиск и взаимосвязан со следующей проблемой – отсутствием единого подхода к определению критериев ПКС. Несмотря на понимание того, что основным критерием ПКС является длительность критического состояния, остается неясным, какой именно временной срок является границей, отделяющей ПКС от СПОН и, в свою очередь, негативно влияющей на исходы лечения в ОРИТ [60]. Более того, консенсус определения ПКС отсутствует во всех возрастных категориях – у новорожденных, у детей и взрослых пациентов.

Первая попытка дать определение ПКС у взрослых была предпринята в 2005 г. на консенсусной конференции NAMDRС (The National Association for Medical Direction of Respiratory Care) [36]. В качестве критерия ПКС было предложено использовать время нахождения пациента со СПОН на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), а непосредственно ПКС было определено как нахождение пациента на продолжительной ИВЛ не менее 6 ч в день более 21 дня или в случае, когда пациенту в ОРИТ требовалась трахеостомия. В последующем предлагались другие критерии ПКС, которые объединял ключевой фактор – время нахождения пациента в критическом состоянии, причем этот фактор, вероятнее всего, является универсальным для всех возрастных категорий, включая новорожденных [6, 17].

Учитывая анатомо-физиологические отличия ребенка от взрослого пациента, в педиатрической практике предлагались другие временные критерии перехода острого критического состояния в ПКС: время установки трахеостомы, время нахождение в ОРИТ выше 95-го перцентиля продолжительности пребывания в отделении, которое в педиатрии составляет более 14 дней, зависимость ребенка от орган-замещающих технологий; поражение трех органов систем и более и т. п. [56].

В неонатологии критерии ПКС четко не определены, так как большинство критериев, подходящих для взрослых и детей (длительная ИВЛ, трахеостомия и длительность пребывания в ОРИТ), у новорожденных и особенно у недоношенных детей работают плохо. Например, диапазон установки трахеостомы у новорожденных в критическом состоянии составляет 22,0–41,5 дня, то есть происходит гораздо позже, чем у взрослых пациентов, а частота выполнения этой процедуры существенно различается в разных странах [26, 45]. У недоношенных новорожденных продолжительность ИВЛ и пребывание в ОРИТ часто превышают 30 сут, поэтому М. С. Shapiro et al. в качестве критерия ПКС у новорожденных предложили считать наличие у них патологии, требующей немедленного лечения в ОРИТ [51]. По мнению автора, у таких пациентов есть предсказуемые потребности в интенсивной терапии, последующих длительных и частых госпитализациях и постоянном комплексном уходе,

они ассоциированы с серьезными нарушениями развития, функциональными нарушениями и подвержены высокому риску ранней смерти. Как правило, это пациенты со следующей патологией: тяжелые врожденные пороки сердца, осложненные судорогами, почечной недостаточностью и/или непереносимостью питания; синдромы, связанные с хромосомными аномалиями, сочетающимися с дисфункцией нескольких органов и систем; крайне недоношенные дети с респираторным дистресс-синдромом, синдромом короткой кишки, неврологическими нарушениями и имеющие проблему с кормлением.

Н. Demirkiran (2021) приводит схожие аргументы: у недоношенных детей респираторная недостаточность, требующая ИВЛ, является обычным явлением, поэтому в качестве критерия ПКС предлагается использовать время пребывания в ОРИТ не менее 14 дней в сочетании хотя бы с одним дополнительным критерием: длительной ИВЛ, трахеостомией, сепсисом, тяжелой раной (ожог) или травмой, энцефалопатией, черепно-мозговой травмой, эпилептическим статусом, послеоперационным и нервно-мышечным заболеванием. У недоношенных детей временной промежуток нахождения в ОРИТ должен составлять не менее 30 дней [20].

У новорожденных встречается уникальное состояние – синдром фетального воспалительного ответа FIRS (Fetal Inflammatory Response Syndrome), аналог синдрома SIRS, который развивается в постнатальном периоде жизни [2–4, 41]. Патофизиология FIRS обусловлена воспалением плодных оболочек или нарушением плацентарно-фетального кровообращения, что часто приводит к СПОН и существенно влияет на риск ПКС, нередко запуская его сразу после рождения ребенка [54]. Поэтому у пациентов данной категории критерии ПКС могут существенно отличаться от таковых у детей без FIRS (табл.).

Резюмируя данные литературы, становится очевидным, что в неонатологии крайне назрела необходимость создания концепции и продвижения консенсуса ПКС.

Патогенез ПКС и СПОН во многом похожи, однако остается неясным, какие триггеры активируют его формирование у взрослых и детей. В то же время, несмотря на универсальность патологического процесса, есть мнение, что отождествлять факторы риска ПКС у взрослых и у новорожденных нельзя, а это в свою очередь создает дополнительные сложности исследований патофизиологии ПКС у пациентов данной категории [62].

В изучении патофизиологии ПКС сегодня выделяют несколько ключевых направлений, которые потенциально могут привести к улучшению прогнозирования и лечения новорожденных. Наиболее перспективным из них является изучение концепции ПКС как иммунологического эндотипа, то есть сочетания генетической детерминации и клинических проявлений: стойкого воспалительного ответа, иммунодепрессивного и белково-катаболического синдромов [1]. Согласно этой концепции, развитие ПКС обусловлено постоянным подпороговым провоспалительным состоянием, которое развивается в ответ на попытки компенсировать СПОН на фоне повреждения тканей и органов [22]. Последствия этого хронического воспаления делают пациента восприимчивым к оппортунистическим инфекциям и реактивации вирусов, изменяют его микробиоту и часто требуют продолжения инвазивных вмешательств, таких как ИВЛ, установка катетеров и т. п. Эти действия формируют порочный круг, препятствуя восстановлению у больного гомеостаза, иммунной, органной и метаболической функций. Недостатком этой концепции является отсутствие убедительных доказательств эффективности иммуномодулирующей и иммуносупрессивной терапии у пациентов с ПКС, в том числе у детей и новорожденных, что требует дальнейшего развития данного научного направления.

Отдаленные исходы ПКС у выживших взрослых, детей и новорожденных ассоциированы с последующей астенией, когнитивными расстройствами, синдромом хронической усталости, высокой частотой инвалидизации, сложными физиологическими

Таблица. Предложенные критерии ПКС у новорожденных

Table. Proposed criteria of PCI in newborns

Предложенный критерий	Автор	Год
<b>Педиатрия:</b> время установки трахеостомы и/или время нахождения в ОРИТ выше 95-го перцентиля продолжительности пребывания в отделении (более 14 дней). Дополнительный критерий: зависимость ребенка от орган-замещающих технологий; поражение 3 органных систем и более	M.C. Shapiro et al. [51]	2017
<b>Неонатология:</b> наличие у ребенка патологии, требующей немедленного лечения в ОРИТ (тяжелые врожденные пороки сердца, осложненные судорогами, почечной недостаточностью и/или непереносимостью питания; синдромы, связанные с хромосомными аномалиями, сочетающимися с дисфункцией нескольких органов и систем; крайне недоношенные дети с респираторным дистресс-синдромом, синдромом короткой кишки, неврологическими нарушениями и имеющие проблему с кормлением)	M.C. Shapiro et al. [51]	2017
<b>Неонатология:</b> время пребывания в ОРИТ не менее 14 дней в сочетании хотя бы с одним дополнительным критерием: длительной ИВЛ, трахеостомией, сепсисом, тяжелой раной (ожог) или травмой, энцефалопатией, черепно-мозговой травмой, эпилептическим статусом, послеоперационным и нервно-мышечным заболеванием. У недоношенных детей временной промежуток нахождения в ОРИТ должен составлять не менее 30 дней	H. Demirkiran et al. [20]	2021

отклонениями и хронической дисфункцией органов, после которых они редко восстанавливаются [16]. Клиническая траектория пациентов с ПКС наглядно представлена в проспективном исследовании T. J. Loftus et al. (2017), наблюдавших 363 больных с хирургическим сепсисом в течение одного года [34]. Пациенты были разделены на три клинические траектории: ранняя смерть (в течение 14 дней), быстрое выздоровление (пребывание в ОРИТ < 14 дней) и ПКС ( $\geq 14$  дней пребывания в ОРИТ с продолжающейся дисфункцией органов по критериям SOFA). Было показано, что частота ранней смерти была на удивление низкой (всего 4%), тогда как 63% пациентов быстро выздоровели. Однако у трети выживших пациентов сформировался ПКС с последующими тяжелыми функциональными и когнитивными нарушениями, от которых они не выздоравливали, а 40% из них умерли в течение 1 года.

Головной мозг новорожденных детей обладает большей нейробиологической пластичностью и теоретически лучше переносит последствия критического состояния. Однако практические результаты показывают, что у новорожденных, выживших после ПКС, отмечается высокая частота грубых когнитивных нарушений, детского церебрального паралича и инвалидности [30].

Ключевыми компонентами терапии ПКС и СПОН у детей и взрослых являются нутритивная, респираторная и гемодинамическая поддержка. Теоретическая целесообразность нутритивной поддержки основана на данных о патогенезе СПОН и ПКС, которые выявляются у детей во всех возрастных группах. При данной патологии нередко обнаруживается нарушение функции желудочно-кишечного тракта и его микробиома, причем некоторые исследователи считают их ключевым фактором патофизиологии критического состояния [7]. Ведущими факторами повреждения при этом являются интестинальная гиперпроницаемость, апоптоз эпителиоцитов, нарушение реологии слоя слизи и уменьшение его гидрофобности и, как следствие, развитие синдрома мальабсорбции и нарушение численности и видового состава микробиома [42]. У детей в критическом состоянии определяется множественный дефицит микронутриентов, ассоциированный с тяжелым течением СПОН и смертью. Например, M. Broman et al. (2018 г., 160 пациентов) выявил у детей в критическом состоянии на 5-е сут нахождения в ОРИТ новорожденных низкую концентрацию сывороточного селена, сочетающуюся с высокой фракцией глутатиона и коррелирующую с неблагоприятными исходами [13]. Метаанализ 17 РКИ (2 783 пациента) выявил дефицит витамина D у 54,8% детей, находящихся в ОРИТ новорожденных, низкий средний уровень 25 (ОН) D (объединенная разница 17,3 нмоль/л, 95% CI от -14,0 до -20,6), который был ассоциирован с риском смерти и тяжестью заболевания [27, 39]. F. V. Valla et al. (201 пациент) выявили у детей в критическом состоянии выра-

женный оксидативный стресс со снижением группы микронутриентов: селена, цинка, меди, витамина А, витамина Е, витамина С и  $\beta$ -каротина [58].

У взрослых и детей, находящихся в хроническом критическом состоянии, несмотря на энтеральное и парентеральное питание, теряется скелетная мышечная масса, что затрудняет последующую реабилитацию у выживших пациентов [23, 24]. Механизм потери мышечной массы у пациентов в критическом состоянии остается неясным, хотя очевидно, что скелетные мышцы пациента в критическом состоянии являются мишенью для гиперактивного иммунитета, связанного со СПОН и ПКС. Этот факт объясняет феномен неэффективности агрессивного энтерального и парентерального питания у таких пациентов и обосновывает изучение эффективности анаболических стероидов и белковых добавок при ПКС и в периоде реабилитации у выживших пациентов [50].

Скорость обеспечения энергией и белком новорожденного с ПКС и СПОН, по-видимому, является важной константой, которая нуждается в уточнении: по данным РКИ (1 844 пациента), достижение 60% целевых показателей доставки энергии или белка у детей в критическом состоянии в течение первых 7 дней после поступления в ОРИТ новорожденных связано с более низкой 60-дневной смертностью [10].

В то же время некоторые вопросы нутритивной поддержки у новорожденных с ПКС и СПОН остаются открытыми и требуют дальнейшего изучения. Во-первых, новорожденные, в отличие от детей, имеют низкий запас питательных веществ и крайне быстро истощаются, поэтому нуждаются в других подходах к нутритивной поддержке. Во-вторых, ферментативная система и микробиом пищеварительного тракта у новорожденных существенно отличаются от таковых у детей старшего возраста и взрослых, что не позволяет экстраполировать на них данные об эффективности из других возрастных групп [5]. В-третьих, не ясно, имеет ли место истинный дефицит микронутриентов или наблюдается их перераспределение, обусловленное критическим состоянием [37]. В-четвертых, рекомендации по нутритивной поддержке при ПКС и СПОН у новорожденных детей основаны на консенсусе и мнениях экспертов, поэтому нуждаются в исследованиях, оценивающих эффективность ее разных комбинаций с точки зрения доказательной медицины.

В последнее десятилетие развитие гемодинамической поддержки у новорожденных с ПКС и СПОН идет в направлении поиска наиболее эффективных схем и дозировок инотропной терапии. Физиология новорожденного отличается от взрослого пациента, поэтому инотропная терапия у пациентов такой категории требует особых подходов [21]. В последние несколько лет в дополнение к допамину, добутамину и адреналину новорожденным в качестве средства гемодинамической поддержки

назначают милринон, норадреналин, вазопрессин, левосимендан [27]. Клинический потенциал этих препаратов у новорожденных все еще находится в стадии оценки, однако некоторые данные свидетельствуют об их преимуществах, которые можно использовать при ПКС и СПОН.

Милринон – ингибитор фосфодиэстеразы, оказывает положительное инотропное действие на сердце, умеренно увеличивает частоту сердечных сокращений, повышает ударный и минутный объемы сердца, снижает общее периферическое сопротивление сосудов и сосудистое сопротивление малого круга кровообращения [40]. Чаще всего препарат назначается для лечения сердечно-легочной дисфункции в контексте легочной гипертензии и низкого уровня сердечного выброса у новорожденных при аномалиях развития сердечно-сосудистой и дыхательной системы, асфиксии, в периоперационном периоде при кардиохирургических вмешательствах и врожденной диафрагмальной грыже [47]. В то же время Кокрейновский обзор (8 РКИ) подчеркивает необходимость дальнейших исследований терапевтической и профилактической эффективности милринона, так как имеющихся данных недостаточно, чтобы выявить его преимущества по сравнению с плацебо, левосименданом или добутамином в отношении смертности, продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии, пребывания в больнице, ИВЛ [15].

Норэпинефрин действует в первую очередь на сосудистые и миокардиальные  $\alpha_1$ -рецепторы с легкой стимуляцией  $\beta_1$ - и минимальным воздействием  $\beta_2$ -адренорецепторов. За счет этого норэпинефрин оказывает преимущественное сужение периферических сосудов с минимальным инотропным эффектом [28]. Сегодня норэпинефрин используют у доношенных новорожденных с гипотензией, у которых имеется рефрактерный шок или низкий уровень сердечного выброса, особенно при тяжелой септицемии или кардиологических операциях [49]. В то же время для оценки терапевтической роли этого комбинированного применения агонистов  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов у новорожденных при ПКС и СПОН необходимы дальнейшие исследования [32].

Вазопрессин оказывает различные эффекты на сердечно-сосудистую систему, которые обусловлены дозой и расположением V1-подтипа тканеспецифичных рецепторов, опосредующих сужение гладкомышечной оболочки сосудов, за исключением легочного круга кровообращения, где вазопрессин усиливает высвобождение оксида азота, вызывая расширение сосудов [14, 38]. Вазопрессин хорошо зарекомендовал себя в терапии рефрактерного шока у новорожденных, хотя метаанализ 2017 г. (8 РКИ, 224 пациентов) не показал его преимуществ в отношении выживаемости у детей [38].

Левосимендан – кардиотоническое средство, повышающее чувствительность тропонина к кальцию, оказывает положительный инотропный и сосудорасширяющий эффект, снижая преднагрузку и постна-

грузку сердца [44]. Метаанализ (33 РКИ, 3 470 пациентов), сравнивающий препараты инотропной терапии у взрослых в критическом состоянии при сепсисе, показал увеличение выживаемости при назначении левосимендана, добутамина, адреналина, вазопрессина и норадреналина в сочетании с добутамином, однако ранговый анализ продемонстрировал лучшую эффективность левосимендана [11]. Серия последующих исследований показала не столь однозначные результаты: метаанализ 10 РКИ (1 036 пациентов) не выявил снижения смертности на фоне левосимендана при тяжелом сепсисе; метаанализ 2019 г. (43 РКИ, 5 767 пациентов), сравнивающий левосимендан с другими инотропными препаратами в отношении 28-дневной смертности, выявил преимущество норадреналина в сочетании с добутамином [18, 19]. Несмотря на перспективность применения левосимендана у новорожденных при СПОН и ПКС, исследований его эффективности у данной категории больных в настоящее время не существует.

В респираторной поддержке новорожденных с ПКС и СПОН интересные данные получены в отношении эффективности ингаляционных легочных вазодилататоров при тяжелой гипоксемии, обусловленной неонатальной дыхательной недостаточностью. Сегодня с этой целью используют оксид азота и простаглицлин в виде аэрозольной ингаляции (эпопростенол, илопрост, трепростинил). Помимо легочного вазодилатирующего действия, ингаляционные легочные вазодилататоры потенциально могут использоваться для улучшения оксигенации, уменьшения воспаления и защиты альвеолцитов [52].

Оксид азота является основным эндогенным регулятором тонуса сосудов и может снижать давление в системе легочной артерии. В 2017 г. был опубликован метаанализ (17 РКИ), авторы которого пытались ответить на вопрос «Насколько эффективно добавление оксида азота к стандартной терапии у доношенных и недоношенных новорожденных с гипоксемией, обусловленной легочной патологией?» Оксид азота показал эффективность при резистентной к другим видам терапии гипоксической дыхательной недостаточности и снижал потребность в экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) [9]. Схожие данные были получены и в более позднем метаанализе 2019 г. (9 РКИ, 856 пациентов): применение оксида азота у новорожденных с гипоксемией снижало смертность новорожденных и потребность в ЭКМО [59]. В то же время остается еще много открытых вопросов, касающихся эффективности оксида азота при остром респираторном дистресс-синдроме, безопасности его использования; поэтому во многих рекомендациях, включая проект российских рекомендаций по лечению сепсиса у детей, его применение основывается на экспертном заключении [43]. Простаглицлин и его синтетические аналоги, а также милринон и левосимендан могут являться более

дешевыми альтернативами оксида азота, однако оценка их эффективности и безопасности в неонатологии находится в процессе изучения.

Перспективным направлением лечения ПКС у новорожденных является использование эфферентных методов, однако изучение их потенциала у пациентов данной категории началось относительно недавно. В китайском исследовании включение в лечение сорбционных технологий позволило добиться прогресса в лечении у 81% новорожденных с ПКС: через 6 ч от начала терапии увеличивался индекс оксигенации, значительно снижались дозы инотропных препаратов; через 12 ч улучшались показатели кислотно-щелочного состояния, креатинина и мочевины; через 24 ч значительно увеличивался почасовой диурез и стабилизировалось артериальное давление. Частота осложнений была невелика: у 6 детей отмечалась тромбоцитопения, у одного ребенка наблюдались окклюзионные проблемы [61].

Эффективность и целесообразность использования ЭКМО при ПКС у новорожденных с легочной патологией сегодня остаются неясными, так как данные литературы довольно противоречивы. В исследовании эффективности ЭКМО при тяжелой аденовирусной пневмонии у 542 пациентов разного возраста – взрослых, детей и новорожден-

ных, у последних наблюдалась значительно более высокая смертность [48]. Факторами, которые увеличивают выживаемость при проведении ЭКМО у новорожденных в критическом состоянии, являются отсутствие у пациентов внутрижелудочкового кровоизлияния и острой почечной недостаточности [31]. Многообещающие результаты получены в дальнейшем развитии технологии ЭКМО при создании «искусственной плаценты» (технология экстракорпорального жизнеобеспечения – ECLS) для экстремально недоношенных детей (дети с экстремально низкой массой тела), которая сейчас проходит фазу клинических испытаний [12].

Таким образом, проблема ПКС у новорожденных как одного из вариантов исхода полиорганной недостаточности в настоящее время практически не изучена. На прогрессирование органной дисфункции, требующей постоянной интенсивной терапии у новорожденных, может оказывать влияние множество различных факторов, однако их роль и значение остаются неясными.

Целесообразным представляется комплексный подход к терапии при СПОН, что позволит определить возможности совершенствования выхаживания и стратегические направления интенсивной терапии СПОН для предотвращения ПКС у новорожденных.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьев Е. В., Шукевич Д. Л., Плотников Г. П. и др. Неудачи интенсивного лечения полиорганной недостаточности: патофизиология и потребность в персонализации (обзор литературы) // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. – 2019. – № 2. – С. 48–57. doi: 10.21320/1818-474X-2019-2-48-57.
2. Сергеева В. А., Александрович Ю. С., Шабалов Н. П. и др. Влияние фетального воспалительного ответа на тяжесть течения раннего неонатального периода у новорожденных с внутриутробным инфицированием // Человек и его здоровье. – 2011. – № 1. – С. 80–88.
3. Сергеева В. А., Шабалов Н. П., Александрович Ю. С. и др. Взгляд на проблему респираторных нарушений у новорожденных с позиции синдрома фетального воспалительного ответа // Человек и его здоровье. – 2010. – № 2. – С. 125–130.
4. Сергеева В. А., Шабалов Н. П., Александрович Ю. С. и др. Предопределяет ли фетальный воспалительный ответ осложненное течение раннего неонатального периода? // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – № 2. – С. 75–80.
5. Старостина Л. С., Яблокова Е. А. Особенности функционирования пищеварительной системы у детей раннего возраста: коррекция наиболее частых расстройств // РМЖ. – 2017. – № 19. – С. 1335–1340.
6. Aguiar F. P., Westphal G. A., Dadam M. M. et al. Characteristics and predictors of chronic critical illness in the intensive care unit // Rev. Bras. Ter. Intensiva. – 2019. – № 31 (4). – P. 511–520. doi: 10.5935/0103-507X.20190088.
7. Assimakopoulos S. F., Triantos C., Thomopoulos K. et al. Gut-origin sepsis in the critically ill patient: pathophysiology and treatment // Infection. – 2018. – Vol. 46, № 6. – P. 751–760. doi: 10.1007/s15010-018-1178-5.
8. Bagshaw S. M., Stelfox H. T., McDermid R. C. et al. Association between frailty and short- and long-term outcomes among critically ill patients: a multicentre prospective cohort study // CMAJ. – 2014. – Vol. 186, № 2. – P. 95–102. doi: 10.1503/cmaj.130639.

## REFERENCES

1. Grigoriev E.V., Shukevich D.L., Plotnikov G.P. et al. Failures of intensive treatment of multiple organ failure: pathophysiology and the need for personalization. *Vestnik Intensivnoy Terapii Im. A.I. Saltanova*, 2019, no. 2, pp. 48–57. (In Russ.) doi: 10.21320/1818-474X-2019-2-48-57.
2. Sergeeva V.A., Aleksandrovich Yu.S., Shabalov N.P. et al. Impact of fetal inflammatory response on severity of early neonatal period in newborns with prenatal infection. *Chelovek I Ego Zdorovye*, 2011, no. 1, pp. 80–88. (In Russ.)
3. Sergeeva V.A., Shabalov N.P., Aleksandrovich Yu.S. et al. A view of the problem of respiratory disorders in newborns from perspective of the fetal inflammatory response syndrome. *Chelovek i Ego Zdorovye*, 2010, no. 2, pp. 125–130. (In Russ.)
4. Sergeeva V.A., Shabalov N.P., Aleksandrovich Yu.S. et al. Does the fetal inflammatory response predetermine the complicated course of the early neonatal period? *Sibirsky Meditsinsky Journal, Irkutsk*, 2010, no. 2, pp. 75–80. (In Russ.)
5. Starostina L.S., Yablokova E.A. Features of the young children digestive system functioning: correction of the most frequent disorders. *RMJ*, 2017, no. 19, pp. 1335–1340. (In Russ.)
6. Aguiar F.P., Westphal G.A., Dadam M.M. et al. Characteristics and predictors of chronic critical illness in the intensive care unit. *Rev. Bras. Ter. Intensiva*, 2019, no. 31 (4), pp. 511–520. doi: 10.5935/0103-507X.20190088.
7. Assimakopoulos S.F., Triantos C., Thomopoulos K. et al. Gut-origin sepsis in the critically ill patient: pathophysiology and treatment. *Infection*, 2018, vol. 46, no. 6, pp. 751–760. doi: 10.1007/s15010-018-1178-5.
8. Bagshaw S.M., Stelfox H.T., McDermid R.C. et al. Association between frailty and short- and long-term outcomes among critically ill patients: a multicentre prospective cohort study. *CMAJ*, 2014, vol. 186, no. 2, pp. 95–102. doi: 10.1503/cmaj.130639.



9. Barrington K. J., Finer N., Pennaforte T. et al. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2017. – Vol. 1, № 1. – CD000399. doi: 10.1002/14651858.CD000399.pub3.
10. Bechard L. J., Staffa S. J., Zurakowski D. et al. Time to achieve delivery of nutrition targets is associated with clinical outcomes in critically ill children // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2021. – № 28. – P. 244. doi: 10.1093/ajcn/nqab244.
11. Belletti A., Benedetto U., Biondi-Zoccai G. et al. The effect of vasoactive drugs on mortality in patients with severe sepsis and septic shock. A network meta-analysis of randomized trials // *J. Crit. Care.* – 2017. – № 37. – P. 91–98. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.08.010.
12. Blauvelt D. G., Abada E. N., Oishi P. et al. Advances in extracorporeal membrane oxygenator design for artificial placenta technology // *Artif. Organs.* – 2021. – № 45 (3). – P. 205–221. doi: 10.1111/aor.13827.
13. Broman M., Lindfors M., Norberg A. et al. Low serum selenium is associated with the severity of organ failure in critically ill children // *Clin. Nutr.* – 2018. – Vol. 37, № 4. – P. 1399–1405. doi: 10.1016/j.clnu.2017.06.014.
14. Budniok T., ElSayed Y., Louis D. Effect of vasopressin on systemic and pulmonary hemodynamics in neonates // *Am. J. Perinatol.* – 2021. – Vol. 38, № 12. – P. 1330–1334. doi: 10.1055/s-0040-1712999.
15. Burkhardt B. E., Rücker G., Stiller B. Prophylactic milrinone for the prevention of low cardiac output syndrome and mortality in children undergoing surgery for congenital heart disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015. – № 3. – CD009515. doi: 10.1002/14651858.CD009515.pub2.
16. Cao X., Liao X. L., He X. L. et al. Predictors of long-term mortality and health related quality of life for elderly patients with sepsis // *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2018. – № 49. – P. 140–144.
17. Carson S. S. Definitions and epidemiology of the chronically critically ill // *Respir. Care.* – 2012. – Vol. 57, № 6. – P. 848–856. doi: 10.4187/respcare.01736. PMID: 22663962.
18. Chang W., Xie J. F., Xu J. Y. et al. Effect of levosimendan on mortality in severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomised trials // *BMJ Open.* – 2018. – Vol. 8, № 3. – P. 019338. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019338.
19. Cheng L., Yan J., Han S. et al. Comparative efficacy of vasoactive medications in patients with septic shock: a network meta-analysis of randomized controlled trials // *Crit. Care.* – 2019. – Vol. 23, № 1. – P. 168. doi: 10.1186/s13054-019-2427-4.
20. Demirkiran H., Kilic M., Tomak Y. et al. Evaluation of the incidence, characteristics, and outcomes of pediatric chronic critical illness // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16, № 5. – P. e0248883. doi: 10.1371/journal.pone.0248883.
21. Dempsey E., Rabe H. The use of cardiotonic drugs in neonates // *Clin. Perinatol.* – 2019. – Vol. 46, № 2. – P. 273–290. doi: 10.1016/j.clp.2019.02.010.
22. Efron P. A., Mohr A. M., Bihorac A. et al. Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism and the development of chronic critical illness after surgery // *Surgery.* – 2018. – Vol. 164, № 2. – P. 178–184. doi: 10.1016/j.surg.2018.04.011.
23. Fenner B. P., Darden D. B., Kelly L. S. et al. Immunological endotyping of chronic critical illness after severe sepsis // *Front Med. (Lausanne).* – 2021. – № 7. – P. 616694. doi: 10.3389/fmed.2020.616694.
24. Girard K., Raffin T. A. The chronically critically ill: to save or let die? // *Respir. Care.* – 1985. – № 30. – P. 339–347.
25. Gorga S. M., Carlton E. F., Kohne J. G. et al. Consensus acute kidney injury criteria integration identifies children at risk for long-term kidney dysfunction after multiple organ dysfunction syndrome // *Pediatr. Nephrol.* – 2021. – № 36 (6). – P. 1637–1646. doi: 10.1007/s00467-020-04865-0.
26. Holloway A. J., Spaeder M. C., Basu S. Association of timing of tracheostomy on clinical outcomes in PICU patients // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2015. – № 16. – P. 52–58. doi: 10.1097/PCC.0000000000000336.
27. Joynt C., Cheung P. Y. Cardiovascular supportive therapies for neonates with asphyxia – a literature review of pre-clinical and clinical studies // *Front. Pediatr.* – 2018. – № 6. – P. 363. doi: 10.3389/fped.2018.00363.
28. Joynt C., Cheung P. Y. Treating hypotension in preterm neonates with vasoactive medications // *Front. Pediatr.* – 2018. – № 6. – P. 86. doi: 10.3389/fped.2018.00086.
29. Kahn J. M., Le T., Angus D. C. et al. The epidemiology of chronic critical illness in the United States // *Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 43. – № 2. – P. 282–287. doi: 10.1097/CCM.0000000000000710.
30. Kim F., Polin R. A., Hooven T. A. Neonatal sepsis // *BMJ.* – 2020. – № 371. – P. 3672. doi: 10.1136/bmj.m3672.
31. Kirkland B. W., Wilkes J., Bailly D. K. et al. Extracorporeal membrane oxygenation for pediatric respiratory failure: risk factors associated with center volume and mortality // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2016. – № 17 (8). – P. 779–788. doi: 10.1097/PCC.0000000000000775.
9. Barrington K. J., Finer N., Pennaforte T. et al. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2017, vol. 1, no. 1, CD000399. doi: 10.1002/14651858.CD000399.pub3.
10. Bechard L. J., Staffa S. J., Zurakowski D. et al. Time to achieve delivery of nutrition targets is associated with clinical outcomes in critically ill children. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2021, no. 28, pp. 244. doi: 10.1093/ajcn/nqab244.
11. Belletti A., Benedetto U., Biondi-Zoccai G. et al. The effect of vasoactive drugs on mortality in patients with severe sepsis and septic shock. A network meta-analysis of randomized trials. *J. Crit. Care*, 2017, no. 37, pp. 91–98. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.08.010.
12. Blauvelt D. G., Abada E. N., Oishi P. et al. Advances in extracorporeal membrane oxygenator design for artificial placenta technology. *Artif. Organs.*, 2021, no. 45 (3), pp. 205–221. doi: 10.1111/aor.13827.
13. Broman M., Lindfors M., Norberg A. et al. Low serum selenium is associated with the severity of organ failure in critically ill children. *Clin. Nutr.*, 2018, vol. 37, no. 4, pp. 1399–1405. doi: 10.1016/j.clnu.2017.06.014.
14. Budniok T., ElSayed Y., Louis D. Effect of vasopressin on systemic and pulmonary hemodynamics in neonates. *Am. J. Perinatol.*, 2021, vol. 38, no. 12, pp. 1330–1334. doi: 10.1055/s-0040-1712999.
15. Burkhardt B. E., Rücker G., Stiller B. Prophylactic milrinone for the prevention of low cardiac output syndrome and mortality in children undergoing surgery for congenital heart disease. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2015, no. 3, CD009515. doi: 10.1002/14651858.CD009515.pub2.
16. Cao X., Liao X. L., He X. L. et al. Predictors of long-term mortality and health related quality of life for elderly patients with sepsis. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2018, no. 49, pp. 140–144.
17. Carson S. S. Definitions and epidemiology of the chronically critically ill. *Respir. Care*, 2012, vol. 57, no. 6, pp. 848–856. doi: 10.4187/respcare.01736. PMID: 22663962.
18. Chang W., Xie J. F., Xu J. Y. et al. Effect of levosimendan on mortality in severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomised trials. *BMJ Open*, 2018, vol. 8, no. 3, pp. 019338. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019338.
19. Cheng L., Yan J., Han S. et al. Comparative efficacy of vasoactive medications in patients with septic shock: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit. Care*, 2019, vol. 23, no. 1, pp. 168. doi: 10.1186/s13054-019-2427-4.
20. Demirkiran H., Kilic M., Tomak Y. et al. Evaluation of the incidence, characteristics, and outcomes of pediatric chronic critical illness. *PLoS One*, 2021, vol. 16, no. 5, pp. e0248883. doi: 10.1371/journal.pone.0248883.
21. Dempsey E., Rabe H. The use of cardiotonic drugs in neonates. *Clin. Perinatol.*, 2019, vol. 46, no. 2, pp. 273–290. doi: 10.1016/j.clp.2019.02.010.
22. Efron P. A., Mohr A. M., Bihorac A. et al. Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism and the development of chronic critical illness after surgery. *Surgery*, 2018, vol. 164, no. 2, pp. 178–184. doi: 10.1016/j.surg.2018.04.011.
23. Fenner B. P., Darden D. B., Kelly L. S. et al. Immunological endotyping of chronic critical illness after severe sepsis. *Front Med. (Lausanne)*, 2021, no. 7, pp. 616694. doi: 10.3389/fmed.2020.616694.
24. Girard K., Raffin T. A. The chronically critically ill: to save or let die? *Respir. Care*, 1985, no. 30, pp. 339–347.
25. Gorga S. M., Carlton E. F., Kohne J. G. et al. Consensus acute kidney injury criteria integration identifies children at risk for long-term kidney dysfunction after multiple organ dysfunction syndrome. *Pediatr. Nephrol.*, 2021, no. 36 (6), pp. 1637–1646. doi: 10.1007/s00467-020-04865-0.
26. Holloway A. J., Spaeder M. C., Basu S. Association of timing of tracheostomy on clinical outcomes in PICU patients. *Pediatr. Crit. Care Med.*, 2015, no. 16, pp. 52–58. doi: 10.1097/PCC.0000000000000336.
27. Joynt C., Cheung P. Y. Cardiovascular supportive therapies for neonates with asphyxia – a literature review of pre-clinical and clinical studies. *Front. Pediatr.*, 2018, no. 6, pp. 363. doi: 10.3389/fped.2018.00363.
28. Joynt C., Cheung P. Y. Treating hypotension in preterm neonates with vasoactive medications. *Front. Pediatr.*, 2018, no. 6, pp. 86. doi: 10.3389/fped.2018.00086.
29. Kahn J. M., Le T., Angus D. C. et al. The epidemiology of chronic critical illness in the United States. *Crit. Care Med.*, 2015, vol. 43, no. 2, pp. 282–287. doi: 10.1097/CCM.0000000000000710.
30. Kim F., Polin R. A., Hooven T. A. Neonatal sepsis. *BMJ*, 2020, no. 371, pp. 3672. doi: 10.1136/bmj.m3672.
31. Kirkland B. W., Wilkes J., Bailly D. K. et al. Extracorporeal membrane oxygenation for pediatric respiratory failure: risk factors associated with center volume and mortality. *Pediatr. Crit. Care Med.*, 2016, no. 17 (8), pp. 779–788. doi: 10.1097/PCC.0000000000000775.

32. Lee G., Kaiser J.R., Moffett B.S. et al. Efficacy of low-dose epinephrine continuous infusion in neonatal intensive care unit patients // *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* – 2021. – Vol. 26, № 1. – P. 51–55. doi: 10.5863/1551-6776-26.1.51.
33. Loftus T.J., Filiberto A.C., Ozrazgat-Baslanti T. et al. Cardiovascular and renal disease in chronic critical illness // *J. Clin. Med.* – 2021. – Vol. 10, № 8. – P. 1601. doi: 10.3390/jcm10081601.
34. Loftus T. J., Mira J. C., Ozrazgat-Baslanti T. et al. Sepsis and Critical Illness Research Center investigators: Protocols and standard operating procedures for a prospective cohort study of sepsis in critically ill surgical patients // *BMJ Open*. – 2017. – № 7. – P. 015136. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015136.
35. Lone N.I., Walsh T.S. Prolonged mechanical ventilation in critically ill patients: epidemiology, outcomes and modelling the potential cost consequences of establishing a regional weaning unit // *Crit. Care*. – 2011. – Vol. 15, № 2. – P. 102. doi: 10.1186/cc10117.
36. MacIntyre N.R., Epstein S. K., Carson S. et al. Management of patients requiring prolonged mechanical ventilation: report of a NAMDRC consensus conference // *Chest*. – 2005. – Vol. 128, № 6. – P. 3937–3954. doi: 10.1378/chest.128.6.3937.
37. Marino L. V., Valla F. V., Beattie R. M. et al. Micronutrient status during paediatric critical illness: A scoping review // *Clin. Nutr.* – 2020. – Vol. 39, № 12. – P. 3571–3593. doi: 10.1016/j.clnu.2020.04.015.
38. Masarwa R., Paret G., Perlman A. et al. Role of vasopressin and terlipressin in refractory shock compared to conventional therapy in the neonatal and pediatric population: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis // *Crit. Care*. – 2017. – Vol. 21. – P. 1. doi: 10.1186/s13054-016-1589-6.
39. McNally J. D., Nama N., O'Hearn K. et al. Vitamin D deficiency in critically ill children: a systematic review and meta-analysis // *Crit. Care*. – 2017. – Vol. 21, № 1. – P. 287. doi: 10.1186/s13054-017-1875-y.
40. Mizuno T., Gist K. M., Gao Z. et al. Developmental pharmacokinetics and age-appropriate dosing design of milrinone in neonates and infants with acute kidney injury following cardiac surgery // *Clin. Pharmacokinet.* – 2019. – Vol. 58, № 6. – P. 793–803. doi: 10.1007/s40262-018-0729-3.
41. Muraskas J., Astrug L., Amin S. FIRS: Neonatal considerations // *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* – 2020. – № 25 (4). – P. 101142. doi: 10.1016/j.siny.2020.101142.
42. Oami T., Chihade D. B., Coopersmith C. M. The microbiome and nutrition in critical illness // *Curr. Opin. Crit. Care*. – 2019. – Vol. 25, № 2. – P. 145–149. doi: 10.1097/MCC.0000000000000582.
43. Papazian L., Aubron C., Brochard L. et al. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome // *Ann. Intens. Care*. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 69. doi: 10.1186/s13613-019-0540-9.
44. Papp Z., Agostoni P., Alvarez J. et al. Levosimendan efficacy and safety: 20 years of SIMDAX in clinical use // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 76, № 1. – P. 4–22. doi: 10.1097/FJC.0000000000000859.
45. Peterson-Carmichael S. L., Cheifetz I. M. The chronically critically ill patient: pediatric considerations // *Respir. Care*. – 2012. – № 57 (6). – P. 993–1002. doi: 10.4187/respcare.
46. Poisson K., Lin J. J., Chen A. et al. Case 2: respiratory failure and multiple organ system dysfunction in a 7-day-old infant // *Pediatr. Rev.* – 2019. – Vol. 40, № 11. – P. 593–595. doi: 10.1542/pir.2017-0102.
47. Rahiman S., Kowalski R., Kwok S. Y. et al. Milrinone acts as a vasodilator but not an inotrope in children after cardiac surgery-insights from wave intensity analysis // *Crit. Care Med.* – 2020. – Vol. 48, № 11. – P. 1071–1078. doi: 10.1097/CCM.00000000000004622.
48. Ramanathan K., Tan C. S., Rycus P. et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe adenoviral pneumonia in neonatal, pediatric, and adult patients // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2019. – № 20 (11). – P. 1078–1084. doi: 10.1097/PCC.0000000000002047.
49. Rizk M.Y., Lapointe A., Lefebvre F. et al. Norepinephrine infusion improves haemodynamics in the preterm infants during septic shock // *Acta Paediatr.* – 2018. – Vol. 107, № 3. – P. 408–413. doi: 10.1111/apa.14112.
50. Rosenthal M. D., Kamel A. Y., Rosenthal C. M. et al. Chronic critical illness: application of what we know // *Nutr. Clin. Pract.* – 2018. – Vol. 33, № 1. – P. 39–45. doi: 10.1002/ncp.10024.
51. Shapiro M. C., Henderson C. M., Hutton N. et al. Defining pediatric chronic critical illness for clinical care, research, and policy // *Hosp. Pediatr.* – 2017. – Vol. 7, № 4. – P. 236–244. doi: 10.1542/hpeds.2016-0107.
52. Shivanna B., Gowda S., Welty S. E. et al. Prostanoids and their analogues for the treatment of pulmonary hypertension in neonates // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2019. – Vol. 10, № 10. – CD012963. doi: 10.1002/14651858.CD012963.pub2.
53. Sison S. M., Sivakumar G. K., Caufield-Noll C. et al. Mortality outcomes of patients on chronic mechanical ventilation in different care settings: 32. Lee G., Kaiser J.R., Moffett B.S. et al. Efficacy of low-dose epinephrine continuous infusion in neonatal intensive care unit patients. *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.*, 2021, vol. 26, no. 1, pp. 51–55. doi: 10.5863/1551-6776-26.1.51.
33. Loftus T.J., Filiberto A.C., Ozrazgat-Baslanti T. et al. Cardiovascular and renal disease in chronic critical illness. *J. Clin. Med.*, 2021, vol. 10, no. 8, pp. 1601. doi: 10.3390/jcm10081601.
34. Loftus T.J., Mira J.C., Ozrazgat-Baslanti T. et al. Sepsis and Critical Illness Research Center investigators: Protocols and standard operating procedures for a prospective cohort study of sepsis in critically ill surgical patients. *BMJ Open*, 2017, no. 7, pp. 015136. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015136.
35. Lone N.I., Walsh T.S. Prolonged mechanical ventilation in critically ill patients: epidemiology, outcomes and modelling the potential cost consequences of establishing a regional weaning unit. *Crit. Care*, 2011, vol. 15, no. 2, pp. 102. doi: 10.1186/cc10117.
36. MacIntyre N.R., Epstein S.K., Carson S. et al. Management of patients requiring prolonged mechanical ventilation: report of a NAMDRC consensus conference. *Chest*, 2005, vol. 128, no. 6, pp. 3937–3954. doi: 10.1378/chest.128.6.3937.
37. Marino L.V., Valla F.V., Beattie R.M. et al. Micronutrient status during paediatric critical illness: A scoping review. *Clin. Nutr.*, 2020, vol. 39, no. 12, pp. 3571–3593. doi: 10.1016/j.clnu.2020.04.015.
38. Masarwa R., Paret G., Perlman A. et al. Role of vasopressin and terlipressin in refractory shock compared to conventional therapy in the neonatal and pediatric population: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Crit. Care*, 2017, vol. 21, pp. 1. doi: 10.1186/s13054-016-1589-6.
39. McNally J.D., Nama N., O'Hearn K. et al. Vitamin D deficiency in critically ill children: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care*, 2017, vol. 21, no. 1, pp. 287. doi: 10.1186/s13054-017-1875-y.
40. Mizuno T., Gist K.M., Gao Z. et al. Developmental pharmacokinetics and age-appropriate dosing design of milrinone in neonates and infants with acute kidney injury following cardiac surgery. *Clin. Pharmacokinet.*, 2019, vol. 58, no. 6, pp. 793–803. doi: 10.1007/s40262-018-0729-3.
41. Muraskas J., Astrug L., Amin S. FIRS: Neonatal considerations. *Semin. Fetal. Neonatal. Med.*, 2020, no. 25 (4), pp. 101142. doi: 10.1016/j.siny.2020.101142.
42. Oami T., Chihade D.B., Coopersmith C.M. The microbiome and nutrition in critical illness. *Curr. Opin. Crit. Care*, 2019, vol. 25, no. 2, pp. 145–149. doi: 10.1097/MCC.0000000000000582.
43. Papazian L., Aubron C., Brochard L. et al. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann. Intens. Care*, 2019, vol. 9, no. 1, pp. 69. doi: 10.1186/s13613-019-0540-9.
44. Papp Z., Agostoni P., Alvarez J. et al. Levosimendan efficacy and safety: 20 years of SIMDAX in clinical use. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2020, vol. 76, no. 1, pp. 4–22. doi: 10.1097/FJC.0000000000000859.
45. Peterson-Carmichael S.L., Cheifetz I.M. The chronically critically ill patient: pediatric considerations. *Respir. Care*, 2012, no. 57 (6), pp. 993–1002. doi: 10.4187/respcare.
46. Poisson K., Lin J.J., Chen A. et al. Case 2: respiratory failure and multiple organ system dysfunction in a 7-day-old infant. *Pediatr. Rev.*, 2019, vol. 40, no. 11, pp. 593–595. doi: 10.1542/pir.2017-0102.
47. Rahiman S., Kowalski R., Kwok S.Y. et al. Milrinone acts as a vasodilator but not an inotrope in children after cardiac surgery-insights from wave intensity analysis. *Crit. Care Med.*, 2020, vol. 48, no. 11, pp. 1071–1078. doi: 10.1097/CCM.00000000000004622.
48. Ramanathan K., Tan C.S., Rycus P. et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe adenoviral pneumonia in neonatal, pediatric, and adult patients. *Pediatr. Crit. Care Med.*, 2019, no. 20 (11), pp. 1078–1084. doi: 10.1097/PCC.0000000000002047.
49. Rizk M.Y., Lapointe A., Lefebvre F. et al. Norepinephrine infusion improves haemodynamics in the preterm infants during septic shock. *Acta Paediatr.*, 2018, vol. 107, no. 3, pp. 408–413. doi: 10.1111/apa.14112.
50. Rosenthal M.D., Kamel A.Y., Rosenthal C.M. et al. Chronic critical illness: application of what we know. *Nutr. Clin. Pract.*, 2018, vol. 33, no. 1, pp. 39–45. doi: 10.1002/ncp.10024.
51. Shapiro M.C., Henderson C.M., Hutton N. et al. Defining pediatric chronic critical illness for clinical care, research, and policy. *Hosp. Pediatr.*, 2017, vol. 7, no. 4, pp. 236–244. doi: 10.1542/hpeds.2016-0107.
52. Shivanna B., Gowda S., Welty S.E. et al. Prostanoids and their analogues for the treatment of pulmonary hypertension in neonates. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2019, vol. 10, no. 10, CD012963. doi: 10.1002/14651858.CD012963.pub2.
53. Sison S.M., Sivakumar G.K., Caufield-Noll C. et al. Mortality outcomes of patients on chronic mechanical ventilation in different care settings:



- A systematic review // *Heliyon*. – 2021. – Vol. 7, № 2. – P. 06230. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e06230.
54. Skurupii D. A., Sonnyk E. G., Sizonenko V. M. Multiorgan failure syndrome in newborns: role of social and anatomico-functional features (literature review) // *Wiad Lek.* – 2018. – Vol. 71, № 3. – P. 777–780.
  55. Stortz J. A., Mira J. C., Raymond S. L. et al. Benchmarking clinical outcomes and the immunocatabolic phenotype of chronic critical illness after sepsis in surgical intensive care unit patients // *J. Trauma Acute Care Surg.* – 2018. – Vol. 84, № 2. – P. 342–349. doi: 10.1097/TA.0000000000001758.
  56. Temsah M. H., Abouammoh N., Al-Eyadhy A. et al. Predictors and direct cost estimation of long stays in pediatric intensive care units in Saudi Arabia: a mixed methods study // *Risk Manag. Health Policy*. – 2021. – № 14. – P. 2625–2636. doi: 10.2147/RMHP.S311100.
  57. Troch R., Schwartz J., Boss R. Slow and steady: a systematic review of icu care models relevant to pediatric chronic critical illness // *J. Pediatr. Intens. Care.* – 2020. – Vol. 9, № 4. – P. 233–240. doi: 10.1055/s-0040-1713160.
  58. Valla F. V., Bost M., Roche S. et al. Multiple micronutrient plasma level changes are related to oxidative stress intensity in critically ill children // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2018. – Vol. 19, № 9. – P. 455–463. doi: 10.1097/PCC.0000000000001626.
  59. Wang X., Li B., Ma Y. et al. Effect of NO inhalation on ECMO use rate and mortality in infants born at or near term with respiratory failure // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – Vol. 98, № 41. – P. 17139. doi: 10.1097/MD.00000000000017139.
  60. Wynn J. L., Kelly M. S., Benjamin D. K. et al. Timing of multiorgan dysfunction among hospitalized infants with fatal fulminant sepsis // *Am. J. Perinatol.* – 2017. – Vol. 34, № 7. – P. 633–639. doi: 10.1055/s-0036-1597130.
  61. Zhang W. F., Chen D. M., Wu L. Q. et al. Clinical effect of continuous blood purification in treatment of multiple organ dysfunction syndrome in neonates // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. – 2020. – Vol. 22, № 1. – P. 31–36. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2020.01.007.
  62. Zimmerman J. J., Banks R., Berg R. A. et al. Critical illness factors associated with long-term mortality and health-related quality of life morbidity following community-acquired pediatric septic shock // *Crit. Care Med.* – 2020. – Vol. 48, № 3. – P. 319–328. doi: 10.1097/CCM.0000000000004122.
- A systematic review. *Heliyon*, 2021, vol. 7, no. 2, pp. 06230. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e06230.
54. Skurupii D.A., Sonnyk E.G., Sizonenko V.M. Multiorgan failure syndrome in newborns: role of social and anatomico-functional features (literature review). *Wiad Lek.*, 2018, vol. 71, no. 3, pp. 777–780.
  55. Stortz J.A., Mira J.C., Raymond S.L. et al. Benchmarking clinical outcomes and the immunocatabolic phenotype of chronic critical illness after sepsis in surgical intensive care unit patients. *J. Trauma Acute Care Surg.*, 2018, vol. 84, no. 2, pp. 342–349. doi: 10.1097/TA.0000000000001758.
  56. Temsah M.H., Abouammoh N., Al-Eyadhy A. et al. Predictors and direct cost estimation of long stays in pediatric intensive care units in Saudi Arabia: a mixed methods study. *Risk Manag. Health Policy*, 2021, no. 14, pp. 2625–2636. doi: 10.2147/RMHP.S311100.
  57. Troch R., Schwartz J., Boss R. Slow and steady: a systematic review of icu care models relevant to pediatric chronic critical illness. *J. Pediatr. Intens. Care*, 2020, vol. 9, no. 4, pp. 233–240. doi: 10.1055/s-0040-1713160.
  58. Valla F.V., Bost M., Roche S. et al. Multiple micronutrient plasma level changes are related to oxidative stress intensity in critically ill children. *Pediatr. Crit. Care Med.*, 2018, vol. 19, no. 9, pp. 455–463. doi: 10.1097/PCC.0000000000001626.
  59. Wang X., Li B., Ma Y. et al. Effect of NO inhalation on ECMO use rate and mortality in infants born at or near term with respiratory failure. *Medicine (Baltimore)*, 2019, vol. 98, no. 41, pp. 17139. doi: 10.1097/MD.00000000000017139.
  60. Wynn J.L., Kelly M.S., Benjamin D.K. et al. Timing of multiorgan dysfunction among hospitalized infants with fatal fulminant sepsis. *Am. J. Perinatol.*, 2017, vol. 34, no. 7, pp. 633–639. doi: 10.1055/s-0036-1597130.
  61. Zhang W.F., Chen D.M., Wu L.Q. et al. Clinical effect of continuous blood purification in treatment of multiple organ dysfunction syndrome in neonates. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2020, vol. 22, no. 1, pp. 31–36. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2020.01.007.
  62. Zimmerman J.J., Banks R., Berg R.A. et al. Critical illness factors associated with long-term mortality and health-related quality of life morbidity following community-acquired pediatric septic shock. *Crit. Care Med.*, 2020, vol. 48, no. 3, pp. 319–328. doi: 10.1097/CCM.0000000000004122.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Голомидов Александр Владимирович**

ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница им. С. В. Беляева»,  
кандидат медицинских наук, заместитель главного  
врача по педиатрии, врач – анестезиолог-реаниматолог  
отделения анестезиологии и реанимации № 2.  
650000, г. Кемерово, пр. Октябрьский, д. 22.  
Тел.: +7 (3842) 39–63–96.  
E-mail: golomidov.oritn@yandex.ru

**Григорьев Евгений Валерьевич**

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,  
доктор медицинских наук, профессор РАН,  
заместитель директора по научной и лечебной работе.  
г. Кемерово, Сосновый б-р, д. 6.  
Тел.: +7 (384) 264–27–18.  
E-mail: grigoriev@hotmail.com

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет»  
Министерства образования РФ,  
650000, г. Кемерово, Красная, д. 6.  
Тел.: +7 (384) 273–28–39.

**Мозес Вадим Гельевич**

доктор медицинских наук, профессор,  
директор медицинского института.  
E-mail: vadimmoses@mail.ru

## INFORMATION ABOUT AUTHORS:

**Aleksandr V. Golomidov**

Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital,  
Candidate of Medical Sciences, Deputy Chief Physician  
in Pediatrics, Anesthesiologist and Emergency Physician  
of Anesthesiology and Intensive Care Department no. 2.  
22, Oktyabrskiy Ave.,  
Kemerovo, 650000.  
Phone: +7 (3842) 39–63–96.  
Email: golomidov.oritn@yandex.ru

**Evgeny V. Grigoriev**

Kuzbass Cardiology Center,  
Doctor of Medical Sciences,  
Professor of RAS, Deputy Director for Research and Therapy.  
6, Sosnovy Rd,  
Kemerovo.  
Phone: +7 (384) 264–27–18.  
Email: grigoriev@hotmail.com

Kemerovo State University, the Russian Ministry of Education,  
6, Krasnaya St.,  
Kemerovo, 650000.  
Phone: +7 (384) 273–28–39.

**Vadim G. Moses**

Doctor of Medical Sciences,  
Professor, Director of Medical Institute.  
Email: vadimmoses@mail.ru

**Мозес Кира Борисовна**

*ассистент кафедры поликлинической терапии  
и сестринского дела с курсом ДПО.*

*E-mail: kbsolo@mail.ru*

**Kira B. Moses**

*Assistant of Department of Polyclinical Therapy and Nursing  
with Professional Development Training.*

*Email: kbsolo@mail.ru*