

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М.СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Добровольская Екатерина Игоревна

**Факторы риска и предикторы неблагоприятных неврологических исходов у
недоношенных детей с врождённой пневмонией и ранним неонатальным
сепсисом**

3.1.21. Педиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Дегтярев Дмитрий Николаевич

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....	30
2.1 Материал и методы.....	30
2.2 Компьютерная обработка и статистический анализ.....	40
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	43
3.1 Определение роли врожденной пневмонии и/или раннего неонатального сепсиса у недоношенных детей в формировании перинатального поражения головного мозга	43
3.2 Определение взаимосвязи между тяжестью полиорганной недостаточности, объемом интенсивной терапии и характером структурных повреждений головного мозга, выявляемых с помощью НСГ и МРТ в первые 28 дней жизни у недоношенных детей с врождённой пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом	52
3.3 Определение взаимосвязи между наличием системного воспалительного ответа и характером неврологических нарушений и видом структурных повреждений головного мозга, выявляемых с помощью НСГ и МРТ в первые 28 дней жизни у недоношенных детей с врождённой пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом	64
3.4 Обоснование алгоритма прогнозирования развития и тяжести перинатальных поражений головного мозга у недоношенных детей с врождённой пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом	68
3.5 Определение предикторов неблагоприятных неврологических исходов (к 12 месяцам скорректированного возраста) у недоношенных детей с врождённой пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом на основании сопоставления результатов клинико-лабораторных и инструментальных исследований, полученных в неонатальном периоде, и данных катамнестического наблюдения за развитием детей в течение первого года жизни	83

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	92
ВЫВОДЫ	101
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	103
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	107

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Благодаря научно-техническому прогрессу, усовершенствованию вспомогательных репродуктивных технологий, акушерской и неонатальной тактики, в настоящее время продолжает расти популяция детей, рожденных ранее 37 недель гестации.

Недоношенные новорожденные, требующие наблюдения и проведения обследования и лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, входят в группу высокого риска по развитию перинатальных поражений головного мозга (ППГМ). В структуре ППГМ ведущее место у недоношенных детей занимают гипоксически-ишемические поражения (ГИП) — 47% (Гузева В.И, 2016, Шабалов Н.П., 2016, Волосовец А.П., 2008). Учитывая полиэтиологичность поражения незрелого головного мозга, как геморрагического, так и гипоксически-ишемического характера поражения центральной нервной системы в последнее время выделена нозология – гипоксически-ишемическая энцефалопатия недоношенных детей (Volpe, J.J. 2016, 2018).

Врождённая пневмония и ранний неонатальный сепсис представляют собой одну из частых причин перинатальной заболеваемости и смертности недоношенных детей (Володин Н.Н., 2018, Геппе Н.А., 2020, Дегтярева М.В., 2017, Rand К.М. 2016, Schlapbach L.J 2011). По данным различных авторов, частота врождённой пневмонии и раннего неонатального сепсиса у детей колеблется в широком диапазоне - от 4 до 20 на 1000 живорожденных (Овсянников Д.Ю., 2022, Журавлева Л.Н., 2016, Шабалов Н.П., 2016), достигая при этом 10:100 среди недоношенных детей и 40:100 среди пациентов, нуждающихся в раннем неонатальном периоде в проведении интенсивной респираторной терапии (Заплатников А.Л. 2022, В.В. Зубков, И.И. Рюмина, 2019, О.В. Ионов 2021).

Внутриутробные перинатальные инфекции являются ведущим фактором, способствующим неблагоприятным неврологическим исходам у недоношенных детей. Большое значение в патогенезе развития перинатальных поражений головного мозга выделено системному воспалительному ответу (Никитина И.В. 2020, Крючкова О.Г. 2016). У детей с врожденной пневмонией и ранним неонатальным сепсисом повышается риск формирования тяжелой патологии нервной системы (Milovanova O.A. 2021, Paryo M. 2018, Gil. Kinder et al, 2010, Гузева В.И, 2015, Иванов Д.О, 2015, Шабалов Н.П., 2016). Неспецифичность клинических и лабораторных проявлений врожденных инфекционных заболеваний у недоношенных новорожденных на фоне снижения общих адаптивных возможностей незрелого организма обуславливает трудности этиологической диагностики и уменьшает возможности целенаправленной терапии.

Объективная сложность обследования новорожденных детей определяет необходимость широкого применения неинвазивных методов, в данном случае ультразвуковое сканирование головного мозга, позволяющее в короткие сроки выявить и провести оценку структурным изменения, в том числе связанными с инфекционной патологией головного мозга (Hintz S.R. 2015, Skovgaard A.L. 2017, Чугунова Л.А. 2017). К неинвазивным методам исследования головного мозга относится нейросонография (НСГ), самый общедоступный метод в неонатальной практике, с помощью которой возможно оценить макроструктуру и эхогенность мозгового вещества, размеры и форму ликворных пространств. В отличие от рутинных анамнестических и клиничко-неврологических методов исследования, которых может быть недостаточно для своевременной постановки диагноза поражения головного мозга, НСГ позволяет объективизировать морфологические изменения головного мозга у новорожденных детей (Ivan L. Hand 2020, Быкова Ю.К. 2020, Hintz S.R. 2015, Skovgaard A.L. 2017). На всех стадиях патологического процесса ультразвуковая картина при нейросонографии позволяет оценить динамику, а также эффективность проводимой терапии и определить тактику дальнейшего лечения, и в дальнейшем использовать для диспансерного

наблюдения за детьми первого года жизни с перинатальными поражениями головного мозга.

К другому эффективному методу диагностики поражений головного мозга относится магнитно-резонансная томография (МРТ), которая является чувствительным методом для выявления поражения головного мозга, главным образом белого вещества, структурных изменений при нормальных результатах НСГ. МРТ позволяет определить интенсивность регионарного метаболизма в различных структурах головного мозга, интенсивность мозгового кровотока, а также информативна не только для диагностики поражения головного мозга в остром периоде, но и для прогноза неврологического исхода и степени нарушения неврологического развития в будущем (Mohamed El-Dib et al.,2010, Alan R. Barnette,2014, Быченко В.Г, 2018).

Неспецифичность клинических проявлений, трудоемкость этиологической верификации заболеваний, тяжесть исходов при ППГМ определяет необходимость комплексного подхода и выявления главных факторов риска развития поражения головного мозга.

Опубликованные исследования, как правило, концентрируются на роли отдельных факторов риска, не выявляя комплексную взаимосвязь между пре- и интранатальными факторами, с одной стороны, и тяжестью полиорганной недостаточности, объемом интенсивной терапии, характером неврологических нарушений, степенью выраженности системного воспалительного ответа и частотой структурных повреждений головного мозга, с другой (Vesoulis Z.A. 2020, Roberts J.C. 2018, Kozhevnikova T.N. 2016, Poryo M. et al. 2018, Villamor-Martinez E et al. 2019, Malaeb S. 2009, Thorngren-Jerneck K et al. 2006). В связи с этим, является актуальным определение ранних предикторов неблагоприятных неврологических исходов у недоношенных детей с врождённой пневмонией и ранним неонатальным сепсисом и разработка алгоритма прогнозирования развития и тяжести поражений головного мозга и неблагоприятных неврологических исходов у недоношенных детей с врождённой пневмонией и ранним неонатальным сепсисом.

Степень ее разработанности

В отечественной и зарубежной литературе в отдельности рассмотрены факторы риска развития перинатального поражения головного мозга у недоношенных детей. Ведущим фактором риска является врожденная пневмония или ранний неонатальный сепсис. Принимая во внимание незрелость иммунной системы недоношенного ребенка, высока частота генерализации инфекционного процесса.

Благодаря научно-техническому прогрессу, усовершенствованию вспомогательных репродуктивных технологий, акушерской и неонатальной тактики, в настоящее время продолжает расти популяция детей, рожденных ранее 37 недель гестации. Выхаживание недоношенных новорожденных последнее время уделяется особое внимание, так как недоношенные дети при рождении находятся в группе высокого риска по развития перинатального поражения головного мозга.

Перинатальные поражения головного мозга проявляются нарушением структуры и функций центральной нервной системы (ЦНС), и служат одним из главных факторов формирования тяжелой неврологической патологии и в дальнейшем приводят к инвалидизации. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия является ведущей причиной развития ДЦП у детей, как представлено у исследователей Volpe J.J., Parikh P. Ведущие неблагоприятные неврологические исходы отмечаются у недоношенных детей с геморрагическим поражением головного мозга, самым часто встречающимся - внутрижелудочковое кровоизлияние и осложнения, описаны в научных работах Valdez Sandoval P., Egesa W.I., Katheria A.

В отечественной и зарубежной литературе у исследователей Rogers E.E., Egesa W.I., Roberts J.C., Villamor-Martinez E., Lee J.Y и других изолировано рассмотрены факторы риска развития перинатального поражения головного мозга у недоношенных детей. Ведущим фактором риска является врожденная пневмония, которая описана в научных работах Овсянникова Д.Ю., Геппе Н.А., Hooven T. A. Принимая во внимание незрелость иммунной системы недоношенного ребенка,

высока частота генерализации инфекционного процесса и благодаря неспецифичности клинических и лабораторных проявлений отмечаются трудности этиологической диагностики, что уменьшает возможности целенаправленной терапии. В основном влияние факторов риска на развитие ППГМ представлены изолировано друг от друга, не рассматривалась комплексная оценка всех факторов риска, оказывающих влияние в раннем неонатальном периоде. Эта проблема остается актуальной, принимая во внимание увеличение числа недоношенных детей.

Множество исследований было проведено для разработки клинических протоколов и рекомендаций по выхаживанию недоношенных новорожденных. Был уделен внимание особенностям течения инфекционного процесса, респираторной терапии, нестабильности гемодинамики и подбору кардиотонической и вазопрессорной терапии, энтеральному питанию и многим другим аспектам у недоношенных детей. Благодаря Дегтяреву Д.Н., Ионову О.В., Крючко Д.С., Киртбая А.Р., Рындиной А.Ю., Балашовой Е.Н., Нароган М.В., Грошевой Е.В. и многим другим были четко сформулированы алгоритмы выхаживания глубоко недоношенных новорожденных в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Благодаря изложенным фундаментальным основам в сочетании с проведенным нами исследованием стало возможным индивидуализировать подход по выхаживанию недоношенных детей с целью улучшения неврологических исходов.

Цель

Совершенствование способов прогнозирования развития и тяжести перинатальных поражений головного мозга в раннем неонатальном периоде и неврологических исходов в возрасте 12 месяцев у недоношенных детей с врождённой пневмонией и ранним неонатальным сепсисом.

Задачи

1. Определить роль врожденной пневмонии и раннего неонатального сепсиса у недоношенных детей в формировании перинатального поражения головного мозга
2. Определить взаимосвязь между тяжестью полиорганной недостаточности, объемом интенсивной терапии и характером структурных повреждений головного мозга, выявляемых с помощью НСГ и МРТ, в первые 28 дней жизни у недоношенных детей с врождённой пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом
3. Определить взаимосвязь между наличием системного воспалительного ответа и характером неврологических нарушений и видом структурных повреждений головного мозга, выявляемых с помощью НСГ и МРТ, в первые 28 дней жизни у недоношенных детей с врождённой пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом.
4. Разработать алгоритм прогнозирования развития и тяжести перинатальных поражений головного мозга у недоношенных детей с врождённой пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом.
5. На основании сопоставления результатов клинико-лабораторных и инструментальных исследований, полученных в неонатальном периоде, и данных катамнестического наблюдения за развитием детей в течение первого года жизни, определить у недоношенных детей предикторы неблагоприятных неврологических исходов к 12 месяцам скорректированного возраста.

Научная новизна

Впервые выявлена взаимосвязь между пренатальными факторами риска, степенью выраженности системного воспалительного ответа, тяжестью

полиорганной недостаточности, объемом интенсивной терапии и характером структурных повреждений головного мозга, выявляемых с помощью НСГ и МРТ, у недоношенных детей с врождённой пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом.

Впервые проведена комплексная оценка ранних клинико-лабораторных и клинико-инструментальных предикторов неблагоприятных неврологических исходов у недоношенных детей с врождённой пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом

Установлено, что наряду с низким гестационным возрастом, частота развития неблагоприятных неврологических исходов коррелирует с тяжестью полиорганной недостаточности в раннем неонатальном периоде.

Научно обоснован алгоритм прогнозирования развития и степени тяжести поражений головного мозга, приводящих к отдаленным неблагоприятным неврологическим исходам, у недоношенных детей с врождённой пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом с помощью построения регрессионных прогностических моделей и разработки территориальной карты.

Личный вклад

В научной работе представлен обзор литературных данных по теме диссертации, выбрана цель и задачи исследования, выполнен подбор пациентов с учетом выделенных критериев включения и исключения. Автор лично участвовал в наборе материала в исследование, интерпретации лабораторных показателей, наборе базы, в статистической обработке полученных данных. Автором самостоятельно проведены написание и публикация полученных результатов. Автором лично осуществлялось оказание медицинской помощи новорожденным в условия ОРИТН и катamnестическое наблюдение за развитием недоношенных детей до достижения ими 12 месяцев скорректированного возраста.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявлены предикторы развития поражений головного мозга в раннем неонатальном периоде и отдаленных неблагоприятных исходов к 12 месяцам скорректированного возраста у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом.

Для прогнозирования развития и степени тяжести поражения головного мозга и неблагоприятных отдаленных неврологических исходов на этапе реанимации и интенсивной терапии рекомендуется оценивать недоношенных новорожденных по модифицированной шкале NEOMOD

Установлено, что тяжесть полиорганной недостаточности, оцененная по модифицированной шкале NEOMOD более 5,5 баллов, и избыточные дозы кардиотонических и вазопрессорных препаратов являются предикторами высокого риска развития поражений головного мозга у недоношенных новорожденных ГВ менее 28 недель с течением врожденной пневмонии и/или раннего неонатального сепсиса. что позволит, используя современные методы слежения за гемодинамикой и тактик респираторной терапии, своевременно проводить коррекцию гемодинамических и дыхательных нарушений и избегать бесконтрольного наращивания доз кардиотонической и вазопрессорной терапии. Разработанные модели прогнозирования развития и степени тяжести поражений головного мозга - территориальная карта и прогностическая модель, основанные на оценке по модифицированной шкале NEOMOD, суммарной дозе кардиотонических препаратов и показателях системного воспалительного ответа, позволят определять риски развития тяжелых поражений головного мозга и проводить дополнительные диагностические и лечебно-профилактические мероприятия для предупреждения развития или прогрессии поражений головного мозга.

Учет факторов, способствующих развитию поражений головного мозга в неонатальном периоде и приводящих в отдаленном неблагоприятным неврологическим исходам к 12 месяцам скорректированного возраста, позволит

своевременно начать лечебные и реабилитационные мероприятия для минимизации тяжелых отдаленных неврологических исходов.

Методология и методы исследования

Методологической основой для проведения диссертационной работы послужили работы зарубежных и отечественных авторов по теме исследования. Объектами исследования являлись дети гестационного возраста 27–36/6 недель, получавшие терапию в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. При проведении исследования использованы клиничко-anamнестические, лабораторно-инструментальные методы. Обработка результатов исследования осуществлялась с помощью методов математической статистики. Полученные данные систематизированы, изложены в главах собственных исследований. Сформулированы выводы, практические рекомендации.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) № 15-19 от 25.11.2019.

Положения, выносимые на защиту

1. Врожденная пневмония и/или ранний неонатальный сепсис повышают риск развития перинатального поражения головного мозга у недоношенных детей в 3,1 раз [ОР 3,1; 95% ДИ 2,05-4,78]. Частота поражения головного мозга у детей с врожденной пневмонией/ ранним неонатальным сепсисом, родившихся до 28 недели беременности составляет 62%, гестационного возраста 28-33/6 недель – 42%, гестационного возраста 34-36/6 недель – 15%.

2. Развитию поражения головного мозга у недоношенных детей с врожденной пневмонией и/или раннем неонатальным сепсисом ассоциирует тяжелая полиорганная недостаточность и системный воспалительный ответ организма на инфекцию, возникающие в первые 72 часа после рождения. Предикторами для прогнозирования степени тяжести поражения головного мозга у недоношенных детей в периоде новорожденности являются гестационный возраст, тяжесть полиорганной недостаточности и суммарная доза кардиотонической и вазопрессорной терапии.

3. Предикторами неблагоприятных отдаленных неврологических исходов (к 12 месяцам скорректированного возраста) являются развитие тяжелой полиорганной недостаточности и необходимость использования комбинированной кардиотонической и вазопрессорной терапии в раннем неонатальном периоде. Развитие внутрижелудочковых кровоизлияний 2 степени с венрикуломегалией и комбинированного поражения головного мозга в неонатальном периоде увеличивает риск развития отдаленных неблагоприятных неврологических исходов в 2,6 и 3,1 раза, соответственно [ОР 2,6; 95%ДИ 1,2-5,5] и [ОР 3,1; 95%ДИ 1,6-6,1].

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия; группа научных специальностей – клиническая медицина. Результаты исследования соответствуют областям исследования специальности, а именно п. 1 - изучение физиологических закономерностей и патологических отклонений, роста, физического развития, состояния функциональных систем детей в различные периоды жизни: внутриутробного периода, новорожденности; п. 2 – Совершенствование технологий вскармливания, нутритивной поддержки детей с особыми потребностями, в условиях интенсивной реанимационной поддержки.

Степень достоверности и апробация результатов

Научные положения и результаты диссертации имеют высокую степень достоверности и аргументации. Проведенный объем исследований в полной мере достаточен для обоснования выводов. Методики исследований современны и разнообразны. Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации, доказывается объемом исследований и использованием большого комплекса методов исследований. Выводы логически вытекают из материалов исследований, в полной мере отражают поставленные задачи. Практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы результатами проведенных исследований. Данные, представленные в диссертации, полностью соответствуют первичным материалам.

Основные положения работы доложены на IX Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2018), Первом всероссийском педиатрическом форуме студентов и молодых ученых с международным участием (Москва 2019г). Апробация работы проведена на расширенной конференции сотрудников кафедры неонатологии КИДЗ им. Н.Ф.Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Протокол заседания апробационной комиссии кафедры неонатологии КИДЗ им. Н.Ф.Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) № 11 от 21 мая 2021 г. Повторная апробация по результатам внедренных в лечебный процесс методам терапии проведена на заседании апробационной комиссии кафедры неонатологии КИДЗ им. Н.Ф.Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 5 от 18 марта 2022 г).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практическую работу ОРИТ имени профессора А.Г. Антонова института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ и используются в учебном процессе кафедры неонатологии КИДЗ им. Н.Ф.Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Публикации по теме диссертации

Результаты исследования изложены в 7 печатных работах, из них 1 научная статья опубликованная в научном журнале, включенным в Перечень ВАК при Минобрнауки России, 4 статьи в журналах, индексируемых в международной базе Scopus, 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 126 страницах машинописного текста, иллюстрирована 21 таблицами и 14 рисунками, включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы, главу собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводы, практическую значимость и список литературы, включающего 166 источника, из них 63 отечественных, 103 иностранных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В настоящее время, благодаря научно-техническому прогрессу, усовершенствованию вспомогательных репродуктивных технологий, акушерской и неонатальной тактики, продолжает расти популяция детей, рожденных ранее 37 недель гестации. В России 2018 году 97 тысяч из 1,6 млн новорожденных родились недоношенными (6%) [1]. Недоношенные новорожденные входят в группу высокого риска по развитию перинатальных поражений головного мозга [2-5]. ППГМ в структуре перинатальной заболеваемости и смертности занимают одно из ведущих мест [6].

Перинатальные поражения головного мозга проявляются нарушением структуры и функций центральной нервной системы (ЦНС), и служат одним из главных факторов формирования тяжелой неврологической патологии и в дальнейшем инвалидизации недоношенных детей.

Причины развития перинатального поражения головного мозга (ППГМ) различны. Факторы риска развития ППГМ делятся на антенатальные, интранатальные и перинатальные [7]. К антенатальным факторам относится отягощенный материнский анамнез (сахарный диабет, преэклампсия) [8], воспалительный процесс у матери (хориоамнионит), прием медикаментов, стресс, генетический фактор, внутриутробная задержка роста плода, гипоксия, отсутствие антенатальной стероидной терапии и тд. К интранатальным факторам риска относится раннее излитие околоплодных вод, как предиктор развития инфекционного процесса, гипоксия плода, мекониальный характер околоплодных вод, оценка по шкале Апгар менее 7 баллов. К перинатальным факторам риска относятся недоношенность, малый размер для гестационного возраста, течение инфекционного процесса (врожденной пневмонии), сепсис, наличие дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, с потребностью в проведении

искусственной вентиляции легких (ИВЛ), кардиотонической и вазопрессорной терапии [9-11].

Одним из главных факторов, предрасполагающих к ППГМ, являются преждевременные роды. В большинстве случаев преждевременные роды ассоциированы с течением инфекционного процесса у матери.

У недоношенных новорожденных нейроны и глиальные клетки головного мозга на этапах созревания обладают чувствительностью к влиянию повреждающих факторов. В головном мозге при повреждении белого вещества отмечается аксональной дегенерацией и уменьшение миелинизации. Неблагоприятное воздействие на таламус, базальные ганглии и гиппокамп влияет на снижение нейрональных связей и уменьшение разветвленности дендритов, в основе которого и происходит перинатальное поражение головного мозга [12-16, 17]

Одним из основополагающих факторов формирования поражения головного мозга в неонатальном периоде является течение инфекционного процесса. Внутриутробные перинатальные инфекции являются ведущими причинами, приводящими к неблагоприятным неврологическим исходам у недоношенных детей [11, 18]. Наиболее частым инфекционно-воспалительным заболеванием недоношенных детей, выявляемым в первые дни жизни, является врождённая пневмония [19, 20]. Принимая во внимание незрелость иммунной системы недоношенного ребенка, высока частота генерализации инфекционного процесса. Большое значение в патогенезе развития ППГМ выделено системному воспалительному ответу. К главной особенностью иммунной системе у недоношенных детей относится преобладание провоспалительных процессов над противовоспалительными, и как следствию, к развитию системной воспалительной реакции, а также к генерализации инфекционного процесса и в результате, к поражению головного мозга [21-24, 25, 26]. По данным российских и зарубежных авторов, у недоношенных детей, перенесших сепсис в неонатальном периоде, повышен риск развития тяжелого перинатального поражения головного мозга [27, 28]. При раннем неонатальном сепсисе отмечается более неблагоприятный неврологический исход у недоношенных детей по сравнению с новорожденными с

течением врождённой пневмонии [29, 30]. При инфекционном заболевании отмечается системная воспалительная реакция, которая отвечает за высвобождение цитокинов [31]. Происходит синтез в том числе ИЛ-1 и ИЛ-6 и снижение концентрации оксида азота [32, 33]. Также, ввиду образования продуктов распада эритроцитов, происходит сужение кровеносных сосудов артериального русла, вызывая вазоспазм, а в дальнейшем и обеднение кровотока головного мозга и гибель нейронов, приводя к повреждению тканей головного мозга и к неврологическим нарушениям.

У недоношенных новорожденных с развитием дыхательной недостаточности и, как следствие, потребностью в ИВЛ, повышается риск развития ППГМ [34]. Излишнее растяжение альвеол, а также гипоксемия и гипероксия оказывают влияние на нестабильность пульсовой гемодинамики и приводят к колебаниям кровотока в головном мозге и к поражению головного мозга [35]. Развитие сердечно-сосудистой недостаточности, нарушение гемодинамики, и, как следствие, потребность в кардиотонической и вазопрессорной терапии, быстрое изменение артериального давления повышает риск развития ППГМ у недоношенных детей [36]. Применение кардиотонической и вазопрессорной терапии может привести к быстрому скачкообразному изменению артериального давления и мозгового кровотока и, в результате, к развитию ППГМ. [37, 38]

Осложнения врождённой пневмонии и раннего неонатального сепсиса приводят к развитию неблагоприятных исходов (внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) 2–3 степени, – некротизирующий энтероколит (НЭК) 2–3 степени и смерть) [39].

Значимость ранней диагностики и профилактики поражения головного мозга, обуславливается частым развитием перинатального поражения головного мозга у недоношенных детей и тяжестью отдаленных неврологических исходов [40]. Классификации перинатальных поражений ЦНС у новорожденных детей утверждена Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины (РАСПМ) и утверждена конгрессом Союза педиатров России (Таблица 1) [6].

Таблица 1 – Классификация перинатальных поражений нервной системы у новорожденных [6]

Патогенетическая характеристика	Нозологическая форма	Основные клинические симптомы и синдромы
I. Гипоксические поражения ЦНС		
1.Церебральная ишемия	Церебральная ишемия I степени (легкая)	<ul style="list-style-type: none"> • Возбуждение/угнетение ЦНС (5-7дней)
	Церебральная ишемия II степени (средней тяжести)	<ul style="list-style-type: none"> • Угнетение ЦНС и/или возбуждение • Судороги • Внутрочерепная гипертензия • Вегетативно висцеральные нарушения
	Церебральная ишемия III степени (тяжелая)	<ul style="list-style-type: none"> • Прогрессирующая потеря церебральной активности(>10дней) • Судороги (возможен эпилептический статус) • Дисфункция стволовых отделов мозга • Декортикация • Децеребрация • Вегетативно-висцеральные нарушения • внутрочерепная гипертензия
2.Внутричерепные кровоизлияния гипоксического генеза	Внутрижелудочковое кровоизлияние I ст. (субэпендимальное)	Отсутствие специфических неврологических симптомов
	Внутрижелудочковое кровоизлияние II ст. (субэпендимальное+интравентрикулярное)	<ul style="list-style-type: none"> • Шок • Апноэ • Угнетение-> кома • Судороги • Внутрочерепная гипертензия
	Внутрижелудочковое кровоизлияние III ст. (субэпендимальное+интравентрикулярное + перивентрикулярное)	<ul style="list-style-type: none"> • Шок • Апноэ • Глубокое угнетение-> кома • Судороги (чаще тонические) • Внутрочерепная гипертензия
	Первичное субарахноидальное кровоизлияние	<ul style="list-style-type: none"> • Гипервозбудимость ЦНС • Гиперестезия • Парциальные клонические судороги • Внутрочерепная гипертензия (острая гидроцефалия)
	Кровоизлияние в вещество головного мозга (паренхиматозное)	<ul style="list-style-type: none"> • Возможно бессимптомное течение • Гипервозбудимость-> судороги • Глубокое угнетение-> кома • Парциальные (фокальные) судороги • Внутрочерепная гипертензия

Продолжение Таблицы 1

3.Сочетанные поражения ЦНС		Клиническая картина и тяжесть состояния определяются ведущим типом поражения и локализацией
II. Травматические повреждения нервной системы		
1.Внутричерепная родовая травма	Эпидуральное кровоизлияние	<ul style="list-style-type: none"> • Ранняя внутричерепная гипертензия • Гипервозбудимость • Судороги • Иногда расширение зрачка на стороне кровоизлияния.
	А)Субдуральное кровоизлияние Б)Супратенториальное	<ul style="list-style-type: none"> • Бессимптомное течение • Гемипарез • Парциальные судороги • Расширение зрачка на стороне очага • Внутричерепная гипертензия
	<u>Субтенториальное</u> (инфратенториальное)	<ul style="list-style-type: none"> • Острая внутричерепная гипертензия • Тонические судороги • Бульбарные нарушения • Угнетение-> кома • Прогрессирующие нарушения дыхания и сердечной деятельности
	Внутрижелудочковое кровоизлияние	<ul style="list-style-type: none"> • Гипервозбудимость -> угнетение • Судороги (фокальные, мультифокальные) • Прогрессирующая внутричерепная гипертензия -> гидроцефалия • Нарушения дыхания и сердечной деятельности
	Паренхиматозное кровоизлияние (геморрагический инфаркт)	<ul style="list-style-type: none"> • Гипервозбудимость • Угнетение -> кома • Судороги • Внутричерепная гипертензия • Очаговые нарушения • Возможно бессимптомное течение
	Субарахноидальное кровоизлияние	<ul style="list-style-type: none"> • Гипервозбудимость • Гиперестезия • Острая наружная гидроцефалия • Судороги • Угнетение -> «бодрствующая» кома»
2.Родовая травма спинного мозга	Кровоизлияние в спинной мозг (растяжение, разрыв, надрыв) (с травмой или без травмы позвоночника)	<ul style="list-style-type: none"> • Спинальный шок • Дыхательные нарушения • Двигательные и чувствительные нарушения • Нарушения функции сфинктеров • Синдром Клода Бернара-Горнера

Продолжение Таблицы 1

3.Родовая травма периферической нервной системы	Проксимальный тип Эрба-Дюшена	<ul style="list-style-type: none"> • Вялый парез проксимального отдела руки (рук)
	Дистальный тип Дежерина-Клюмпке	<ul style="list-style-type: none"> • Вялый парез дистального отдела руки • Синдром Клода Бернара-Горнера
	Тотальный паралич	<ul style="list-style-type: none"> • Вялый тотальный парез руки (рук) • Дыхательные нарушения редко
	Повреждение диафрагмального нервов.	<ul style="list-style-type: none"> • Дыхательные нарушения («парадоксальное» дыхание, тахипноэ)
	Травматическое повреждение лицевого нерва	<ul style="list-style-type: none"> • Лагофтальм • Сглаженность носогубной складки • При крике рот перетягивается в здоровую сторону
	Повреждение других периферических нервов	
III. Дисметаболические и токсико-метаболические нарушения функций ЦНС		
1.Преходящие нарушения обмена веществ	Ядерная желтуха (билирубиновая энцефалопатия)	<ul style="list-style-type: none"> • Угнетение • Апноэ • Судороги • Опистонус • Повторные дистонические атаки • Симптом «заходящего солнца»
	Гипогликемия	<ul style="list-style-type: none"> • Бессимптомное • Угнетение, возбуждение • Судороги
	Гипомагниезия	<ul style="list-style-type: none"> • Гипервозбудимость • Судороги
	Гипермагниезия	<ul style="list-style-type: none"> • Угнетение -> кома • Апноэ
	Гипокальциемия	<ul style="list-style-type: none"> • Гипервозбудимость • Судороги • Тетанические мышечные спазмы • Артериальная гипотензия • Тахикардия
	Гипонатриемия	<ul style="list-style-type: none"> • Бессимптомно • Угнетение • Артериальная гипотензия • Судороги • Кома
	Гипернатриемия	<ul style="list-style-type: none"> • Гипервозбудимость • Артериальная гипертензия • Тахикардия

Продолжение Таблицы 1

2.Токсико-метаболические нарушения функций ЦНС	А) приемом во время беременности алкоголя, табакокурение, употребление наркотиков и медикаментов, вызывающих зависимость. Б) действием на ЦНС токсинов. В) действием на ЦНС лекарственных препаратов введенных плоду и новорожденному	<ul style="list-style-type: none"> • Гипервозбудимость • Судороги • Гиперкаузия • Угнетение • Кома
IV. Поражение ЦНС при инфекционных заболеваниях перинатального периода		
1.Поражение ЦНС при внутриутробных инфекциях (TORCH-синдром) Энцефалит Менингит Менингоэнцефалит	А)Цитомегаловирусная инфекция Б)Герпетическая инфекция В)Токсоплазмоз, Г)Врожденная краснуха Д)ЕСНО-вирусы и др. Е)Сифилис	
2.Поражение ЦНС при неонатальном сепсисе Менингит Менингоэнцефалит Вентрикулит Энцефалит	А)Стрептококковая инфекция Б)Стафилококковая инфекция В)Коли-бактериальная инфекция Г)Клебсиеллезная инфекция Д)Синегнойная инфекция Е)Листерриоз Ж)Кандидоз	<ul style="list-style-type: none"> • Менингеальный • Судороги • Кома • Гидроцефалия Очаговые нарушения

Единые подходы к классификации перинатальных поражений нервной системы и неврологических исходов предоставляют возможность объективно с рождения оценить тяжесть ППГМ и ведущие клинических симптомы [41, 25]. Неврологические нарушения периода новорожденности в классификации, разделены на четыре группы, в зависимости от ведущего механизма повреждения:

- гипоксические
- травматические
- токсико-метаболические
- инфекционные

Перинатальные поражения головного мозга у всех новорожденных встречаются от 0,3 до 0,8%, по данным разных источников [42, 43]. Среди них наиболее часто встречаются – гипоксически-ишемические поражения мозга [44, 45]. На следующем месте – гипоксически-геморрагические повреждения головного мозга.

Гипоксически-геморрагические поражения головного мозга у новорожденных детей включают: ВЖК, кровоизлияния (паренхиматозные субарахноидальные субдуральные, эпидуральные, в мозжечок) [43, 46, 47].

Механизм развития ВЖК у недоношенных новорожденных определяется особенностью строения сосудов головного мозга. Герминативный матрикс состоит из тонкостенных сосудов, без мышечного слоя, что приводит к повышенной ломкости сосудов, а отсутствие должного количества коллатералей приводит к нарушению оттока крови через венозные сосуды, которые приводят к полнокровию ломких сосудов [48, 17]. У недоношенных новорожденных в области герминативного матрикса высокая активность антикоагулянтной системы, приводящее к нарушению звена гемостаза, и как следствие, к развитию кровоизлияний.

По данным мировой литературы имеется несколько классификации внутрижелудочковых кровоизлияний, представленные в Таблице 2 [49-53].

Таблица 2 - Классификации ВЖК [49-53]

	Papile L., et al. в модификации Volpe J.J.	Levene M. В модификации Ватолина К.В.	Menkes J. Sarnat H.	РАСПМ
ВЖК 1 ст	Одно/двух стороннее СЭК на уровне герминативного матрикса	Локализованное СЭК на уровне герминативного матрикса меньше 10мм	СЭК или ВЖК менее 50% просвета желудочка	СЭК
ВЖК 2 ст	Прорыв кровоизлияния в боковые желудочки без расширения	Кровоизлияние больше 10мм, но без расширения бокового желудочка выше антральной части	ВЖК более 50% просвета желудочка	СЭК в сочетании с ВЖК
ВЖК 3 ст	Прорыв кровоизлияния в боковые желудочки с расширением	Визуализация тромба в просвете желудочка с его расширением выше антральной части или на всем протяжении	ВЖК более 50% просвета желудочка с расширением желудочка	ВЖК в сочетании с паренхиматозным
ВЖК 4 ст	Прорыв ВЖК в перивентрикулярную паренхиму	Комбинация ВЖК с паренхиматозным	Геморрагический перивентрикулярный инфаркт	-

В мировой литературе часто встречается классификация, предложенная Papile L. в модификации Volpe J.J. в 2018г: [53, 54]. Которая имеет четыре стадии ВЖК. В российской неонатологии принято использовать классификацию, утвержденную Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины (РАСПМ), которая включает в себя всего три стадии ВЖК [49, 17].

Классификация ВЖК (РАСПМ) [49]

- ❖ I – субэпендимальное кровоизлияние,
- ❖ II – субэпендимальное кровоизлияние с распространением в желудочки мозга,
- ❖ III – субэпендимальное кровоизлияние с распространением в желудочки и ткани мозга [49].

Самым частым осложнением внутрижелудочкового кровоизлияния является постгеморрагическая гидроцефалия. Развивается гидроцефалия после ВЖК через 10–14 дней, и на ранних стадии развития иногда протекать бессимптомно. Практически у каждого второго недоношенного новорожденного с ВЖК и с постгеморрагической гидроцефалией в дальнейшем неврологический исход неблагоприятный [55, 56, 17].

Перивентрикулярная лейкомаляция — это повреждение белого вещества головного мозга, в основе которых происходит некроз и глиоз с потерей всех клеточных элементов вследствие ишемии и гипоперфузии в пограничной зоне [57]. Бывает очаговой или диффузной, в зависимости от характера поражения. Некрозы развиваются в течение нескольких недель и могут быть как очень маленькими, так и огромными множественными кистозными поражениями. Диагностика проводится с помощью ультразвукового исследования [58]. ПВЛ также имеет отдаленные неблагоприятные неврологические исходы.

Таким образом, перинатальные повреждения головного мозга играют ведущую роль в неонатологии и педиатрии, представляя трудности в диагностике, лечении и выхаживания недоношенных детей, а в дальнейшем высокую инвалидизацию [59, 28].

Успешное выхаживание недоношенных новорожденных связано с возможностями ранней диагностики инфекционных заболеваний и,

соответственно, своевременно начатого лечения, что предупреждает развитие тяжелых поражений головного мозга, приводящих к инвалидизации недоношенных детей. Совершенствование методов респираторной терапии снизило частоту поражения головного мозга [60]. Использование в неонатологии современных методов респираторной, антибактериальной терапии, а также новых подходов к выхаживанию глубоко недоношенных детей гестационного возраста 24-27/6 недель, являются основными факторами в оптимизации существующих методик в технологии [34, 35, 61-67].

Инструментальные методы исследования головного мозга, применяемые у недоношенных новорожденных [43, 17]:

- Нейросонография с доплеровским сканирование мозгового кровотока
- Магнитно-резонансная томография
- Электроэнцефалография (ЭЭГ)
- Амплитудно-интегрированная электроэнцефалография (аЭЭГ)

Оценка функционального состояния центральной нервной системы новорожденных проводится с помощью электроэнцефалографии (ЭЭГ) с 8 и более каналами. В условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) чаще используется методика амплитудно-интегрированной ЭЭГ, как более простой, но не менее эффективный метод. Позволяет оценить изменения амплитудных характеристик во времени (БЭА) [17, 68]. Этот метод оценивает изменения амплитудных характеристик биоэлектрической активности мозга, что позволяет выявить и непрерывные и редкие вспышки БЭА [69]. Основным методом ранней диагностики перинатальных поражений головного мозга у новорожденных детей в условиях ОРИТН является нейросонография, как самый доступный и безопасный метод [70, 71]. Нейросонография выявляет основные виды поражений головного мозга у новорожденных детей [6]. Гемодинамические нарушения кровотока и давления в сосудах головного мозга выявляют с помощью доплеровского УЗИ [71, 72]. При несоответствии клинической и инструментальной картины по данным нейросонографии проводится магнитно-резонансная томография (МРТ). МРТ –

неинвазивный диагностический метод, позволяющий более точно выявить структурные повреждения головного мозга [73].

При катамнестическом наблюдении с целью оценки моторного и психо-речевого развития детей в возрасте 12 месяцев корригированного используется шкала ментального развития Гриффитс (1996 года) [17, 26]. При использовании шкалы происходит оценка по 5 подшкал: оценка моторики (включая постуральные рефлексы), развитие речи, социальная адаптация, локомоторная активность и способность к игровой деятельности [74, 28].

Важные проблемы при дифференциальной диагностике инфекционно-воспалительных заболеваний у недоношенных новорождённых связаны с неспецифичностью проявлений клинических симптомов на фоне снижения общих адаптивных возможностей незрелого организма [75, 76, 77]. У недоношенных новорожденных секретируется гораздо меньше провоспалительных Th1-поляризационных цитокинов (TNF- α , IFN γ и субъединицы p70 IL-12) [78, 79]. Соответственно, у недоношенных новорождённых чаще отмечается генерализация инфекционного процесса [80]. Высокая смертность новорождённых от инфекционных заболеваний обусловлена трудностями ранней диагностики и своевременно начатого лечения в неонатальном периоде [81, 82, 79]. Большое количество исследований проводит поиск диагностических маркёров, позволяющих проводить своевременную диагностику врождённой пневмонии от дыхательных нарушений неинфекционного генеза (РДС, транзиторное тахипноэ новорожденного), выявлять предрасположенность к генерализации инфекционного процесса и начать раннюю терапию с целью профилактики осложнений [83, 84, 85, 79].

Трудности ранней диагностики врождённой пневмонии и раннего неонатального сепсиса у недоношенных новорождённых обусловлена не специфичностью клинической картины инфекционного процесса и отсутствия ранних диагностических биомаркёров [86, 87, 79]. Определение значимости диагностических критериев инфекционного процесса и использование современных биомаркеров, таких как уровень цитокинов, уровень

прокальцитонина (ПКТ), уровень С-реактивного белка (СРБ), позволяют быстро его диагностировать и назначить своевременное лечение [88, 89, 90].

Основными методами обследования недоношенных новорождённых при подозрении на развитие врождённой пневмонии и раннего неонатального сепсиса в настоящее время являются клиничко-лабораторные, микробиологические и инструментальные исследования [91]. Микробиологическая диагностика путём анализа гемокультуры имеет невысокую чувствительность у недоношенных детей [88-90]. Клиничко-лабораторный метод определения маркёров воспаления включает в себя определение количества клеток крови и соотношения дифференцированных форм и определение концентрации белков острой фазы воспаления (СРБ). С целью диагностики врожденной пневмонии и неонатального сепсиса в неонатальной рутинной практике используется подсчет лейкоцитарного индекса в клиническом анализе крови, как более точный маркер наличия инфекционного процесса у новорождённых детей [91].

Влияние тяжести полиорганной недостаточности (ПОН) на исходы у новорожденных способствовало разработке и клиническому использованию различных шкал для оценки степени полиорганной недостаточности. [92-96]. В большинстве своем шкалы степени полиорганной недостаточности применяются для прогнозирования летального исхода.

Имеются многочисленные исследования по оценке точности прогнозирования летального исхода у разных категорий новорожденных (недоношенных экстремально низкой массы тела, новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении, новорожденные с течением некротизирующего энтероколита и др.) с использованием различных шкал, таких как nSOFA, NEOMOD, CRIB, CRIB II, SNAP, SNAP II, SNAP-PE, SNAP-PE II, MODE [92-102]. Состав шкал значительно отличается друг от друга и может включать в себя как конкретные лабораторные показатели, такие как дефицит оснований, уровень тромбоцитов, так и различные жизненно-важные показатели и зависимость от респираторной терапии. Балльность оценки также имеет большой диапазон.

В 2001 году Janota J. и соавт. предложила шкалу для оценки тяжести полиорганной недостаточности, включающей в себя 7 систем организма, охватывающей большинство возможных нарушений при ПОН (Таблица 3) [99].

Таблица 3 – Шкала NEOMOD Neonatal Multiple Organ Dysfunction Score (Janota J. et al.,2001) [99]

Система органов	Характеристика	Балл
Центральная нервная система	Кровоизлияние в вещество головного мозга, развитие гидроцефалии, лейкомаляция или атрофия	2
	Кровоизлияние в один или оба боковых желудочка	1
	Только субэпендимальное кровоизлияние	0
Система гемостаза	Количество тромбоцитов менее $30 \times 10^9/\text{л}$	2
	Количество тромбоцитов равно $30-100 \times 10^9/\text{л}$	1
	Количество тромбоцитов более $100 \times 10^9/\text{л}$	0
Дыхательная система	Искусственная вентиляция легких	2
	Необходимое поддержание постоянного положительного давления в дыхательных путях или FiO_2 более 0,21 (для поддержания сатурации 88-95%)	1
Желудочно-кишечный тракт	Признаки некротически-язвенного энтероколита или перфорация кишки	2
	Полное парентеральное питание	1
	Энтеральное кормление или сочетание энтерального и парентерального питания	0
Сердечно-сосудистая система	Сохраняющаяся артериальная гипотензия, несмотря на проводимую медикаментозную терапию	2
	Нормализация артериального давления на фоне инотропной поддержки	1
	Показатели артериального давления в пределах нормальных значений	0
Мочевыделительная система	Диурез менее 0,2 мл/кг/ч, перитонеальный диализ, гемодиализ или гемосорбция	2
	Диурез 0,2 – 1,0 мл/кг/ч	1
	Диурез более 1,0 мл/кг/ч	0
Кислотно-основное состояние	Дефицит оснований более 15 мэкв/л	2
	Дефицит оснований в пределах 15 мэкв/л	1
	Дефицит оснований менее 15 мэкв/л	0

Шкала позволяет оценить состояние 7 систем, при отсутствии нарушений со стороны одной системы органов – 0 баллов, при умеренной дисфункции – 1 балл, при выраженной дисфункции – 2 балла [99].

Проведенные исследования по точности прогнозирования летального исхода по шкале NEOMOD продемонстрировали 81% чувствительности и 95% специфичности с порогом отсечки 8 баллов [99]. Анализ прогностической значимости шкалы NEOMOD инициировал исследователей на модифицирование шкалы. Так, Cetinkaya M. И соавт. ввела в шкалу оценку микроциркуляторного русла (наличие отеков, содержание сывороточного альбумина), Sokou R. с соавторами модифицировала шкалу использованием данных тромбоэластометрии, отмечая улучшение ее предиктивной способности [103, 104].

Таким образом, разнообразие анте-, интра- и перинатальных факторов, способных повлиять на развитие перинатальных поражений головного мозга у недоношенных новорожденных с течением врожденной пневмонии и/или раннего неонатального сепсиса, вызывают интерес в качестве детального анализа их возможной предикции развития, тяжести поражений головного мозга и неблагоприятных неврологических исходов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1 Материал и методы

Работа проводилась в ФГБУ «Научный медицинский исследовательский медицинский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН, д.м.н., профессор Г.Т. Сухих). Клиническая часть работы выполнена в отделении реанимации и интенсивной терапии им. профессора А.Г. Антонова (заведующий – д.м.н. О.В. Ионов) Института неонатологии и педиатрии (директор – д.м.н. Зубков В.В.).

Критерии включения в исследование:

Недоношенные новорожденные гестационного возраста 24–36/6 недель с дыхательными нарушениями, поступившие в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

Критерии исключения:

Недоношенные новорожденные дети с врождёнными пороками сердца, множественными пороками развития, с хромосомными патологиями, наследственными болезнями обмена; дети с отечной формой гемолитической болезни новорожденных, неиммунной водянкой плода, с менингитом. Недоношенные новорожденные дети без дыхательных нарушений. Новорожденные дети, поступившие из других стационаров и умершие новорожденные до момента оценки в катамнезе.

У законных представителей недоношенных новорожденных получены информированные согласия на участие в исследовании. Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый московский государственный медицинский университет им. М.И. Сеченова (Сеченовский Университет).

Для достижения поставленных целей проведен анализ 336 историй развития недоношенных новорожденных гестационного возраста 24–36/6 недель, из них у 194 детей была диагностирована врожденная пневмония или ранний неонатальный сепсис. У 90 детей было выявлено перинатальное поражение головного мозга. Все дети были рождены в ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. После рождения в связи с развитием дыхательных нарушений все дети были переведены в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

Все недоношенные новорожденные, включенные в исследование, были разделены на 2 группы: основная группа – 194 ребенка с врожденной пневмонией в том числе, у которых развился ранний неонатальный сепсис, группа сравнения – 142 ребёнка с дыхательными нарушениями без течения врожденной пневмонии или раннего неонатального сепсиса (с течением транзиторного тахипноэ новорожденных (ТТН) или респираторного дистресс синдрома новорожденных (РДС)). Для верификации диагноза врожденной пневмонии или раннего неонатального сепсиса всем новорожденным проводилось стандартное обследование в соответствии с внутренними протоколами отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных. [43, 105-108].

В зависимости от наличия или отсутствия поражения головного мозга (ГМ) группы были разделены на подгруппы: подгруппа А – недоношенные новорожденные с поражением головного мозга и подгруппа В – недоношенные новорожденные без поражения головного мозга. Наличие или отсутствие поражения головного мозга диагностировалось методом ультразвуковой диагностики. Нейросонография проводилась всем детям, требующих терапию в условиях отделения, в установленные сроки согласно внутреннему утвержденному протоколу ОРИТ им. профессора Антонова А.Г. Института неонатологии и педиатрии.

Внутри каждой подгруппы дети были разделены в зависимости от гестационного возраста: I – 24–27/6 недель, II – 28–33/6 недель, III- 34–36/6 недель.

Учитывая, что в группе гестационного возраста 24–27/6 недель у всех детей была диагностирована врождённая пневмония или ранний неонатальный сепсис, деление детей на основную группу и группу сравнения не проводилось; исследование этой группы носило описательный характер.

Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

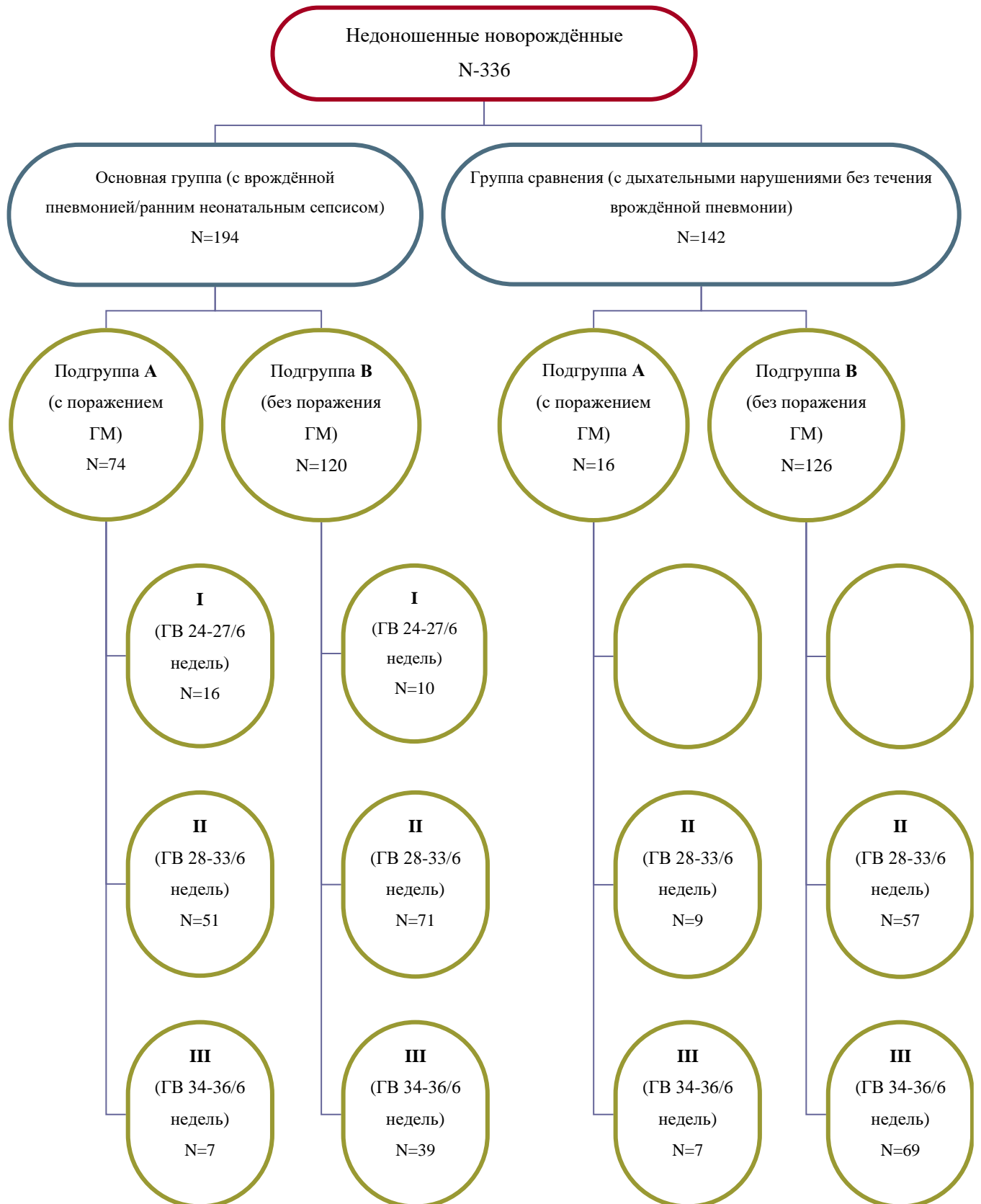


Рисунок 1 – Блок-схема исследуемых пациентов

При изучении катамнеза 80 детей из основной группы при достижении ими 12 месяцев скорректированного возраста наблюдались в КДЦ ФГБУ «НМИЦ АГП им академика В.И. Кулакова» Минздрава России у педиатра и невролога. В результате комплексной оценки физического и неврологического развития с использованием шкалы Гриффитс дети были разделены на 3 подгруппы: 1 подгруппа (n=34) – условно здоровые дети (без неврологических нарушений или с умеренными неврологическими нарушениями, не требующие медицинской реабилитации); 2 подгруппа (n=30) - дети с умеренными неврологическими нарушениями, требующие медицинской реабилитации, но не приводящие к инвалидности (ППГМ, невротические реакции, мышечная дистония, легкая задержка психомоторного развития, нарушения сна); 3 подгруппа (n=16) - дети с тяжелыми неврологическими заболеваниями, требующие медицинской реабилитации, приводящие к инвалидности (детский церебральный паралич (ДЦП), эпилепсия, тяжелая задержка психомоторного развития, постгеморрагическая гидроцефалия). Дизайн представлен на Рисунке 2.

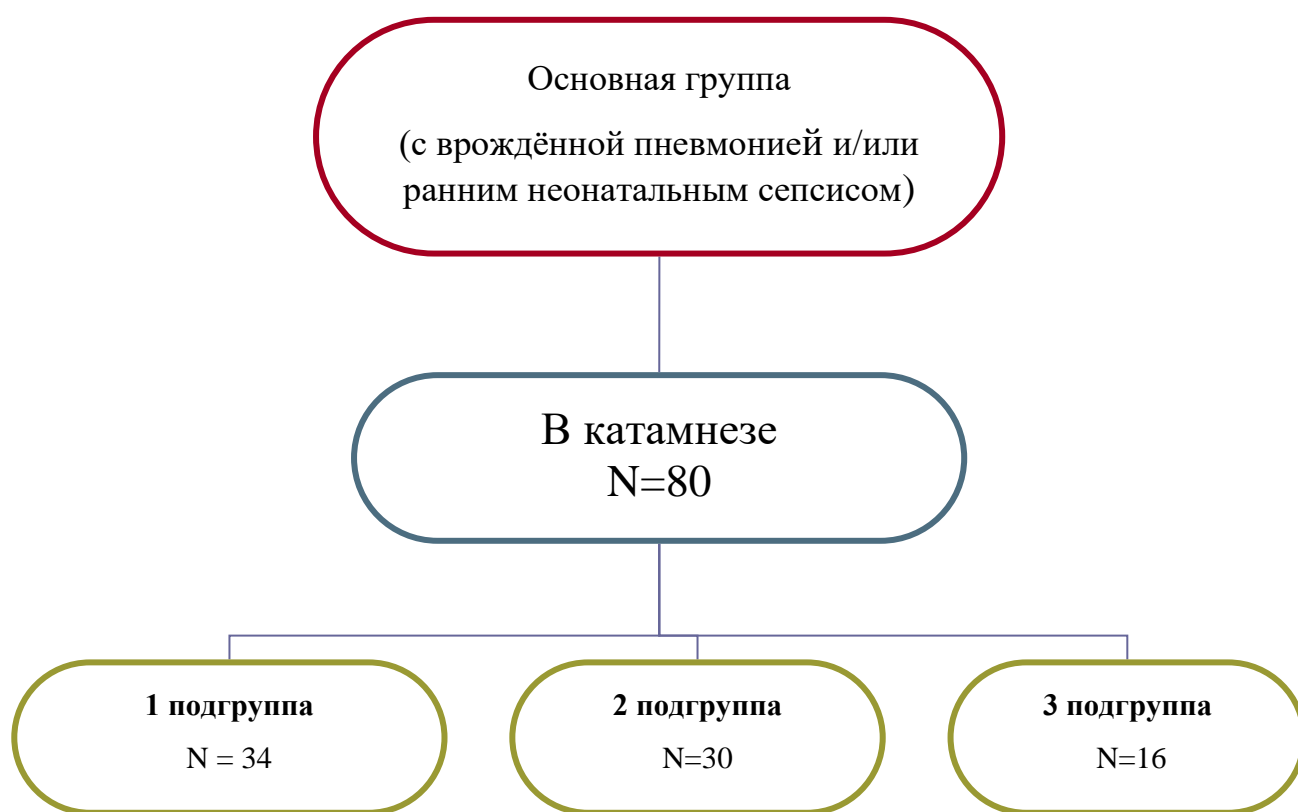


Рисунок 2 - Блок-схема исследуемых пациентов, наблюдавшихся в катамнезе

Были изучены особенности акушерско-гинекологического анамнеза матерей детей, участвующих в исследовании. Была проведена сравнительная оценка детей по гестационному возрасту, антропометрическим параметрам (по постнатальным стандартам для недоношенных INTERGROWTH-21 – данная шкала помогает корректно определить раннюю задержку роста у недоношенных новорожденных, данные представлены в исследовании (Рюмина И. И. и др, 2011)), оценке по шкале Апгар к концу 1 и 5 минуты жизни, оценке клинического состояния (тяжести дыхательных нарушений, потребности в проведении и длительности респираторной терапии, частоте и тяжести сердечно-сосудистой недостаточности, потребности в проведении кардиотонической и вазопрессорной терапии) [109]. Оценка тяжести дыхательных и сердечно-сосудистых нарушений проводилась по шкалам. [110, 111]. Снижение масса-ростовых показателей в интервале ниже 10 перцентилей для соответствующего гестационного возраста являлись критерием задержки внутриутробного развития. На основе НСГ/МРТ все перинатальные поражения головного мозга были разделены по степени тяжести: 1 степень: ВЖК 1 степени и 2 степени без вентрикуломегалии; 2 степень: ВЖК 2 степени с вентрикуломегалией, ВЖК 3 степени, ПВЛ, гидроцефалия, паренхиматозное кровоизлияние.

Для возможности прогнозирования поражений головного мозга мы модифицировали шкалу NEOMOD, заменив показатели ЦНС на показатели системного воспалительного ответа (СВО) и редуцировали систему гемостаза с учетом того, что уровень тромбоцитов входит в оценку системного воспалительного ответа (Таблица 4).

Модифицированная шкала позволяет оценить состояние 6 систем, при отсутствии нарушений со стороны одной системы органов - 0 баллов, при умеренной дисфункции - 1 балл, при выраженной дисфункции - 2 балла [112].

Таблица 4 – Модифицированная шкала NEOMOD Neonatal Multiple Organ Dysfunction Score [112]

Система органов	Характеристика	Оценка
Системный воспалительный ответ	2 и более показателя системного воспалительного ответа	2
	1 показатель системного воспалительного ответа	1
	отсутствие показателей СВО	0
Дыхательная система	Искусственная вентиляция легких	2
	Необходимое поддержание постоянного положительного давления в дыхательных путях или FiO_2 более 0,21 (для поддержания сатурации 88-95%)	1
	Самостоятельное дыхание без респираторной поддержки	0
Желудочно-кишечный тракт	Признаки некротически-язвенного энтероколита или перфорация кишки	2
	Полное парентеральное питание	1
	Энтеральное кормление или сочетание энтерального и парентерального питания	0
Сердечно-сосудистая система	Сохраняющаяся артериальная гипотензия, несмотря на проводимую медикаментозную терапию	2
	Нормализация артериального давления на фоне инотропной поддержки	1
	Показатели артериального давления в пределах нормальных значений	0
Мочевыделительная система	Диурез менее 0,2 мл/кг/ч, перитонеальный диализ, гемодиализ или гемосорбция	2
	Диурез 0,2 – 1,0 мл/кг/ч	1
	Диурез более 1,0 мл/кг/ч	0
Кислотно-основное состояние	Дефицит оснований более 15 мэкв/л	2
	Дефицит оснований в пределах 15 мэкв/л	1
	Дефицит оснований менее 15 мэкв/л	0

С целью оценки степени полиорганной недостаточности дети были оценены по модифицированной шкале NEOMOD (по 6 критериям: дыхательная недостаточность, сердечно-сосудистая недостаточность, почечная недостаточность, недостаточность органов пищеварительной системы, кислотно-основное состояние, уровень системного воспалительного ответа). У детей был оценен системный воспалительный ответ на основании клинико-лабораторного обследования. В качестве показателей СВО учитывались: лейкоцитоз (более $30 \cdot 10^9$ /л на 1-2 с.ж., более $20 \cdot 10^9$ /л на 3-7 с.ж., лейкопения (менее $5 \cdot 10^9$ /л), нейтрофилез (более $20 \cdot 10^9$ /л в 1-2 с.ж.; более $7 \cdot 10^9$ /л после 3-х с.ж), нейтропения (Таблица 5.), тромбоцитопения (менее $123 \cdot 10^9$ /л для детей ≥ 33 нед ГВ; менее $104 \cdot 10^9$ /л для детей ≤ 32 нед ГВ [113]), нетрофильный индекс более 0,2, уровень С-реактивного белка более 5 мг/л, уровень прокальцитонина более 2,5 нг/мл [114].

Таблица 5 – Показатели нейтропении у новорожденных [87, 115, 116]

Возраст (часы)	> 1500 г	Возраст (часы)	≤ 1500 г
0-6	<2000 кл/мкл	0-6	<500 кл/мкл
>6-12	<4000 кл/мкл	>6-12	<1500 кл/мкл
>12-24	<6000 кл/мкл	>12-30	<1800 кл/мкл
>24-48	<4000 кл/мкл	>30-48	<1500 кл/мкл
>48-72	<2000 кл/мкл	>48	<1100 кл/мкл

Учитывая данные нейросонографии, была проведена сравнительная оценка частоты и тяжести перинатального поражения головного мозга по данным нейросонографии, а также проведена сравнительная оценка неврологического статуса в катамнезе в возрасте 12 месяцев жизни.

После проведения полной реанимационной помощи в родильном зале все новорожденные были переведены в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных с целью дальнейшего наблюдения, обследования и

лечения с учётом внутреннего протокола отделения. При поступлении в ОРИТ всем новорожденным, с целью исключения инфекционного процесса, проводилось лабораторное обследование: признаки системного воспалительного ответа - клинический анализ крови развернутый с подсчетом абсолютного количества нейтрофилов и нейтрофильного индекса (НИ) (отношение юных форм нейтрофилов к общему количеству нейтрофилов), биохимический анализ крови (уровень С-реактивного белка на 1 сутки и на 3 сутки жизни, уровень прокальцитонина на 3 сутки), микробиологическое исследование крови, ПЦР скрининг крови на грамположительную и грамотрицательную флору, грибковую флору, врожденные вирусные инфекции (цитомегаловирус (ЦМВ), вирус простого герпеса (ВПГ), вирус Эпштейн-Барр, токсоплазмоз, листериоз).

При развитии сердечно-сосудистой недостаточности и нестабильности гемодинамики под контролем клинической картины и данным Эхо-КГ проводился выбор и подбор кардиотонической и вазопрессорной терапии в соответствии с утвержденным протоколом российского общества неонатологов, с целью поддержания артериального давления в границах нормальных значения каждого гестационного возраста [61]. С целью оценки объема проводимой кардиотонической и вазопрессорной терапии был проведен подсчет суммарной дозы всей проводимой кардиотонической и вазопрессорной терапии.

Из обязательных инструментальных методов обследования проводились: экспертная нейросонография (НСГ) в первые 72 часа и далее в динамике, рентгенография органов грудной клетки. Из специальных инструментальных методов обследования проводились: магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга в случае несоответствия неврологического статуса с картиной ультразвукового исследования. С целью оценки неврологического статуса недоношенные новорожденные были консультированы неврологом в плановом порядке на основании стандартизированного протокол. После выписки из стационара в возрасте 12 месяцев дети осмотрены неврологом на амбулаторном этапе, оценивался неврологический статус по шкале Гриффитс. Шкала Гриффитс

включает в себя бальную оценку по 5 параметрам (моторика, социальная адаптация, слух и речь, глаза и руки, способность к игре).

Методы исследования:

1. Клинико-анамнестический метод.

Сбор и анализ анамнеза матерей соматического и акушерско-гинекологического, изучение течения беременности, родов и способов родоразрешения. Учет гестационного возраста новорожденных, масса-ростовые показатели при рождении детей, оценка по шкале Апгар к концу 1 и 5 минут жизни, жизненно-важные показатели (мониторинг ЧСС, SpO₂, АД и температуры проводился на мониторе Mindray V12 (КНР)), длительность респираторной терапии (часы), частота и дозы кардиотонической и вазопрессорной терапии;

2. Лабораторные методы.

Клинический анализ крови проводился на автоматическом гематологическом анализаторе (Sysmex XS-800i и XT-350, Sysmex, Япония), расчет нейтрофильного индекса и абсолютного количества нейтрофилов. Определение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови и уровня прокальцитонина (на автоматическом биохимическом анализаторе BA-400 (Biosystems, Испания), микробиологический посев гемокультуры (в пробирки с питательной средой для культивирования BioMerieux, США, на питательных средах колумбийский агар, маннит-солевой агар, среду Эндо и агар Сабуро). Культивирование в автоматическом гематологическом анализаторе Bact/Alert, (США BioMerieux).

3. Инструментальные методы.

Нейросонография, эхокардиография (ЭХО-КГ) и ультразвуковое исследование внутренних органов проведены на приборе Vivid-q General Electric (США). Рентгенография органов грудной полости проводилось у постели больного на мобильном рентгеновском аппарате ITALRAY srl Compact E-100R HF X22 (Италия). Магнитно-резонансная томография - аппарат Magnetom Verio с индукцией магнитного поля 3,0Т, Siemens (Германия), исследование проводилось на фоне седации препаратом Севофлуран или в/в введения препарата Диазепам.

Респираторная терапия проводилась аппаратами: Infant Flow Sipap (Viasys, США), Avea (Viasys, США), Sensors Medics 3100A (США).

2.2 Компьютерная обработка и статистический анализ

Статистическая обработка полученных результатов выполнена на компьютере с помощью «Microsoft Excel», «StatTech» v. 1.2.0 и SPSS v.26.0.

При расчете выборки по формуле Лера (при заданной мощности исследования 80%) с помощью сайта www.medstatistic.ru, получен результат: размер выборки достаточен для выполнения поставленных задач.

С помощью метода вариационной статистики были подсчитаны все количественные данные. При нормальном распределении количественной переменной вычисляли среднее арифметическое (M), среднюю ошибку ($\pm m$), 95% доверительный интервал (ДИ). При ненормальном распределении количественных переменных для каждого параметра вычисляли медиану (Me) и интерквартильный размах (IQR) 25–75-го перцентиля. Для качественных данных определяли абсолютное количество и показатель частоты (%), для оценки влияния факторов рассчитывали относительный риск (ОР) с 95% ДИ, отношение шансов (ОШ, 95% ДИ). Перед проведением сравнительного анализа количественных данных в исследуемых группах проверяли соответствие нормальному распределению (тест Колмогорова–Смирнова ($n > 50$), графический анализ данных). При нормальном виде распределения данных для оценки различий в группах использовали методы параметрической статистики (t-критерий Стьюдента).

При распределении признаков, отличающихся от нормального, применяли методы непараметрической статистики. Для парного сравнения количественных данных использовали U-критерий Манна–Уитни. Для сравнения 3 и более групп использовался критерий Краскелла–Уоллиса, при последующих попарных сравнениях применялся критерий Манна–Уитни с поправкой на множественность

Бонферрони. Сравнение дихотомических данных и установление статистически значимых различий между ними проводили с помощью метода χ^2 Пирсона (для его вычисления прибегали к построению таблицы «2×2»), а также точный критерий Фишера для небольших выборок. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Оценка прогностической значимости диагностических маркеров проводилась по результатам ROC-анализа с определением чувствительности и специфичности. С помощью ROC-анализа было определено качество прогностической модели. Качество модели в зависимости от AUC (площадь под кривой) определялось по следующим критериям: 0,9-1,0 – отличное; 0,8-0,9 – очень хорошее; 0,7-0,8 – хорошее; 0,6-0,7 – среднее; до 0,6 – неудовлетворительное.

Для исследования влияния различных независимых между собой переменных на развитие одного признака применялся метод регрессионного анализа (бинарная логистическая регрессия). Вероятность события определялась по формуле:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%,$$

$$z = a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n + a_0$$

где: p – логистическая функция (вероятность, что произойдет интересующее событие),

z – показатель степени в логистической функции,

x – независимые показатели (факторы),

$a_1 \dots a_n$ – коэффициенты регрессии,

a_0 – const, постоянная

e – число Эйлера, математическая константа (основание натуральных логарифмов, равное 2,71828).

Поиск наиболее достоверных факторов риска был проведен с помощью логистического регрессионного анализа с написанием уравнения логистической регрессии, расчетом чувствительности, специфичности и диагностической точности прогностической модели.

Для исследования взаимосвязи одной зависимой переменной с несколькими независимыми переменными применяли метод построения дерева решений QUEST (Quick, Unbiased, Efficient Statistical Tree).

Для исследования зависимости категориальной переменной от значений количественных показателей применяли мультиномиальный дискриминантный анализ с построением уравнений дискриминантной функции и территориальной карты. Определение дискриминантной функции определялось по формулам:

$$F_1 = a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n + a_0$$

$$F_2 = b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n + b_0,$$

где: F_1 – значение дискриминантной функции 1,

F_2 – значение дискриминантной функции 2,

x – независимые показатели (факторы),

$a_1 \dots a_n$ – коэффициенты функции 1,

$b_1 \dots b_n$ – коэффициенты функции 2,

$a_0; b_0$ – const, постоянные.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Определение роли врожденной пневмонии и/или раннего неонатального сепсиса у недоношенных детей в формировании перинатального поражения головного мозга

Проведен анализ 336 случаев лечения и выхаживания недоношенных детей, родившихся в ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, и потребовавших реанимационной и интенсивной терапии в первые дни после рождения. Все дети, включенные в исследование, были разделены на 2 группы: основная группа (n=194) – составили недоношенные дети, тяжесть состояния которых после рождения была обусловлена врожденной пневмонией и/или развитием раннего неонатального сепсиса. Группа сравнения (n=142) – составили дети, тяжелое состояние которых после рождения было обусловлено неинфекционными причинами. Характеристика групп приведена в Таблице 6.

Таблица 6 – Характеристика основной группы и группы сравнения

Показатель/ Ед.измерения	Основная группа N=194	Группа сравнения N=142	P	ОШ 95% ДИ
Масса тела, грамм. Me [IQR]	1445 (995-2140)	2105 (1824-2410)	<0,001*	
Длина тела, см. Me [IQR]	40 (35 - 43)	44 (43-46)	<0,001*	
Оценка по шкале Апгар к концу 1 минуты. Me [IQR]	7 (6-7)	7 (7-7)	<0,001*	
Оценка по шкале Апгар к концу 5 минуты. Me [IQR]	7 (7-8)	8 (8-8)	<0,001*	
Пол, абс. (%)	Мальчик	109 (56)	0,16	1,3 (0,8-2,1)
	Девочка	85 (44)		

* – различия показателей статистически значимы (p <0,05)

Из представленных данных продемонстрированы статистически значимые различия между группами по массе тела, длине тела и оценке по шкале Апгар к концу 1 и 5 минуты жизни. Оценка по шкале Апгар к 1 и 5 минуте ниже у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом ($p < 0,001$) по сравнению с недоношенными новорожденными, тяжесть течения которых обусловлено неинфекционными причинами. Также это было представлено в исследовании (Шарафутдиновой Д.Р. и др, 2022) [83, 117].

Проведена оценка частоты поражения головного мозга в основной группе и в группе сравнения, данные приведены в Таблице 7.

Таблица 7 – Частота поражения головного мозга у детей с врожденной пневмонией/ ранним неонатальным сепсисом и детей с дыхательными нарушениями неинфекционного генеза

Показатель	Основная группа N=194	Группа сравнения N=142	P	ОР 95% ДИ
Подгруппа А (с Поражением ГМ) абс. (%)	74 (38)	16 (11)	$<0,001^*$	3,1 [2,05- 4,78]
Подгруппа В (Без поражения ГМ) абс. (%)	120 (62)	126 (89)		

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Выявлено из представленной таблицы, что вероятность развития перинатального поражения головного мозга в группе детей, тяжесть которых обусловлена врожденной пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом, были в 3,1 раза выше, чем у детей, у которых тяжесть состояния была обусловлена неинфекционными причинами (различия риска были статистически значимыми 95% ДИ: 2,05–4,78).

Учитывая, что в группе недоношенных детей гестационного возраста 24-27/6 недель по сравнению с группой детей поздними недоношенными выше риск развития ППГМ, более низкий гестационный возраст предрасполагает к развитию ППГМ вследствие морфофункциональной незрелости в зоне герминального матрикса, была проведена оценка частоты поражения головного мозга в исследуемых группах в зависимости от гестационного возраста. Данные в Таблице 8.

Таблица 8 – Частота поражения головного мозга в зависимости от гестационного возраста в исследуемых группах

ГВ нед/ Исследуемы е группы	Основная группа		Группа сравнения		p	ОР 95% ДИ
	N=194		N=142			
	Подгруппа А N=74	Подгруппа В N=120	Подгруппа А N=16	Подгруппа В N=126		
I (ГВ 24–27/6) абс. (%)	16 (62)	10 (38)	-	-	-	-
II (ГВ 28–33/6) абс. (%)	51 (42)	71 (58)	9 (14)	57 (86)	<0,001*	3,0; 1,61–5,75
III (ГВ 34–36/6) абс. (%)	7 (15,25)	39 (84,75)	12 (12,89)	64 (87,11)	0,863	0,96; 0,4-2,2

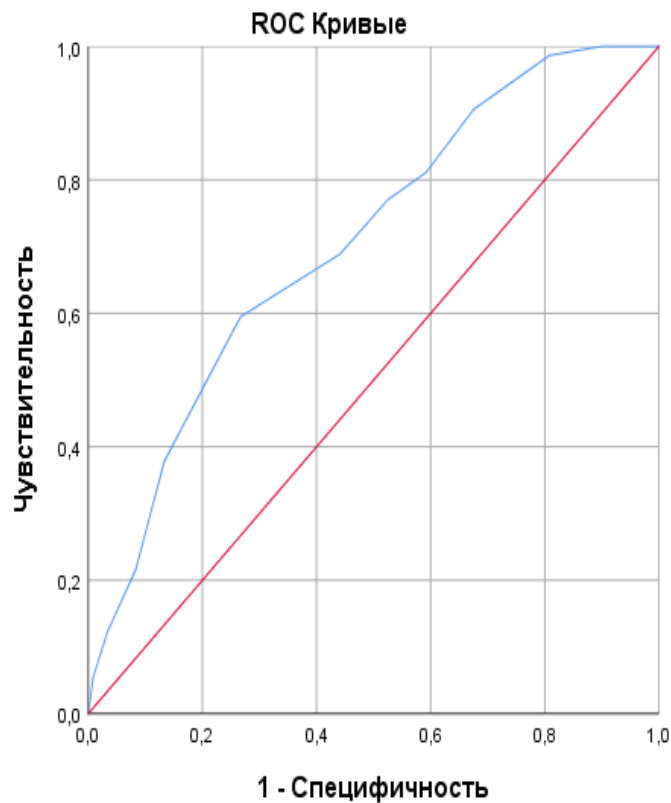
* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Учитывая полученные результаты, было установлено, что тяжесть всех детей гестационного возраста 24–27/6 недель в раннем неонатальном периоде была обусловлена развитием врождённой пневмонии и/или раннего неонатального

сепсиса. Процент развития перинатального поражения головного мозга у этой категории детей составил 62%. При сопоставлении частоты поражения у детей гестационного возраста 28–33/6 недель в основной группе и группе сравнения было выявлено увеличение риска поражения головного мозга у детей с врождённой пневмонией/ранним неонатальным сепсисом в 3,0 раза (различия были статистически значимыми 95% ДИ: 1,61–5,72). У детей гестационного возраста 34–36 недель статистической разницы не выявлено.

При проведении дополнительно ROC-анализа определена диагностическая значимость гестационного возраста при прогнозировании поражения головного мозга у недоношенных новорожденных с врождённой пневмонией/ранним неонатальным сепсисом.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза поражения головного мозга и гестационного возраста у недоношенных новорожденных с врождённой пневмонией/ранним неонатальным сепсисом, составила $0,705 \pm 0,038$ с 95% ДИ: 0,63-0,78. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,0001$). Данные представлены на Рисунке 3.



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рисунок 3 – ROC-анализ диагностической значимости гестационного возраста при поражении головного мозга у недоношенных новорожденных с врождённой пневмонией/ранним неонатальным сепсисом

Пороговое значение гестационного возраста недоношенных новорожденных в точке cut-off составило 30,5 недель. Прогнозировался высокий риск развития поражения головного мозга при гестационном возрасте равном или превышающем 30,5 недель у недоношенных новорожденных с врождённой пневмонией/ранним неонатальным сепсисом. Чувствительность и специфичность метода составили 68,9% и 55,8%, соответственно.

Был изучен акушерско-гинекологический анамнез матерей детей основной группы, включенных в исследование, данные приведены в Таблице 9.

Таблица 9 – Влияние акушерско-гинекологического анамнеза на развитие поражений головного мозга у недоношенных новорожденных с течением врожденной пневмонии и/или раннего неонатального сепсиса

Показатель		Основная группа N= 194		p	ОШ ДИ 95%
		Подгруппа А N=74	Подгруппа В N=120		
многоплодная беременность,	одноплодная	64 (86%)	103 (86%)	0,507	
	многоплодная	10 (14%)	17 (14%)		
Онкология	абс. (%)	-	5 (4,2%)	-	
ГСД,	абс. (%)	-	2 (1,7%)	-	
преэклампсия,	абс. (%)	5 (6,7%)	5 (4,2%)	0,51	1,67; 0,96-5,64
ИЦН,	абс. (%)	7 (9,5%)	7 (5,8%)	0,397	1,69; 0,57-5,02
инфекционные заболевания,	абс. (%)	3 (4,0%)	4 (3,3%)	1	1,23; 0,27-5,6
ФФТС *	абс. (%)	9 (12,1%)	3 (2,5%)	0,011	5,4; 1,41-20,65

* – различия показателей статистически значимы (p <0,05)

Как следует из анализа течения беременности, что у детей с перинатальным поражением головного мозга преждевременному рождению ребенка предшествовали преэклампсия в 6,7% случаев, фето-фетальный трансфузионный синдром (ФФТС) - 12,1%, истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) - 9,5%.

Выявлена статистически значимая зависимость наличия ФФТС у недоношенных детей с врожденной пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом и поражения головного мозга. Шансы развития ППГМ у детей с ФФТС были выше в 5,4 раза, различия шансов были статистически значимыми.

В остальном, при сопоставлении акушерско-гинекологического анамнеза женщин, у детей которых неонатальный период осложнился или не осложнился ППГМ, продемонстрировал отсутствие достоверной разницы.

Проведен анализ в исследуемых подгруппах метода родоразрешения, наличия или отсутствия антенатальной профилактики РДС, наличия хронической фето-плацентарной недостаточности, приводящей к внутриутробной задержке развития плода в зависимости от гестационного возраста. Данные отображены в Таблице 10.

Таблица 10 – Влияние ante- и интранатального периода на развитие поражений головного мозга у детей с врождённой пневмонией/ ранним неонатальным сепсисом в зависимости от гестационного возраста

Показатель	Категории исхода	Подгруппа А N=74			Подгруппа В N=120			P
		I N=16	II N=51	III N=7	I N=10	II N=71	III N=39	
Метод родоразрешения, абс. (%)	Самопроизвольные роды	1 (6,25)	2 (3,9)	2 (28,6)		7 (9,8)	8 (20,5)	р _{II} -0,302
	Кесарево сечение	15 (93,75)	49 (96)	5 (71,4)	10 (100)	64 (90,2)	31 (79,5)	р _{III} -0,636
Профилактика РДС, абс. (%)	Проведена	10 (62,5)	33 (64,7)	3 (42,9)	9 (90)	45 (63,4)	12 (30,8)	P _I - 0,19 р _{II} - 0,88 р _{III} - 0,66
Малый размер плода, абс. (%)*	2-3 ст	–	5 (16,67)	1 (5,88)	–	7 (11,48)	4 (7,55)	р _{II} - 0,397 р _{III} - 1

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Процент проведения кесарева сечения от общего количества родоразрешений составил 89,7 % (174/194) из них 5,7% (10/174) по показаниям со стороны женщины, в остальных случаях в интересах плода, из них 9,7 % (16/164)

показаниям к кесареву сечению являлась задержка внутриутробного развития 2-3 степени. В 84,6 % (138/164) всех случаев кесарево сечение проведено в связи с острым дистресс синдромом плода. В 2,2% (4/164) всех случаев операции КС предшествовало преждевременное излитие околоплодных вод (подтекание вод). Частота кесарева сечения по причине ухудшения состояния плода была выше у детей с перинатальным поражением головного мозга ($p=0,04$). Проведение профилактики респираторного дистресс синдрома не оказывает влияние на развитие ППГМ у детей с внутриутробным инфицированием.

Проведен анализ в исследуемых подгруппах основной группы антропометрических данных при рождении, оценки по шкале Апгар, гендерной принадлежности. Данные отображены в Таблице 11.

Таблица 11 – Характеристика исследуемых подгрупп в группе детей с врожденной пневмонией/ ранним неонатальным сепсисом

Показатель/ Ед.измерения	Подгруппа А N=74			Подгруппа В N=120			p
	I N=16	II N=51	III N=7	I N=10	II N=71	III N=39	
Масса тела, грамм Me [IQR]	861 [770 – 952]	1350 [994 – 1649]	2307 [2280 - 2439]	870 [779 – 960]	1415 [1200 – 1645]	2410 [2175 – 2750]	p _I - 0,893 p _{II} - 0,273 p _{III} - 0,531
Длина тела, см Me [IQR]	33 [32-34]	37 [35- 41]	46 [44- 47]	33 [32 – 34]	40 [37 - 41]	47 [44 - 49]	p _I - 0,941 p _{II} - 0,058 p _{III} - 0,161
Оценка по шкале апгар к концу 1 минуты Me [IQR]	5 [4 – 6]	6 [5 - 7]	7 [7 - 8]	5 [4 – 6]	7 [6 - 7]	7 [7 - 8]	p _I - 0,341 p _{II} - 0,004 * p _{III} - 0,637

Продолжение Таблицы 11

Оценка по шкале Апгар к концу 5 минуты Me [IQR]		7 [6 - 7]	7 [7 - 8]	8 [7 - 8]	7 [6 - 8]	7 [7 - 8]	8 [8 - 8]	p_I - 0,28 p_{II} - 0,012 * p_{III} - 0,039 *
Пол, абс. (%)	Девочка	7 (43,75)	24 (47,06)	1 (14,29)	4 (40)	33 (46,48)	16 (41,03)	p_I - 1 p_{II} - 0,95 p_{III} - 0,234
	Мальчик	9 (56,25)	27 (52,94)	6 (85,71)	6 (60)	38 (53,52)	23 (58,97)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

В представленной таблице, было выявлены статистически значимые различия по оценке по шкале Апгар к концу 1 и 5 минуты. Оценка по шкале Апгар к концу 1 минуты жизни ниже у новорожденных с поражением головного мозга ГВ 28-33/6 недель ($p - 0,004$). Оценка по шкале Апгар к концу 5 минуты жизни ниже у новорожденных с поражением головного мозга ГВ 28-33/6 недель ($p - 0,012$) и у новорожденных с поражением головного мозга ГВ 34-36/6 недель ($p - 0,039$), что демонстрирует зависимость частоты развития поражений головного мозга от оценки по шкале Апгар к концу 1 и 5 минуты жизни.

По результатам проведенного анализа выявлено, что наличие у недоношенных детей врожденной пневмонии и/или раннего неонатального сепсиса повышает риск развития ППГМ в 3,1 раз по сравнению с недоношенными новорожденными, дыхательные нарушения которых обусловлены неинфекционной этиологией [ОР 3,1; 95%ДИ 2,05-4,78].

Частота поражения головного мозга тем выше, чем ниже гестационный возраст и оценка по шкале Апгар. Оценка по шкале Апгар к концу 1 и 5 минуты жизни оказывает влияние на частоту развития ППГМ у недоношенных новорожденных

ГВ более 27 недель. Высокий риск развития поражения прогнозируется у недоношенных новорожденных с врождённой пневмонией/ранним неонатальным сепсисом гестационного возраста ниже 30,5 недель. У недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом в сочетании с фето-фетальным трансфузионным синдромом вероятность развития поражения головного мозга возрастает в 5,4 раза [ОШ 5,4; 95%ДИ 1,4-20,6].

3.2 Определение взаимосвязи между тяжестью полиорганной недостаточности, объемом интенсивной терапии и характером структурных повреждений головного мозга, выявляемых с помощью НСГ и МРТ в первые 28 дней жизни у недоношенных детей с врождённой пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом

С целью изучения взаимосвязи между тяжестью полиорганной недостаточности и объёмом интенсивной терапии детям, помимо стандартного клиничко-лабораторного обследования проведена нейросонография в первые сутки жизни и в динамике на третьи, десятые сутки жизни и в месяц. В случае несоответствия ультразвуковой картины и клиничко-неврологических данных, 18 детям проводилась магнитно-резонансная томография головного мозга. Показаниями для МРТ исследования являлись проявление очаговой симптоматики или судорог при отсутствии нейросонографических данных поражения центральной нервной системы или с целью верификации характера очага, выявленного по данным нейросонографии [118].

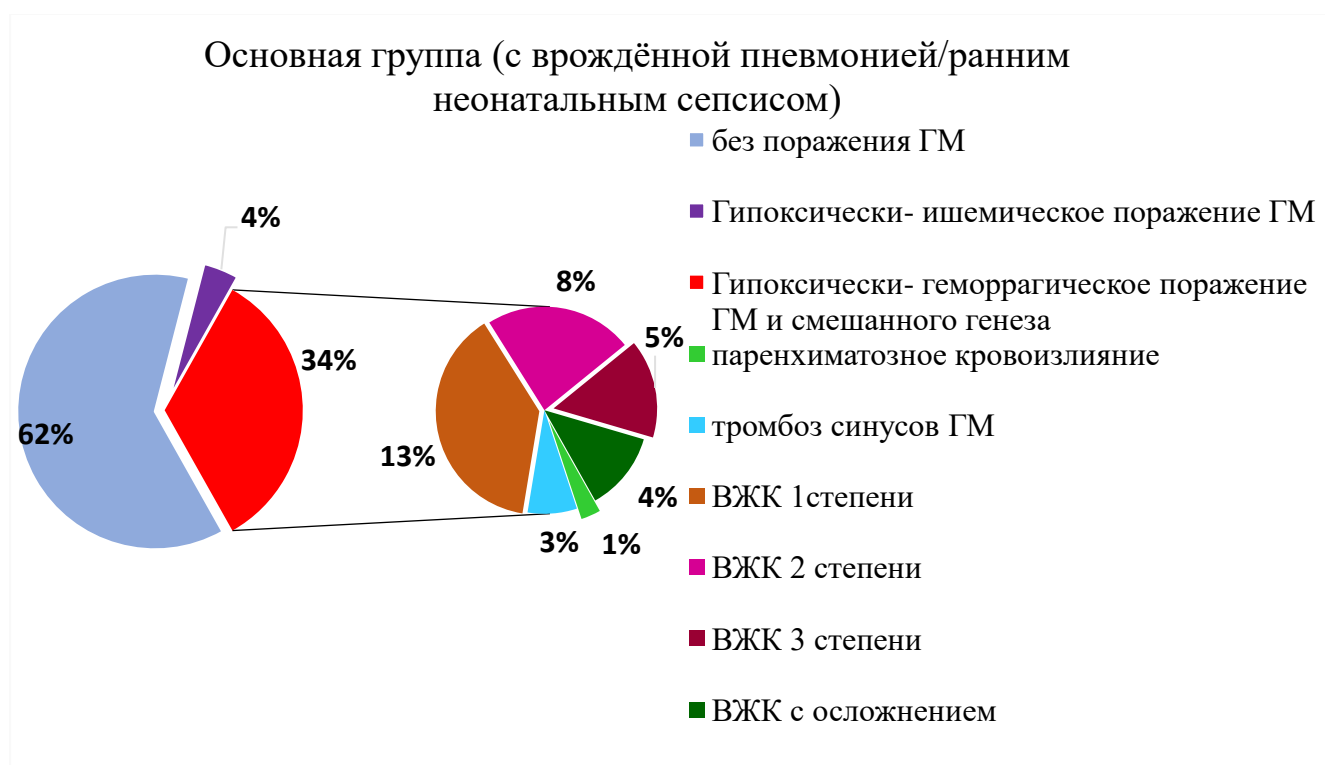
На основе данных методов нейровизуализации проведен анализ характера поражения головного мозга. Было выявлено, что у детей с врождённой пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом частота развития, изолированного внутрижелудочкового кровоизлияния 1 степени составила 13% (26/194),

внутрижелудочкового кровоизлияния 2 степени – 8% (15/194), внутрижелудочкового кровоизлияния 3 степени – 5% (12/194). При этом у 4% (2/194) детей в результате перенесённого внутрижелудочкового кровоизлияния к концу неонатального периода развилась вентрикуломегалия. У детей без врождённой пневмонии и/или раннего неонатального сепсиса частота внутрижелудочкового кровоизлияния 1 степени составила 10% (15/142), изолированного внутрижелудочкового кровоизлияния 2 и 3 степени не отмечалось. Частота гипоксически-ишемического поражения у детей с врождённой пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом отмечалась в 4,5% (9/194), а при течении РДС или ТТН не было выявлено.

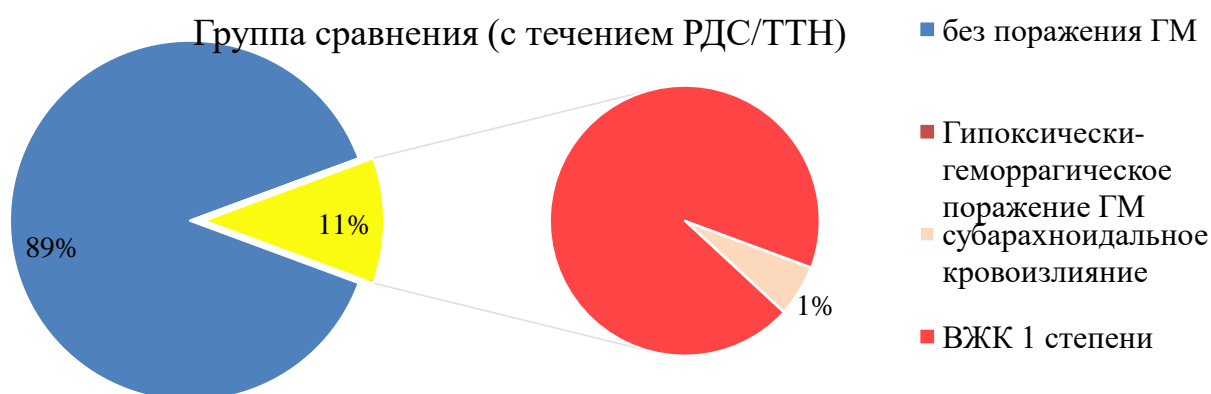
Следует отметить, что только в группе у детей с врождённой пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом к месяцу жизни развилась перивентрикулярная лейкомаляция в 2,5% случаев (5/194).

У детей с врождённой пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом отмечалось в 10% случаев (20/194) сочетанное поражение головного мозга (внутрижелудочковое кровоизлияние с перивентрикулярной лейкомаляцией, или с кровоизлиянием в вещество головного мозга или с гидроцефалией).

Данные представлены на Рисунке 4.



А)



Б)

Рисунок 4 – Диаграмма сравнения характера поражения головного мозга у детей с врождённой пневмонией/ранним неонатальным сепсисом и течением РДС/ТТН

Для оценки взаимосвязи между характером и тяжестью поражения мозга и тяжестью полиорганной недостаточности проводилась оценка по модифицированной шкале NEOMOD с целью выявления степени выраженности полиорганной недостаточности. В зависимости от степени вовлеченности отдельных органов и систем в патологический процесс, все дети с гестационным возрастом 24-27/6, 28-33/6 и 34-36/6 недель по модифицированной шкале

NEOMOD были распределены на три группы: первая группа - 1–4 балла, вторая группа - 5-7 баллов и третья группа - 8 баллов и более. Сравнительная характеристика групп в соответствии с ГВ приведена в Таблице 12.

Таблица 12 – Оценка тяжести полиорганной недостаточности у детей с поражением головного мозга и без поражения головного мозга у детей с врождённой пневмонией/ранним неонатальным сепсисом

Показатель	Категории исхода / Единицы измерения	Подгруппа А N=74			Подгруппа В N=120			p
		I N=16	II N=51	III N=7	I N=10	II N=71	III N=39	
NEOMOD степень, абс. (%)	1-4 балла	1 (6,3)	15 (29,4)	5 (71,4)	3 (30)	46 (65,8)	28 (71,8)	$P_I-0,1$ $P_{II} < 0,001^*$ $P_{III}-0,98$
	5-7 баллов	7 (43,8)	27 (52,9)	-	6 (60)	25 (35,2)	11 (28,2)	$P_I-0,16$ $P_{II} -0,049$
	8-12 баллов	8 (50)	9 (17,7)	2 (28,6)	1 (10)	-	-	$P_I-0,04^*$
респираторная терапия, абс. (%)	ИВЛ	15 (93,8)	40 (78,4)	6 (85,7)	5 (50)	30 (45,2)	28 (71,8)	$P_I-0,001^*$ $P_{II} < 0,001^*$ $P_{III}-0,44$
	Неинвазивная РТ	1 (6,3)	11 (21,6)	1 (14,3)	5 (50)	41 (57,8)	11 (28,2)	$P_I-0,001^*$ $P_{II} < 0,001^*$ $P_{III}-0,4$
Кардиотоническая и вазопрессорная терапия, абс. (%)	без КТ	0 (0)	11 (21,6)	1 (14,3)	3 (30)	36 (50,7)	10 (25,6)	$P_{II} -0,002^*$ $P_{III}-0,51$
	монотерапия	3 (18,8)	19 (37,3)	2 (28,6)	6 (60)	31 (43,7)	15 (38,5)	$P_I-0,2$ $P_{II} -0,12$ $P_{III}-0,68$
	комбинированная	13 (81,2)	21 (41,1)	4 (57,1)	1 (10)	4 (5,6)	14 (35,9)	$P_I-0,002$ $P_{II} < 0,001^*$ $P_{III}-0,26$

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При анализе полученных результатов, выявлено, что у недоношенных детей (группа I) с перинатальным поражением головного мозга частота развития поражения ГМ зависит от степени выраженности полиорганной недостаточности ($p=0,04$). Риск развития поражения головного мозга у недоношенных новорожденных ГВ 24-27/6 недель при тяжелой полиорганной недостаточности возрастает в 1,9 раза [ОР 1,9; 95% ДИ 1,08-3,3]. У недоношенных новорожденных гестационного возраста 28-33/6 недели также достоверно чаще отмечались поражения головного мозга при нарастании тяжести полиорганной недостаточности ($p = 0,049$).

При проведении дополнительно ROC-анализа определена диагностическая значимость балльной оценки по модифицированной шкале NEOMOD при прогнозировании ППГМ у недоношенных новорожденных ГВ 24-27/6 недель и недоношенных новорожденных ГВ 28-33/6 недель.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза поражения головного мозга и баллов по модифицированной шкале NEOMOD у недоношенных новорожденных ГВ 24-27/6 недель составила $0,822 \pm 0,086$ с 95% ДИ: 0,65-0,99. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,007$). Данные представлены на Рисунке 5.

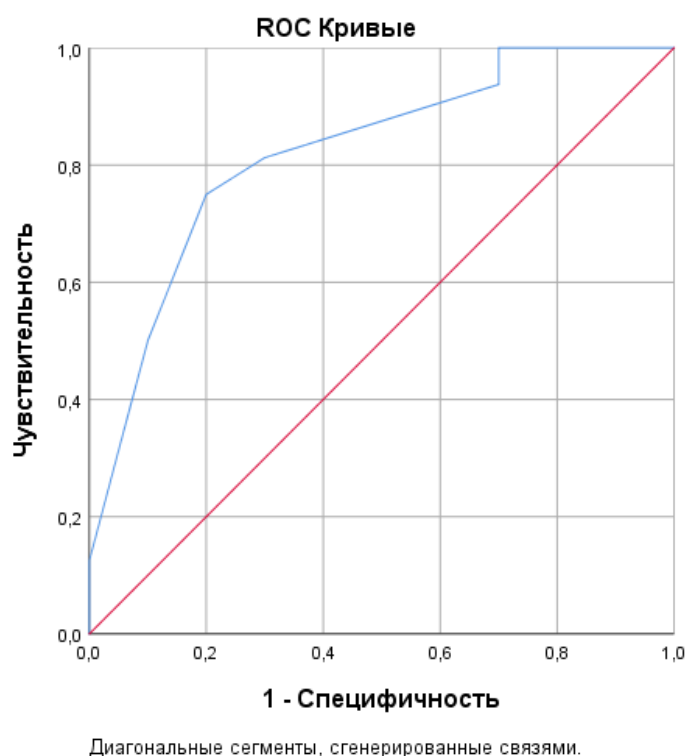


Рисунок 5 – ROC-анализ диагностической значимости балльной модифицированной шкалы NEOMOD при ППГМ у недоношенных новорожденных ГВ 24-27/6 недель

Пороговое значение балльной оценки в точке cut-off равно 5,5 баллов. При оценке по модифицированной шкале NEOMOD равном или превышающем 5,5 баллы прогнозировался высокий риск ППГМ у недоношенных новорожденных ГВ 24-27/6 недель. Чувствительность и специфичность метода составили 81,3% и 70%, соответственно.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза поражения головного мозга и баллов по модифицированной шкале NEOMOD у недоношенных новорожденных ГВ 28-33/6 недель составила $0,754 \pm 0,045$ с 95% ДИ: 0,66-0,84. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,0001$). Данные представлены на Рисунке 6.

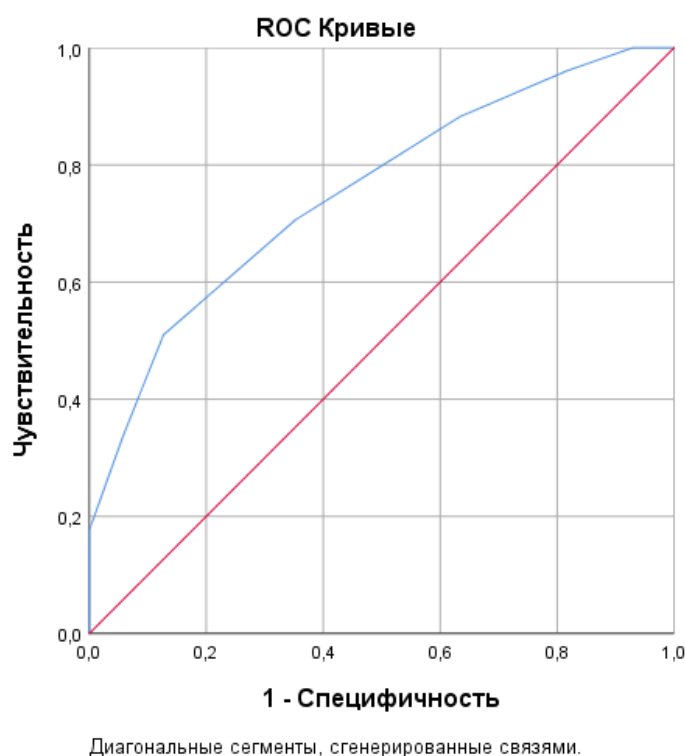


Рисунок 6 – ROC-анализ диагностической значимости балльной модифицированной шкалы NEOMOD при ППГМ у недоношенных новорожденных ГВ 28-33/6 недель

Пороговое значение балльной оценки в точке cut-off равно 4,5 баллов. При оценке по модифицированной шкале NEOMOD равном или превышающем значение 4,5 баллов прогнозировался высокий риск перинатального поражения головного мозга у недоношенных новорожденных ГВ 28-33/6 недель. Чувствительность и специфичность метода составили 70,6% и 65%, соответственно.

Степень тяжести дыхательной недостаточности (потребность в проведении инвазивной и неинвазивной респираторной терапии) у детей с врождённой пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом гестационного возраста 24-27/6 и 28–33/6 недель с ППГМ значимо выше ($p = 0,01$ и $p < 0,001$, соответственно). У детей гестационного возраста 24-27/6 и 28–33/6 недели с дыхательными нарушениями тяжелой степени, требующими проведения инвазивной респираторной терапии, риск развития ППГМ выше в 4,5 и 2,7 раз, соответственно, по сравнению с детьми со среднетяжелыми дыхательными нарушениями,

требующими проведения неинвазивной респираторной терапии (ОР = 4,5; 95% ДИ 0,74 – 27,4; ОР = 2,7; 95% ДИ: 1,5 – 4,7). У детей гестационного возраста 34–36/6 недель с дыхательными нарушениями тяжелой степени, требующими проведения инвазивной респираторной терапии, статистически значимых различий не получено.

Потребность в комбинированной кардиотонической и вазопрессорной терапии, отражающей тяжесть сердечно-сосудистой недостаточности у доли детей с врождённой пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом гестационного возраста 24-27/6 и 28–33/6 недель с перинатальным поражением головного мозга, также значимо выше ($p < 0,001$ и $p < 0,001$, соответственно). Риск развития ПП ГМ у недоношенных новорожденных ГВ 24-27/6 недель и недоношенных новорожденных ГВ 28-33/6 недель при потребности в комбинированной кардиотонической и вазопрессорной терапии возрастает в 3,7 и 2,7 раза (ОР – 3,7; 95% ДИ 1,3 – 10,0; ОР – 2,7; 95% ДИ 1,9 – 3,8), соответственно.

При проведении дополнительно ROC-анализа определена диагностическая значимость суммарной дозы кардиотонических и вазопрессорных препаратов при прогнозировании поражения головного мозга у недоношенных новорожденных ГВ 24-27/6 недель.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза поражения головного мозга и суммарной дозы кардиотонических и вазопрессорных препаратов у недоношенных новорожденных ГВ 24-27/6 недель составила $0,891 \pm 0,063$ с 95% ДИ: 0,76-1,0. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,001$). Данные представлены на Рисунке 7.

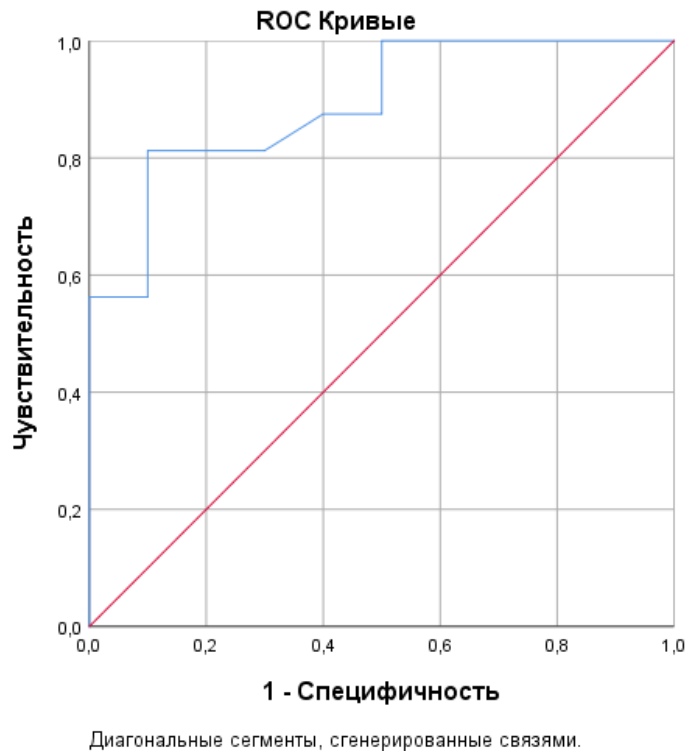


Рисунок 7 – ROC-анализ диагностической значимости суммарной дозы кардиотонических и вазопрессорных препаратов при ППГМ у недоношенных новорожденных ГВ 24-27/6 недель

Пороговое значение суммарной дозы кардиотонических и вазопрессорных препаратов в точке cut-off равно 16,5 мкг/кг/мин. Прогнозировался высокий риск перинатального поражения головного мозга у недоношенных новорожденных при потребности в суммарной дозе кардиотонических и вазопрессорных препаратов равном или превышающем данное значение ГВ 24-27/6 недель. Чувствительность и специфичность метода составили 81,3% и 90%, соответственно.

Все перинатальные поражения головного мозга были разделены по степени тяжести: 1 степень: ВЖК 1 степени и 2 степени без вентрикуломегалии; 2 степень: ВЖК 2 степени с вентрикуломегалией, ВЖК 3 степени, ПВЛ, гидроцефалия, паренхиматозное кровоизлияние. Доля участия степени тяжести полиорганной недостаточности в тяжести ППГМ представлены на Рисунке 8.

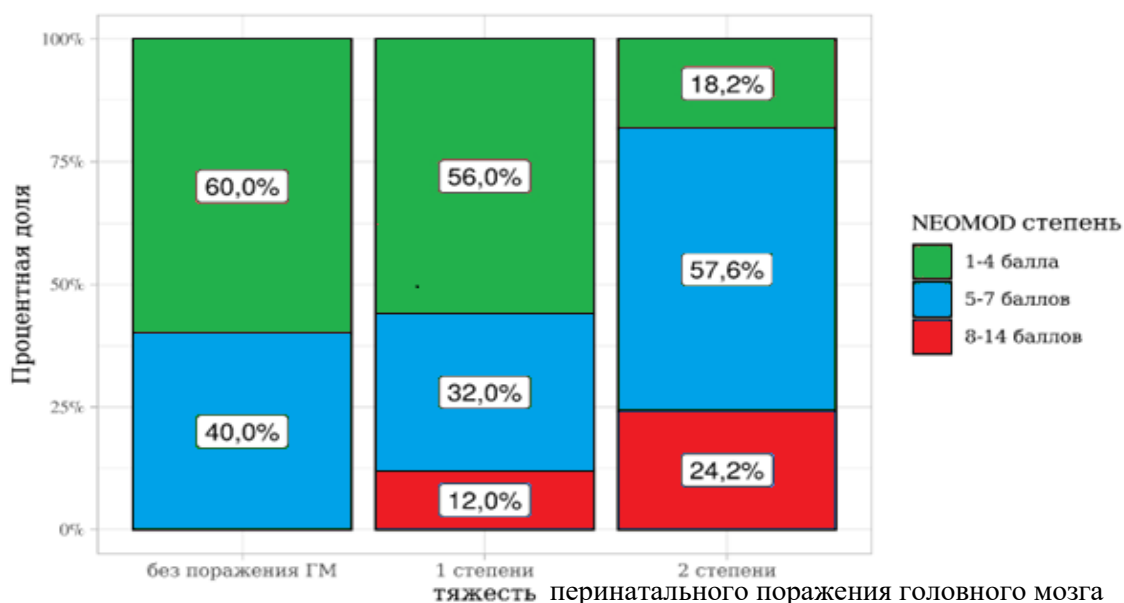


Рисунок 8 – Степень тяжести перинатального поражения головного мозга в зависимости от тяжести полиорганной недостаточности по модифицированной шкале NEOMOD у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией/ранним неонатальным сепсисом

Результаты проведенного анализа продемонстрировали, что у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией/ ранним неонатальным сепсисом с оценкой по модифицированной шкале NEOMOD более 8 баллов риск развития ППГМ выше в 4,4 раза по сравнению с недоношенными новорожденными с врожденной пневмонией/ранним неонатальным сепсисом с оценкой по модифицированной шкале NEOMOD 1-4 балла ($p < 0,001$) (ОР – 4,4; 95% ДИ 2,9-6,5).

Зависимость тяжести поражения головного мозга от дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности представлены ниже. Частота применения различных методов респираторной терапии и кардиотонической, вазопрессорной терапии, использование которых отражало тяжесть дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности в разгар инфекционного заболевания, представлено на Рисунке 9 и 10.

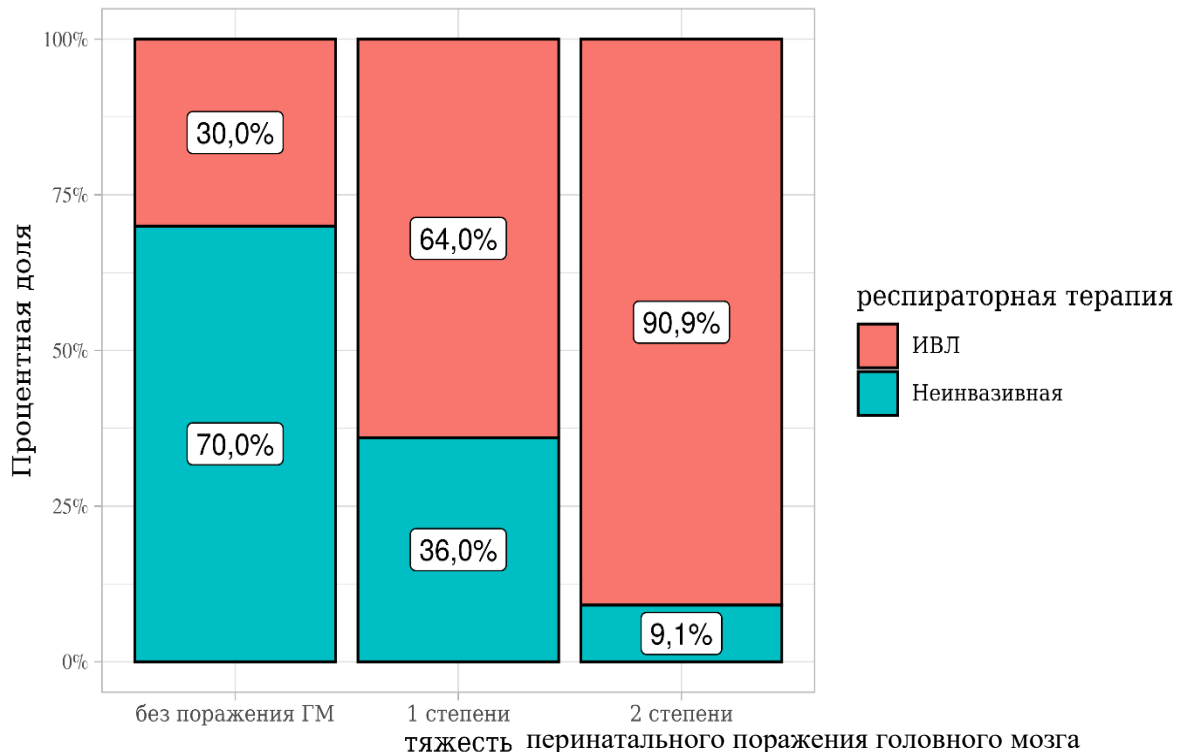


Рисунок 9 – Степень тяжести перинатального поражения головного мозга в зависимости от характера респираторной терапии у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией/ранним неонатальным сепсисом

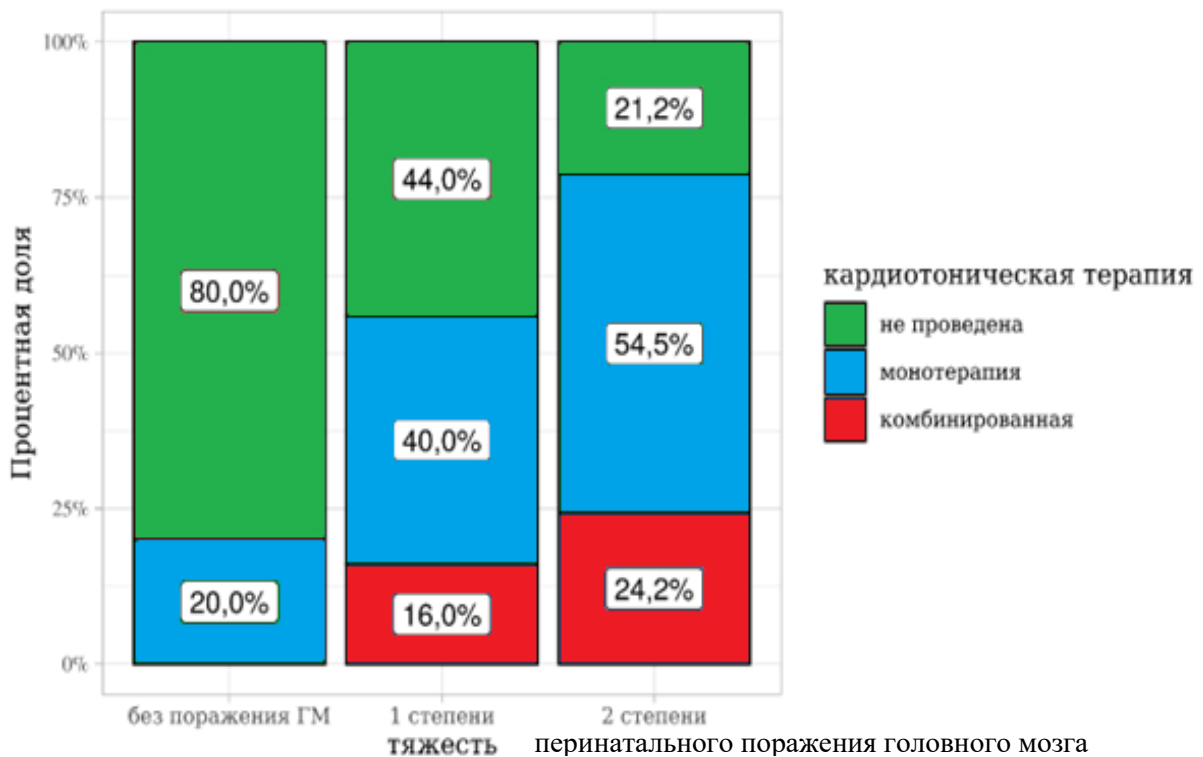


Рисунок 10 – Степень тяжести перинатального поражения головного мозга в зависимости от проведенной кардиотонической и вазопрессорной терапии у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией/ ранним неонатальным сепсисом

По результатам было выявлено, что у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией/ ранним неонатальным сепсисом с дыхательной недостаточностью и потребностью в инвазивной респираторной терапии (традиционная ИВЛ и высокочастотная ИВЛ) риск развития ППГМ выше в 2,6 раза по сравнению с недоношенными новорожденными с врожденной пневмонией/ранним неонатальным сепсисом с потребностью в неинвазивной респираторной терапии ($p < 0,001$)(OR – 2,6; 95% ДИ 1,5-4,4). У недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией/ ранним неонатальным сепсисом с сердечно-сосудистой недостаточностью и потребностью в комбинированной кардиотонической и вазопрессорной терапии риск развития ППГМ выше в 3,4 раза по сравнению с недоношенными новорожденными с врожденной пневмонией/ранним неонатальным сепсисом без потребности в кардиотонической и вазопрессорной терапии ($p < 0,001$)(OR – 3,4; 95% ДИ 2,1-5,3).

Таким образом, наличие у недоношенных новорожденных детей признаков тяжелой полиорганной недостаточности повышает риск развития тяжелого перинатального поражения головного мозга в 4,4 раза, а у недоношенных новорожденных ГВ 24-27/6 недель риск поражения головного мозга при тяжелой полиорганной недостаточности возрастает в 1,9 раз. При оценке по модифицированной шкале NEOMOD выше 5,5 баллов у недоношенных новорожденных ГВ 24-27/6 недель и выше 4,5 баллов у недоношенных новорожденных ГВ 28-33/6 недель прогнозируется высокий риск поражения головного мозга. Тяжелая дыхательная недостаточность, требующая проведения инвазивной респираторной терапии у недоношенных новорожденных детей, повышает риск развития ППГМ в 2,6 раза, а у недоношенных новорожденных ГВ 24-27/6 недель и недоношенных новорожденных ГВ 28-33/6 недель в 4,5 и 2,7 раза, соответственно. Тяжелая сердечно-сосудистая недостаточность, требующая проведения комбинированной кардиотонической и вазопрессорной терапии, повышает риск развития ППГМ 3,4 раза, а у недоношенных новорожденных ГВ 24-27/6 недель и недоношенных новорожденных ГВ 28-33/6 недель в 3,7 и 2,4 раза,

соответственно. При превышении суммарной дозы кардиотонических и вазопрессорных препаратов более 16,5 мкг/кг/мин у недоношенных новорожденных ГВ 24-27/6 недель прогнозируется высокий риск поражения головного мозга.

3.3 Определение взаимосвязи между наличием системного воспалительного ответа и характером неврологических нарушений и видом структурных повреждений головного мозга, выявляемых с помощью НСГ и МРТ в первые 28 дней жизни у недоношенных детей с врождённой пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом

С целью изучения взаимосвязи между наличием системного воспалительного ответа (СВО) и видом структурных повреждений головного мозга, выявляемых с помощью НСГ и МРТ в первые 28 дней жизни у недоношенных детей с врождённой пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом, был проведен сравнительный анализ. Оценка системной воспалительной реакции основана на изучении динамики биохимических маркеров системного воспалительного ответа: определение уровня С-реактивного белка, уровня прокальцитонина, а также данных клинического анализа крови (лейкоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, нейтрофилез, нейтропения, нейтрофильный индекс).

Учитывая, что наиболее частыми и грозными поражениями головного мозга являются внутрижелудочковые кровоизлияния, проведен анализ частоты развития ВЖК в зависимости от наличия СВО (Таблица 13).

Все дети с врожденной пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом были разделены на подгруппы по наличию лабораторных признаков СВО: подгруппа 1- дети с лабораторными проявлениями СВО (n=68), подгруппа 2 – дети без явлений СВО (n=126).

Таблица 13 – Частота развития ВЖК у недоношенных новорождённых с признаками и без признаков СВО с врождённой пневмонией/ ранним неонатальным сепсисом

	Подгруппа 1 N=68	Подгруппа 2 N=126	p
без ВЖК	38 (55,9)	91 (72,2)	0,022*
ВЖК 1 степени	10 (14,7)	18 (14,3)	0,93
ВЖК 2 и 3 степени	20 (29,4)	17 (13,5)	0,008*

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При наличии системного воспалительного ответа у недоношенных детей с врожденной пневмонией/ранним неонатальным сепсисом риск развития внутрижелудочкового кровоизлияния 2-3 степени достоверно возрастает в 2,1 раза по сравнению с недоношенными детьми с врожденной пневмонией/ ранним неонатальным сепсисом без явлений системного воспалительного ответа (ОР 2,1; 95% ДИ 1,2-3,8) ($p=0,008$).

Проведен анализ лабораторных показателей системного воспалительного ответа в зависимости от наличия поражения головного мозга, представленный в Таблице 14.

Таблица 14 – Уровень лабораторных показателей СВО у недоношенных детей с врождённой пневмонией/ ранним неонатальным сепсисом в зависимости от наличия поражения головного мозга

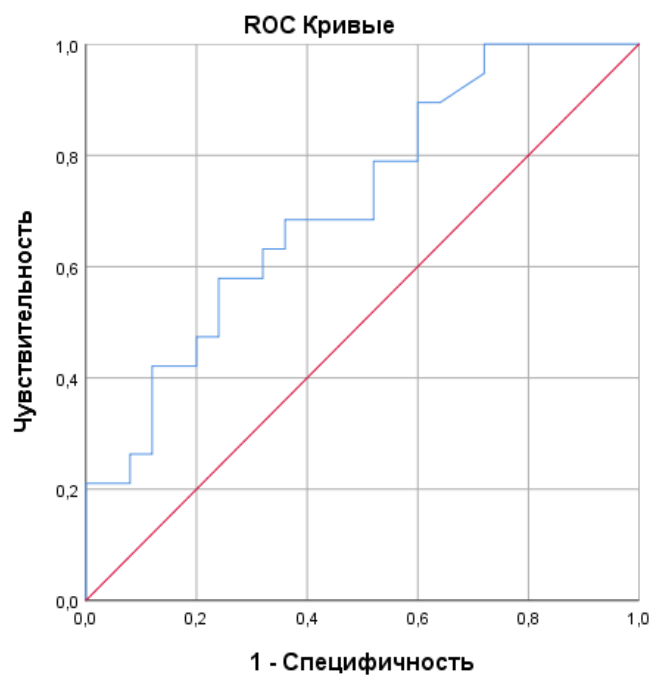
Показатель/ Ед измерения	Подгруппа А N=74	Подгруппа В N=120	р
Лейкоциты, Ме [IQR]	9,9 [6,9 – 13,8]	10,2 [7,8 - 15,1]	0,36
Нейтрофилы, абсолютное количество 1 с.ж., кл/мкл Ме [IQR]	5087 [2703 - 7383]	5297,75 [3053 - 7895]	0,36
Нейтрофилы, абсолютное количество 3 с.ж., кл/мкл Ме [IQR]	4986,8 [2900 - 9072]	4503,3 [2516 - 7248]	0,2
Нейтрофильный индекс 1 с.ж., Ме [IQR]	0,045 [0,03 - 0,08]	0,041 [0,02 - 0,08]	0,24
Нейтрофильный индекс 3 с.ж., Ме [IQR]	0,05 [0,03 - 0,08]	0,037 [0,02 - 0,06]	0,019*
Тромбоциты, Ме [IQR]	205 [178 - 227]	225 [196 - 307]	0,055
С-реактивный белок 1 с.ж., г/л Ме [IQR]	0,63 [0,27 – 1,39]	0,7 [0,38 - 1,58]	0,33
С-реактивный белок 3с.ж., г/л Ме [IQR]	1,5 [0,5 -3,3]	1,3 [0,4 – 3,5]	0,62
Прокальцитониновый тест 3 с.ж, нг/мл Ме [IQR]	1,75 [0,63 – 5,78]	0,99 [0,5 – 1,95]	0,19

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Учитывая полученные данные при оценке лабораторных маркеров системного воспалительного ответа (уровень в крови С-реактивного белка на 1 и 3 с.ж., уровня прокальцитонина на 3 с.ж., уровень лейкоцитов, тромбоцитов, нейтрофильный индекс в клиническом анализе крови), по большинству показателей не были

выявлены значимые различия, кроме уровня нейтрофильного индекса в клиническом анализе крови на 3 с.ж. у недоношенных детей с перинатальным поражением головного мозга, однако полученные показатели не являлись диагностически значимыми и укладывались в нормативные значения ($p = 0,019$).

Учитывая влияние СВО на частоту развития ВЖК 2-3 ст, был проведен ROC-анализ для оценки диагностической значимости лабораторных маркеров воспаления при прогнозировании ВЖК 2-3 ст. Достоверный результат был выявлен при анализе уровня прокальцитонина на 3 сутки жизни (Рисунок 11).



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рисунок 11 – ROC-анализ диагностической значимости уровня прокальцитонина при ВЖК 2-3 степени

Площадь под кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза ВЖК 2-3 степени и уровня прокальцитонина, составила $0,714 \pm 0,077$ с 95% ДИ 0,562-0,865. Полученная модель была статистически значимая ($p=0,016$).

Пороговое значение уровня прокальцитонина в точке cut-off равно 1,21 нг/мл. Прогнозировался риск развития ВЖК 2-3 степени у недоношенных новорожденных при уровне прокальцитонина равном или превышающем данное

значение. Чувствительность и специфичность метода составили 68,4% и 64%, соответственно.

Таким образом, наличие системного воспалительного ответа повышает риск развития ВЖК 2-3 степени в 2,1 раза у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией/ ранним неонатальным сепсисом. Показатели системного воспалительного ответа на 1 и 3 сутки жизни не различаются у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией/ ранним неонатальным сепсисом с поражением и без поражения головного мозга. При уровне ПКТ выше 1,21 нг/мл прогнозируется высокий риск развития поражения головного мозга.

3.4 Обоснование алгоритма прогнозирования развития и тяжести перинатальных поражений головного мозга у недоношенных детей с врождённой пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом

Учитывая данные литературы и проведенного анализа, представленного в разделах 3.3.1, 3.3.2, 3.3.3, выявлено, что большое количество факторов влияют на развитие и степень тяжести поражения головного мозга. Большая часть этих факторов действуют в рамках раннего неонатального периода. С целью создания алгоритма прогнозирования высокой вероятности поражения головного мозга у 194 недоношенных новорожденных с врождённой пневмонией/ранним неонатальным сепсисом нами проведен компьютерный анализ методом Деревя решений (QUEST). Результаты анализа представлены на Рисунке 12.

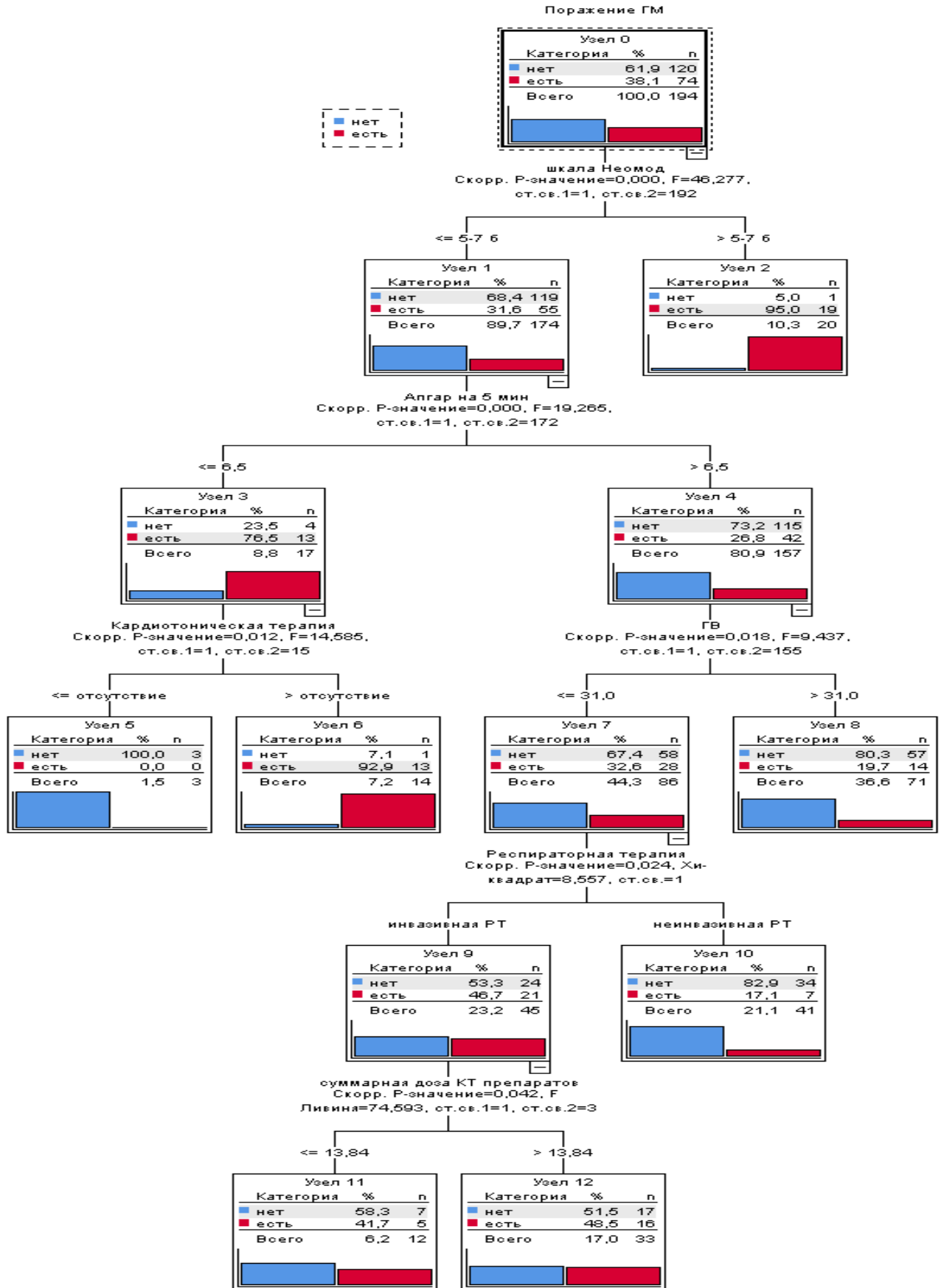


Рисунок 12 – Дерево решений QUEST прогнозирования развития поражения ГМ у детей с врождённой пневмонией/ранним неонатальным сепсисом

Как следует из рисунка, для раннего прогнозирования поражений головного мозга у детей с врождённой пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом в первую очередь дети должны быть оценены по степени тяжести полиорганной недостаточности по модифицированной шкале NEOMOD. При проведении анализа за умеренную степень полиорганной недостаточности принимался 1–4 балла по модифицированной шкале NEOMOD, за среднюю степень тяжести полиорганной недостаточности - 5–7 баллов по модифицированной шкале NEOMOD, за тяжелую степень более 8 баллов по модифицированной шкале NEOMOD.

В результате анализа было выявлено, что поражение головного мозга характерно для детей со степенью тяжести полиорганной недостаточности 8-12 баллов по модифицированной шкале NEOMOD и риск развития поражения возрастает в прямой зависимости от степени полиорганной недостаточности (ПОН). У всех детей с тяжелой степенью полиорганной недостаточности (по модифицированной шкале NEOMOD более 7 баллов) в 95% случаев прогнозируется развитие перинатального поражения головного мозга вне зависимости от наличия или отсутствия других признаков. При средней степени тяжести ПОН (5-7 баллов) группу риска по развитию поражений головного мозга составляют недоношенные новорожденные с оценкой по шкале Апгар к концу 5 минуты жизни менее 6,5 баллов и с потребностью в проведении кардиотонической терапии. При оценке по шкале Апгар к концу 5 минуты жизни более 6,5 баллов риск развития поражения головного мозга возрастает у недоношенных новорожденных ГВ менее 31 недели на инвазивной респираторной поддержке и с суммарной дозой кардиотонических и вазопрессорных препаратов более 13,8 мкг/кг/мин. Чувствительность полученной модели составила 43,2%, специфичность – 98,3%. Общий процент верно предсказанных значений зависимой переменной – $77,3 \pm 3,0\%$.

С целью прогнозирования развития ППГМ и выявления зависимости вероятности развития поражения головного мозга от лабораторных показателей СВО и тяжести состояния ребенка в неонатальном периоде, оценённой по

модифицированной шкале NEOMOD, методом бинарной логистической регрессии была построена регрессионная модель.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$P=1/(1+e^{-z}) * 100\%$, где p - вероятность наличия перинатального поражения головного мозга, e - число Эйлера, математическая константа ($\approx 2,72$), z - показатель степени в логистической функции.

Методом бинарной логистической регрессии вычислен показатель z :

$$z = -7,35 - 0,25 * X_{\text{лейк 1 сут}} + 31,3 * X_{\text{ни 1 сут}} + 0,00027 * X_{\text{акн 1сут}} - 0,09 * X_{\text{Срб 3 сут}} + 0,55 * X_{\text{лейк 3 сут}} - 0,001 * X_{\text{акн 3сут}} - 0,2 * X_{\text{сво}} + 1,2 * X_{\text{балл Неомод}}$$

где $X_{\text{лейк 1 сут}}$ - количество лейкоцитов* 10^9 /л в первые сутки жизни, $X_{\text{ни 1 сут}}$ - нейтрофильный индекс в 1 сутки жизни, $X_{\text{акн 1сут}}$ - абсолютное количество нейтрофилов (кл/мкл) на первые сутки жизни, $X_{\text{Срб 3 сут}}$ - уровень С-реактивного белка (г/мл) на третьи сутки жизни, $X_{\text{лейк 3 сут}}$ - количество лейкоцитов* 10^9 /л в третьи сутки жизни, $X_{\text{акн 3сут}}$ - абсолютное количество нейтрофилов (кл/мкл) на третьи сутки жизни, $X_{\text{сво}}$ - наличие лабораторных маркеров СВО (0-отсутствие, 1-наличие), $X_{\text{балл Неомод}}$ - баллы, полученные при оценке ребенка по модифицированной шкале NEOMOD.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p=0,001$). Модель учитывает 64,6% факторов, определяющих вероятность развития ППГМ, учитывая значения коэффициента детерминации Найджелкерка. Диагностическая эффективность модели составила 88,4%. Чувствительность модели составила 80%, специфичность - 93%.

Клинические примеры применимости построенной регрессионной прогностической модели.

Пример №1

Ребенок Л. у женщины 33 лет, от 2 беременности, протекавшей: в I триместре - ОРВИ с T° 38,0 на 5 неделе; во II триместре: б/о; в III триместре: б/о. От 2 преждевременных самопроизвольных родов на сроке 26 недель. Недоношенный ребенок родился на 26 неделе гестации. Масса тела при рождении составила 780 граммов, длина тела 32см, оценка по шкале Апгар 5/6 баллов. В родильном зале

проведено «сцеживание» пуповины. В родильном зале были проведены реанимационные мероприятия: респираторная терапия ИВЛ. Проведена заместительная сурфактантная терапия из расчета 200 мг/кг эндотрахеально. Далее ребенок переведен в ОРИТ им. проф. А.Г.Антонова, где продолжалась респираторная терапия методом инвазивной ИВЛ до 52 с.ж., далее переведен на неинвазивную респираторную терапию. Проводилась комбинированная кардиотоническая терапия препаратами допамин и добутамин. С 1 с.ж. выставлен диагноз: Врожденная пневмония. Диагноз обоснован данными клинического анализа крови на 1 с.ж.: лейкоцитоз, нейтрофилез, высокий НИ, по данным ПЦР крови- обнаружен Enterobacteriaceae в Ig - 3.4. Начата комбинированная антибактериальная терапия (АБТ) ампициллин и гентамицин. На 3 с.ж. сохранялись лейкоцитоз, нейтрофилез, высокий НИ. В первые трое суток по данным НСГ выявлено ВЖК 2 степени справа, 3 степени слева, в дальнейшем с развитием ПВЛ. На 4 с.ж. отмечались признаки дискинезии ЖКТ, в дальнейшем интолерантность к энтеральному питанию купировалась. Диурез за время наблюдения в пределах нормы.

Данные анализа крови представлены в Таблице 15.

Таблица 15 – Лабораторные показатели ребенка Л

Сутки жизни	Показатель/единицы измерения	Значения
1с.ж.	Лейкоциты / WBC, 10 ⁹ /L	39,8
	НИ	0,2
	АКН, кл в 1мкл	21109
3с.ж.	СРБ, мг/л	
	Лейкоциты / WBC, 10 ⁹ /L	48,61
	АКН, кл в 1мкл	36943

Наличие СВО - 1 балл.

По модифицированной шкале NEOMOD – 7 баллов.

При применении регрессионной прогностической модели вероятность развития перинатального поражения головного мозга составила 100 %.

В итоге неврологический диагноз пациента следующий: тяжелое гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС (Церебральная ишемия III степени, ВЖК 2 ст. справа, ВЖК 3 ст. слева, кистозная ПВЛ).

Пример №2

Ребенок Т. у женщины 29 лет с отягощенным гинекологическим анамнезом (хр. аднексит, миома матки малых размеров), от 1 беременности, протекавшей осложненно: в I-II триместрах с анемией легкой степени, принимала сорбифер, витамины. В 25 недель - подтекание вод, ухудшение фето-плацентарного кровотока плода, получала АБТ. На 26 неделе выявлен реверсный кровоток, в связи с чем принято решение об экстренном кесаревом сечении. От 1 преждевременных оперативных родов путем операции кесарева сечения, в связи с прогрессирующим ухудшением фето-плацентарного кровотока. Ребенок родился на 26 неделе гестации. Масса тела при рождении составляла 870 грамм, длина тела 34 см, проведена оценка по шкале Апгар – 6/7б. В родильном зале проведены реанимационные мероприятия: респираторная терапия методом ИВЛ. Проведена заместительная сурфактантная терапия из расчета 200 мг/кг эндотрахеально. Далее ребенок переведен в ОРИТ им. проф. А.Г.Антонова, где продолжалась неинвазивная ИВЛ, на 26 с.ж. респираторная терапия завершена. Проводилась комбинированная кардиотоническая терапия препаратами допамин, добутамин и левосимендан. Выставлен диагноз Врожденная пневмония. Диагноз обоснован данными клинического анализа крови на 1 с.ж.-лейкопения, на 3 с.ж. - лейкопения, высокий НИ – 0,2. С 1 суток жизни начата комбинированная антибактериальная терапия ампициллин и гентамицин. За время наблюдения по данным НСГ без очаговых изменений. На 3 с.ж. отмечались признаки дискинезии ЖКТ, в дальнейшем интолерантность к энтеральному питанию купировалась. Диурез за время наблюдения в пределах нормы.

Данные анализа крови представлены в Таблице 16.

Таблица 16 – Лабораторные показатели ребенка Т

Сутки жизни	Показатель/единицы измерения	Значения
1с.ж.	Лейкоциты / WBC, $10^9/L$	3,39
	НИ	0,07
	АКН, кл в 1мкл	1423
3с.ж.	СРБ, мг/л	4,84
	Лейкоциты / WBC, $10^9/L$	3,98
	НИ	0,2
	АКН, кл в 1мкл	1154,2

Наличие СВО - 1 балл.

По модифицированной шкале NEOMOD – 6 баллов.

При применении регрессионной прогностической модели вероятность развития перинатального поражения головного мозга составила 12,2 %.

В итоге у ребенка отсутствуют данные за перинатальное поражение головного мозга у ребенка. Паренхима мозга без очаговых изменений.

Пример №3

Двойня Б. у женщины 26 лет, от 2 беременности, протекавшей: в I триместре - 8-9 недель - угрожающий выкидыш, стационарное лечение; во II триместре - в 12-13 недель - угрожающий выкидыш, стационарное лечение. В 18 недель - угрожающий выкидыш, проводилась магнезиальная, спазмолитическая терапия. В 20 недель выявлен ФФТС 1ст, продолжено динамическое наблюдение. В сроке 26 недель выявлено нарастающее многоводие 2 плода; проведен трансабдоминальный амниоцентез, амниоредукция, удалено 4000 мл вод. В 26 недель, 4 дня диагностирована кардиомиопатия 2 плода, был назначен дигоксин. В 27 недель проведена кортикостероидная профилактика РДС. В 28 недель 2 дня – повторная амниоредукция, удалено 4500мл вод. По результатам исследования сердца плода 26.10 - умеренная кардиомегалия, симметричная гипертрофия миокарда, по

результатам УЗИ в динамике от 02.11. - с положительной динамикой. На сроке 29 недель проведена операция кесарева сечения, в связи с ухудшением состояния второго плода.

1 ребенок родился с массой тела 995 граммов, длиной 37 см. Проведена оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов. В родильном зале проведено «сцеживание» пуповины. В родильном зале проведены реанимационные мероприятия: респираторная терапия методом СРАР. Проведена заместительная сурфактантная терапия из расчета 200 мг/кг неинвазивным методом LISA. Далее ребенок переведен в ОРИТ им. проф. А.Г. Антонова, где продолжалась респираторная терапия инвазивной ИВЛ до 6 с.ж., далее переведен на неинвазивную респираторную терапию. Проводилась комбинированная кардиотоническая терапия препаратами допамин и добутамин до 7 с.ж. Выставлен диагноз Врожденная пневмония по данным клинической картины и данным рентгенографии органов грудной клетки. Начата комбинированная антибактериальная терапия ампициллин и гентамицин. На 7с.ж. произведена смена терапии на ампициллин+сульбактам. За время наблюдения по данным НСГ - без очаговых изменений. Энтеральное питание усваивал. Диурез за время наблюдения в пределах нормы.

Данные анализа крови приведены в Таблице 17.

Таблица 17 – Лабораторные показатели ребенка Б 1 из двойни

Сутки жизни	Показатель/единицы измерения	Значения
1с.ж.	Лейкоциты / WBC, $10^9/L$	8,9
	НИ	0,07
	АКН, кл в 1мкл	4539
3с.ж.	СРБ, мг/л	0,4
	Лейкоциты / WBC, $10^9/L$	9,8
	АКН, кл в 1мкл	4606

Наличие СВО - 0 балл.

По модифицированной шкале NEOMOD – 5 баллов.

При применении регрессионной прогностической модели вероятность развития перинатального поражения головного мозга составила 35,6%.

В итоге у ребенка отсутствуют данные за перинатальное поражение головного мозга у ребенка. Паренхима мозга без очаговых изменений.

2 ребенок родился с массой тела 1250 граммов, длиной 39см. Проведена оценка по шкале Апгар – 6/7 баллов. В родильном зале проведено «сцеживание» пуповины. В родильном зале проведены реанимационные мероприятия: респираторная терапия методом ИВЛ. Проведена заместительная сурфактантная терапия из расчета 200 мг/кг эндотрахеально. Далее ребенок переведен в ОРИТ им. проф. А.Г. Антонова, где продолжалась респираторная терапия ИВЛ до 5с.ж., далее переведен на неинвазивную респираторную терапию. Кардиотоническая терапия не проводилась. Выставлен диагноз Врожденная пневмония по данным клинической картины и данным рентгенографии органов грудной клетки. Начата комбинированная антибактериальная терапия ампициллин и гентамицин. На 7с.ж. проведена смена терапии на ампициллин+сульбактам. По данным нейросонографии очаговых изменений не выявлено. Энтеральное питание усваивал. Диурез за время наблюдения в пределах нормы.

Данные анализа крови приведены в Таблице 18.

Таблица 18 – Лабораторные показатели ребенка Б 2 из двойни

Сутки жизни	Показатель/единицы измерения	Значения
1с.ж.	Лейкоциты / WBC, 10 ⁹ /L	10,6
	НИ	0,04
	АКН, кл в 1мкл	5194
3с.ж.	СРБ, мг/л	3,2
	Лейкоциты / WBC, 10 ⁹ /L	8,20
	АКН, кл в 1мкл	3034

Наличие СВО - 0 балл.

По модифицированной шкале NEOMOD – 4 балла.

При применении регрессионной прогностической модели вероятность развития перинатального поражения головного мозга составила 21%.

В итоге у ребенка отсутствует поражение головного мозга.

С целью прогнозирования тяжести поражения головного мозга у недоношенных детей с врождённой пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом проведен мультиномиальный дискриминантный анализ.

В результате проведенного дискриминантного анализа с помощью метода принудительного включения была получена дискриминантная модель, представляющая собой систему из уравнений (1) и (2):

$$F1 = 4,323 - 0,2 * X_{ГВ} + 0,25 * X_{Neom} + 0,066 * X_{сумКТ}$$

$$F2 = - 9,22 + 0,276 * X_{ГВ} + 0,025 * X_{Neom} + 0,063 * X_{сумКТ}$$

где:

F1 – значение дискриминантной функции 1;

F2 – значение дискриминантной функции 2;

$X_{ГВ}$ – гестационный возраст (нед);

X_{Neom} – балльная оценка по модифицированной шкале NEOMOD (баллы);

$X_{сумКТ}$ – суммарная доза кардиотонической и вазопрессорной терапии (мкг/кг/мин).

Взаимосвязь функции F1 с признаком принадлежности пациентов к одной из групп по степени тяжести перинатального поражения головного мозга была статистически значимой ($p < 0,00001$), функции F2 – статистически не значимой ($p = 0,799$). Доля дисперсии зависимой переменной, объясняемая функцией F1, составляла 99,7%, а функцией F2 – 0,3%.

Для более точной и наглядной классификации пациентов по предполагаемой степени тяжести поражения головного мозга была построена территориальная карта, представленная на Рисунке 13.

Алгоритм использования территориальной карты следующий. После расчета значений дискриминантных функций F1 и F2, исходя из значений гестационного возраста, балльной оценки по модифицированной шкале NEOMOD, суммарной дозы кардиотонической и вазопрессорной терапии с помощью уравнений (1) и (2), определяется положение точки на территориальной карте с координатами (F1; F2). При ее нахождении в левом секторе (ограниченный цифрой 1), делается предположение об отсутствии развития поражения головного мозга, в среднем секторе (ограниченный цифрой 2) – о развитии легкой степени поражения головного мозга, в правом секторе (ограниченный цифрой 3) – о развитии тяжелой степени поражения головного мозга.

Чувствительность при прогнозировании отсутствия развития поражения головного мозга составила 64,5%, при прогнозировании развития легкой степени поражения головного мозга – 41,7%, при прогнозировании развитии тяжелой степени поражения головного мозга – 75,5%.

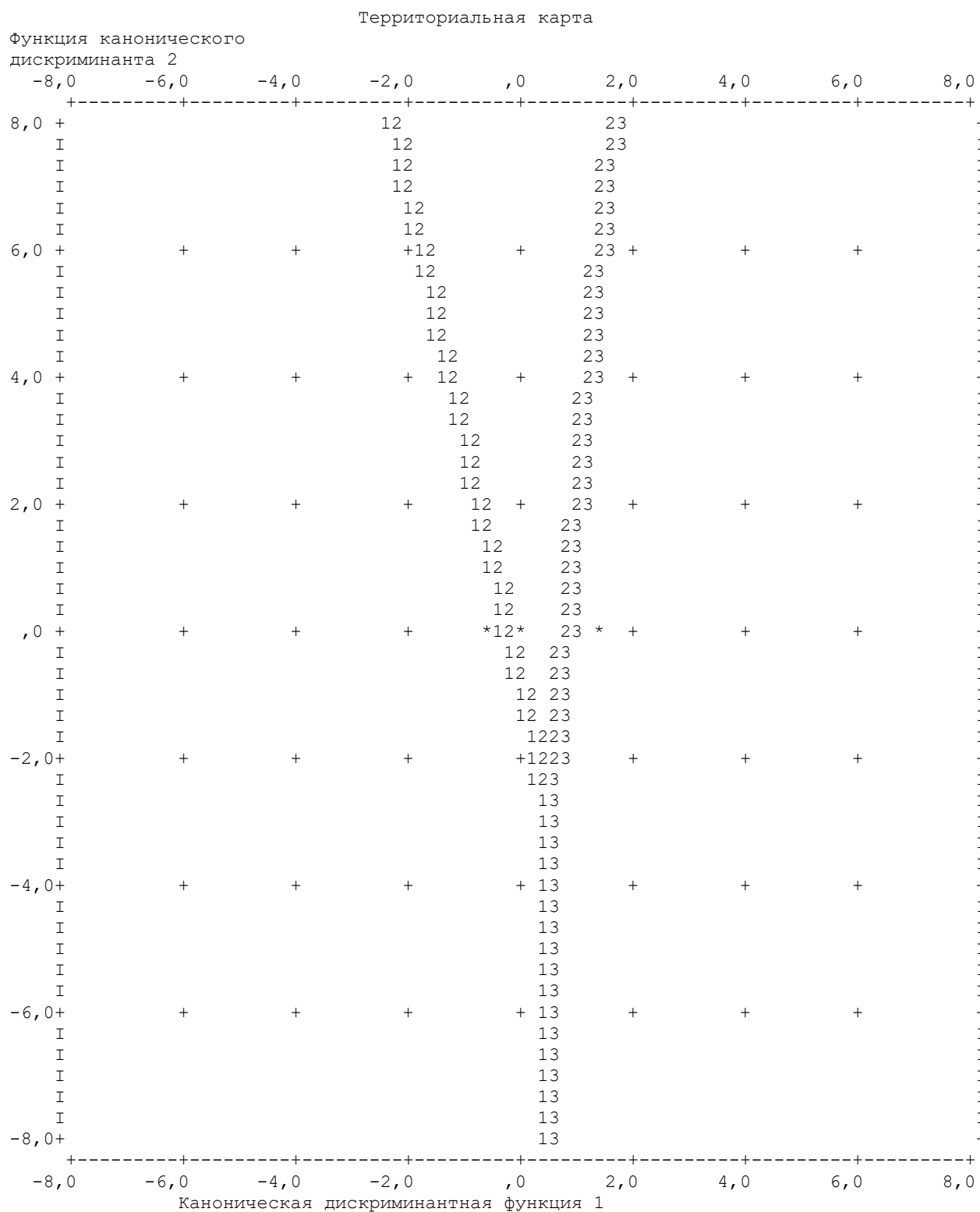


Рисунок 13 – Территориальная карта прогностической модели тяжести поражения головного мозга у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией/ранним неонатальным сепсисом

Клинический пример

Ребенок С. у женщины 38 лет, от 6 беременности, протекавшей: в I триместре - 13-14 нед.: АД до 180/120 мм рт.ст., хронический гломерулонефрит, смешанная форма. ХПН 0. Нефритический синдром. во II триместре: 20 нед. Стационарное лечение по поводу повышения АД до 150/90 мм рт.ст., хрон. гломерулонефрит, смешанная форма, обострение. ХПН 0. Нефритический синдром; От 3 преждевременных оперативных родов путем кесарева сечения (в связи с ухудшением состоянием плода). Ребенок родился на 31 неделе гестации. Масса тела при рождении 1240 граммов, длина тела 39см. Проведена оценка по шкале Апгар – 6/7 баллов. В родильном зале проведено «сцеживание» пуповины. В родильном зале проведены реанимационные мероприятия: респираторная терапия с использованием методики «продленного вдоха», далее СРАР маской. Далее ребенок переведен в ОРИТ им. проф. А.Г. Антонова, где продолжалась респираторная терапия методом неинвазивной ИВЛ. В возрасте 1ч.ж. проведена заместительная сурфактантная терапия из расчета 200 мг/кг методом Lisa, в возрасте 12ч.ж. повторное введение сурфактанта из расчета 100мг/кг. Неинвазивная ИВЛ продолжена до 24 ч.ж., далее переведен на инвазивную ИВЛ продолжена 122 ч.ж., далее переведен на неинвазивную ИВЛ на 24 часа, далее находился без респираторной терапии. Проводилась комбинированная кардиотоническая терапия препаратами допамин и добутамин, суммарная максимальная доза 27 мкг/кг/мин. С 1 с.ж. заподозрен диагноз: Врожденная пневмония. На 3 с.ж. диагноз подтвержден. Диагноз обоснован данными клинической картины и положительным маркером воспаления (СРБ - 14,8мг/л). Начата комбинированная антибактериальная терапия (АБТ) ампициллин и гентамицин. В первые трое суток по данным НСГ выявлено ВЖК 2 степени слева, подозрение на ВЖК 3 степени, проводилась антигеморрагическая терапия. В дальнейшем произошло развитие ВЖК 2 степени с двух сторон, САК левой теменной-затылочной доли, множественные внутримозговые кровоизлияния. Церебральная ишемия 2 степени. Диурез за время наблюдения в пределах нормы. Оценка по модифицированной шкале NEOMOD – 8 баллов.

Используя данные прогностической модели, суммарная кардиотоническая терапия, оценка по модифицированной шкале NEOMOD, гестационный возраст внесены в выведенную прогностическую модель и определены функции 1 и 2 (F1 и F2):

$$F1 = 4,323 - 0,2 * X_{ГВ} + 0,25 * X_{Neom} + 0,066 * X_{сумКТ} = 1,9$$

$$F2 = - 9,22 + 0,276 * X_{ГВ} + 0,025 * X_{Neom} + 0,063 * X_{сумКТ} = 1,2$$

Полученные координаты внесены на территориальную карту (Рисунок 14). Пересечение данных координат находится в левом секторе (ограниченный цифрой 3), что соответствует зоне прогнозируемого тяжелого поражения головного мозга.

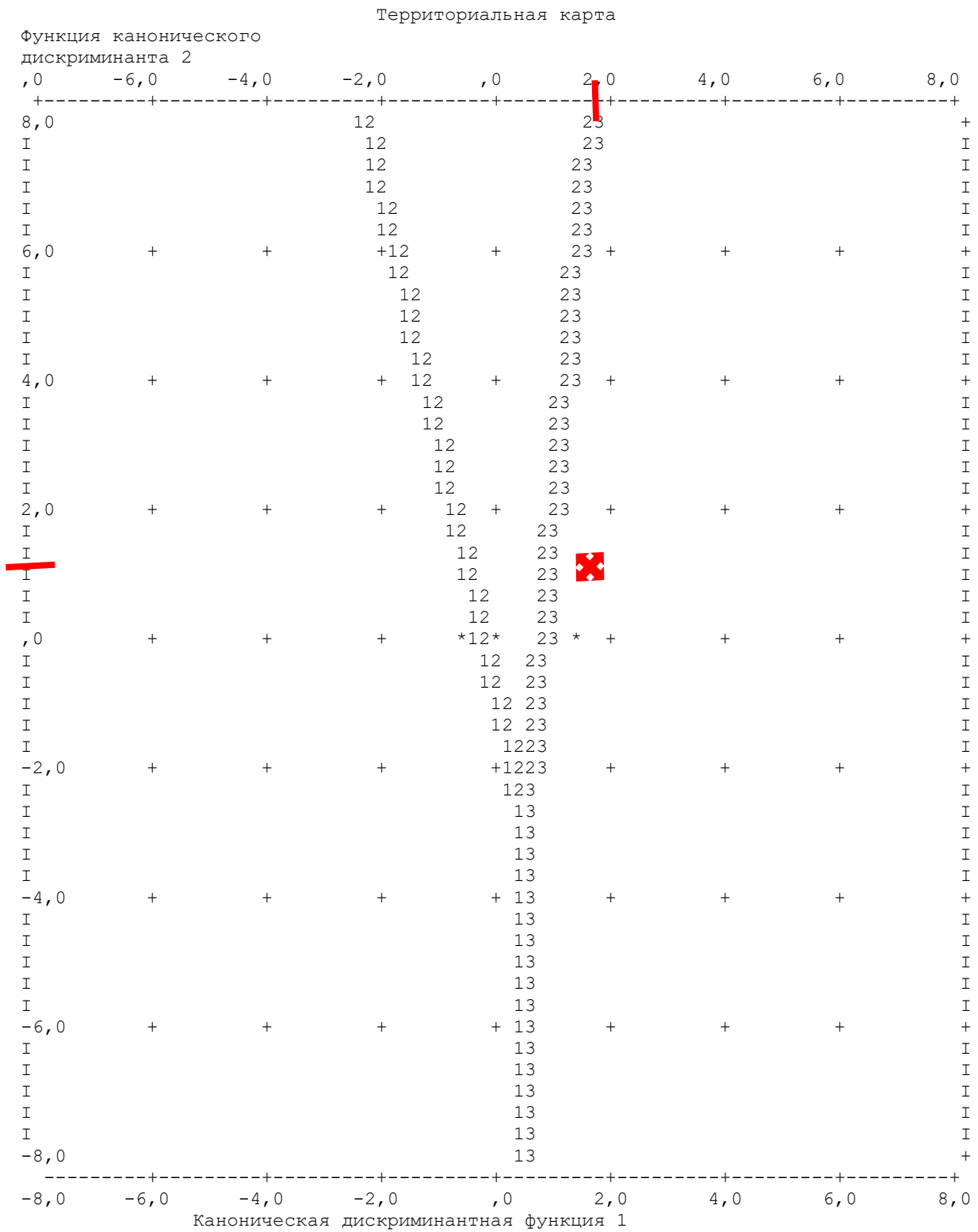


Рисунок 14 – Территориальная карта прогностической модели тяжести поражения головного мозга у ребенка С. с врожденной пневмонией

У недоношенного ребенка С. прогнозируется развитие тяжелой степени поражения головного мозга.

Диагноз на момент выписки ребенка: Гипоксически-геморрагическое поражение головного мозга: Множественные кровоизлияния в головной мозг (внутрижелудочковое кровоизлияние 2 степени с 2х сторон, субарахноидальное кровоизлияние в левой теменно-затылочной области, множественные небольшие внутримозговые гематомы). Церебральная ишемия II степени. Данные кровоизлияния являются тяжелым геморрагическим поражением головного мозга.

Таким образом, представленные модели, включающие в себя гестационный возраст, оценку по модифицированной шкале NEOMOD, тип респираторной терапии, суммарную дозу кардиотонических препаратов, лабораторные признаки системного воспалительного ответа могут быть использованы для прогноза как развития поражения головного мозга, так и тяжести поражения головного мозга у недоношенных детей с врождённой пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом.

3.5 Определение предикторов неблагоприятных неврологических исходов (к 12 месяцам скорректированного возраста) у недоношенных детей с врождённой пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом на основании сопоставления результатов клинико-лабораторных и инструментальных исследований, полученных в неонатальном периоде, и данных катамнестического наблюдения за развитием детей в течение первого года жизни

Для сопоставления перинатального поражения головного мозга и неврологических исходов в возрасте 12 месяцев скорректированного возраста нами проведен катамнез 80 детей с врождённой пневмонией и/или ранним неонатальным

сепсисом в КДЦ ФГБУ «НМИЦ АГП им академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ. Все дети после выписки из стационара наблюдались в динамике совместно с врачом-неврологом. Помимо стандартной оценки неврологического статуса при достижении скорректированного возраста 12 месяцев все дети были оценены по шкале Гриффитс. В результате комплексной неврологической оценки дети были разделены на 3 подгруппы: 1 подгруппа (n-34) – условно здоровые дети (без неврологических нарушений или темповая задержка развития навыков, моторных и психоречевых, не требующая медицинской реабилитации); 2 подгруппа (n-30) - дети с умеренными неврологическими нарушениями, требующие медицинской реабилитации, но не приводящие к инвалидности (ППЦНС, невротические реакции, мышечной дистонии, легкая задержка психомоторного развития, нарушения сна); 3 подгруппа (n-16) - дети с тяжелыми неврологическими заболеваниями, требующие медицинской реабилитации, приводящие к инвалидности (детский церебральный паралич (ДЦП), эпилепсия, тяжелая задержка психомоторного развития, постгеморрагическая гидроцефалия). Дети первой подгруппы в 12 месяцев скорректированного возраста не требовали медицинской реабилитации. Детям из второй группы требуется реабилитация с целью предупреждения инвалидизации в более старшем возрасте. Дети третьей группы нуждаются в реабилитационных мероприятиях, направленные на улучшение качества жизни.

С целью выявления ранних предикторов неблагоприятных отдаленных неврологических исходов был проведен детальный анализ пренатальных факторов, влияющих на состояние детей, а также результатов клинико-лабораторных и инструментальных исследований, полученных в неонатальном периоде, и данных катамнестического наблюдения за развитием детей в течение первого года жизни.

Наиболее значимые факторы акушерско-гинекологического анамнеза детей представлен в Таблице 19.

Была проведена сравнительная оценка в исследуемых группах по акушерскому анамнезу, течению неонатального периода и характером повреждения головного мозга.

Таблица 19 – Сопоставление процента факторов, действующих пренатально на организм недоношенных детей с врождённой пневмонией/ранним неонатальным сепсисом, в трех подгруппах

Показатель	Категории исхода	В катанезе			p
		1 подгруппа N 34	2 подгруппа N 30	3 подгруппа N16	
беременность, абс. (%)	одноплодная	31 (91,18)	23 (76,67)	16 (100)	0,076
	многоплодная (двойня)	3 (8,82)	7 (23,33)	–	
акушерский анамнез, абс. (%)	норма	28 (82,35)	24 (80)	13 (81,25)	0,875
	онкология	1 (2,94)	1 (3,33)	–	
	ГСД	1 (2,94)	1 (3,33)	–	
	преэклампсия	–	2 (6,67)	1 (6,25)	
	ИЦН	2 (5,88)	1 (3,33)	–	
	хориоамнионит	1 (2,94)	–	–	
	ФФТС	1 (2,94)	1 (3,33)	1 (6,25)	
Профилактика РДС, абс. (%)	проведена	20 (58,82)	20 (66,67)	12 (75)	0,535
Безводный промежуток, абс. (%)	длительный	1 (2,94)	–	–	1
Метод родоразрешения абс. (%)	Самостоятельные роды	2 (5,88)	1 (3,33)	–	1
	кесарево сечение	32 (94,12)	29 (96,67)	16 (100)	

При сопоставлении данных, представленных в таблице 19, не выявлено существенных различий по большинству пренатальных факторов.

В связи с этим был проведен анализ прогностического значения неблагоприятных факторов, влияющих на организм недоношенных детей с врождённой пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом в раннем неонатальном периоде.

Сопоставление процента неонатальных факторов, действующих на организм недоношенных детей с врождённой пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом в трех подгруппах, представлен в Таблице 20. Всем детям в катамнезе были оценены неврологические нарушения в 12 месяцев скорректированного возраста: отсутствие, легкая степень неврологических нарушений, тяжелая степень неврологических нарушений

Таблица 20 – Сопоставление процента неонатальных факторов, действующих на организм недоношенных детей с врождённой пневмонией/ранним неонатальным сепсисом

Показатель	Категории исхода / Единицы измерения	В катамнезе			p
		1 подгруппа N 34	2 подгруппа N 30	3 подгруппа N16	
Кардиотоническая и вазопрессорная терапия, абс. (%)	Не проводилась	10 (29,4)	7 (23,3)	2 (12,5)	0,04* P₃₋₁ комбин терапия = 0,003*
	монотерапия	19 (55,9)	12 (40)	5 (31,3)	
	комбинированная	5 (14,7)	11 (36,7)	9 (56,3)	
Респираторная терапия, абс. (%)	ИВЛ	19 (55,88)	19 (63,33)	13 (81,25)	0,56
	неинвазивная респираторная терапия	15 (44,11)	11 (36,67)	3 (18,75)	

Продолжение Таблицы 20

СВО, абс. (%)	нет	12 (37,5)	14 (43,75)	6 (18,75)	0,229
	1 балл	10 (71,43)	4 (28,57)	–	
	2 балла	9 (36)	8 (32)	8 (32)	
	3 балла	1 (33,33)	1 (33,33)	1 (33,33)	
	4 балла	2 (33,33)	3 (50)	1 (16,67)	
Шкала NEOMOD степень, абс. (%)	1-4 баллы	20 (58,82)	13 (43,33)	2 (12,5)	0,024*
	5-7 баллов	11 (32,35)	12 (40)	9 (56,25)	p₃₋₁=0,018*
	8-12 баллов	3 (8,82)	5 (16,67)	5 (31,25)	P₃₋₁ при 8-12 баллов - 0,044
неврологичес кие наруше ния в неонатально м периоде, абс. (%)	Норма (без патологической неврологической симптоматики)	30 (88,24)	17 (56,67)	3 (18,75)	<0,001*
	1 степени (легкая степень неврологич еских нарушений)	2 (5,88)	6 (20)	5 (31,25)	p₂₋₁ = 0,034* p₃₋₁ < 0,001*
	2 степени (тяжелая степень неврологич еских нарушений)	2 (5,88)	7 (23,33)	8 (50)	p₂₋₃ = 0,043*

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Как следует из данной таблицы, объем проводимой кардиотонической и вазопрессорной терапии значимо влияет на неврологический исход к 12 месяцам ($p=0,04$). При сравнении детей с тяжелыми неврологическими заболеваниями (требующие медицинской реабилитации, приводящие к инвалидности) с условно здоровыми детьми (не требующими медицинской реабилитации) выявлено

достоверное влияние комбинированной кардиотонической и вазопрессорной терапии на неврологический исход к 12 месяцам ($p=0,003$). При сравнении детей с тяжелыми неврологическими заболеваниями (требующие медицинской реабилитации, приводящие к инвалидности) с условно здоровыми детьми (не требующими медицинской реабилитации) выявлена значимое влияние тяжелой полиорганной недостаточности (оценки по модифицированной шкале NEOMOD - 8-12 баллов) ($p=0,044$) на неврологическое развитие к 12 месяцам.

При анализе взаимосвязи средне-тяжелой и тяжелой полиорганной недостаточности с развитием тяжелых неврологических исходов выявлено, что оценка по модифицированной шкале NEOMOD выше 5 баллов в раннем неонатальном периоде в 5,5 раз увеличивает риск развития тяжелых неврологических осложнений (3 группа катамнеза) по сравнению с условно здоровыми детьми в катамнезе (ОР 5,5 [95% ДИ 1,3-21,6] ($p=0,006$)).

Как следует из таблицы, у недоношенных новорожденных с тяжелой степенью неврологических нарушений в неонатальном периоде отмечаются тяжелые неврологические исходы, требующие медицинской реабилитации и приводящие к инвалидности, к 12 месяцам скорректированного возраста ($p=0,002$). Чем тяжелее неврологические нарушения у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией/ранним неонатальным сепсисом в неонатальном периоде, тем выше вероятность развития тяжелых неврологических исходов, требующих медицинской реабилитации и приводящие к инвалидности к 12 месяцам скорректированного возраста ($p=0,001$).

У детей с тяжелым течением инфекционного процесса в сочетании с полиорганной недостаточностью отмечается более тяжелое ППГМ, приводящее к возрасту 12 месяцев к инвалидизации.

С целью оценки характера перинатального поражения головного мозга, приводящее к повреждению головного мозга и инвалидизации к 12 месяцев скорректированного возраста, проведен анализ, представленный в Таблице 21.

Практический интерес представляло определение прогностического значения структурных изменений головного мозга, выявленных методом НСГ и/или МРТ

для определения отдаленных неврологических исходов. Сопоставление частоты структурных нарушений, выявленных в течение неонатального периода у детей трех подгрупп, представлен в Таблице 21.

Таблица 21 – Сопоставление характера перинатального поражения головного мозга у недоношенных детей с врождённой пневмонией/ранним неонатальным сепсисом и тяжестью неврологических исходов в возрасте 12 месяцев корригированного возраста

Показатель	Категории исхода/Единицы измерения	В катамнезе			p
		1 N 34	2 N 30	3 N16	
Тяжесть Поражения ГМ, абс. (%)	Без Поражения ГМ	24 (70,6)	17 (56,6)	1 (6,3)	<0,001* p₂₋₁ = 0,04* p₃₋₁ < 0,001* p₂₋₃ = 0,04*
	1 степени (ВЖК 1,2 ст без вентрикуломегалии)	6 (17,6)	1 (3,3)	2 (12,5)	
	2 степени (ВЖК 2,3 ст с вентрикуломегалией, ПВЛ, гидроцефалия, тромбоз)	4 (11,8)	12 (40)	13 (81,3)	
ПВЛ, абс. (%)	ПВЛ	1 (3%)	1 (3,3%)	0	p=0,9
Внутрижелудочковое кровоизлияние, абс. (%)	ВЖК 1ст	3 (8%)	3 (10%)	2 (12,5%)	< 0,001* p₃₋₁ < 0,001* p₂₋₃ = 0,021*
	ВЖК 2ст без вентрикуломегалии	3 (8%)	4 (13,35)	1 (6,2%)	
	ВЖК 2ст с вентрикуломегалией	1 (3%)	-	3 (18,7%)	
	ВЖК 3ст	0	0	2 (12,5%)	
Тромбоз синусов головного мозга	тромбоз	0	0	1 (6,2%)	–
Комбинированное поражение ГМ	ВЖК+ПВЛ/+тромбоз/+гидроцефалия/+субарахноидальное кровоизлияние	2 (5,8%)	5 (16,6%)	6 (37,5%)	P=0,019

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При анализе представленных данных, тяжелые поражения головного мозга (2 степени) в неонатальном периоде достоверно чаще приводят к развитию тяжелых неврологических исходов к 12 месяцам скорректированного возраста ($p=0,001$). При наличии тяжелых поражений головного мозга в неонатальном периоде риск развития тяжелых неврологических исходов к 12 месяцам возрастает в 7 раз по сравнению с условно здоровыми детьми к 12 месяцам скорректированного возраста (ОР -7,0; 95% ДИ 2,6-18,2).

При развитии ВЖК 2 степени с вентрикуломегалией в неонатальном периоде риск развития тяжелых неврологических исходов к 12 месяцам достоверно возрастает в 2,6 раза по сравнению с условно здоровыми детьми к 12 месяцам скорректированного возраста (ОР -2,6; 95% ДИ 1,2-5,5) ($p=0,017$).

Комбинированное поражение головного мозга в неонатальном периоде достоверно повышает риск тяжелых неврологических исходов к 12 месяцам скорректированного возраста в 3,1 раза по сравнению с условно здоровыми детьми к 12 месяцам скорректированного возраста (ОР -3,1; 95% ДИ 1,6-6,1) ($p=0,005$).

Таким образом, признаки полиорганной недостаточности (потребность в комбинированной кардиотонической и вазопрессорной терапии, высокая оценка по модифицированной шкале NEOMOD) у недоношенных новорожденных детей с врожденной пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом в перинатальном периоде являются ранним предиктором неблагоприятных неврологических исходов у недоношенных детей в скорректированном возрасте 12 месяцев. Наличие средне-тяжелой и тяжелой полиорганной недостаточности у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом в перинатальном периоде в 5,5 раз увеличивает риск развития неблагоприятных неврологических исходов у недоношенных детей в скорректированном возрасте 12 месяцев. Развитие ВЖК 2 степени с вентрикуломегалией у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом в неонатальном периоде в 2,6 раза повышает риск развития тяжелых

неврологических исходов к 12 месяцам скорректированного возраста. Комбинированное поражение головного мозга у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом в неонатальном периоде в 3,1 раза повышает риск тяжелых неврологических исходов к 12 месяцам скорректированного возраста по сравнению с условно здоровыми детьми.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Перинатальное поражение головного мозга у недоношенных новорожденных является одной из главных проблем в неонатологии педиатрии, в связи с трудностью ранней диагностики и профилактики в неонатальном периоде и в следствии, высокой инвалидизации. Факторами риска развития перинатального поражения ГМ являются: врождённый инфекционный процесс, недоношенность, гестационный возраст менее 32 недель, масса тела менее 1500 г, отсутствие антенатальной профилактики РДС кортикостероидами, оценка по шкале Апгар менее 7 баллов, потребность в искусственной вентиляции легких, потребность в кардиотонической и вазопрессорной терапии.

С целью комплексной оценки факторов риска развития ППГМ мозга проведено исследование 336 новорожденных детей гестационного возраста 24-36/6 недель. Все дети были рождены в ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ. Всем новорожденным потребовалось проведение терапии в условиях ОРИТ. Из них 194 ребенка в основной группе с течением врожденной пневмонии. Новорожденные были поделены на подгруппы: подгруппа А- с поражением головного мозга, В- без поражения головного мозга. Одним из главных факторов, предрасполагающих к перинатальному поражению головного мозга, является врожденная пневмония и/или ранний неонатальный сепсис. По данным литературы (Tobias R., Kollmann et al) частота ППГМ выше у детей с признаками врожденного инфекционного процесса [119]. В нашем исследовании было подтверждено, что вероятность развития ППГМ в группе детей, тяжесть которых обусловлена врожденной пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом были в 3,1 раз выше, чем у детей, у которых тяжесть состояния была обусловлена неинфекционными причинами (различия шансов были статистически значимыми 95% ДИ: 2,05–4,78). Все дети были поделены по гестационному возрасту: Группа I – 24-27/6 недель, Группа II - 28–33/6 недель, Группа III -34-36/6 недель. При оценке частоты

поражения головного мозга в каждой группе гестационного возраста было подтверждено, что вероятность поражения головного мозга тем выше, чем ниже гестационный возраст и, на основании полученных данных, процент поражения головного мозга у глубоко недоношенных детей гестационного возраста 24–27/6 недель составил 62%. При сопоставлении частоты поражения у детей гестационного возраста 28–33/6 недель в основной группе и группе сравнения было выявлено увеличение вероятности поражения головного мозга у детей с врождённой пневмонией/ранним неонатальным сепсисом в 3 раза (различия шансов были статистически значимыми 95% ДИ: 1,61–5,72). Высокий риск развития поражения прогнозируется у недоношенных новорожденных с врождённой пневмонией/ранним неонатальным сепсисом гестационного возраста ниже 30,5 недель (Se 68,9%, Sp 55,8%).

При выявлении пренатальных факторов акушерско-гинекологического анамнеза нами было выявлено, что у детей с перинатальным поражением головного мозга преждевременному рождению ребенка предшествовали преэклампсия в 6,7% случаев, фето-фетальный трансфузионный синдром (ФФТС) - 12,1%, истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) 9,5%. Выявлена статистически значимая зависимость наличия ФФТС у недоношенных детей с врождённой пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом и поражения головного мозга. Шансы развития ППГМ у детей с ФФТС были выше в 5,4 раза, различия шансов были статистически значимыми. Таким образом, на основе проведенного исследования, полученные результаты сопоставимы с имеющимися в литературе данными (Shakaya M. N. et al., Lopriore E. Et al, Halvorsen C.P. et al) о том, что у детей с ФФТС частота развития врождённой пневмонии и/или раннего неонатального сепсиса и поражения головного мозга выше почти в 2 раза [120]. Процент проведения кесарева сечения от общих родов составил 89,7% (174/194) из них 5,7% (10/174) в интересах женщины, в остальных случаях в интересах плода. Частота проведения кесарева сечения по причине ухудшения состояния плода отмечалась выше у детей с ППГМ ($p=0,04$).

Для оценки частоты структурных повреждений головного мозга были проанализированы данные НСГ, МРТ из 336 недоношенных детей у 90 (26,7%) детей отмечались поражения головного мозга. Из них у 74 недоношенных детей (82%) были признаки течения врожденной пневмонии и/или раннего неонатального сепсиса. Повреждения головного мозга отмечались гипоксически-ишемического характера, гипоксически-геморрагического характера и смешанные. Проведенный анализ характера поражения головного мозга выявил, что у детей с врожденной пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом частота развития, изолированного внутрижелудочкового кровоизлияния 1 степени составила 13% (26/194), внутрижелудочкового кровоизлияния 2 степени - 8% (15/194), внутрижелудочкового кровоизлияния 3 степени - 5% (12/194). При этом у 4% (2/194) детей в результате перенесённого внутрижелудочкового кровоизлияния к концу неонатального периода развилась вентрикуломегалия.

Проведенная оценка сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности у детей с поражением головного мозга и без поражения головного мозга выявила прямую взаимосвязь степени тяжести дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности (потребовавшей проведение респираторной, кардиотонической и вазопрессорной терапии) у детей с врожденной пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом гестационного возраста 24-27/6 и 28-33/6 недель с тяжестью перинатального поражения головного мозга ($p = 0,01$ и $p < 0,001$, соответственно), что согласуется с аналогичными исследованиями (Noori et al., 2009)(Cannavò et al., 2020) [35, 60]. Риски развития ППГМ у детей гестационного возраста 24-27/6 и 28-33/6 недели с дыхательными нарушениями тяжелой степени, требующими проведения инвазивной респираторной терапии, выше в 4,5 и 2,7 раза, соответственно, по сравнению с детьми со среднетяжелыми дыхательными нарушениями, требующими проведения неинвазивной респираторной терапии. Риск развития перинатального поражения головного мозга у недоношенных новорожденных ГВ 24-27/6 недель и недоношенных новорожденных ГВ 28-33/6 недель при потребности в комбинированной кардиотонической и вазопрессорной терапии, отражающей тяжесть сердечно-сосудистой недостаточности, возрастает в

3,7 и 2,7 раза, соответственно, представлено также в исследовании Артамкиной Е.И. и др 2020 [121]. Полученные результаты согласуются с когортным 10-летним исследованием Vesoulis Z. et al., проанализировавшим поражения головного мозга у недоношенных ГВ менее 30 недель и продемонстрировавшим увеличение риска развития поражения при использовании инотропной терапии в 2,6 раза [36], и с аналогичным исследованием Abdul Aziz A. et al., в котором у недоношенных ГВ менее 29 недель риск развития поражений головного мозга возрастал в 4,2 раза при проведении инотропной терапии [122]. При проведении дополнительно ROC-анализа определена диагностическая значимость суммарной дозы кардиотонических и вазопрессорных препаратов при прогнозировании поражения головного мозга у недоношенных новорожденных ГВ 24-27/6 недель, пороговое значение суммарной дозы кардиотонических и вазопрессорных препаратов в точке cut-off равно 16,5 мкг/кг/мин. При повышении суммарной дозы кардиотонических препаратов более 16,5 мкг/кг/мин прогнозируется высокий риск развития повреждений головного мозга. Хотя, исследование Витушко А.Н. и соавт. показало, что использование дозы допамина свыше 10 мкг/кг/мин прогностически неблагоприятно в отношении развития ВЖК [123], подобных исследований с использованием суммарной кардиотонической терапии с определением критического порога в отечественных и зарубежных источниках нам не встретилось.

При оценке взаимосвязи между характером, тяжестью поражения головного мозга и степенью тяжести полиорганной недостаточности, была использована модифицированная шкала NEOMOD. Было выявлено, что у детей с перинатальным поражением головного мозга степень тяжести полиорганной недостаточности значительно выше и не зависит от гестационного возраста ($p=0,04$). Риск развития поражения головного мозга у недоношенных новорожденных ГВ 24-27/6 недель при тяжелой полиорганной недостаточности возрастает в 1,9 раза, что также подтверждается исследованием Серебряковой Е. и соавт., изучавшие тяжесть полиорганной недостаточности по шкале NEOMOD у новорожденных различного ГВ и продемонстрировавшие наиболее высокую

частоту поражений головного мозга у недоношенных ОНМТ и ЭНМТ при тяжелой ПОН по сравнению с недоношенными низкой массы тела и доношенными (27,9% против 15,0% и 4,4%, соответственно) [124]. При проведении нами дополнительно ROC-анализа определена диагностическая значимость балльной оценки по модифицированной шкале NEOMOD при прогнозировании поражения головного мозга у недоношенных новорожденных ГВ 24-27/6 недель и недоношенных новорожденных ГВ 28-33/6 недель, пороговое значение балльной оценки в точке cut-off равно 5,5 и 4,5 баллов, соответственно (Se 81,3%, Sp 70%). В отечественной и зарубежной литературе шкала NEOMOD в основном используется для прогнозирования летального исхода. Так, Бударова К.В. с соавт. методом ROC-анализа выявила пороги отсечки для новорожденных с хирургической патологией в отношении летального исхода в 6 и 5 баллов для первых и последующих суток жизни, соответственно [125]. Модифицирование шкалы NEOMOD также встречается у зарубежных исследователей. Так, Cetinskaya et al. предложила внести в шкалу нарушения микроциркуляторного русла [103]. Нами проведено модифицирование шкалы NEOMOD с исключением показателей поражения ЦНС и включением в нее показателей СВО для возможности использования модифицированной шкалы в прогнозировании поражений головного мозга. По результатам нашего анализа было выявлено, что у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией/ ранним неонатальным сепсисом с оценкой по модифицированной шкале NEOMOD более 8 баллов риск развития ППГМ недоношенными новорожденными с врожденной пневмонией/ранним неонатальным сепсисом с оценкой по модифицированной шкале NEOMOD 1-4 балла ($p < 0,001$). Полученная закономерность продемонстрировала прямую зависимость между оценкой степени тяжести полиорганной недостаточности по модифицированной шкале NEOMOD с частотой ППГМ.

Как следует из проведенного исследования, у недоношенных детей с врожденной пневмонией/ранним неонатальным сепсисом с наличием системного воспалительного ответа риск развития внутрижелудочкового кровоизлияния 2-3 степени достоверно возрастает в 2,1 раза по сравнению с недоношенными детьми

с врожденной пневмонией/ ранним неонатальным сепсисом без явлений системного воспалительного ответа ($p=0,008$), что соответствует результатам исследования Schlapbach L.J. et al., показавшее, что риск развития церебрального паралича у недоношенных с сепсисом возрастает в 3,2 раза [126].

Показатели системного воспалительного ответа на 1 и 3 сутки жизни не различались у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией/ ранним неонатальным сепсисом с поражением и без поражения головного мозга. Согласно полученным данным, при оценке лабораторных маркеров системного воспалительного ответа и проведения ROC-анализа была выявлена значимая взаимосвязь с уровнем прокальцитонина на 3 сутки жизни. При уровне прокальцитонина равном или превышающем значение 1,21 нг/мл прогнозировался риск развития ВЖК 2-3 степени (Se 68,4%, Sp 64%). Подобные результаты в отечественных и зарубежных исследованиях нам не встретились.

С целью создания алгоритма прогнозирования высокой вероятности поражения головного мозга у 194 недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией/ранним неонатальным сепсисом нами проведен компьютерный анализ методом Древа решений (QUEST). Было выявлено, что поражение головного мозга характерно для детей со степенью тяжести полиорганной недостаточностью 8-12 баллов по модифицированной шкале NEOMOD. У всех детей с тяжелой степенью полиорганной недостаточности (по модифицированной шкале NEOMOD более 7 баллов), в 95% случаев прогнозируется развитие перинатального поражения головного мозга, вне зависимости от наличия или отсутствия других признаков. Было также подтверждено в более раннем комплексном анализе факторов риска развития ППГМ у недоношенных детей с врожденной пневмонией [112]. При средней степени тяжести полиорганной недостаточности (5-7 баллов) группу риска по развитию поражений головного мозга составляют недоношенные новорожденные с оценкой по шкале Апгар к концу 5 минуты жизни менее 6,5 баллов, с потребностью в проведении кардиотонической терапии. При оценке по шкале Апгар к концу 5 минуты жизни более 6,5 баллов риск развития поражения головного мозга возрастает у недоношенных новорожденных ГВ менее 31 недели

на инвазивной респираторной поддержке и с суммарной дозой кардиотонических и вазопрессорных препаратов более 13,8 мкг/кг/мин. Подобных исследований, использующих метод построения дерева решений, в зарубежной литературе крайне мало, и из них единственное исследование Neamtu V. et al., изучавшее прогноз неблагоприятных неврологических исходов у новорожденных, используя метод построения дерева CART [127]. В прогностическую модель этого исследования вошли масса тела, гестационный возраст, оценка по шкале Апгар к концу 1 и 5 минуты жизни, время начало судорог, продолжительность судорожного припадка. Сочетание низкой массы тела при рождении (менее 2000г), низкой оценки по шкале Апгар менее 5 баллов в сочетании со временем начала судорог (более 200 ч) и длительностью припадка более 16 часов, прогнозируется высокий риск неблагоприятного неврологического исхода (эпилепсия, церебральный паралич, задержка психомоторного или нейрокогнитивного развития). Более ранняя попытка прогнозирования неблагоприятного исхода методом дерева решений, проведенная Ambalavanan N. Et al., включала в себя объединенный неблагоприятный исход – нарушение неврологического развития и летальный исход и в прогностическую модель вошли масса тела менее 787 г в сочетании с высокой водной нагрузкой, при массе тела более 787 г высокий риск прогнозировался при низкой оценке по шкале Апгар к концу 5 минуты жизни менее 8 баллов, также влияние для детей массой менее 787 г оказали проведенные гемотрансфузии [128].

С целью прогнозирования развития перинатального поражения головного мозга и выявления зависимости вероятности развития поражения головного мозга от лабораторных показателей СВО и тяжести состояния ребенка в неонатальном периоде, оценённой по модифицированной шкале NEOMOD, методом бинарной логистической регрессии была построена регрессионная модель, в которую вошли уровни лейкоцитов, абсолютное количество нейтрофилов на 1 и 3 сутки жизни, нейтрофильный индекс на 1 сутки жизни, уровень С-реактивного белка на 3 сутки жизни, факт наличия маркеров СВО и балльная оценка по модифицированной шкале NEOMOD. Модель является статистически значимой ($p=0,001$) и учитывает

64,6% факторов, определяющих вероятность развития ППГМ, диагностическая эффективность модели составила 88,4%. Подобных прогностических моделей в зарубежной и отечественной литературе нам не встретилось.

Использование мультиномиального дискриминантного анализа позволило прогнозировать тяжесть перинатального поражения головного мозга у недоношенных детей с врождённой пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом, на основе которого была построена территориальная карта, где исходя из значений гестационного возраста, балльной оценки по модифицированной шкале NEOMOD, суммарной дозы кардиотонической и вазопрессорной терапии возможно определить прогнозируемую степень тяжести поражения головного мозга. Аналогичных исследований с прогнозированием тяжести поражения в отечественной и зарубежной литературе не найдено.

При изучении катамнеза в возрасте 12 месяцев скорректированного возраста было определено, что у детей с тяжелым течением инфекционного процесса совместно с полиорганной недостаточностью отмечается более тяжелое ППГМ, приводящее в 12 месяцев к инвалидизации. Наличие средне-тяжелой и тяжелой полиорганной недостаточности у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом в перинатальном периоде в 5,5 раз увеличивает риск развития неблагоприятных неврологических исходов у недоношенных детей в скорректированном возрасте 12 месяцев. При проведении анализа было выявлено, что наиболее частой находкой у недоношенных детей с врожденной пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом являются ВЖК. Развитие ВЖК 2 степени с вентрикуломегалией у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом в неонатальном периоде в 2,6 раза повышает риск развития тяжелых неврологических исходов к 12 месяцам скорректированного возраста. Комбинированное поражение головного мозга у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом в неонатальном периоде в 3,1 раза повышает риск тяжелых неврологических исходов к 12 месяцам скорректированного возраста по сравнению с условно здоровыми детьми. Полученные данные сопоставимы со многими

проведенными исследованиями. Так, Klebermass-Schrehof K. et al. показал, что тяжелые неврологические исходы в возрасте 12 месяцев зависят от ГВ и от степени ВЖК. Наиболее высокий процент неврологических исходов (до 90%) отмечалось у недоношенных ГВ менее 28 недель гестации и развивших ВЖК 3-4 степени [129]. Большинство исследований анализирует неврологические исходы, начиная с возраста 18 месяцев. Shah V. et al. продемонстрировал увеличение риска развития неврологических нарушений в 2,58 раза при ВЖК 3-4 степени у детей ГВ менее 29 недель в возрасте 18 месяцев, и увеличение риска развития значительных неврологических нарушения у детей с ВЖК 1-2 степени в 1,58 раза по сравнению с детьми без ВЖК [130]. Таким образом признаки полиорганной недостаточности и тяжелая степень поражения головного мозга у новорожденных детей с врожденной пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом в перинатальном периоде являются ранним предиктором неблагоприятных неврологических исходов у недоношенных детей в скорректированного возраста 12 месяцев.

На основе проведенного исследования построенные прогностические модели методами дерева решения, регрессионной модели и мультиномиального дискриминантного анализа с применением территориальной карты позволят прогнозировать развитие и степени тяжести перинатального поражения головного мозга у недоношенных детей с врожденной пневмонией/ранним неонатальным сепсисом в неонатальном периоде с возможностью улучшить отдаленные неврологические исходы, начав своевременные профилактические, лечебные и реабилитационные мероприятия.

ВЫВОДЫ

1. Реализация врождённой пневмонии и/или раннего неонатального сепсиса в первые 72 часа жизни у недоношенных детей гестационного возраста 28-33/6 недель в 3 раза повышает риск перинатальных поражений головного мозга по сравнению с глубоконедоношенными детьми, тяжесть состояния которых обусловлена респираторным дистресс синдромом или транзиторным тахипноэ новорожденных.
2. Тяжелая дыхательная недостаточность, требующая проведения традиционной или высокочастотной ИВЛ в раннем неонатальном периоде, повышает риск развития перинатального поражения головного мозга у недоношенных детей ГВ 24-27/6 в 4,5 раза, у недоношенных детей ГВ 28-33/6 - в 2,7 раза. Тяжелая сердечно-сосудистая недостаточность, требующая проведения комбинированной кардиотонической и вазопрессорной терапии, повышает риск развития перинатального поражения головного мозга у недоношенных детей ГВ 24-27/6 в 3,7 раза, у недоношенных детей ГВ 28-33/6 - в 2,4 раза.
3. Развитие у недоношенных детей в раннем неонатальном периоде полиорганной недостаточности повышает риск поражения головного мозга в 4,4 раза (ОР – 4,4; 95% ДИ 2,9-6,5). Оценка степени выраженности полиорганной недостаточности по модифицированной шкале NEOMOD выше 5,5 баллов у недоношенных новорожденных ГВ 24-27/6 недель свидетельствует о высоком риске поражения головного мозга (Se 81,3%, Sp 70%).
4. Наличие лабораторных признаков системного воспалительного ответа у недоношенных детей в первые 72 часа жизни повышает риск развития ВЖК 2-3 степени в 2,1 раза. Повышение уровня прокальцитонина более 1,2 нг/мл на 3 сутки жизни у недоношенных детей с врожденной пневмонией и/или ранним

неонатальным сепсисом позволяет прогнозировать развитие ВЖК 2-3 степени (Se 68,4%, Sp 64%).

5. Предикторами поражения головного мозга у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией являются гестационный возраст менее 31 недели, оценка по шкале Апгар к концу 5 минуты жизни менее 6,5 баллов, проведение инвазивной ИВЛ и кардиотонической и вазопрессорной терапии в суммарной дозе более 13,8 мкг/кг/мин (Se 43,2%, Sp 98,3%).
6. Осложнение врожденной пневмонии и/или сепсиса тяжелой полиорганной недостаточностью в раннем неонатальном периоде увеличивает в 5,5 раз риск развития неблагоприятных отдаленных неврологических исходов к 12 месяцам скорректированного возраста (ОР 5,5; 95%, ДИ 1,3-21,6). Наличие структурных изменений головного мозга ПВЛ, ВЖК 2 и 3 степени, гидроцефалии по данным НСГ/МРТ головного мозга, выявленных у недоношенных детей в период новорожденности, повышает риск неблагоприятных отдаленных неврологических исходов в 7 раз (ОР 7,0; 95% ДИ 2,6-18,2).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для прогнозирования развития и степени тяжести перинатальных поражений головного мозга и неблагоприятных отдаленных неврологических исходов на этапе реанимации и интенсивной терапии рекомендуется оценивать недоношенных новорожденных по модифицированной шкале NEOMOD.
2. Недоношенным детям с врождённой пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом, независимо от массы тела при рождении и гестационного возраста, рекомендовано проведение нейросонографии по следующей схеме: в первые сутки жизни, затем через 72 часа и далее на 7-10 день. (При впервые выявленных НСГ-признаках поражения головного мозга показано проведение внеочередного исследования через 24 часа.)
3. Недоношенным детям при назначении кардиотонической терапии рекомендуется проведение фокусной эхокардиографии для динамического контроля за центральной гемодинамикой для своевременной коррекции нарушений во избежание назначения избыточных доз суммарной кардиотонической и вазопрессорной терапии.
4. Учитывая преобладание геморрагического характера поражения головного мозга у недоношенных детей с врожденной пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом для прогнозирования развития и степени тяжести поражений головного мозга рекомендуется использовать территориальную карту и прогностическую модель с дальнейшим проведением дополнительного обследования - исследование системы гемостаза у детей с высоким риском развития кровотечений и поражений головного мозга для своевременной профилактики и лечения нарушений гемостаза, а также усиления профилактических мер, направленных на предупреждение развития геморрагических поражений головного мозга.
5. Недоношенным детям, перенесшим врожденную пневмонию и/или ранний неонатальный сепсис, у которых отмечается несоответствие неврологического

статуса и нейросонографической картины, рекомендуется проведение МРТ с целью уточнения тяжелых структурных поражений головного мозга до выписки из стационара и дальнейшее катамнестическое наблюдение.

6. Рекомендовано всех недоношенных детей ГВ менее 34 недель, перенесших врожденную пневмонию и/или ранний неонатальный сепсис, при выписке из стационара включать в группу риска по развитию перинатального поражения головного мозга.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние

ВОЗ – Всемирной организации здравоохранения

ВПК – высокопоточные канюли

ВЧОВЛ – высокочастотная осцилляторная вентиляция легких

ГБН – гемолитическая болезнь новорожденных

ГВ – гестационный возраст

ГМ – головной мозг

ДЦП – детский церебральный паралич

ГСД – гестационный сахарный диабет

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность

КДЦ – консультативно-диагностический центр

КС – кесарево сечения

КТ – кардиотоническая терапия

МРТ – магнитно-резонансная томография

НИ – нейтрофильный индекс

НСГ – нейросонография

НЭК – некротизирующий энтероколит

ОРИТН – отделение реанимации новорожденных

ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция

ПКТ – прокальцитониновый тест

ПОН – полиорганная недостаточность

ППГМ – перинатальное поражение головного мозга

ПП ЦНС – перинатальное поражение центральной нервной системы

РАСПМ – российская ассоциация специалистов перинатальной медицины

РДСН – респираторный дистресс синдром новорожденных

CPAP – ContinuousPositiveAirwayPressure – метод поддержания постоянного положительного давления в дыхательных путях при самостоятельном дыхании

СВО – системный воспалительный ответ

СРБ – С-реактивный белок

ТТН – транзиторное тахипноэ новорожденных

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФФТС – фето-фетальный трансфузионный синдром

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ЦИ – церебральная ишемия

ЦНС – центральная нервная система

ЭЭГ – электроэнцефалография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Singhi, S J.M. Recent advances in understanding extremophiles [version 1; peer review: 2 approved] // F1000Research. – 2019. – Vol. 29. – № 8. – P. 1–12.
2. Shintaku, H. Cell Therapy for Perinatal Brain Injury / H. Shintaku, A. Oka, M. Nabetani. – Singapore: Springer Nature, 2018. – 155 p. – ISBN 978-981-10-1411-6. Текст: электронный.
3. Felderhoff-Müser U. Is There More than Cooling to Protect the Brain?/ U. Felderhoff-Müser. E. K. Herting // Innovations and Frontiers in Neonatology. Karger, 2020. – 204 p. – ISBN: 978-3-318-06621-0. Текст: электронный.
4. Perlman, J. M..Neurology: Neonatology questions and controversies. / J.M. Perlman, T. Inder// New York: Elsevier, 2023. – p. 320. – ISBN: 9780323880770. Текст: непосредственный.
5. Патоморфологические особенности поражений головного мозга в зависимости от гестационного возраста / А.Р. Киртбая, В.М. Ляпин, А.А. Епифанцева [и др.]. // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2022. – Т. 10. – № 1. – С. 16–22.
- 6 Классификация перинатальных поражений нервной системы у новорожденных. Принципы оказания медицинской помощи. под редакцией Буркова А.С., Володин Н.Н., Журба Л.Т., Медведев М.И., Рогаткин С.О., Тимонина О.В., Яцык Г.В. // Методические рекомендации. – Москва: ВУНМЦ МЗ РФ. – 2000г. – с 40.
7. PROGRESS study consortium and NGFN – Nationales Genomforschungsnetz Deutschland. Ante-, peri- and postnatal factors associated with intraventricular hemorrhage in very premature infants / M. Poryo, J.C. Boeckh, L. Gortner, M. Zemlin, P. Duppré, D. Ebrahimi-Fakhari, S. Wagenpfeil, M. Heckmann, E. Mildemberger, A. Hilgendorff, A.W. Flemmer, G. Frey, S. Meyer // Early Hum Dev. – 2018.– Vol. 116. – P.1–8.
8. Rogers, E.E. Early neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants / E.E. Rogers, S.R. Hintz // Semin Perinatol. – 2016. – 40(8). – P. 497–509.

9. Intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus in preterm infants: diagnosis, classification, and treatment options / P. Valdez Sandoval [et al.] // *Child's Nervous System*. – 2019. – Vol. 35. – № 6. – P. 917–927.
10. Germinal Matrix-Intraventricular Hemorrhage: A Tale of Preterm Infants / W.I. Egesa [et al.] // *Int. J. Pediatr. (United Kingdom)*. – 2021. – Vol. 2021. – P. 1–14.
11. Sewell, E. Association of Infection in Neonates and Long-Term Neurodevelopmental Outcome / Sewell E., Roberts J., Mukhopadhyay S. // *Clin Perinatol*. – 2021. – vol. 48. – P. 251–261.
12. Parikh, P. Neuroprotection Strategies in Preterm Encephalopathy / P. Parikh, S.E. Juul // *Semin. Pediatr. Neurol. Elsevier Inc.* – 2019. – Vol. 32. – P. 1–40.
13. Neurogenesis continues in the third trimester of pregnancy and is suppressed by premature birth / Malik S. [et al.] // *J. Neurosci.* – 2013. – Vol. 33; № 2. – P. 411–423.
14. Altered microstructure of white matter except the corpus callosum is independent of prematurity / S.Y. Shim [et al.] // *Neonatology*. – 2012. – Vol. 102. – № 4. – P. 309–315.
15. MRI Differences Associated with Intrauterine Growth Restriction in Preterm Infants / C.J. Bruno [et al.] // *Neonatology*. – 2017. – Vol. 111. – № 4. – P. 317–323.
16. Рогаткин, С.О. Диагностика, профилактика и лечение перинатальных постгипоксических поражений центральной нервной системы у новорожденных и детей раннего возраста: специальность 14.08.01 «Педиатрия»: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук/ Рогаткин Сергей Олегович; ГБОУ ВПО «Российский национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России». – Москва, 2012. – 284с.
17. Киртбая, А.Р. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению перинатальных поражений головного мозга у новорожденных детей в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии: специальность 14.01.08 «Педиатрия»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Киртбая Анна Ревазиевна; ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ. – Москва, 2022. – С.184.

18. Milovanova, O. A. The risk of forming neurological disease in extremely premature infants: a review of literature and clinical cases / O.A. Milovanova, D.Y. Amirkhanova, A.K. Mironova // *Medicinskij sovet.* – 2021. – №1. – P. 20–29.
19. Hooven, T.A. Pneumonia / T. A. Hooven, R. A. Polin // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.* –2017. – Vol.22. –№4. – P.206–213.
20. Моторное и психопроречевое развитие глубоконедоношенных детей, перенесших врожденную пневмонию и ранний неонатальный сепсис, в первые 12 мес скорригированного возраста / А.В. Дегтярева, О.В. Михайлова, Д.Ю. Амирханова [и др.]. // *Неонатология: новости, мнения, обучение.* – 2019. – Т. 7. – № 4. – С. 18–26.
21. Биомаркеры повреждения головного мозга у новорожденных / А.М. Приходько, А.Р. Киртбая, А.Ю. Романов, О.Р. Баев // *Неонатология: новости, мнения, обучение.* – 2018. – Т. 6. – № 1. – С. 70–76.
22. Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants / S. Bolisetty, A. Dhawan, M. Abdel-Latif, B. Bajuk, J. Stack, K. Lui [et al.] // *Pediatrics.* – 2014. – Vol.133. –№1. – P.55–62.
23. Никитина, И.В. Особенности цитокинового статуса у недоношенных новорожденных с заболеваниями легких инфекционного и неинфекционного генеза / И.В. Никитина, А.С. Жукова, Л.В. Ванько // *Неонатология: новости, мнения, обучение.* – 2018. – №4. – С.16–23.
24. Malaeb, S. Fetal inflammatory response and brain injury in the preterm newborn / S. Malaeb, O. Damman // *J Child Neurol.* – 2009. – Vol.24. –№9. – P.1119–26.
25. Амирханова, Д.Ю. Предикторы и динамика неврологических нарушений у глубоконедоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении: специальность 14.01.11 «Нервные болезни»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Амирханова Дженнета Юнусовна; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ. – Москва, 2021. – С.144.

26. Моторное и психопредречевое развитие глубококонедоношенных детей, перенесших врожденную пневмонию и ранний неонатальный сепсис, в первые 12 мес скорригированного возраста/ А.В.Дегтярева, О.В.Михайлова, Д.Ю. Амирханова, И.В. Никитина, Л.В.Ушакова, А.Р.Киртбая, Д.Н.Дегтярев // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 7. – № 4. – С. 18-26.
27. Ante-, peri- and postnatal factors associated with intraventricular hemorrhage in very premature infants / M. Poryo, J.C. Bockh, L. Gortner, M. Zemlin, P. Duppré, D. Ebrahimi-Fakhari [et al.]// Early Hum Dev. – 2018. – Vol.116. – P.1–8.
28. Risk factors for periventricular-intraventricular hemorrhage in premature infants / J.Y. Lee, H.S. Kim, E. Jung, E.S. Kim, G.H. Shim, H.J. Lee [et al.] // J Korean Med Sci. – 2010. – Vol.25. –№3. – P.418–24.
29. Alshaikh, B. Neurodevelopmental outcomes of very low birth weight infants with neonatal sepsis: systematic review and metaanalysis / B. Alshaikh, K. Yusuf, R. Sauve. // J Perinatol. – 2013. – Vol.33. –№7. – P.558–64.
30. Robaina Castellanos, G.R. Neonatal sepsis and neurodevelopment in very low birth weight infants in Matanzas, Cuba 2006–2010: a prospective cohort study / G.R. Robaina Castellanos, S. de la C. Riesgo Rodríguez // Medwave. – 2016. – Vol.16. –№3. – P. 6422.
31. Eisenhut, M. In Premature Newborns Intraventricular Hemorrhage Causes Cerebral Vasospasm and Associated Neurodisability via Heme-Induced Inflammasome-Mediated Interleukin-1 Production and Nitric Oxide Depletion / M. Eisenhut, S. Choudhury //Front Neurol. – 2017. – vol. 8. – P. 423.
32. Eisenhut, M. Vasospasm in cerebral inflammation // Int J Inflam. – 2014. – Vol. 2014. – P. 509–707.
33. Siuta, M. Nitric oxide in cerebral vasospasm: theories, measurement, and treatment / M. Siuta, S.L. Zuckerman, J. Mocco // Neurol Res Int. –2013. Vol. 2013. – P. 972417.
- 34 Neonates in Aminu Kano Teaching Hospital / C.C. Egwu, W.N. Ogala, Z.L. Farouk, A.M. Tabari, A.H. Dambatta // Niger. J. Clin. Pract. – 2019. – Vol. 22. – № 3. – P. 298–304.
35. Ventilation, oxidative stress and risk of brain injury in preterm newborn / L. Cannavò [et al.] // Italian Journal of Pediatrics. – 2020. – Vol. 46. – № 1. – P. 1–5.

36. Cerebellar hemorrhage: a 10-year evaluation of risk factors / Z.A.Vesoulis, M.Herco, N.M.El Ters, H.V.Whitehead, A. Mathur // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2020. – Vol. 33. – № 21. – P. 3680–3688.
37. Relationship between cerebrovascular dysautoregulation and arterial blood pressure in the premature infant / Gilmore M.M. [et al.] // *J. Perinatol.* Nature Publishing Group. – 2011. – Vol. 31. – № 11. – P. 722–729.
38. St Peter, D. Hypotension and Adverse Outcomes in Prematurity: Comparing Definitions / D. St Peter, C.Gandy, S.B. Hoffman // *Neonatology.* – 2017. – Vol. 111. – № 3. – P. 228– 233.
39. Camacho-Gonzalez, A. Neonatal Infectious Diseases / A. Camacho-Gonzalez, P.W. Spearman, B.J. Stoll// *Pediatric Clinics of North America.* – 2013. – Vol. 2. – P. 367–389.
40. Диагностическая значимость методов нейровизуализации у новорожденных детей с пороками развития внутренних органов/ С.О.Тебердиева, Л.В.Ушакова, Е.А.Филиппова [и др.]. // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2017. – Т. 62, № 1. – С. 47-52.
41. Блинов, Д.В. Перинатальное поражение мозга: актуальные вопросы эпидемиологии и подходы к классификации / Д.В. Блинов // *Акушерство, гинекология и репродукция.* – 2016. – Т. 10. – № 4. – С.84–93.
42. Федеральная служба государственной статистики. 2020. url: <https://rosstat.gov.ru/> (Дата обращения: 21.11.2021)
43. Неонатология: национальное руководство: в 2 т. / под редакцией Н.Н. Володина, Д.Н. Дегтярева. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – Т.2. – 768 с. – ISBN 978-5-9704-7829-5. – Текст: непосредственный.
44. Association between perinatal hypoxic-ischemia and periventricular leukomalacia in preterm infants: A systematic review and metaanalysis / J. Huang, L. Zhang, B. Kang, T. Zhu, Y. Li, F. Zhao, Y. Qu, D. Mu // *PLoS One.* – 2017. – Vol.12 – № 9.
45. Неврология недоношенных детей: 4-е изд., доп. и перераб. / А.Б. Пальчик [и др.] – Москва : МЕДпрессинформ, 2014. – 376 с. ISBN 978-5-00030-100-5. Текст: непосредственный.

46. Власюк, В.В. Классификация внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных в Международной статистической классификации болезней / В.В. Власюк // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – Т. 16. – №3. – С. 246–248.
47. Гомелла, Т.Л. Неонатология / Т.Л. Гомелла, М.Д. Каннингэм, Ф.Г. Эяля; перевод с английского под редакцией доктора медицинских наук, профессора Д.Н. Дегтярева. – Москва : Лаборатория знаний, 2020. – Т. 1. – 280–295 с. – ISBN 978-5-00101-739-4 (Т.1). – Текст : непосредственный.
48. Puthiyachirakkal, M.A. Pathophysiology and Management of Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants. // *EC Pediatrics*. – 2018. – vol. 7. – № 6. – P. 537–545.
49. Внутрижелудочковые кровоизлияния, постгеморрагическая гидроцефалия у новорожденных детей. Принципы оказания медицинской помощи. под редакцией Володина Н.Н., Горелышева С.К., Попова В.Е. Москва // Методические рекомендации 2016.
50. Perinatal Asphyxia and Trauma: Intracranial hemorrhage. In: *Child Neurology*; 7th edition. / Menkes J.H., Sarnat H.B. Philadelphia: LWW, 2006. 357с.
51. Levene, M. Classification of intraventricular haemorrhage / M. Levene, L.Ch. de Crespigny // *The Lancet*. – 1983. – vol. 19. – № 1. – P. 6–43.
52. Ватолин, К.В. Ультразвуковая диагностика заболеваний головного мозга у детей. 2-е изд., доп./ К.В. Ватолин; – Москва: Видар–М. –2000. – 136 с.
53. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1,500 gm / L.A. Papile [et al.] // *J. Pediatr*. – 1978. – Vol. 92. – № 4. – P. 529–534.
54. Leijser, L.M. Preterm brain injury: Germinal matrix–intraventricular hemorrhage and post-hemorrhagic ventricular dilatation / L.M. Leijser, L.S. de Vries // *Handbook of Clinical Neurology*. – 2019. –Vol. 162. – P.173–199.
55. Trends in hospitalization of preterm infants with intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in the United States, 2000–2010 / E.A. Christianet [et al.] // *J. Neurosurg. Pediatr*. – 2016. – Vol. 17. – № 3. – P. 260–269.
56. Post-haemorrhagic hydrocephalus is associated with poorer surgical and neurodevelopmental sequelae than other causes of infant hydrocephalus / M. Mohamed

- [et al.] // *Child's Nerv. Syst.* Springer Berlin Heidelberg. – 2021. – Vol. 37. – № 11. – P. 3385–3396.
57. Banker, B.Q. Periventricular leukomalacia of infancy. A form of neonatal anoxic encephalopathy/ B.Q. Banker, J.C. Larroche// *Arch Neurol.* –1962. – Vol. 7. – P. 386–410.
58. Volpe, J.J. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances // *Lancet Neurol.* Elsevier Ltd, 2009. – Vol. 8. – № 1. – P. 110–124.
59. Neurodevelopmental and Behavioral Outcomes in Extremely Premature Neonates With Ventriculomegaly in the Absence of Periventricular-Intraventricular Hemorrhage / A. Pappas, I. Adams-Chapman, S. Shankaran, S.A. McDonald, B.J. Stoll, A.R. Laptook, [et al.]// *JAMA Pediatr.* –2018. – 172(1). – P. 32–42.
60. Noori, S. Systemic and Cerebral Hemodynamics During the Transitional Period After Premature Birth/ S. Noori, T.A. Stavroudis, I. Seri // *Clin. Perinatol.* – 2009. – Vol. 36. – № 4. – P. 723–736.
61. Неотложные состояния у новорожденных детей/ Е.Н.Балашова, Е.Л.Бокерия, А.А. Буров, О.В. Ионов, А.Л. Карпова, А.Р. Киртбая, Д.С. Крючко [и др]. – Москва: ГЭОТАР–Медиа, 2020. – 416 с – ISBN 978-5-9704-5458-9. Текст: непосредственный.
62. New Protocol “First Day Stabilisation of Very Preterm Babies”: Results of Implementation/ O.V. Ionov, A.R. Kirtbaya, E.N. Balashova, I.V. Nikitina, A.A. Lenushkina, D.S. Kryuchko, A.Y. Ryndin, V.V. Zubkov, D.N. Degtyarev // *Neonatology.* 2016. – Vol.109. № 4. – P. 384–392.
63. Fluctuating pressure-passivity is common in the cerebral circulation of sick premature infants / J.S. Soul [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2007. – Vol. 61.– № 4. – P. 467–473.
64. Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis / M. Fogarty [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* Elsevier Inc. – 2018. – Vol. 218 – № 1. – P. 1–18.

65. Association of umbilical cord milking vs delayed umbilical cord clamping with death or severe intraventricular hemorrhage among preterm infants / A. Katheria [et al.]// JAMA - J. Am. Med. Assoc. – 2019. – Vol. 322. – № 19. – P. 1877–1886.
66. Neurodevelopmental outcome after a single course of antenatal steroids in children born preterm: A systematic review and meta-analysis / A. Sotiriadis, A. Tsiami, S. Papatheodorou, A.A. Baschat, K. Sarafidis, G. Makrydimas // Obstet. Gynecol. – 2015. – Vol. 125. – № 6. – P. 1385–1396.
67. Spittle, A. Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants / A. Spittle, J. Orton, P.J. Anderson, R. Boyd, L.W. Doyle // Cochrane Database Syst. Rev. – 2015. – № 11. – P. 54–95.
68. Перинатальные поражения центральной нервной системы и их последствия у детей: клиника, прогнозирование, диагностика, профилактика и коррекция, соматическое здоровье// О.М. Филькина, Т. В. Чаша, Т. В. Самсонова [и др.]; по редакции Л.В.Посисеевой. – Иваново : ОАО «Издательство Иваново», 2007. – 238 с. ISBN 978-5-85229-268-1. Текст: непосредственный.
69. Амплитудно–интегрированная электроэнцефалография и селективная церебральная гипотермия в неонатологической практике / Д.Н. Дегтярев, О.В. Ионов, А. Р. Киртбая, Л.В. Ушакова, Т. Вооне, Д.Ю. Амирханова, Е.А. Кириллова, Д.В. Никифоров; Москва: Паблиц, 2013. – 31с. – ISBN 978-5-91820-050-6. – Текст : непосредственный.
70. Maller, V.V. Neurosonography: Assessing the Premature Infant / V.V. Maller, H.L. Cohen // Pediatr Radiol. – 2017. – Vol.47. – №9. – P.1031–1045.
71. Riccabona, M. Neonatal neurosonography / M. Riccabona // Eur J Radiol. – 2014. – Vol.83. – №9. – P.1495–506.
72. American Institute of Ultrasound in Medicine. AIUM practice guideline for the performance of neurosonography in neonates and infants. // J Ultrasound Med. – 2014. – Vol.33. – P.1103–1110.
73. Correlation of MRI Brain Injury Findings with Neonatal Clinical Factors in Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia / R. Radhakrishnan, S. Merhar, J. Meizen-Derr,

B. Haberman, F.Y. Lim, P. Burns, E. Zorn and B. Kline-Fath // AJNR AM J Neuroradiol—2016. – Vol.37. – №9. – P.1745–51.

74. Федеральное руководство по детской неврологии / Под редакцией профессора В.И. Гузевой – Москва. – ООО “МК”. – 2016. – С.656 Текст : непосредственный

75. Содержание цитокинов в плазме крови недоношенных новорождённых детей в раннем неонатальном периоде / А.С. Жукова [и др.] // Иммунология. – 2017. – № 3. – С. 143–147.

76. The neonatal immune system: immunomodulation of infections in early life / E.A. Futata [et al.] // Expert Review of Anti-Infective Therapy. – 2012. – Vol. 3. – P. 289–298.

77. Ионов, О.В. Современные технологии интенсивной терапии в снижении летальности и инвалидизирующих осложнений у недоношенных новорожденных: специальность 14.01.08 «Педиатрия»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Ионов Олег Владимирович; ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ. – Москва, 2021. – С.248.

78. The neonatal blood count in health and disease.I. Reference values for neutrophilic cells / B.L. Manroe [et al.] // The Journal of Pediatrics. – 1979. – Vol. 1. – P. 89–98.

79. Никитина, И.В. Персонифицированные подходы к диагностике и лечению инфекционно-воспалительных заболеваний у недоношенных детей: специальность 14.01.08 «Педиатрия»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Никитина Ирина Владимировна; ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ. – Москва, 2020. – С.342.

80. Melville, J.M. The immune consequences of preterm / J.M. Melville, T.J.M. Moss // Frontiers in Neuroscience. – 2013. – Vol. 7. – P. 1–9.

81. Голубцова, Ю.М. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению раннего неонатального сепсиса / Ю.М. Голубцова, Д.Н. Дегтярев // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2014. – № 2. – С. 15–25.

82. Зубков, В.В. Клиническая эффективность современных критериев диагностики и рациональная терапия инфекционно-воспалительных заболеваний у новорождённых: специальность 14.01.08 «Педиатрия»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Зубков Виктор Васильевич; Москва, 2012. – С.46.
83. Диагностическое значение пресепсина как маркера врожденного инфекционного процесса у новорожденных детей / Д. Р. Шарафутдинова, Е. Н. Балашова, Ю. В. Сухова, Е.И. Артамкина [и др.]. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 56–64.
84. Порядок обследования новорождённых с подозрением на инфекционную патологию и правила назначения антибактериальной терапии, принятые в отделении реанимации и интенсивной терапии новорождённых ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России / Ионов О.В. [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2014. – № 1. – С. 95–106.
85. Профилирование липидов плазмы крови недоношенных детей первых суток жизни для выявления ранних маркеров пневмонии и сепсиса / Ч.М. Эльдаров, И.В. Никитина, А.Р. Киртбая [и др.]. // Биоорганическая химия. – 2019. – Т. 45. – № 2. – С. 184–192.
86. Etiological profile of early neonatal bacterial sepsis by multiplex qPCR / W.P. Silva-Junior [et al.] // The Journal of Infection in Developing Countries. – 2016. – Vol.12. – №10. – P. 1318–1324.
87. Врожденная пневмония (Клинические рекомендации) / А.Г. Антонов, Е.Н.Байбарина, Е.Н. Балашова, Д.Н. Дегтярев, В.В. Зубков, О.В. Ионова [и др.] // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. - 2017. – № 4. – P. 133–148.
88. Stoll, B.J. Neurodevelopmental and Growth Impairment Among Extremely Low-Birth-Weight Infants With Neonatal Infection / B.J. Stoll // JAMA. – 2004. – Vol. 19. – P. 23–57.

89. Хаертынов, Х.С. Патопфизиология неонатального сепсиса / Х.С. Хаертынов, В.А. Анохин, С.В. Бойчук // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – № 6. – С. 97–104.
90. Baltimore, R.S. Consequences of Prophylaxis for Group B Streptococcal Infections of the Neonate / R.S. Baltimore// *Seminars in Perinatology*. – 2007. – Vol. 1. – P. 33–38.
91. TLR4 activation mediates kidney ischemia/reperfusion injury / H. Wu [et al.] // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2007. – Vol. 10. – P. 2847–2859.
92. Hourly Kinetics of Critical Organ Dysfunction in Extremely Preterm Infants / O.C. Lavilla, K.B. Aziz, A.C. Lure, D. Gipson, D. de la Cruz, J.L. Wynn // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2022. – Vol.205. –№1. – P.75–87.
93. Predictive ability of neonatal illness severity scores for early death in extremely premature infants / G. Sotodate, K. Oyama, A. Matsumoto, Y. Konishi, Y. Toya, N. Takashimizu // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2022. – Vol.35. –№5. – P.846–851.
94. Comparison of CRIB-II with SNAPPE-II for predicting survival and morbidities before hospital discharge in neonates with gestation ≤ 32 weeks: a prospective multicentric observational study / V. Vardhelli, S. Murki, B. Tandur, B. Saha, T.P. Oleti, S. Deshabhotla, Y.A. Mohammed, S. Seth, S. Siramshetty, V.R. Kallem // *Eur J Pediatr*. – 2022. – Vol.181. –№7. – P.2831–2838.
95. Assessing mortality risk in very low birthweight infants: a comparison of CRIB, CRIB-II, and SNAPPE-II / L. Gagliardi, A. Cavazza, A. Brunelli, M. Battaglioli, D. Merazzi, F. Tandoi, D. Cella, G.F. Perotti, M. Pelti, I. Stucchi, F. Frisone, A. Avanzini, R. Bellù // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. – 2004. – Vol.89. –№5. – P.419–22.
96. Comparing mortality risk models in VLBW and preterm infants: systematic review and meta-analysis / J.S. McLeod, A. Menon, N. Matusko, G.M. Weiner, S.K. Gadepalli, J. Barks, G.B. Mychaliska, E.E. Perrone // *J Perinatol*. – 2020. – Vol.40. –№5. – P.695–703.
97. Association between multi-organ dysfunction and adverse outcome in infants with hypoxic ischemic encephalopathy / E.S. Yan, V.Y. Chock, S.L. Bonifacio, A. Dahlen, C.V. Guimaraes, G. Altit, S. Bhombal, K. Van Meurs // *J Perinatol*. – 2022. – Vol.42. – №7. – P.907–913.

98. Multi-organ dysfunction scoring in neonatal encephalopathy (MODE Score) and neurodevelopmental outcomes / D.U. Sweetman, T. Strickland, E. Isweisi, L. Kelly, M.T. Slevin, V. Donoghue, J. Meehan, G. Boylan, J.F.A. Murphy, A. El-Khuffash, E.J. Molloy // *Acta Paediatr.* – 2022. – Vol.111. – №1. – P.93–98.
99. Critically ill newborns with multiple organ dysfunction: assessment by NEOMOD score in a tertiary NICU / J. Janota, J. Simak, Z. Stranak, T. Matthews, T. Clarke, D. Corcoran // *Ir J Med Sci.* – 2008. – Vol.177. – №1. – P.11–17.
100. Wynn, J.L. A neonatal sequential organ failure assessment score predicts mortality to late-onset sepsis in preterm very low birth weight infants / J.L. Wynn, R.A. Polin // *Pediatr Res.* – 2020. – Vol.88. – №1. – P.85–90.
101. Sepsis and Mortality Prediction in Very Low Birth Weight Infants: Analysis of HeRO and nSOFA / A.C. Zeigler, J.E. Ainsworth, K.D. Fairchild, J.L. Wynn, B.A. Sullivan // *Am J Perinatol.* – 2023. – Vol.40. – P. 407–414.
102. Evaluation of the Neonatal Sequential Organ Failure Assessment and Mortality Risk in Preterm Infants with Necrotizing Enterocolitis / A.N. Lewis, D. de la Cruz, J.L. Wynn, L.C. Frazer, W. Yakah, C.R. Martin, H. Yang, E. Itriago, J. Unger, A.B. Hair, J. Miele, B.A. Sullivan, A. Husain, M. Good // *Neonatology.* – 2022. – 119. – P. 334–344.
103. Cetinkaya, M. A new scoring system for evaluation of multiple organ dysfunction syndrome in premature infants / M. Cetinkaya, N. Köksal, H. Özkan // *Am J Crit Care.* – 2012. – Vol.21. – P. 328–37.
104. Comparative Performance of Four Established Neonatal Disease Scoring Systems in Predicting In-Hospital Mortality and the Potential Role of Thromboelastometry / R. Sokou, M. Tritzali, D. Piovani, A. Konstantinidi, A.G. Tsantes, G. Ioakeimidis, M. Lampridou, S. Parastatidou, N. Iacovidou, S. Kokoris, G.K. Nikolopoulos, P. Kopterides, S. Bonovas, A.E. Tsantes // *Diagnostics (Basel).* – 2021. – Vol.11. – P. 1955.
105. Клинические рекомендации. Неонатология / Антонов А.Г., Байбарина Е.Н., Балашова Е.Н., Дегтярев Д.Н., Зубков В.В., Иванов Д.О., Ионов О.В., Карпова А.Л., Киртбая А.Р., Крохина К.Н., Крючко Д.С., Ленюшкина А.А., Ли А.Г., Малютина Л.В., Мебелова И.И., Никитина И.В., Петренко Ю.В., Рынди́н А.Ю. [и др.]; под

редакцией Н.Н. Володина Д.Н.Дегтярева, Д.С. Крючко. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 320 с. – ISBN: 978-5-9704-4946-2. – Текст: непосредственный.

106. Овсянников, Д. Ю. Пневмонии у новорожденных детей / Д. Ю Овсянников, Е.В. Бойцова. Педиатрия. Consilium Medicum. – 2021. – Т. 3. – С. 214–223.

107. Проблемы и дискуссионные вопросы диагностики пневмоний у недоношенных детей. / Е.В. Бойцова, Д.Ю. Овсянников, Е.Ю. Запечалова, М. Халед, Т.Ю. Илларионова, И.В. Кршеминская, А.В. Богданова, Н.Н. Володин. Педиатрия.– 2019г. – Т.98. – №2. – С. 178–185.

108. Порядок обследования новорожденных с подозрением на инфекционную патологию и правила назначения антибактериальной терапии, принятые в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных ФГБУ "Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова" Минздрава России / О.В. Ионов, И.В. Никитина, В.В. Зубков [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2014. – № 1. – С. 95–106.

109. Опыт внедрения международных стандартов оценки роста новорожденного INTERGROWTH-21st. / И.И. Рюмина, М.М. Маркелова, М.В. Нароган, И.В. Орловская, А.Е. Перепелкина, А.Ю. Рындин, Е.А. Гатина, Е.А. Молькова, Ю.А. Косолапова, Е.И. Артамкина [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66. – С.117–124.

110. Александров, А.Н. Заболевания органов дыхания / А.Н. Александров, Г.В. Лавренев, А.Э. Шахназаров. – СПб. : Диалог, 2000. – 288с. – ISBN: 978-9-9999-0804–7. – Текст: непосредственный.

111. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности у новорожденных/ Е.Л. Бокерия, О.В. Шумакова, Т.Ю. Иванец, И.А. Казанцева// Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 9. – № 4. – С. 26–33.

112. Перинатальное поражение головного мозга у недоношенных детей с врожденной пневмонией: компьютерный анализ факторов риска методом дерева решений / Е.И. Артамкина, Д.Р. Шарафутдинова, А.Р. Киртбая, [и др.]. // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2022. – Т. 10. – № 1. – С. 7–15.

113. Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47000 patients in a multihospital healthcare system / S.E. Wiedmeier [et al.] // *J. Perinatol.* – 2009. – Vol. 29. – № 2. – P. 130–136.
114. Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: A meta-analysis / G. Pontrelli [et al.] // *BMC Infectious Diseases.* – 2017. – Vol. 17. – № 1. – P. 1–12.
115. Frequency, natural course, and outcome of neonatal neutropenia / A. Funke [et al.] // *Pediatrics.* – 2000. – Vol. 106. – № 1 I. – P. 45–51.
116. Hematology, Immunology and Infection Disease: Neonatology Questions and Controversies / R.K. Y.M.C. Ohls [et al.]; – Elsevier, 2008. – 294 p. – ISBN 978-1-4160-3158-1. – Текст: непосредственный.
117. Шарафутдинова, Д.Р. Оптимизация профилактики и лечения анемии у недоношенных новорожденных: специальность 14.01.08 «Педиатрия»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Шарафутдинова Дияна Рашидовна; ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ. – Москва, 2019. – С.164.
118. The role of early-onset-sepsis in the neurodevelopment of very low birth weight infants / Ortgies T., Rullmann M., Ziegelhöfer D., Bläser A., Thome U. H. // *BMC Pediatrics.* – 2021. – № 21. – P.289.
119. Protecting the newborn and Young Infant from infection diseases / Kollmann T.R., Kampmann B., Mazmanian S.K., Marchant A., Levy O. // *Immunity.* – 2017. – Vol. 46. – № 3. – P. 350–363.
120. Перинатальные факторы риска, влияющие на результаты выхаживания недоношенных детей от многоплодной монохориальной беременности / М.Н. Шакая, О.В. Ионов, Д.Н. Дегтярев, К.В. Костюков, К.А. Гладкова, А.Р. Киртбая, Е.Н. Балашова, Ю.М. Голубцова, А.Ю. Рындин, В.В. Зубков // *Неонатология: новости, мнения, обучение.* – 2019. – Vol. 7. – № 2. – P. 24–32.
121. Повреждения головного мозга у недоношенных детей, ассоциированные с врожденной пневмонией / Е.И. Артамкина, Д.Н. Дегтярев, М.Д. Квеквескири, А.Р.

Киртбая, Д.Ю. Амирханова, О.С. Безнощенко, Ю.К. Быкова, Ю.М. Голубцова, Е.Н. Балашова, О.В. Ионов // *Акушерство и гинекология*. – 2020. – № 12. – Р. 159–168.

122. Early inotropes use is associated with higher risk of death and/or severe brain injury in extremely premature infants / A.N. Abdul Aziz, S. Thomas, P. Murthy, Y. Rabi, A. Soraisham, A. Stritzke, M. Kamaluddeen, E. Al-Awad, K. Mohammad // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2020. – Vol. 33. – № 16. – P. 2751–2758.

123. Витушко, А.Н. Состояние гемодинамики и кардиотоническая поддержка как фактор риска перивентрикулярных кровоизлияний у недоношенных детей / А.Н. Витушко, Т.В. Гнедько, О.Я. Свирская // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. – 2013. – № 3. – С. 89–100.

124. Серебрякова, Е. Особенности течения и исходов синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных в зависимости от срока гестации и массы тела при рождении / Е. Серебрякова, Д. Волосников, И. Беяева // *Врач*. – 2017. – № 8. – С. 54–56.

125. Бударова, К.В. Возможности ROC-анализа в интенсивной терапии новорожденных / К.В. Бударова, А.Н. Шмаков, С. И. Сирота // *Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке*. – 2017. – Т. 19. – № 6. – С. 88–92.

126. Impact of sepsis on neurodevelopmental outcome in a swiss national cohort of extremely premature infants / L.J. Schlapbach [et al.] // *Pediatrics*. – 2011. – Vol. 128. – № 2. – P. 348–353.

127. A Decision-Tree Approach to Assist in Forecasting the Outcomes of the Neonatal Brain Injury / B.M. Neamțu, G. Visa, I. Maniu, M.L. Ognean, R. Pérez-Elvira, A. Dragomir, M. Agudo, C.R. Șofariu, M. Gheonea, A. Pitic, R. Brad, C. Matei, M. Teodoru, C. Băcilă // *Int J Environ Res Public Health*. – 2021. – Vol. 30. – № 18. – P. 4807.

128. Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms (TIPP) Investigators. Early prediction of poor outcome in extremely low birth weight infants by classification tree analysis / N. Ambalavanan, A. Baibergenova, W.A. Carlo, S. Saigal, B. Schmidt, K.E. Thorpe // *J Pediatr*. – 2006. – Vol. 148. – № 4. – P. 438–444.

129. Impact of low-grade intraventricular hemorrhage on long-term neurodevelopmental outcome in preterm infants / K. Klebermass-Schrehof, C. Czaba, M. Olischar, R. Fuiko,

- T. Waldhoer, Z. Rona, A. Pollak, M. Weninger // *Childs Nerv Syst.* – 2012. – Vol. 28. – №12. – P.2085–2092.
130. Canadian Neonatal Network and Canadian Neonatal Follow-Up Network Investigators. Grading of Intraventricular Hemorrhage and Neurodevelopment in Preterm <29 Weeks' GA in Canada / V. Shah, N. Musrap, K. Maharaj, J. Afifi, W. El-Naggar, E. Kelly, A. Mukerji, P. Shah, M. Vincer // *Children (Basel)*. – 2022. – Vol. 12. – № 9. – P.1948.
131. Volpe, J.J. *Volpe's Neurology of the Newborn*, 6th Edition. / J.J. Volpe; – Boston: Elsevier, 2018. – P. 1240. – ISBN: 978-0-323-42876-7. – Текст : непосредственный.
132. Шабалов, Н.П. Неонатология. Учебное пособие. В 2-х томах. / Н.П. Шабалов; – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 736с. – Текст : непосредственный
133. Predictors of long-term neurodevelopmental outcomes of children born extremely preterm / Alicia J. Spittle [et al.] // *Seminars in Perinatology*. – 2021. – Vol 45. – P. 145–152.
134. *Детская неврология, вып. 3: Клинические рекомендации.* / В.И. Гузева, Т.Т. Батышева, Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц, В.В. Васильев, Л.М. Щугарева; Москва: ООО «МК», 2015. – 336 с. – ISBN 978-5-91894-048-8. Текст: непосредственный.
135. Risk factors associated with intraventricular hemorrhage in extremely premature neonates / J.C.Roberts, M.J.Javed, J.R.Hocker, H.Wang, M.D. Tarantino // *Blood Coagul Fibrinolysis*. – 2018. – Vol. 29. – № 1. – P. 25–29.
136. Володин, Н.Н. Оказание медицинской помощи новорожденным детям с внутрижелудочковыми кровоизлияниями и постгеморрагической гидроцефалией / Н.Н. Володин, С.К. Горельшев, В.Е. Попов; Клинические рекомендации. М.: Геотар-Медиа, 2014.
137. Особенности дыхательных и сердечно-сосудистых нарушений у недоношенных детей, рожденных у матерей с вращением плаценты / Е.Н. Балашова, О.В. Ионов, А.Р. Киртбая, А.Д. Никонец, А.А. Михеева, О.Н. Васильченко, В.В. Зубков, Р.Г. Шмаков, Д.Н. Дегтярев // *Акушерство и гинекология*. – 2021. – № 5. – С. 85–93.

138. Высокий уровень D-димера прогнозирует геморрагические осложнения у недоношенных новорожденных / О.С.Безнощенко, М.И.Маркелов, М.Д.Квеквескири, А.Р.Киртбая, Е.Н.Балашова, О.В.Ионов, Д.Н.Дегтярев, Л.В.Кречетова, Л.А.Тимофеева, М.И. Макеева // *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение.* – 2020. – Vol. 8. – № 1. – P. 79–80.
139. Влияние анемии у беременных на состояние здоровья их недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении/ Д.Р.Шарафутдинова, Е.Н.Балашова, О.В.Ионов, А.Р.Киртбая, Ю.М.Голубцова, С.В. Павлович // *Акушерство и гинекология.* – 2019. – № 9. – P. 111–117.
140. Kozhevnikova, T.N. Analysis of risk factors leading to the formation of perinatal CNS lesions in full-term and premature infants / T.N. Kozhevnikova, A.M. Mymrina, E.B. Ratnikova // *Vestnik nauchnyh konferencij.* – 2016. – 3–7. – P. 67–72.
141. New Apgar score? A multi-centre study dealing with the evaluation of the neonate NEOMOD scoring system for the first day of life / J. Janota, Z. Stranak, J. Simak, [et al.] // *Ceska Gynekol.* – 2004. – Vol. 69. – № 1. – P. 85–90.
142. Neurodevelopmental outcome in very preterm and very-low-birthweight infants born over the past decade: a meta-analytic review / A. Pascal, P. Govaert, A. Oostra, G. Naulaers, E. Ortibus, C. Van den Broeck // *Dev Med Child 134 Neurol.* – 2018. – Vol. 60. – № 4. – P. 342–55.
143. Cerebellar Hemorrhage in Preterm Infants: A Meta-Analysis on Risk Factors and Neurodevelopmental Outcome / E. Villamor-Martinez, M. Fumagalli, Y.I. Alomar, S. Passera, G. Cavallaro, F. Mosca, E. Villamor // *Front Physiol.* – 2019. – Vol. 25. – № 10. – P. 800.
144. Перинатальный артериальный ишемический инсульт: частота, диагностика, варианты клинического течения, ранние исходы/ М.В. Нароган, В.Г. Быченко, Л.В. Ушакова, Д.Ю. Амирханова, И.И. Рюмина, Е.И. Артамкина, [и др.]. // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* – 2019. – Т. 98. – № 2. – С. 35–42.
145. Амирханова, Д.Ю. Научное обоснование и принципы ранней реабилитации детей, родившихся с экстремально низкой массой тела / Д.Ю. Амирханова, Д.Н. Дегтярев // *Детская реабилитация.* – 2019. – Т. 1. – № 1. – С. 24–30.

146. Риски формирования неврологической патологии у глубоконедоношенных детей: обзор литературы и клинические случаи / О.А. Милованова, Д.Ю. Амирханова, А.К. Миронова [и др.]. // Медицинский совет. – 2021. – № 1. – С. 20–29.
147. Mechanisms of brain injury of the premature baby / A. Cerisola, F. Baltar, C. Ferrán, E. Turcatti // *Medicina (B Aires)*. – 2019. – vol. 79. – № 3. – P. 10–14.
148. Новые диагностические кандидатные молекулярные биомаркеры острого респираторного дистресс-синдрома / В.В. Мороз [и др.] // *Общая реаниматология*. – 2014. – № 4. – С. 38–46.
149. Современные возможности молекулярногенетических методов в диагностике раннего неонатального сепсиса у недоношенных новорождённых / И.В. Никитина [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2016. – № 12. – С. 106–113.
150. Биомаркеры в клинической практике / Павлушкина Л.В. [и др.] // *Лабораторная диагностика*. – 2013. – № 3. – С. 10–14.
151. Veldman, A. Disseminated intravascular coagulation in term and preterm neonates / A. Veldman, F. Nold Marcel // *Seminars in thrombosis and hemostasis*. – 2010. – vol. 36. – № 4. – P. 419–28.
152. Зубарева, Е.А. Нейросонография у детей раннего возраста / Е.А. Зубарева, Е.А. Улезко / – Минск: Парадокс, 2012. – 175с. – Текст : непосредственный.
153. Серебрякова, Е.Н. Использование шкалы NEOMOD для оценки тяжести состояния новорождённых с полиорганной недостаточностью / Е.Н.Серебрякова, Д.К. Волосников // *Вопросы практической педиатрии*. – 2010. – № 5. – С. 37–39
154. Characterization of multiple organ dysfunction syndrome in very low birthweight infants: a new sequential scoring system / Janota J. [et al.] // *Shock*. – 2001. – Vol. 5. – № 15. – P. 348–352.
155. Диагностическая значимость признаков пневмонии у новорожденных детей / В.В. Зубков, Е.Н. Байбарина, И.И. Рюмина, Д.Н. Дегтярев // *Акушерство и гинекология; Бионика Медиа. Москва*. – 2012. – №7. – С. 68–73.
156. Palchik, A.B. The basic principles of neurology of development. // *Pediatrics*. – 2011. – vol. 2011. – № 2. – P. 90–97.

157. Ramenghi, L.A. [et al.] Germinal matrix hemorrhage: Intraventricular hemorrhage in very-low-birth-weight infants: The independent role of inherited thrombophilia // *Stroke*. – 2011. – Vol. 42. – № 7. – P. 1889–1893.
158. Ballabh, P. Intraventricular hemorrhage in the premature infant. // *Pediatr. Res.* - 2010. – Vol. 67. – № 1. – P. 1–8.
159. Incidence of brain injuries in premature infants with gestational age ≤ 34 weeks in ten urban hospitals in China / H.J. Chen, K.L. Wei, C.L. Zhou, Y.J. Yao, Y.J. Yang, X.F. Fan, X.R. Gao, X.H. Liu, J.H. Qian, B.Q. Wu, G.Q. Wu, Q.M. Zhang, X.L. Zhang // *World J Pediatr.* – 2013. – Vol. 9. – № 1. – P. 17–24.
160. Prevalence, type, distribution, and severity of cerebral palsy in relation to gestational age: a meta-analytic review / E. Himpens, C. Van den Broeck, A. Oostra, P. Calders, P. Vanhaesebrouck // *Dev Med Child Neurol.* – 2008. – Vol.50. – № 5. – P. 334–40.
161. Brain injury and altered brain growth in preterm infants: predictors and prognosis / H. Kidokoro, P.J. Anderson, L.W. Doyle, L.J. Woodward, J.J. Neil, T.E. Inder // *Pediatrics.* – 2014. – Vol. 134. – № 2. – P. 444–53.
162. Thorngren-Jerneck, K. Perinatal factors associated with cerebral palsy in children born in Sweden / K. Thorngren-Jerneck, A. Herbst // *Obstet Gynecol.* – 2006. – Vol. 108. - № 6. – P. 1499–505.
163. Survival and neonatal out- come after fetoscopic guided laser occlusion (FLOC) of twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS) in Sweden / C.P. Halvorsen, S. Ek, A. Dellgren [et al.] // *Journal of Perinatal Medicine.* – 2012. – Vol. 40. – № 5. – P. 533–538.
164. Lopriore, E. Neonatal morbidity in twin-twin transfusion syndrome / E. Lopriore, D. Oepkes, F.J. Walther // *Early Human Development.* – 2011. – Vol. 87. – № 9. – P. 595–599.
165. Тебердиева, С.О. Диагностика и профилактика поражений центральной нервной системы у новорожденных детей с пороками развития внутренних органов: специальность 14.01.08 «Педиатрия»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Тебердиева Салима

Омаровна; ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ. – Москва, 2019. – С.100.

166. Студеникин, В.М. Неонатальная неврология: коллективная монография// по редакции В.М. Студеникина, Ш.Ш.Шамансуров. – Москва : Медфорум-Альфа, 2014. – 480 с. ISBN 978-5-91891-346-8. Текст: непосредственный.