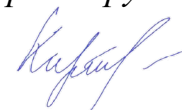


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ ИМЕНИ
АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Киртбая Анна Ревазиевна

**Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению
перинатальных поражений головного мозга у новорожденных детей в
условиях отделения реанимации и интенсивной терапии**

14.01.08 - Педиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор
Дегтярев Дмитрий Николаевич

Москва – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	41
2.1. Объем исследования	41
2.2. Методы исследования	46
2.3. Статистическая обработка данных	50
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	52
3.1. Исследование частоты перинатальных поражений ЦНС у новорожденных детей, потребовавших лечение в условиях ОРИТ	52
3.2. Особенности патоморфологических изменений головного мозга в зависимости от гестационного возраста.....	66
3.3. Исследование факторов, влияющих на развитие и прогрессию внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных детей в неонатальном периоде, требовавших лечение в условиях ОРИТ.....	76
3.4. Анализ отдаленных неврологических исходов при катамнестическом наблюдении глубоко недоношенных детей, родившихся в тяжелом состоянии и потребовавших проведения интенсивной терапии в раннем неонатальном периоде.....	99
3.5. Эффективность нейропротективной терапии у поздних недоношенных и доношенных новорожденных детей, перенесших среднетяжелую и тяжелую асфиксию	114
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	134
ВЫВОДЫ	150
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	154
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	156
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	157
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	160

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Перинатальные поражения центральной нервной системы (ЦНС) являются ведущими причинами инвалидности детей. Поражения ЦНС могут проявляться нарушением слуха, зрения, речи, судорогами, двигательными нарушениями и развитием детского церебрального паралича (ДЦП). Экономическое и социальное бремя, связанное с поддержкой пациентов с ДЦП и их семей, является значительной, поэтому патофизиологическое понимание причин поражения ЦНС, разработка эффективных методов профилактики и лечения являются неотложными потребностями здравоохранения. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) является ведущей причиной развития ДЦП у доношенных и поздних недоношенных детей. Частота встречаемости ГИЭ от 1 до 6 случаев на 1000 живорождений, несмотря на лечение до 50% детей развивают инвалидизирующие осложнения [1–3]. У недоношенных детей ведущими причинами неблагоприятных неврологических исходов являются развитие внутрижелудочковых и паренхиматозных кровоизлияний, постгеморрагической гидроцефалии и перивентрикулярной лейкомаляции [4]. Риск тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний обратно пропорционален гестационному возрасту новорожденных детей [5]. 17% недоношенных детей имеют когнитивные нарушения, 8%-нарушение речи, 7% -ДЦП [6]. 40%–60% детей гестационного возраста 27 недель и менее развивают умеренные или тяжелые неврологические нарушения [7,8]. Благодаря достижениям современной неонатальной и педиатрической помощи за последние 50 лет отмечается снижение неонатальной смертности на 62%, более 95% недоношенных детей доживают до взрослого возраста. Во всем мире в настоящее время насчитывается более 10 миллионов людей рожденных преждевременно [9,10]. Однако, улучшение выживаемости и выхаживание ранее некурабельных новорожденных детей сопровождается долгосрочными рисками для здоровья, преждевременные роды связаны с повышенным риском различных

сопутствующих заболеваний, включая кардиометаболические, респираторные и нервно-психические расстройства [11,12]. Совершенствование медицинской помощи новорожденным – важнейшая веха на пути снижения частоты перинатальных поражений ЦНС и неблагоприятных неврологических исходов. В последние годы за счет совершенствования методов профилактики, диагностики и поддерживающей терапии в этом направлении достигнуты значительные успехи [13–15].

Известно, что развитие головного мозга не заканчивается к 40 неделям внутриутробного развития и, что перинатальный период представляет собой время уязвимости развивающегося головного мозга. В этот критический период развития мозг новорожденных детей подвергается воздействию экзогенных и эндогенных факторов, включая гипоксию, гипоксию-ишемию, гипероксию, воспаление, эксайтотоксичность и избыток свободных радикалов. Дефицит макро и микронутриентов, а также воздействие боли, света, шума, лекарств и других факторов в условиях интенсивной терапии новорожденных также играют определенную роль в нарушении развития головного мозга [4,7].

20% детей, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии, имеют поражение ЦНС. Угрожаемы по развитию поражения ЦНС не только глубоко недоношенные дети, но и новорожденные с выраженной сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточностью, метаболическими нарушениями, инфекционными заболеваниями [16].

Цель исследования

Разработать комплекс диагностических, профилактических и лечебных мероприятий, направленных на снижение частоты и тяжести поражения центральной нервной системы у новорожденных детей различного гестационного возраста в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

Задачи исследования

1. Определить место перинатальных поражений ЦНС в структуре заболеваемости детей различного гестационного возраста, родившихся в тяжелом состоянии и потребовавших проведения интенсивной терапии в раннем неонатальном периоде.
2. Изучить особенности патоморфологических изменений головного мозга у умерших новорожденных детей различного гестационного возраста.
3. На основании анализа данных результатов клинико-лабораторных и инструментальных исследований выявить предикторы перинатальных поражений ЦНС у детей различного гестационного возраста.
4. Оценить неврологические исходы глубоко недоношенных детей, получавших лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, в постконцептуальном возрасте 12 месяцев жизни. Выявить ранние предикторы неблагоприятных отдаленных последствий перинатальных поражений ЦНС.
5. Определить нейропротективную эффективность терапевтической гипотермии у поздних недоношенных и доношенных новорожденных детей, перенесших среднетяжелую и тяжелую асфиксию, с учетом неонатальных и отдаленных (в постконцептуальном возрасте 12 месяцев жизни) исходов.
6. На основании полученных результатов исследования разработать комплекс диагностических и терапевтических мероприятий по снижению частоты и тяжести поражений центральной нервной системы у новорожденных детей различного гестационного возраста, получающих лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.
7. Сравнить результаты выхаживания глубоко недоношенных детей (32 недели и менее) до и после внедрения комплекса диагностических и терапевтических мероприятий по снижению частоты и тяжести поражений центральной нервной системы у новорожденных детей в деятельности отделения реанимации и интенсивной терапии.

Научная новизна

Впервые проведен комплексный анализ факторов, предрасполагающих к развитию среднетяжелых и тяжелых поражений ЦНС у детей различного гестационного возраста, потребовавших терапию в раннем неонатальном периоде в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Впервые продемонстрировано, что развитие и прогрессия внутрижелудочковых кровоизлияний у крайне незрелых детей ГВ 27 недель и менее зависят от сочетания гемодинамических, гемостазиологических и метаболических нарушений. Определены пороговые значения суточной вариабельности частоты сердечных сокращений, уровня лактата, уровня международного нормализованного отношения (МНО), ассоциированные с развитием внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоко недоношенных детей.

Разработаны прогностические модели расчета индивидуального риска развития геморрагического поражения ЦНС у глубоко недоношенных детей с учетом функционального состояния свертывающей системы крови с диагностической эффективностью 80%, с чувствительностью 85% и специфичностью 73%.

Расширены представление об изменениях патоморфологической картины головного мозга у недоношенных новорожденных различного гестационного возраста.

На основании компьютерного анализа показано, что предикторами тяжести неблагоприятных отделенных неврологических исходов у поздних недоношенных и доношенных детей, перенесших тяжелую асфиксию в родах, несмотря на своевременное применение терапевтической гипотермии, являются: необходимость в медикаментозной терапии в родильном зале, стойкая лактатемия в первые 2 часа жизни, повышение нейроспецифического белка S100 в сыворотке крови в первые 24 часа жизни, наличие множественных участков повреждения белого вещества головного мозга.

Научно обоснована необходимость включения в стандарт обследования глубоко недоношенных детей в условиях ОРИТ новорожденных: нейросонографии (НСГ) в

сочетании с доплерометрией сосудов головного мозга, эхокардиографии (ЭХО-КГ) с доплеровским анализом, амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии (аЭЭГ).

Продemonстрировано, что значимое снижение частоты и тяжести перинатальных поражений ЦНС (ППЦНС) может быть достигнуто путем оптимизации комплекса реанимационных мероприятий с первых минут жизни и внедрения индивидуального подхода к выбору методов респираторной, кардиотонической, вазопрессорной и противосудорожной терапии в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

Установлено, что регулярная оценка центральной и церебральной гемодинамики с использованием доплерометрии, а также мониторинг биоэлектрической активности головного мозга с использованием аЭЭГ в процессе лечения является необходимым элементом контроля эффективности и безопасности интенсивной терапии, и способствует снижению частоты тяжелых геморрагических поражений ЦНС у глубоко недоношенных детей.

Впервые показано, что внедрение в практику отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных комплекса диагностических, профилактических и лечебных мероприятий по снижению частоты и тяжести поражений центральной нервной системы у новорожденных детей приводит к значимому снижению частоты ВЖК 2–3 степени у недоношенных детей гестационного возраста 24–32 недель и способствует уменьшению количества детей с ДЦП.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Многофакторный анализ ante-, intra- и постнатальных факторов, предрасполагающих к развитию перинатальных поражений ЦНС у доношенных и недоношенных детей различного гестационного возраста, позволил выявить предикторы и ранние маркеры неврологических осложнений и неблагоприятных отдаленных исходов. Разработанный, с учетом полученных данных, и внедренный

в практику отделения реанимации и интенсивной терапии комплекс диагностических, профилактических и лечебных мероприятий позволил уменьшить частоту тяжелых геморрагических поражений ЦНС у недоношенных детей и снизить частоту неблагоприятных отдаленных неврологических исходов перинатальных заболеваний у детей различного гестационного возраста. В рамках проведенного научного исследования улучшение результатов лечения было достигнуто за счет оптимизации протокола реанимации и стабилизации состояния новорожденных детей в родильном зале, протоколов интенсивной респираторной и кардиотонической терапии. Внедрение метода нейромониторинга амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии позволило сократить назначение противосудорожных препаратов «по подозрению». Использование терапевтической гипотермии с нейропротективной целью детям, перенесших тяжелую и среднетяжелую асфиксию и развивших гипоксически-ишемическую энцефалопатию, привело к снижению летальности и развития детского церебрального паралича у поздних недоношенных и доношенных детей.

Методология и методы исследования

Методологической основой для проведения диссертационной работы послужили работы зарубежных и отечественных авторов по теме исследования. Объектами исследования являлись дети, получавшие терапию в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. При проведении исследования использованы клиничко-anamnestические, лабораторно-инструментальные методы. Обработка результатов осуществлялась с помощью методов математической статистики. Полученные результаты систематизированы, изложены в главе «результаты собственных исследований». Сформулированы выводы, практические рекомендации.

Исследование одобрено комиссией по этике биомедицинских исследований при Национальном медицинском исследовательском центре акушерства, гинекологии

и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России (протокол заседания номер 9 от 17 октября 2014 года).

Положения, выносимые на защиту

1. Перинатальные поражения ЦНС среднетяжелой и тяжелой степени (классификация РАСПМ, 2000 г) диагностируются у 16,5% детей, родившихся в тяжелом состоянии и получающих интенсивную терапию в неонатальном периоде. В структуре перинатальных поражений ЦНС у доношенных детей преобладают гипоксически-ишемические поражения, у недоношенных - геморрагические поражения. Частота и тяжесть поражений ЦНС у недоношенных детей зависят как от их состояния при рождении и гестационного возраста, так и от методов реанимации и интенсивной терапии, применяемых для лечения в родильном зале и в раннем неонатальном периоде.

2. Факторами, способствующими развитию геморрагических поражений ЦНС у недоношенных детей, являются: тяжелые дыхательные расстройства, требующие проведения инвазивной респираторной терапии, сердечно-сосудистая недостаточность, обуславливающая необходимость проведения кардиотонической и/или вазопрессорной терапии, врожденные инфекции (пневмония и сепсис). Тяжесть геморрагических поражений ЦНС коррелирует с уровнем лактатемии и гипернатриемии, с амплитудой колебаний синусового сердечного ритма, выраженностью гемостазиологических нарушений. Использование амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии у глубоко недоношенных детей позволяет своевременно выявлять/исключать наличие судорог у детей различного гестационного возраста и контролировать эффективность противосудорожной терапии.

3. Предикторами неблагоприятных отдаленных неврологических исходов недоношенных детей, независимо от гестационного возраста, являются: ВЖК 2–3 степени, бронхолегочная дисплазия (БЛД) среднетяжелой и тяжелой формы и генерализованное течение инфекционных заболеваний в неонатальном периоде.

Предикторами неблагоприятного неврологического исхода у глубоко недоношенных детей (ГВ 32 недели и менее), по данным МРТ исследования в постконцептуальном возрасте 36–38 недель, являются геморрагическое поражение ЦНС и повышения уровня лактата при H1 мультивоксельной МР -спектроскопии. У крайне недоношенных детей (ГВ 27 недель и менее) дополнительным предиктором является кровоизлияние в мозжечок.

4. Предикторами неблагоприятных неврологических исходов у доношенных и поздних недоношенных детей с ГИЭ 2-3 степени, лечение которых проводилось с использованием терапевтической гипотермии, являются: повышение концентрации белка S100 в сыворотке крови выше 1,7 мг/л в первые сутки жизни; сохраняющийся вазопарез в передней мозговой артерии по данным НСГ с доплерометрией и сохраняющийся неактивный низковольтажный паттерн биоэлектрической активности головного мозга на 3-е сутки жизни на фоне проведения терапевтической гипотермии; множественные участки повреждения белого вещества головного мозга по данным исследования методом магнитно-резонансной томографии (МРТ).

5. Внедрение комплекса диагностических, профилактических и лечебных мероприятий, направленных на снижение частоты и тяжести поражения центральной нервной системы у недоношенных детей в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, таких как: стабилизация состояния в родильном зале, методика малоинвазивного введения сурфактанта, фокусная ЭХО-КГ, система профилактики метаболических нарушений приводит к значимому снижению частоты ВЖК 2-3 степени у недоношенных детей гестационного возраста 24-32 недель на стационарном этапе выхаживания и способствует уменьшению количества детей с ДЦП в постконцептуальном возрасте 12 месяцев жизни.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность результатов исследования подтверждается количеством пациентов, включенных в исследование (4014), достаточными объемами баз данных; использованием современных методов исследования и обработки информации, соответствующих методологии, целям и задачам диссертационной работы. Проводилась регистрация анамнестических, клинических, лабораторно-инструментальных данных. Использовались современные методы статистической обработки.

Личный вклад автора

Автор лично принимал непосредственное участие в организации и проведении лечебно-диагностических мероприятий, сформулировал цель, задачи, дизайн исследования и этапы выполнения работы, осуществлял сбор первичных клинико-лабораторных данных, проводил обработку, анализ, интерпретацию и обсуждение полученных результатов. Катамнестическое наблюдение проводилось в научно-консультативном педиатрическом отделении ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.01.08 (3.1.21.) Педиатрия; формуле специальности – область клинической медицины, изучающая здоровье ребенка в процессе его развития, физиологию и патологию детского возраста, а также разработку методов диагностики, профилактики и лечения детских болезней.

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертации и результаты работы представлены, доложены и обсуждены на VIII, IX, X, XII, XIV Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезиология и реанимация в акушерстве и неонатологии» Москва 2015, 2016, 2017, 2019, 2021гг.; XVII, XXII Всероссийском научно-образовательном конгрессе «Мать и дитя» Москва 2016, 2021гг.; XI Ежегодном Конгрессе Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ) «Современная перинатология: организация, технологии, качество» Москва 2016г., VI Евроазиатском неонатальном форуме, г. Екатеринбург 2019г.; Межрегиональной научно-практической конференции «Современные проблемы акушерства, гинекологии и перинатологии» г.Самара 2016г; 3 межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы современной неонатологии» 2019г Воронежская область; Региональная образовательная школа РОАГ, г. Барнаул 2019; Междисциплинарные вопросы детского и женского здоровья г. Белгород, г. Коломна г. Воронеж, г. Курск 2020, 2021гг.

Апробация работы проведена на заседании апробационной комиссии Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. Кулакова В.И.» Минздрава России (протокол № 17 от 10 декабря 2021г).

Внедрение полученных результатов исследования в практику здравоохранения

По результатам заседания Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, а также по решению Совета Российского общества неонатологов и Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины рекомендованы к использованию на территории Российской федерации клинические рекомендации по терапевтической

гипотермии у новорожденных детей, по ведению детей с респираторным дистресс-синдромом. Указанные протоколы успешно используются с 2015 года в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных им А.Г. Антонова Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, областного перинатального центра ГБУЗ г. Челябинск, областного перинатального центра ГБУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница N1», областного перинатального центра ГБУЗ МО «МОПЦ». В том числе на результатах данного исследования разработано методическое письмо «Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале» и рекомендовано Министерством здравоохранения Российской Федерации использование при организации медицинской помощи в родильном зале с 2020 года. Издано руководство для врачей «Неотложные состояния у новорожденных детей».

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 33 научных работ, в том числе научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук – 10; статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, Web of Science– 10. Иных публикаций по результатам исследования – 13, из них: публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций – 2; учебное пособие – 1; монография - 1.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 184 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы собственных исследований, заключения,

выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 232 источников использованной литературы, из которых 69 на русском и 163 на иностранных языках. Работа иллюстрирована 26 рисунками, 57 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

По данным федеральной службы государственной статистики в Российской Федерации с 1960 года по 2018 год отмечается снижение коэффициента перинатальной смертности (на 1000 родившихся живыми и мертвыми) с 17,39 до 7,23, и младенческой смертности (умершие в возрасте до 1 года на 1000 родившихся живыми) с 36,6 до 5,1 [17]. Болезни нервной системы, психические расстройства и расстройства поведения являются ведущими по формам болезней распределения впервые признанных инвалидами детей в возрасте до 18 лет по данным Минтруда России. С 2008 года по 2019 года отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде, и болезни нервной системы занимают 2 и 3-е место соответственно в структуре заболеваемости детей первого года жизни по основным классам и группам болезней по данным Минздрава России [18]. При анализе международных литературных данных выявлено, что двигательные нарушения, не включающие ДЦП у детей гестационного возраста (ГВ) 32 недели и менее, варьирует от 8 до 71% [19]. Распространённость ДЦП составляет 14,5% и 11,2% у детей, родившихся менее 28 недель ГВ и 28–31 недель, соответственно. В настоящее время акцент неонатологии и педиатрии направлен на задачи повышения уровня здоровья детей и возможности последующей полноценной социализации [20,21].

Перинатальные поражения нервной системы у новорожденных – ряд состояний и заболеваний головного, спинного мозга и периферических нервов, объединенных в общую группу по времени воздействия повреждающих факторов [22,23]. Перинатальные повреждения ЦНС могут приводить к задержке психомоторного развития, микро- и гидроцефалии, судорожным расстройствам, нарушениям слуха, зрения, задержке речевого развития, девиантному поведению, нарушению сна и т. д. [24].

Известно, что на различных этапах формирования церебральных структур как нейроны, так и глиальные клетки обладают селективной чувствительностью к воздействию разных повреждающих факторов. Что, в свою очередь, является

основой многообразия патоморфологических форм повреждения мозга у детей различного гестационного возраста. Существуют множество антенатальных и постнатальных факторов, которые способствуют повреждению головного мозга. Антенатальными факторами являются: гипоксия, воспаление, прием медикаментов, хориоамнионит, внутриутробная задержка роста плода, стресс, генетический фактор; к постнатальным факторам относятся: боль, медикаментозная терапия, инфекционный процесс и т.д. Повреждение белого вещества головного мозга характеризуется аксональной дегенерацией и снижением миелинизации, к факторам, приводящим к поражению белого вещества, относят гемодинамическую нестабильность, воспалительный процесс, гипоксию, гипокарбию, гипо- и гипергликемию, а также воздействие боли. Неблагоприятное воздействие на мозжечковые структуры и подкорковое серое вещество, включая базальные ганглии, таламус и гиппокамп, приводит к снижению нейрональных связей и разветвленности дендритов, т.е. снижению коркового нейрогенеза, что является ключевым фактором перинатального поражения ЦНС [7,25–29].

Ранее в международном медицинском сообществе, как и в России, широко использовался термин «перинатальная энцефалопатия», который включал в себя нарушения мозгового кровообращения, асфиксию, родовую травму, и составлял основу разработанной в 1975 году классификации перинатальных поражений ЦНС Ю.А. Якунина [30]. В 2000 году была пересмотрена и доработана «Классификация перинатальных поражений нервной системы у новорожденных» (Таблица 1.1) и была утверждена МЗ РФ для использования во всех регионах России. Классификация предусматривает подразделение неврологических нарушений периода новорожденности на 4 основные группы в зависимости от ведущего механизма повреждения: 1) гипоксические, 2) травматические, 3) токсико-метаболические, 4) инфекционные [31].

Таблица 1.1 - Классификация перинатальных поражений ЦНС

Гипоксические поражения ЦНС	
Патогенетическая характеристика	Нозологическая форма
Церебральная ишемия	Церебральная ишемия I степени (легкая)
	Церебральная ишемия II степени (средней тяжести)
	Церебральная ишемия III степени (тяжелая)
Внутричерепные кровоизлияния гипоксического генеза	Внутрижелудочковое кровоизлияние I-й степени
	Внутрижелудочковое кровоизлияние II-й степени
	Внутрижелудочковое кровоизлияние III-й степени
	Первичное субарахноидальное кровоизлияние
Кровоизлияние в вещество головного мозга	
Сочетанные ишемические и геморрагические поражения ЦНС (нетравматические)	
Травматические повреждения нервной системы	
Внутричерепная родовая травма	Эпидуральное кровоизлияние
	Субдуральное кровоизлияние
	Супратенториальное
	Субтенториальное (инфратенториальное)
	Внутрижелудочковое кровоизлияние
	Паренхиматозное кровоизлияние (геморрагический инфаркт)
Субарахноидальное кровоизлияние	
Родовая травма спинного мозга	Кровоизлияние в спинной мозг (растяжение, разрыв, надрыв) (с травмой или без травмы позвоночника)
Родовая травма периферической нервной системы	Травматическое повреждение плечевого сплетения
	Проксимальный тип Эрба-Дюшена (С 5-С 6)
	Дистальный тип Дежерина-Клюмпке (С 7-Т 1)
	Тотальный паралич (С 5-Т 1)
	Повреждение диафрагмального нерва (С 3-С 5).
Травматическое повреждение лицевого нерва	
Травматическое повреждение других периферических нервов	
Дисметаболические и токсико-метаболические нарушения функций ЦНС	
Преходящие нарушения обмена веществ	Ядерная желтуха (билирубиновая энцефалопатия)
	Гипогликемия
	Гипомагниемия
	Гипермагниемия
	Гипокальциемия
	Гипонатриемия
	Гипернатриемия

Продолжение Таблицы 1.1

Токсико-метаболические нарушения функций ЦНС	Состояния, обусловленные приемом во время беременности алкоголя, табакокурение, употребление наркотиков и медикаментов, вызывающих зависимость. Состояния, обусловленные действием на ЦНС токсинов (вирусных бактериальных). Состояния, обусловленные действием на ЦНС лекарственных препаратов (или их сочетание), введенных плоду и новорожденному
Поражение ЦНС при инфекционных заболеваниях перинатального периода	
Поражение ЦНС при внутриутробных инфекциях (TORCH-синдром) Энцефалит Менингит Менингоэнцефалит	Цитомегаловирусная инфекция, Герпетическая инфекция Токсоплазмоз, Врожденная краснуха ЕСНО-вирусы и др. Сифилис
Поражение ЦНС при неонатальном сепсисе Менингит Менингоэнцефалит Вентрикулит Энцефалит	Стрептококковая инфекция Стафилококковая инфекция Коли-бактериальная инфекция Клебсиеллезная инфекция Синегнойная инфекция Листериоз, Кандидоз

Одной из нозологических форм, развивающихся вследствие гипоксии у доношенных и поздних недоношенных детей, является гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ). В отечественной литературе до недавнего времени трактовка диагноза ГИЭ отличалась от мировой, и этим термином обозначали патологию самого широкого спектра. Согласно данным отечественных исследователей у 45–68% доношенных новорожденных диагностируется ГИЭ [32].

ГИЭ — это комплекс тяжелых неврологических нарушений, наступивших после тяжелой асфиксии в родах. В мировой неонатальной практике разделены понятия «низкая оценка по Апгар» и «тяжелая асфиксия при рождении». Диагноз «тяжелая асфиксия при рождении» выставляется на основании наличия признаков: антенатальная или интранатальная гипоксия, оценка по Апгар 5 баллов и менее к концу 5 минуты жизни, рН менее 7,0, ВЕ -16ммоль/л и более, полиорганная недостаточность и неврологическая симптоматика. По разным литературным данным заболеваемость ГИЭ колеблется от 1,5 до 15,6 на 1000 живорожденных [33–35].

Существуют несколько цепочек патогенеза ГИЭ, связанные с двумя фазами поражения головного мозга: фазами первичной и вторичной энергетической недостаточности. Вследствие неадекватной церебральной перфузии нарушаются процессы окислительного фосфорилирования, активируется анаэробный гликолиз и снижается уровень макроэргических соединений в клетках нервной ткани. При первичной фазе происходит снижение метаболизма и кислородного обмена, ведущее к уменьшению высокоэнергетических компонентов, таких как аденозинтрифосфат (АТФ) и креатинфосфат, что приводит к постепенной деполяризации клеток. Деполяризация клеточных мембран, возникающая в условиях энергетической депривации, инициирует запуск механизмов, активизирующие перекисное окисление липидов и внутриклеточные протеолитические ферменты, повреждающие эндо- и экзоцеллюлярные мембраны, приводящие к острому клеточному набуханию, лизису клеток, выбросу эксайтотоксинов. Наиболее значительные потери нервной ткани развиваются в латентной фазе (от 6 до 15 часов) вследствие «оксидантного стресса», который сопровождается восстановлением мозгового кровотока. Дефицит перфузии сменяется фазой реперфузии высокооксигенированной кровью, происходит восстановление окислительного метаболизма относительно остаточного митохондриального повреждения, запуск апоптоза, выброс воспалительных цитокинов, что приводит к дальнейшим изменениям: к ухудшению митохондриальных функций, судорогам, цитотоксическому отеку, результатом которых является некроз вещества головного мозга [36–40].

Наиболее распространенная классификация ГИЭ, используемая в большинстве стран мира, это классификация Н.В.Sarnat и М.С.Sarnat предложенная в 1976 году и модифицированная Stoll В., Kliegman R. в 2004 году. В соответствии с этой классификацией различают 3 степени ГИЭ: 1 степень – легкая, 2 степень – среднетяжелая и 3 степень – тяжелая.

Классификация гипоксически-ишемической энцефалопатии (стадии/степени ГИЭ у доношенных детей по Sarnat Н., Sarnat М., 1976 в модификации Stoll В., Kliegman R., 2004) представлена в Таблице 1.2 [41–44].

Таблица 1.2 - Классификация ГИЭ

Показатель	Стадия I	Стадия II	Стадия III
Уровень сознания	Беспокойство	Летаргия	Ступор, кома
Мышечный тонус	Нормальный	Гипотония	Вялость
Поза	Лёгкая дистальная флексия	Значительная дистальная флексия	Децеребрация
Периостальные рефлексy	Повышены	Повышены	Снижены или угнетены
Миоклонусы	Есть	Есть	Отсутствуют
Рефлекс Моро	Сильный	Слабый	Отсутствует
Зрачки	Мидриаз	Миоз	Неадекватная реакция, сниженная фотореакция
Судороги	Нет	Фокальные, мультифокальные	При децеребрации
ЭЭГ	Нормальная	Низковольтные изменения-судорожная активность	Периодический паттерн с изопотенциальными фазами, позже-изопотенциальный
Продолжительность	Менее 24 часов	24 часа-14 дней	Часы –недели
Прогноз	Хороший	Вариабельный	Смерть, тяжёлые нарушения

По литературным данным смертность при ГИЭ всех степеней составляет 9,9%, у детей, потребовавших лечебную гипотермию, и смертность возрастает до 30% и до 76,8%, если рассматривать только ГИЭ 3 степени. У 10–13% выживших детей с ГИЭ 2–3 степени отмечается развитие ДЦП. Когнитивные нарушения развиваются у 51–81% детей [45–48].

У недоношенных детей вследствие гипоксии развиваются внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) и паренхиматозные кровоизлияния, постгеморрагическая вентрикуломегалия или гидроцефалия, ПВЛ.

Факторы риска развития ВЖК делятся на антенатальные, интранатальные и постнатальные, к которым относятся: ГВ 32 недель и менее, очень низкая масса тела (ОНМТ) и экстремально низкая масса тела (ЭНМТ), мужской пол, отсутствие антенатальной стероидной терапии, роды через естественные пути, оценка по шкале Апгар менее 7 баллов на 5 минуте, транспортировка глубоко недоношенного ребенка после рождения, потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с рождения, нарушение тепловой цепочки, потребность в ИВЛ и в кардиотонической

терапии в первые 72 часа после рождения, тяжелое течение респираторного дистресс синдрома (РДС), пневмоторакс, гиперволемиа, гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток (ГЗФАП), гипергликемия, электролитные и метаболические нарушения, течение инфекционного процесса, тромбоцитопения [49–69].

Также, по литературным данным, значимо повышает риск развития ВЖК у недоношенных новорожденных наличие хориоамнионита у матери. ВЖК и перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) коррелируют с выраженными двигательными нарушениями.

В патогенезе развития ВЖК выделяют несколько механизмов:

1) особенность строения сосудов у недоношенных детей, т.е. склонность сосудов герминативного матрикса к повреждениям из-за отсутствия мышечного слоя в артериолах и повышенной ломкости артериол, и нарушение оттока крови через венозные коллекторы, приводящие к перенаполнению венозных сосудов из-за истонченности стенок вен; 2) нарушение функции тромбоцитарного и коагуляционного звена гемостаза.

Существуют различные классификации ВЖК по литературным данным. Классификации представлены в Таблице 1.3.

Таблица 1.3 - Классификация ВЖК

	Papile L. et al.	Levene M. В модификации Ватолина К.В.	Menkes J. Sarnat Н.	РАСП М
ВЖК 1	Одно- или двустороннее СЭК на уровне герминативного матрикса	Локализованное СЭК на уровне герминативного матрикса меньше 10мм в наибольшем размере	СЭК или ВЖК менее 50% просвета желудочка	СЭК
ВЖК 2	Прорыв кровоизлияния без его расширения	Кровоизлияние больше 10мм в наибольшем размере, но без расширения бокового желудочка выше антральной части	ВЖК более 50% просвета желудочка	СЭК в сочетании с ВЖК

Продолжение Таблицы 1.3

ВЖК 3	ВЖК с расширением желудочковой системы	Визуализация тромба или тромбов 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	Прорыв ВЖК в перивентрикулярную паренхиму	Комбинация ВЖК с паренхиматозным	Геморрагический перивентрикулярный инфаркт	---

В мировой практике наиболее распространённая классификация, предложенная Papile L. модифицированная Volpe J.J. в 2018г: ВЖК 1 – кровоизлияние в герминативном матриксе, ВЖК 2 - внутрижелудочковое кровоизлияние без расширения желудочка, ВЖК 3 - внутрижелудочковое кровоизлияние с расширением желудочка (сгусток заполняет более 50% желудочка) и паренхиматозное кровоизлияние [70,71]. В Российской неонатальной практике используется классификация Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ) [35,72]. По данным различных авторов частота ВЖК 3–4 степени по классификации Papile et al. используемой в мировой практике колеблется от 4 до 12%. 80–90% случаев ВЖК развиваются в первые 72 часа жизни. Чем меньше гестационный возраст и масса тела, тем чаще возникает ВЖК [73–75]. ВЖК 3 степени коррелируют с неблагоприятными исходами, такими как летальность, развитие когнитивных и моторных нарушений и около 75% детей нуждаются в специальном уходе и образовании. Частота ДЦП у детей с ВЖК 3 степени колеблется от 7 до 63% [53,76–82].

Одним из основных осложнений ВЖК является постгеморрагическая гидроцефалия, и развивается у детей с ВЖК 1–2 степени до 4% случаев, ВЖК 3–4 степени до 28%. Постгеморрагическая гидроцефалия может развиваться через 10–14 дней после внутрижелудочкового кровоизлияния и может протекать бессимптомно на ранней стадии развития. У 30–50% детей с постгеморрагической гидроцефалией развиваются неблагоприятные неврологические исходы [83,84]. Также предиктором неблагоприятных неврологических исходов является ПВЛ. По

литературным данным у 90% детей с церебральным параличом имеется ПВЛ. Также, по литературным данным известно, что сочетание ПВЛ с ВЖК 3 степени имеет более высокий риск неблагоприятного неврологического исхода в возрасте 24 месяцев, чем изолированная ПВЛ и сочетание ПВЛ с ВЖК 1–2 степени [85,86]. ПВЛ — это повреждение белого вещества головного мозга, состоящее из двух нейropатологических компонентов, таких как некроз и глиоз, и которое носит очаговый или диффузный характер. Очаговый компонент состоит из локализованного некроза в глубине белого вещества с потерей всех клеточных элементов. Эти некрозы могут быть микроскопическими по размеру, развиваться в течение нескольких недель до множественных кистозных поражений, легко визуализируемых при ультразвуковом исследовании и известных как “кистозная ПВЛ” [87]. В 1962 году Banker B.Q. и Larroche J.C. впервые описали ПВЛ характеризующуюся некротическими поражениями в белом веществе, предположив, что поражение связано с ишемией и гипоперфузией в пограничной зоне [88].

В последующие десятилетия гистопатологические исследования повреждений головного мозга у недоношенных детей и различные методы нейровизуализации продолжали давать неоценимую информацию для понимания развития перинатальных поражений ЦНС у новорожденных детей [89]. Своевременная диагностика поражений ЦНС у новорожденных детей необходима для оценки степени тяжести, определения тактики ведения, прогноза и исхода заболевания. Возможности диагностики методами нейровизуализации представлены в Таблице 1.4.

Таблица 1.4 - Методы нейровизуализации и результаты диагностики

Результаты нейровизуализации	Возможность диагностики		Данные	Клинические результаты
	Ультразвуковое исследование головного мозга	МРТ		
Кистозная аномалия белого вещества	да	да	Кистозное ПВЛ. Порэнцефалическая киста в следствии паренхиматозного кровоизлияния	ДЦП. Зависит от локализации.
Диффузные аномалии белого вещества	нет	да	Кисты. Диффузный глиоз белого вещества	Когнитивные нарушения
Аномалии серого вещества	нет	да	Глиоз серого вещества	Когнитивные нарушения
Кровоизлияние в герминативный матрикс и внутрижелудочковые кровоизлияния	да	да	Разрыв сосудов	Зависит от степени. ВЖК 3-4 степени: ДЦП, когнитивные нарушения, поведенческие особенности, дефекты зрения
Точечные поражения белого вещества	Да/нет	да	Ишемические или геморрагические очаги	Возможны когнитивные нарушения
Диффузно повышенная эхогенность	нет	да		На данный момент не выявлена связь между повышенной эхогенностью и неврологическим исходом
Энцефалопатия недоношенных	нет	да	ПВЛ, потеря нейрональных связей	ДЦП, расстройства аутического спектра, моторики, внимания, поведения

Методы нейровизуализации позволяют диагностировать структурные повреждения головного мозга, однако степень повреждения не всегда коррелирует со степенью тяжести с отдаленными неврологическими исходами. Основными методами нейровизуализации являются нейросонография (НСГ) и магнитно-

резонансное исследование (МРТ) головного мозга. Каждый метод имеет преимущества и недостатки [90,91]. НСГ - это неинвазивное исследование, которое не требует транспортировки пациента. Возможность проведения исследования и получения результатов у крайне тяжелых детей в остром периоде, а также возможность динамического наблюдения при поражении головного мозга позволяют врачу своевременно скорректировать проводимую терапию [92–96].

По литературным данным в условиях ОРИТ НСГ необходимо проводить быстро и аккуратно с целью минимизации стресса. Рекомендован следующий график проведения НСГ для детей менее 28 недель гестационного возраста или менее 1000г массы тела (Мт) при рождении: 1, 3, 7, 14, 21, 28 сутки жизни и далее 1 раз в 14 дней до достижения постконцептуального возраста (ПКВ) 37 недель; для детей ГВ 28 недель и более, а также для детей Мт более 1000г при рождении в 1, 3, 7, 14, 28 сутки жизни, в 6 недель и при достижении ПКВ 37 недель [97,98].

В настоящее время МРТ считается золотым стандартом клинической диагностики поражений головного мозга [99]. МРТ является стандартизованным воспроизводимым методом, вследствие этого метод является более объективным по сравнению с другими методами нейровизуализации. МРТ позволяет оценить: контраст между белым и серым веществом головного мозга; процесс миелинизации; ишемическую патологию артериального происхождения; сосудистые заболевания; кровоизлияния; диффузные поражения. Помимо более высокой степени детализации анатомических структур метод характеризуется возможностью исследования в различных плоскостях. Недостатком метода является необходимость специальной подготовки и транспортировки новорожденных

Особого внимания заслуживают неврологические нарушения периода новорожденности токсико-метаболического генеза, а именно вследствие гипераммониемии, характеризующейся повышением уровня аммиака в сыворотке крови и неврологической симптоматикой в виде синдрома угнетения, развития судорог, комы, синдрома срыгивания [100,101]. Предположительно имеются несколько механизмов токсического действия аммиака на нервную систему.

Проникновение аммиака в клетки головного мозга сдвигает процессы превращения аминокислот в кетокислоты, что значительно замедляет цикл Кребса. Это снижает выработку энергетических молекул АТФ и синтеза нейромедиаторов – серотонина, норадреналина, гамма-аминомасляной кислоты, и изменению передачи нервных импульсов. Гипераммониемия стимулирует образование глутамина – осмотически активного вещества, вызывая отек и набухание клеток и, как следствие, гибель нейронов, нарушение микроциркуляции и ишемию головного мозга. Патогенный эффект гипераммониемии зависит от продолжительности интоксикации [102,103]. Нормативные значения аммиака у новорожденных детей в крови варьируют от 80 до 150 мкмоль/л. Гипераммониемия требует неотложной медицинской помощи независимо от этиологии поскольку задержки в диагностике и лечении могут привести к необратимым неврологическим повреждениям и смерти [104–107]. Таким образом, ранняя своевременная диагностика гипераммониемии является ключевым звеном.

Все вышеперечисленные патологические изменения ЦНС могут сопровождаться неврологической симптоматикой в виде судорог. Неонатальные судороги развиваются в первые 28 дней жизни у доношенных новорожденных и до 44-й недели гестации детей, рожденных раньше срока [108].

Неонатальные судороги диагностируются у 1–3 детей на 1000 новорожденных. Частота неонатальных судорог тем выше, чем меньше гестационный возраст, что обусловлено морфофункциональными особенностями головного мозга, которые определяют высокую степень судорожной реактивности. Это свидетельствует о более раннем развитии возбуждающих синапсов на начальных стадиях созревания нервной системы. Судороги приводят к нефизиологическому апоптозу и ведут к дальнейшему повреждению нейронов. Результаты исследования показывают, что неонатальные судороги являются одним из первых симптомов тяжелого повреждения головного мозга [109–111].

Наиболее распространённой этиологией неонатальных судорог являются гипоксические и геморрагические поражения ЦНС. Причины неонатальных судорог представлены в Таблице 1.5 [112].

Таблица 1.5 - Этиология неонатальных судорог

Этиология	Распространенность (%)
ГИЭ	29-46
Внутричерепные кровоизлияния	12-18
Перинатальный инсульт	13-18
Инфекционные поражения ЦНС	7-20
Метаболические нарушения	9-19
Пороки развития ЦНС	3-5
Эпилептические синдромы	1-2

По классификации Volpe J.J. клинические судороги могут быть клонические, тонические или миоклонические [113]. Nagarajan L. et al. предложили более детальную характеристику неонатальных судорог с описанием клинических приступов: 1) клонические (непроизвольные, непровоцируемые медленные повторяющиеся ритмичные сокращения мышц пролонгированные во времени), 2) тонические (разгибание или сгибание конечностей или туловища), 3) миоклонические (непроизвольные, непровоцируемые внезапные и короткие одиночные или множественные сокращения мышц), 4) глазная симптоматика (моргание, широко открытые глаза, нистагм), 5) оролингвальные (жевательные движения, движения языком, гримасничающий тип движений, сухая рвота), 6) вегетативные (изменение цвета кожных покровов, изменение характера дыхания, десатурация, апноэ, изменение артериального давления, изменение частоты сердечных сокращений), 7) гипомоторные (выраженный синдром угнетения, пристальный взгляд), и 8) другие [114].

Объединенная классификация неонатальных судорог по клиническим проявлениям и патофизиологическими механизмами представлена в Таблице 1.6 [35,109].

Таблица 1.6 - Классификация неонатальных судорог

Классификация	Клиническая характеристика	Патофизиологическая основа. Наличие ЭЭГ-паттернов
Фокальные клонические	Повторные, ритмичные сокращения мышечных групп конечностей, лица и туловища; могут быть фокальными или мультифокальными; вовлекать синхронно или асинхронно мышечные группы на одной стороне тела; могут вовлекать обе стороны тела, но асинхронно; не могут тормозиться сопротивлением или изменением положения тела	Эпилептическая. Почти всегда
Фокальные тонические	Длительное напряжение одной конечности; длительное асимметричное напряжение туловища; длительный поворот глазных яблок; не могут провоцироваться стимуляцией и тормозиться сопротивлением	Эпилептическая. В ряде случаев.
Генерализованные тонические	Длительное симметричное напряжение конечностей, туловища и шеи; могут быть сгибательными и разгибательными, смешанными; могут провоцироваться или усиливаться при стимуляции; могут тормозиться при сопротивлении или изменением положения	Предположительно неэпилептическая. Редко
Миоклонические	Случайные, единичные, быстрые сокращения мышечных групп конечностей, лица или туловища; обычно не повторяются; могут быть генерализованными, фокальными, фрагментарными, могут провоцироваться стимуляцией	Может быть эпилептической и неэпилептической. В большинстве случаев.
Спазмы	Могут быть сгибательными, разгибательными, смешанными; могут протекать сериями; не могут провоцироваться стимуляцией и тормозиться сопротивлением.	Эпилептическая. В большинстве случаев
Моторные автоматизмы (атипичные неонатальные судороги)		
Глазные	Движение глазных яблок случайного, блуждающего характера или нистагм; могут провоцироваться или усиливаться тактильной стимуляцией.	Предположительно неэпилептическая. Редко
Оро-щечно-языковые	Сосание, жевание, высовывание языка; могут провоцироваться или усиливаться стимуляцией	Предположительно неэпилептическая. Редко

Продолжение Таблицы 1.6

Поступательные движения	Гребущие или плавательные движения; движение ног по типу педалирования, езды на велосипеде; могут провоцироваться или усиливаться стимуляцией; могут тормозиться сопротивлением или изменением положения	Предположительно неэпилептическая. Редко
-------------------------	--	---

Исследования показали, что трактуемые как клинические судороги приступы таковыми могут не являться. А также у новорожденных неонатальные судороги могут носить субклиническую форму, которая характеризуется отсутствием клинических проявлений и наличием электроэнцефалографической судорожной активности [115–117]. Современное определение неонатальных судорог предполагает обязательное наличие ЭЭГ-паттерна. Амплитудно-интегрированная электроэнцефалография (аЭЭГ) — метод мониторинга функционального состояния мозга, позволяющий оценивать изменения во времени амплитудных характеристик его биоэлектрической активности (БЭА). Этот метод оценки БЭА характеризуется: простотой, надежностью, доступностью, возможностью оценки изменений церебральной активности во времени, простотой интерпретации данных [118,119]. Все это позволяет мониторить фоновую БЭА мозга, которая имеет прогностическое значение, а также регистрировать эпилептическую активность, что позволяет более точно определить степень тяжести поражений ЦНС и способствует своевременному началу и коррекции терапии. При этом для использования мониторинга церебральных функций (ЦФМ) не требуется создания специальных условий, данный метод подходит для непрерывного контроля БЭА у детей ОНМТ и ЭНМТ [120–122]. Первые описания, посвященные использованию метода у новорожденных детей, относятся к концу 70-х началу 80-х годов XX века [123]. Метод оказался высокоинформативным для оценки тяжести поражения и темпов восстановления электрической активности мозга при гипоксически-ишемических поражениях ЦНС. Была продемонстрирована диагностическая и прогностическая значимость аЭЭГ-мониторинга при наблюдении за новорожденными, родившимися в состоянии асфиксии [124]. Дальнейшие научные исследования показали, что большое число новорожденных нуждается в

мониторинге церебральной активности для профилактики и лечения тяжелых неврологических осложнений. К новорожденным, которым в первые часы и дни жизни необходимо проводить мониторинг БЭА мозга, относятся: дети, родившиеся с низкой оценкой по Апгар, признаками декомпенсированного метаболического ацидоза, выраженными неврологическими расстройствами в виде угнетения безусловно-рефлекторной деятельности ЦНС или судорогами. В последние годы было показано, что аЭЭГ целесообразно проводить также детям, длительно нуждающимся в ИВЛ, и глубоко недоношенным детям [118,125–128].

Так как перинатальное поражение ЦНС является основной причиной инвалидности и у доношенных и у недоношенных детей, профилактика и нейропротективная терапия являются необходимым компонентом минимизации неблагоприятных неврологических исходов [1]. Важнейшей стратегией перинатальной нейропротекции является профилактика преждевременных родов. Эффективность антенатальных кортикостероидов для нейропротекции была установлена в начале 1972 года [129]. Кохрейновский систематический обзор, включающий 30 исследований, показал, что лечение антенатальными кортикостероидами связано со снижением перинатальной смертности и снижением развития внутрижелудочковых кровоизлияний [130].

Антенатальные стероиды способствуют созреванию легких, тем самым стабилизируя дыхательную и гемодинамическую системы. Кроме того, они стабилизируют сосудистую систему герминативного матрикса и оказывают сосудосуживающее действие на мозговой кровоток плода, обеспечивая тем самым защиту от развития ВЖК [131–133].

Нейропротективный эффект антенатального применения сульфата магния также продемонстрировали несколько исследований. Назначение препарата при угрозе преждевременных родов снижает развитие внутримозговых кровоизлияний и ДЦП [134,135]. Механизм, лежащий в основе нейропротекторных эффектов сульфата магния, не очень хорошо изучен. Общеизвестно, что магний предотвращает эксайтотоксическое повреждение посредством блокады рецепторов N-метил-

аспарагиновой кислоты (NMDA), а также обладает противовоспалительными свойствами и снижает выработку провоспалительных цитокинов [136,137].

К интранатальной нейропротективной стратегии относится отсроченное пережатие пуповины, т.е пережатие пуповины от 30 сек до 3 минут после рождения [138]. В 1985 году было постулировано, что отсроченное пережатие пуповины улучшает мозговую ауторегуляцию и снижает частоту развития ВЖК (115). Mercer J. Et al., в 2006г опубликовали работу, в которой было продемонстрировано снижение частоты ВЖК с 36% до 14% при применении отсроченного пережатия пуповины [139].

Работы последних лет иллюстрируют снижение частоты внутрижелудочковых кровоизлияний, хронических заболеваний легких, некротизирующего энтероколита и позднего сепсиса у доношенных и недоношенных детей при применении отсроченного пережатия пуповины [140–142].

Также имеется множество статей о процедуре сцеживания пуповины, в 2019 году было опубликовано рандомизированное клиническое исследование сцеживания пуповины и отсроченного пережатия пуповины у недоношенных детей, родившихся гестационным возрастом 32 недели и менее. В исследовании не было обнаружено статистически значимой разницы в частоте комбинированного исхода смерти и тяжелого внутрижелудочкового кровоизлияния, но была статистически значимая более высокая частота тяжелого внутрижелудочкового кровоизлияния в группе сцеживания пуповины [143].

К нейропротекции в неонатальном периоде можно отнести множество терапевтических и профилактических мероприятий: применение терапевтической гипотермии у поздних недоношенных и доношенных новорожденных перенесших среднетяжелую и тяжелую асфиксию; применение малоинвазивных методов респираторной терапии у недоношенных детей; коррекция гемодинамических нарушений; своевременная терапия инфекционных заболеваний и профилактика неонатальных инфекций; адекватное обезболивание и оценка боли; внедрение развивающего ухода в условиях ОРИТ [144–147].

Данные многочисленных рандомизированных исследований показывают, что применение терапевтической гипотермии улучшает неврологические исходы у детей с ГИЭ [148,149].

Основополагающим наблюдением, позволившим внедрить терапевтическую гипотермию в клиническую практику, было то, что в “латентной” фазе повреждения головного мозга наблюдается значительная выживаемость клеток с восстановлением окислительного митохондриального метаболизма [150].

Систематический метаанализ 11 рандомизированных контролируемых клинических исследований селективной краниocereбральной гипотермии и системной гипотермии, инициированных в течение 6 ч после рождения, с участием 1505 доношенных и недоношенных детей (≥ 35 недель гестационного возраста) с умеренной и тяжелой ГИЭ выявил положительные эффекты. Также существуют когортные исследования, показывающие снижение неонатальной смертности и тяжелой неврологической инвалидности при применении системной гипотермии по сравнению с краниocereбральной гипотермией [151,152].

В настоящее время известно, что для оптимальной нейропротекции необходима гипотермия в течение 72 часов с поддержанием температуры 33,5 °С, начатая в первые 6 часов жизни после рождения [153,154]. Терапевтическая гипотермия в настоящее время является стандартной терапией и единственной методикой нейропротекции с высоким уровнем доказательности для детей с ГИЭ средней и тяжелой степенью, однако противопоказания и ограничения метода вынуждают искать новые методы нейропротекции. Многочисленные исследования механизмов постгипоксического поражения ЦНС сопровождаются поиском современных фармакотерапевтических вмешательств, которые основаны на применении фармакологических агентов со способностью блокировать один или несколько патогенетических механизмов нейронального повреждения с целью предотвратить или ограничить очаг поражения нервной системы.

Потенциальные медикаментозные нейропротекторы представлены в Таблице 1.7 [155].

Таблица 1.7 - Медикаментозные нейропротекторы

Механизм	Медикаментозные нейропротекторы
Гипоксия, энергодефицит	Барбитураты Аллопуринол, Амилорид
Глутаматный стресс	Соли магния Ламотриджин Фенитоин Каннабиноиды МК-801 Ксенон Аргон Кетамин NBQX CNQX Топирамат Эритропозтин Барбитураты Топирамат
Кальциевый стресс	Флунаризин Соли магния
Цитокиновая активность и активация микроглии	Миноциклин Каннабиноиды Мелатонин Дексаметазон Соли магния Эритропозтин Топирамат
Свободнорадикальное повреждение	Аллопуринол Индометацин Фруктозо-1,6-бисфосфат Соли магния Барбитураты 2-иминобиотин Витамин Е Витамин С Дефероксамин Эдаравон N-ацетилцистеин Эбселен Стероиды Эритропозтин Каннабиноиды Мелатонин
Активация апоптоза	Эритропозтин Каннабиноиды Топирамат Мелатонин Соли лития

Один из наиболее перспективных нейротерапевтических препаратов, по литературным данным, — это рекомбинантный эритропоэтин (рЕпо), который обладает антиапоптотическим, антиоксидантным, антиэксайтотоксическим и противовоспалительным действием. Это гликопротеин, гематопозитический фактор роста, пренатально синтезируемый в печени и постнатально в почках, стимулирующий эритропоэз в ответ на воздействие гипоксии. Клинические исследования у новорожденных с тяжелой церебральной ишемией выявили безопасность применения эритропоэтина, а также улучшение неврологических исходов [156,157].

Небольшие рандомизированные исследования у доношенных детей с ГИЭ показали улучшение результатов у детей с умеренной и тяжелой ГИЭ, получавших гипотермию плюс многократные дозы рЕпо (1000 Ед/кг, внутривенно в 1, 2, 3, 5 и 7 сутки жизни) [158–162].

По данным отечественной литературы нейропротективной, антигипоксической и антиоксидантной активностью обладает препарат Цитофлавин®. В состав препарата входят: сукцинат натрия (естественный эндогенный субстрат клетки), рибоксин (агонист пуринергических рецепторов), рибофлавин и никотинамид (амидный метаболит никотиновой кислоты), которые оказывают комплексное координирующее воздействие на внутриклеточный энергетический обмен в условиях тканевой гипоксии и в период реперфузии. В исследованиях было установлено, что Цитофлавин® улучшает окислительный метаболизм в условиях ишемии, препятствуя резкому снижению уровня АТФ, стимулирует активность аденилатциклазы, что позволяет осуществлять анаэробный метаболизм глюкозы без образования лактата [36,163–166].

Нейропротекция у новорожденных представляет значительный интерес. Перспективными направлениями ее применения можно считать сочетанное использование фармацевтических препаратов с терапевтической гипотермией с целью усиления нейропротекции, а также применение лекарственных препаратов в случае наличия противопоказаний для проведения гипотермии.

Нейропротекцией в неонатальном периоде для недоношенных детей является концепция «Золотого часа». Исследования показывают, что концепция “Золотых 60 минут” или “Золотого часа” приводит к снижению неонатальных осложнений, таких как внутрижелудочковые кровоизлияния, хронические заболевания легких и ретинопатия недоношенных. Концепция “Золотого часа” включает в себя научно обоснованные вмешательства, которые проводятся в первые 60 мин неонатальной жизни для лучшего долгосрочного исхода недоношенного новорожденного, особенно крайне незрелых и массой тела менее 1500г при рождении. Составляющими, включенными в “Золотой час”, являются: командная работа, отсроченное пережатие пуповины, профилактика гипотермии, поддержка дыхательной и сердечно-сосудистой систем, профилактика сепсиса, нутритивная поддержка, лабораторные исследования, постоянный мониторинг и общение с семьей новорожденного [167–170].

Вмешательства в первые 72 часа жизни у глубоко недоношенных детей имеет важное значение при снижении частоты ВЖК. По данным De Vijl-Marcus четыре ключевых момента при уходе за новорожденными связаны с более низким риском развития ВЖК. Первое из четырех вмешательств, рассматриваемых в настоящее время, заключается в расположении головы по средней линии, что обеспечивает оптимальное дренирование мозговых вен. Поворот головы в любую сторону может привести к полной окклюзии или непроходимости яремной вены. Вторым предлагаемым моментом является подъем головной части инкубатора на 15–30 градусов вверх для облегчения церебрального венозного оттока путем гидростатического церебрального венозного дренажа. Третье вмешательство — это предотвращение подъема ног во время смены подгузника, что может привести к резкому увеличению венозного возврата и преднагрузки сердца. Последнее вмешательство — это медленное внутривенное введение препаратов и медленное взятие проб крови [171–174]. В то же время, в систематическом обзоре, опубликованном в 2020 году, не было обнаружено снижение частоты и степени тяжести ВЖК при позиционировании головы по средней линии по сравнению с повернутым положением головы. Однако, авторы отмечают низкую степень

доказательности работы и необходимость продолжения исследования [175]. К стратегиям, приводящим к снижению частоты ВЖК, относятся также адекватная респираторная терапия [176]. Дети гестационного возраста 32 недели и менее требуют неинвазивной респираторной поддержки или искусственной вентиляции легких в родильном зале. На сегодняшний день известно, что системное воспаление и черепно-мозговые кровоизлияния часто провоцируются вентиляционно-индуцированной травмой легких. Имеются данные об увеличении окислительного стресса при использовании 100% кислорода в родильном зале при реанимации недоношенных детей, но также известно, что следует избегать как гипероксемии, так и гипоксемии. Сочетание частоты сердечных сокращений <100 уд/мин и $SpO_2 <80\%$ в первые 5 мин связано с увеличением летальности и частоты внутричерепных кровоизлияний [177–180]. Известно, что ранняя искусственная вентиляция легких и, как следствие, чрезмерное растяжение альвеол с компрессией легочных капилляров и нестабильностью пульсовой гемодинамики, приводит к изменению легочного венозного возврата, сердечного выброса, колебаниям мозгового кровотока и, в результате, к развитию тяжелых геморрагических поражений ЦНС [181,182]. Некоторые авторы сравнивали две группы недоношенных детей, которым требовалось проведение инвазивной респираторной терапии с дыхательным объемом $<5,8$ мл/кг и $>5,8$ мл/кг, и описывали более высокую частоту внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных детей, получавших высокий дыхательный объем по сравнению с детьми, получавшими более низкий дыхательный объем в родильном зале (51% против 13%). Таким образом, учитывая основной риск черепно-мозговой травмы у недоношенных детей, необходимо проводить максимально безопасную респираторную поддержку [183,184]. Известно влияние парциального давления углекислого газа (pCO_2) на функцию и перфузию органов. Более высокий pCO_2 (то есть >40 мм. рт. ст.) может обеспечить некоторую защиту миокарда и повысить тонус легочных сосудов. В то же время снижается сосудистый тонус центральной нервной системы, что приводит к гиперперфузии головного мозга, что может увеличить церебральную

перфузию и доставку кислорода к головному мозгу, но также увеличивает риск внутрижелудочкового кровоизлияния у глубоко недоношенных детей [185–188].

Различные исследования на моделях животных *in vitro* при более высоких значениях $p\text{CO}_2$ продемонстрировали нарушение репарации мембран эпителиальных клеток и транспорт ионов, а также развитие ретинопатии [189–191]. При низком $p\text{CO}_2$ перфузия мозга снижается и кровоснабжение мозга нарушается, что приводит к церебральному параличу. Кроме того, $p\text{CO}_2$ влияет на электрическую активность мозга [192,193].

В исследовании 2006 года Ulrich H. Thome при сравнении исходов проводимой респираторной терапии с поддержанием PaCO_2 35–45 мм.рт.ст. (4.7–6.0 кПа) и 55–65 мм.рт.ст. (7.3–8.7 кПа) не было обнаружено статистической значимой разницы развития ВЖК 3-4 степени и ДЦП ($p=0,78$; $p=0,7$) [194]. Исследования того же автора 2018 года показали статистически значимую разницу развития ВЖК всех степеней и ВЖК 3–4 степени в группе детей с гипокапнией ($p<0,01$) по сравнению с группами нормакапнии и гиперкапнии [195].

Нарушения гемодинамики играют значительную роль в патогенезе внутричерепных кровоизлияний у недоношенных детей [196–198]. До 40% глубоко недоношенным детям требуется проведение кардиотонической терапии в раннем неонатальном периоде [199].

Новорожденные в тяжелом состоянии имеют пассивное мозговое кровообращение, поэтому вазоактивные препараты в фазе реперфузии могут приводить к относительно быстрым изменениям артериального давления с сопутствующими изменениями мозгового кровотока [200–203].

В проспективном когортном исследовании была обнаружена связь между ранним применением инотропных препаратов и риском смерти и/или тяжелой степени ВЖК у глубоко недоношенных детей. В исследовании сравнили наиболее часто используемые определения неонатальной гипотензии в первые 3 дня жизни, такие как АД $\text{ср} < 30$ мм.рт.ст. или менее значения ГВ в течение нескольких недель, чтобы определить, какое из них связано с более тяжелой степенью ВЖК. Обнаружено, что использование инотропных препаратов, а не сама гипотензия,

было связано с повышенным риском тяжелых ВЖК [204,205]. Возможно, что применение инотропных препаратов является маркером тяжести заболевания, однако, исследования подчеркивают независимую роль вазопрессорных препаратов в нарушении церебральной ауторегуляции [206,207]. Наблюдается независимая связь между ранним применением инотропных препаратов в первые 72 часа жизни и смертью и/или тяжелой степенью ВЖК у недоношенных детей [208–210].

Установлено, что продолжительность пребывания в ОРИТ является одним из наиболее важных факторов, влияющих на нервно-психическое развитие и здоровье недоношенных детей, так как факторы внешней среды оказывают влияние в критический период нервно-психического развития на фоне эмоциональной и сенсорной депривации, дефицитарности телесного контакта с матерью вследствие ранней сепарации от матери [211–213].

Совокупность боли и стресса, включая повторные болезненные процедуры, во время критических периодов нервно-психического развития является одним из основных нерешенных вопросов интенсивной терапии новорожденных и связаны со значительной неврологической заболеваемостью. В метаанализе 2012г сообщалось, что 39,4% выживших в ОРИТ имели дефицит нервно-психического развития [214].

Несмотря на то, что мозг находится в критическом периоде развития, очевидно, что недоношенные дети обладают как анатомическими, так и нейрохимическими способностями восприятия боли. Исследование показало, что большее количество болезненных процедур напрямую коррелирует с последующим снижением функции мозга у глубоко недоношенных детей и влияют на дальнейший рост и развитие [215].

Исследования показали, что недоношенные дети в течение первых 4 недель госпитализации в отделении интенсивной терапии испытывали в общей сложности 643 часа острых (23 ежедневно) и 1193 часа хронических болевых событий (43 часа ежедневно) [216]. На сегодняшний день не существует универсального подхода к оценке неонатальной боли [217].

Достижения в области акушерства и неонатологии за последние десятилетия привели к неуклонному снижению смертности крайне тяжелых новорожденных детей, требующих терапию в условиях ОРИТ. Повышение выживаемости привело к увеличению числа новорожденных, склонных к поражению ЦНС и риску отдаленных неврологических последствий. Чаще всего встречаются интеллектуальные нарушения, характерные для большинства детей. Степень умственной отсталости может быть различной: от легкой до тяжелой и глубокой. Даже при сохранном интеллекте, как правило, наблюдается выраженная задержка развития. Следующими по частоте встречаемости являются двигательные нарушения. Выраженность двигательных проблем варьирует от моторной неловкости и сложностей с формированием предметных действий до тяжелых опорно-двигательных нарушений, характеризующихся неспособностью самостоятельно удерживать свое тело в сидячем положении и выполнять произвольные движения. Нередко наблюдаются нарушения зрения или слуха (а иногда и их сочетание), от незначительных проблем до полной потери. Также у таких новорожденных диагностируется эпилепсия. Части детям удается подобрать противосудорожную терапию, однако встречаются и некупируемые формы эпилепсии. Могут присутствовать также расстройства аутистического спектра и эмоционально-волевой сферы, особенности сенсорной интеграции, которые могут проявляться в виде гиперчувствительности и защитных реакций по отношению к определенным стимулам или в виде активного поиска специфических ощущений. Данные расстройства могут проявляться как необычное и непонятное поведение. Различные соматические заболевания также могут влиять на развитие ребенка[76,218–222].

Так как перинатальные поражения ЦНС являются основной причиной развития инвалидности у новорожденных детей, рожденных в тяжелом состоянии и требующих лечение в условиях ОРИТ, профилактика, диагностика и лечение перинатальных поражений ЦНС являются необходимым компонентом выхаживания новорожденных детей. Несмотря на достигнутые успехи в неонатологии, прежде всего в снижении неонатальной смертности, прогнозировать

неблагоприятные исходы развития нервной системы, по-прежнему, крайне сложно. В настоящее время остается актуальным поиск предикторов перинатальных поражений ЦНС, дальнейшая разработка индивидуального подхода к ведению новорожденных детей, требующих терапию в условиях ОРИТ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Объем исследования

В основу данной работы были положены результаты комплексного клинико-лабораторного обследования 4014 новорожденных детей гестационного возраста 24-42 недели: 3791 новорожденный ребенок, потребовавший проведения терапии в условиях ОРИТ в 2013-2018гг и 223 ребенка, потребовавшие проведения терапии в условиях ОРИТ в 2019-2020гг.

Работа проводилась в два этапа: **первый этап** - ретроспективное наблюдательное исследование «случай-контроль» (2013-2018гг), **второй этап** - проспективное когортное исследование (2019-2020гг). Исследование проведено на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Во всех случаях осуществлялось динамическое общеклиническое наблюдение за новорожденными детьми и мониторинг жизненно важных функций, включающий измерение частоты сердечных сокращений и артериального давления, показателей сатурации и контроль газового состава крови, контроль температуры тела.

За период наблюдения детям проводилось комплексное клинико-лабораторное (общеклинические анализы крови, мочи, биохимическое исследование крови, исследование маркеров воспаления, исследование гемостазиограммы) и инструментальное обследование (НСГ, ЭХО-КГ, УЗИ органов грудной и брюшной полости, рентгенологическое исследование, ЦФМ мониторинг, МРТ).

Детям проводилась комплексная терапия в соответствии с приказом Минздрава России от 15 ноября 2012 г. №921н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «неонатология», а также в соответствии с утвержденными протоколами РОН, РАСПМ, внутренним протоколам института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. Кулакова» МЗ России. [223–229].

Проводился анализ анамнеза матерей детей, потребовавших терапию в условиях ОРИТ.

Особенности соматического, гинекологического и акушерского анамнеза матерей, дети которых изучались **на первом этапе** исследования, представлены в Таблице 2.1

Таблица 2.1. - Анамнез матерей детей, потребовавших терапию в условиях ОРИТ в 2013-18гг

Анамнестические данные	Частота встречаемости (%)
Отягощенный соматический анамнез и акушерско-гинекологический анамнез	6,8%
Вспомогательные репродуктивные технологии	14,7%
Отягощенное течение беременности	17,3%
Многоплодная беременность	28%
Роды самопроизвольные	31,5%
Роды оперативные	68,5%

Учитывая цель исследования более детальный анализ материнского анамнеза был проведен для каждой поставленной задачи отдельно.

Характеристика детей, включенных в исследование, представлена в Таблице 2.2.

Таблица 2.2 - Характеристика детей, потребовавших терапию в ОРИТ в 2013-18гг

Показатели	N=3791
Гестационный возраст, нед Me [IQR] (min-max)	35,0 [33;38] (24-42)
Масса тела при рождении, г Me [IQR] (min-max)	2492,0 [1860;3160] (370-5012)
Длина, см Me [IQR] (min-max)	47,0 [43;51] (25-60)
Мужской пол, n (%)	2180 (57,1)

Продолжение Таблицы 2.2

Апгар 1 мин Me [IQR] (min-max)	7,0 [6;8] (0-9)
Апгар 5 мин Me [IQR] (min-max)	8,0 [7;8] (0-9)

Как видно из таблицы в 2013-2018гг лечения и выхаживания в условиях ОРИТ потребовали дети гестационного возраста от 24 до 42 недель, массой тела при рождении от 370г до 5012г, распределение по гендерному признаку было 57,1% и 42,9% мальчиков и девочек, соответственно.

Распределение детей по гестационному возрасту, потребовавших лечение в условиях ОРИТ в 2013-2018гг, представлено в Таблице 2.3.

Таблица 2.3 - Количество детей в зависимости от гестационного возраста

Гестационный возраст, нед	2013г N=594	2014г N=554	2015г N=570	2016г N=714	2017г N=671	2018г N=688	p
Менее 28	17 (2,9%)	16 (2,9%)	25 (4,4%)	22 (3,1%)	21 (3,1%)	21 (3,1%)	>0,05
28 0/6–31 6/7	68 (11,5%)	63 (11,4%)	67 (11,8%)	75 (10,5%)	81 (12,1%)	90 (13,1%)	
32 0/6–33 6/7	81 (13,6%)	74 (13,4%)	72 (12,6%)	101 (14,1%)	110 (16,4%)	101 (14,7%)	
34 0/6–36 6/7	166 (27,9%)	148 (26,7%)	153 (26,8%)	206 (28,9%)	241 (35,9%)	246 (35,7%)	
37 и более	262 (44,1%)	253 (45,6%)	253 (44,4%)	310 (43,4%)	218 (32,5%)	230 (33,4%)	

Как видно из представленных данных, распределение детей по гестационному возрасту было равномерным и статистически незначимым.

Распределение детей по массе тела, потребовавших лечение в условиях ОРИТ в 2013-2018гг, представлено в Таблице 2.4

Таблица 2.4 - Количество детей в зависимости от массы тела при рождении

Масса тела, г	2013г N=594	2014г N=554	2015г N=570	2016г N=714	2017г N=671	2018г N=688	p
Менее 500	6 (1%)	1 (0,2%)	5 (0,9%)	1 (0,1%)	1 (0,1%)	5 (0,7%)	>0,05
500-999	26 (4,4%)	32 (5,8%)	35 (6,1%)	42 (5,9%)	47 (7%)	37 (5,4%)	
1000–1499	55 (9,3%)	54 (9,7%)	62 (10,9%)	66 (9,2%)	62 (9,2%)	59 (8,6%)	
1500–2499	203 (34,2%)	168 (30,3%)	174 (30,5%)	241 (33,8%)	264 (39,4%)	269 (39,1%)	
2500-3999	277 (46,6%)	282 (50,9%)	276 (48,4%)	344 (48,2%)	289 (43,1%)	304 (44,2%)	
4000 и более	27 (4,5%)	17 (3,1%)	18 (3,2%)	20 (2,8%)	8 (1,2%)	14 (2%)	

По массе тела также регистрируется равномерное распределение детей, родившихся в 2013-2018гг и требовавших лечения в условиях ОРИТ.

Несмотря на комплексную интенсивную терапию, проводимую с первых минут жизни, летальный исход отмечался у 98 детей в 2013-2018гг. Летальный исход у 69 детей наступил в раннем неонатальном периоде, в позднем неонатальном периоде летальный исход отмечен у 18 детей, у 11 детей смерть наступила в возрасте более 28 дней жизни, вследствие осложнения основного заболевания и/или сопутствующих патологий. В Таблице 2.5 представлено распределение по патоморфологическому диагнозу.

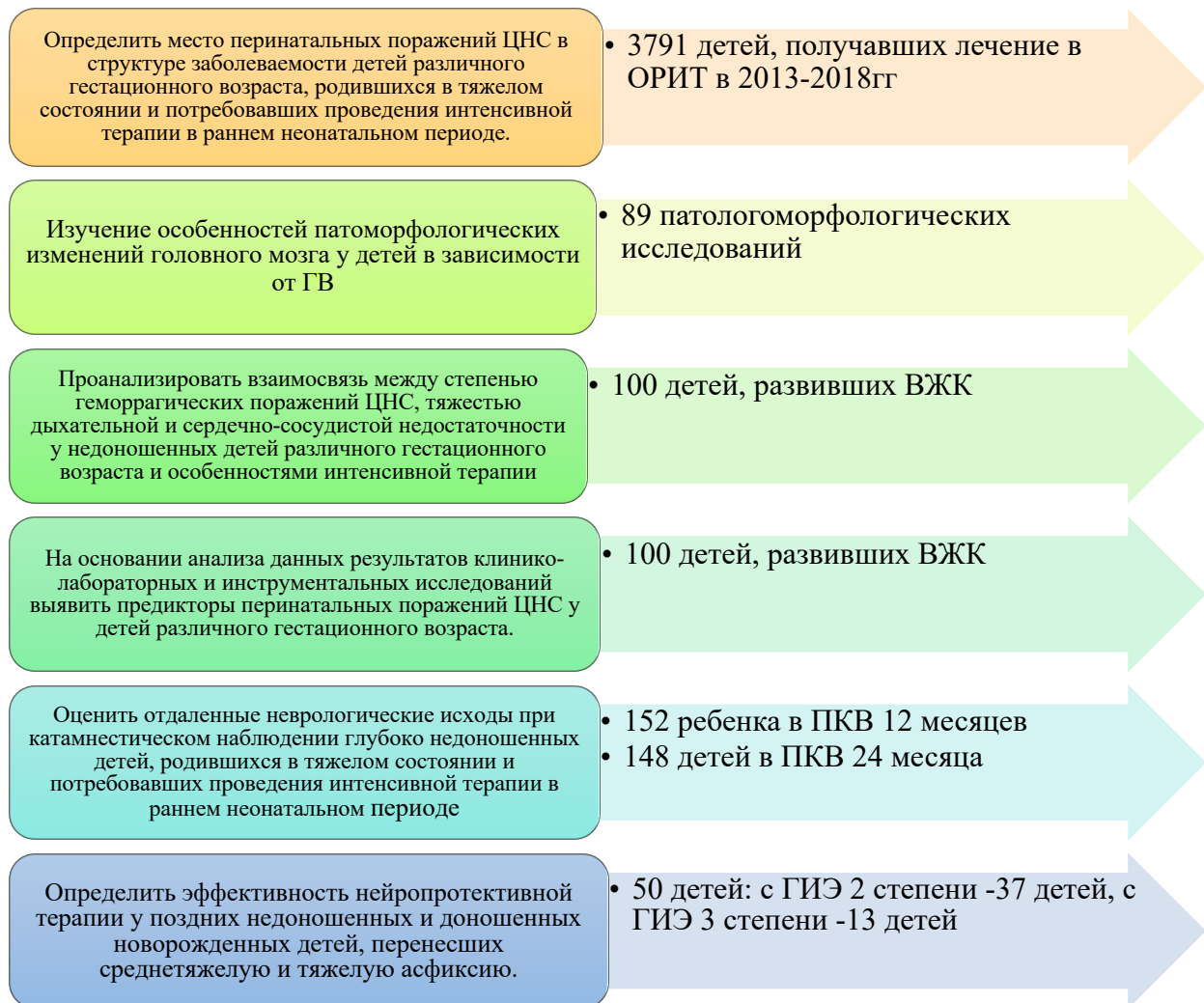
Таблица 2.5 - Распределение по патоморфологическому диагнозу

Основной патоморфологический диагноз	Количество детей n=98*
Врожденная инфекция	51 (52%)
МВПР	11 (11,2%)
ВПС	10 (10,2%)
ФФТС	10 (10,2%)
НБО	2 (2,1%)
ГБН отечная форма	2 (2,1%)
Диффузная лейкомаляция	1 (1%)

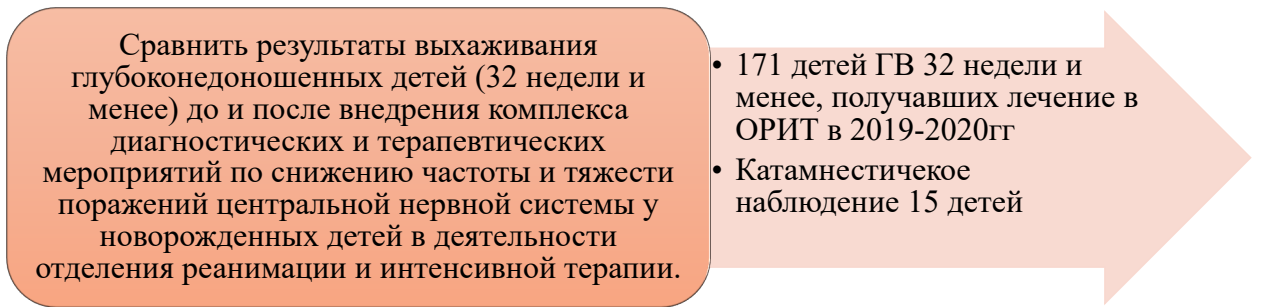
Продолжение Таблицы 2.5

Тяжелая асфиксия	1 (1%)
РДС	1 (1%)

* 9 детям (9,2%) не проводилось патологоанатомическое исследование по религиозным соображениям

Дизайн первого этапа исследования:

Дизайн второго этапа исследования:



Характеристика детей, включенных в исследование, представлена в Таблице 2.6.

Таблица 2.6 - Характеристика детей

Показатели	N=171
Гестационный возраст, нед Me [IQR] (min-max)	31,0 [29;32] (24-32)
Масса тела при рождении, г Me [IQR] (min-max)	1435,0 [1100;1770] (640-2380)
Длина, см Me [IQR] (min-max)	40,0 [36;42] (28-47)
Мужской пол, n (%)	86 (50,3)
Апгар 1 мин Me [IQR] (min-max)	7,0 [6;7] (1-8)
Апгар 5 мин Me [IQR] (min-max)	8,0 [7;8] (3-8)

2.2. Методы исследования

При анализе работы оценивались следующие показатели: анамнестические данные, антропометрические данные, результаты клинико-лабораторных исследований, анализ исходов, длительность госпитализации, данные катамнестического наблюдения.

Кардиореспираторный мониторинг с регистрацией ЧСС, SpO₂, среднего, систолического и диастолического артериального давления осуществлялся с помощью полифункционального монитора Mindray V12 (КНР).

Мониторинг КОС и газов крови проводился на газовом анализаторе Radiometer ABL 800 Flex (Radiometer medical, Швейцария).

Клинический анализ крови выполнялся на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XS-800i и XT-350 (Sysmex, Япония) методом флюоресцентной проточной цитометрии.

Биохимические исследования производили в сыворотке крови спектрофотометрическими и турбидиметрическими методами на автоматическом биохимическом анализаторе ВА-400 (Biosystems, Испания).

Определение концентрации белка S-100 и нейроспецифической енолазы выполнялось в сыворотке крови электрохемилюминесцентным методом на автоматическом иммунохимическом анализаторе «Cobas e411» (Roche Diagnostics GmbH, Германия) с использованием коммерческих наборов данного производителя.

Исследование гемостаза выполнялся на автоматическом анализаторе STA Compact клоттинговым и хромогенными методами.

Ультразвуковое исследование головного мозга, внутренних органов и ЭХО-КГ проводилось на приборе Vivid-q General Electric (США).

Рентгенологическое исследование проводилось с помощью мобильного рентгеновского аппарата ITALRAY srl Compact E-100R HF X22 (Италия).

Магнитно-резонансная томография проводилась на аппарате Magnetom Verio с индукцией магнитного поля 3,0Т (Siemens, Германия) исследование выполнялось на фоне седации, достигаемой путем ингаляционного введения препарата Севофлуран или в/в введения препарата Диазепам. При исследовании использовалась специализированная педиатрическая катушка. Для оценки концентрации метаболитов в веществе головного мозга использовалась H1 мультिवоксельная МР – спектроскопия на уровне субкортикальных отделов белого вещества лобных и теменных отделов головного мозга и на уровне подкорковых ядер.

Определение церебральной функции головного мозга проводилось монитором Olympus CFM 6000 (США) и нейромонитором «Нейрософт» (Россия).

Системная терапевтическая гипотермия проводилась аппаратом Allon 2001 (Израиль).

Респираторная терапия проводилась аппаратами: Infant Flow Sipap (Viasys, США) при неинвазивной респираторной терапии, аппаратом для проведения ИВЛ новорожденным Avea (Viasys, США) при потребности в искусственной вентиляции легких и для проведения высокочастотной вентиляции - Sensors Medics 3100A (США).

При выявлении показаний пациентов консультировали специалисты научно-консультативного отделения педиатрии и неонатологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. Кулакова» МЗ РФ: невролог, офтальмолог, кардиолог, детский хирург, детский гинеколог, эндокринолог и др. специалисты.

При катamnестическом наблюдении оценка неврологического статуса проводилась врачами неврологами. Неврологический диагноз формулировался в соответствии с классификацией последствий перинатальных поражений ЦНС у детей первого года жизни, разработанной Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины (РАСПМ) и Международной классификацией болезней 10 пересмотра (МКБ 10) на основании сбора анамнестических данных; оценки возраста по методике Баллард и неврологического статуса по методике Бадаляна с выявлением отклонений от возрастной нормы; оценка двигательных нарушений проводилась с помощью шкалы глобальных моторных функций GMFCS (Gross Motor Function Classification System); оценка моторного и психо-речевого развития ребенка проводилась с использованием шкалы ментального развития Гриффитс и календарного метода.

Методика определения биоэлектрической активности головного мозга

В нашей работе использовались мониторы определения церебральной функции Olympic CFM 6000 и нейромонитор «Нейрософт». Показаниями для определения биоэлектрической активности головного мозга являлись: перенесенная среднетяжелая или тяжелая асфиксия в родах, патологическая неврологическая симптоматика в виде синдрома угнетения или возбуждения, апноэ, судороги. Основными применяемыми отведениями являлись теменные, использовались

гидрогелевые или игольчатые электроды. Оценка биоэлектрической активности мозга проводилась по амплитуде паттернов, наличия или отсутствия цикличности, наличия или отсутствия эпилептиформной активности в структуре ЦФМ и в структуре электроэнцефалографии.

Методика проведения системной гипотермии

Системная гипотермия проводилась аппаратом Allon 2001, использовались одноразовые фигурные матрасики. Время начала гипотермии первые 6 часов жизни [230,231].

Показаниями для начала процедуры являлись наличие критериев из групп А, В, С.

Критерии группы А:

- Оценка по шкале Апгар ≤ 5 на 10 минуте или
- Сохраняющаяся потребность в ИВЛ на 10 минуте жизни или
- В первом анализе крови (пуповинной, капиллярной или венозной), взятом в течение первых 60 минут жизни, рН < 7.0 или
- В первом анализе крови (пуповинной, капиллярной или венозной), взятом в течение 60 минут жизни, дефицит оснований (BE) ≥ 16 ммоль/л.

Критерии группы В:

- Клинически выраженные судороги (тонические, клонические, смешанные) или
- Мышечная гипотония и гипорефлексия или
- Выраженный гипертонус и гипорефлексия или
- Нарушения зрачкового рефлекса (сужен и не реагирует на затемнение, расширен и не реагирует на свет, слабая реакция зрачка на изменение освещения).

Критерии группы С:

- Паттерн с нормальной амплитудой (верхний край тренда-максимальная амплитуда, более 10 мкВ, нижний край тренда – минимальная амплитуда, более 5 мкВ) в сочетании повторными судорогами

- Прерывистый паттерн с максимальной амплитудой более 10 мкВ, минимальной амплитудой менее 5 мкВ. Циклическая вариабельность отсутствует
- Депрессия биоэлектрической активности при верхней границе менее 10 мкВ и нижней менее 5 мкВ
- Судорожная активность, высокоамплитудный паттерн с низкой вариабельностью амплитуд.

Уровень охлаждения при проведении гипотермии составлял $33,5^{\circ}\text{C}$, длительность 72 часа, согревание проводилось постепенно на $0,5^{\circ}\text{C}$ в час.

2.3. Статистическая обработка данных

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью статистических программ «SPSS Statistic» v26.0, StatTech v. 1.2.0, «Microsoft Excel». Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1 - Q_3) или интерквартильного размаха (IQR). Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, проводилось методами параметрической статистики: t-тест для сравнения данных в 2-х значениях. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий), критерия Геймса-Хауэлла (при неравных дисперсиях).

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения - с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов с 95% доверительным интервалом (ОШ; 95% ДИ).

Для оценки качества прогностической модели и определения оптимального порогового значения использовалась ROC-кривая.

С целью изучения взаимосвязи одной зависимой переменной с несколькими независимыми переменными использовался метод CHAID (Chi Squared Automatic Interaction Detection) построение дерева решений.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Исследование частоты перинатальных поражений ЦНС у новорожденных детей, потребовавших лечение в условиях ОРИТ

В соответствии с поставленной задачей, в период с января 2013 года по декабрь 2018 года, нами проведен анализ перинатальных поражений ЦНС у детей, потребовавших комплексную интенсивную терапию в ОРИТ им. профессора А.Г. Антонова. Диагностика структурных поражений ЦНС проводилась методом нейровизуализации - НСГ. Диагностика функциональных поражений проводилась при динамическом наблюдении ребенка врачами анестезиологами-реаниматологами, при осмотре невролога и проведении амплитудно-интегрированной ЭЭГ.

По полученным данным из 3791 детей - 623 детей (16,5%) имели перинатальное поражение ЦНС. Проявления патологической неврологической симптоматики в виде неонатальных судорог отмечалось у 153 детей (4,0%). Распределение по диагнозам представлены в Таблице 3.1.

Таблица 3.1 - Абсолютное количество и частота выявления перинатального поражения ЦНС

Патогенетическая характеристика/нозологическая форма		Кол-во детей с перинатальным поражением ЦНС/ общее количество детей N=623/3791 (%)
Ишемические	Геморрагическое поражение ЦНС	408 (10,8%)
	Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС	207 (5,5%)
Травматические		2 (0,05%)
Метаболические		4 (0,1%)
Инфекционные		2 (0,05%)

Как видно из представленных данных геморрагическое поражение ЦНС являлось самым многочисленным и составляло 10,8%. В 5,5% случаев у детей диагностировалось гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, включающее в себя (ГИЭ - 1% (37 детей), ЦИ - 3% (112 детей), ПВЛ - 1,2% (47 детей), ОНМК 0,3% (11 детей). Метаболическое поражение ЦНС отмечалось у четверых детей с диагностированной наследственной болезнью обмена веществ. Травматических и инфекционных поражений ЦНС за исследуемый период было диагностировано по два случая (у двоих детей линейный перелом теменной; у двоих детей бактериальный менингит вследствие течения врожденного сепсиса). Геморрагическое поражение ЦНС занимает 66% в структуре перинатального поражения ЦНС. В структуре перинатальных поражений ЦНС у доношенных детей преобладают гипоксически-ишемические поражения (60,5% случаев), у недоношенных – гипоксически-геморрагические поражения (80% случаев от недоношенных детей с ППЦНС). Так как геморрагическое поражение ЦНС может носить как врожденный, так и приобретенный характер, проводился детальный анализ сроков возникновения в зависимости от гестационного возраста.

При анализе ГВ и геморрагических поражений ЦНС у недоношенных новорожденных детей были получены следующие данные, представленные на Рисунке 1

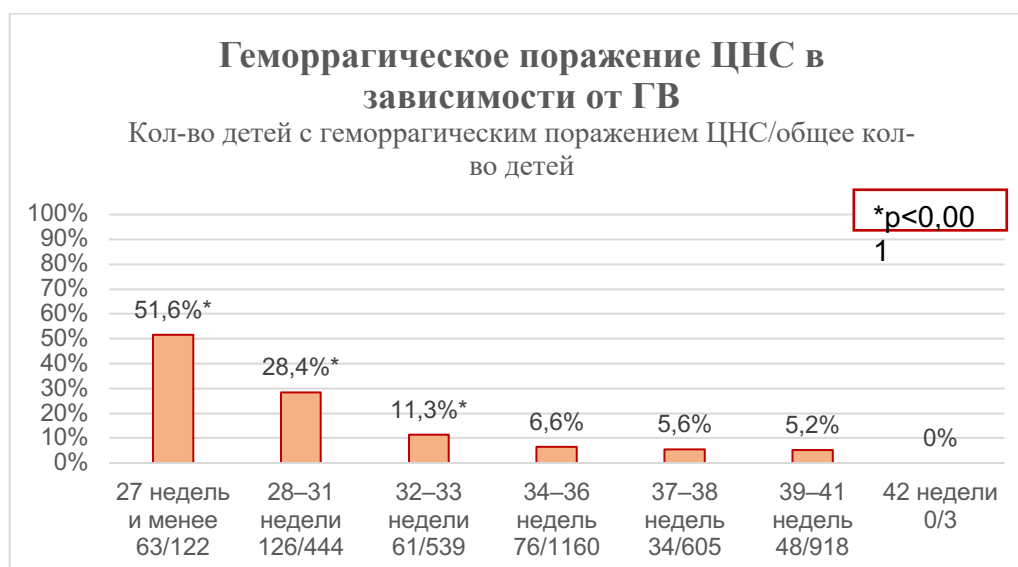


Рисунок 1 - Геморрагическое поражение ЦНС в зависимости от ГВ

Частота геморрагического поражения ЦНС у детей ГВ 27 недель и менее составила 51,6%. Частота геморрагического поражения ЦНС в данной группе детей выше и статистически значима, чем в группе детей большего ГВ возраста. Шансы развития геморрагического поражения ЦНС у детей ГВ 27 недель и менее в 10,3 раз выше, чем с ГВ 28 недель и более (ОШ=10,3; 95% ДИ: 7,1–14,9).

Частота геморрагического поражения ЦНС среди детей ГВ 28–31 недели составила 28,4%. Различия частоты геморрагического поражения ЦНС от ГВ статистически значимы. Шансы развития геморрагического поражения ЦНС у детей ГВ 28–31 недели в 5,4 раза выше, чем с ГВ 32 недели и более (ОШ=5,4; 95% ДИ: 4,2–7,0). Также получены статистически значимые различия развития геморрагического поражения ЦНС в группе детей ГВ 32–33 недели по сравнению с детьми большего гестационного возраста (ОШ=2,0; 95% ДИ: 1,5–2,9).

Частота геморрагического поражения ЦНС среди детей ГВ 34–36 недель составила 6,6%. Статистически значимой разницы между недоношенными ГВ 34–36 недель и доношенными в развитии геморрагического поражения ЦНС не выявлено.

Так как геморрагическое поражение ЦНС является самым частым поражением ЦНС у недоношенных детей, требовавших терапию в условиях отделения реанимации, нами был проведен анализ антенатальных и интранатальных данных, а также сроков возникновения и структуры геморрагического поражения ЦНС у недоношенных детей в зависимости от ГВ. Полученные результаты представлены в Таблицах 3.2 и 3.3

Таблица 3.2 - Антенатальные, интранатальные особенности недоношенных детей, вошедших в исследование

Данные		Дети с геморрагическим поражением ЦНС N=326	Дети без геморрагического поражения ЦНС N= 1939	p
Отягощенный соматический анамнез, абс. %	ГВ 27 недель и менее	4 (6,78)	2 (4,17)	0,689
	ГВ 28–31 нед	7 (6,31)	32 (12,08)	0,094
	ГВ 32–33 нед	5 (9,43)	20 (4,94)	0,192
	ГВ 34–36 нед	11 (16,18)	64 (6,92)	0,014*
Отягощенное течение беременности, абс. %	ГВ 27 недель и менее	20 (33,9)	21 (43,75)	0,297
	ГВ 28–31 нед	22 (19,82)	70 (26,42)	0,175
	ГВ 32–33 нед	13 (24,53)	88 (21,73)	0,644
	ГВ 34–36 нед	18 (26,47)	172 (18,61)	0,112
Использование ВРТ, абс. %	ГВ 27 недель и менее	17(28,33)	17 (31,48)	0,714
	ГВ 28–31 нед	21 (18,26)	65 (22,03)	0,399
	ГВ 32–33 нед	15 (25)	118 (26,4)	0,817
	ГВ 34–36 нед	13 (17,57)	175 (17,48)	0,985
Профилактика РДС, абс. %	ГВ 27 недель и менее	35 (59,32)	31 (64,58)	0,578
	ГВ 28–31 нед	66 (59,46)	166 (62,64)	0,563
	ГВ 32–33 нед	33 (62,26)	234 (57,78)	0,533

Продолжение Таблицы 3.2

	ГВ 34–36 нед	22 (32,35)	327 (35,35)	0,617
Многоплодная беременность, абс. %	ГВ 27 недель и менее	30 (47,62)	33 (55,93)	0,359
	ГВ 28–31 нед	50 (39,68)	135 (42,45)	0,593
	ГВ 32–33 нед	26 (42,62)	255 (53,35)	0,114
	ГВ 34–36 нед	23 (30,26)	444 (41,04)	0,064
Оперативное родоразрешение абс. %	ГВ 27 недель и менее	54 (85,71)	51 (86,44)	1
	ГВ 28–31 нед	111 (93,28)	289 (95,07)	0,478
	ГВ 32–33 нед	53 (88,33)	386 (86,35)	0,84
	ГВ 34–36 нед	57 (77,03)	794 (79,32)	0,639
Оценка Апгар к концу 1 мин Me, Q ₁ -Q ₃	ГВ 27 недель и менее	4, 3-5	5, 3-6	< 0,118
	ГВ 28–31 нед	6, 5-6	6, 6-7	<0,001*
	ГВ 32–33 нед	7, 6-7	7, 6-7	<0,001*
	ГВ 34–36 нед	7, 7-8	7, 7-8	0,911
Оценка Апгар к концу 5 мин Me, Q ₁ -Q ₃	ГВ 27 недель и менее	6, 5-7	7, 6-7	<0,045*
	ГВ 28–31 нед	7, 6-7	7, 7-8	<0,001*
	ГВ 32–33 нед	7, 7-8	8, 7-8	<0,001*
	ГВ 34–36 нед	8, 8-8	8, 8-8	0,991
Пол мужской, абс. %	ГВ 27 недель и менее	25 (41,27)	25 (42,37)	0,902

Продолжение Таблицы 3.2

	ГВ 28–31 нед	71 (56,35)	182 (57,23)	0,865
	ГВ 32–33 нед	31 (50,82)	210 (43,93)	0,308
	ГВ 34–36 нед	29 (38,16)	477 (44,09)	0,314

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

При анализе антенатальных данных учитывали наличие или отсутствие отягощенного соматического анамнеза. В отягощенный соматический анамнез были включены следующие патологические состояния: сахарный диабет 1 типа, хронический пиелонефрит, хронический цистит, хронический гастрит, тромбофилия, эпилепсия, рак шейки матки, лимфогранулематоз, антифосфолипидный синдром, болезнь Фабри, системная красная волчанка, лимфома Ходжкина, синдром Бадда-Киари, синдром Рейно, синдром Лейдена, болезнь Виллебранда, миелофиброма, цирроз печени, трансплантированная почка, аденокарцинома, гипотиреоз, рассеянный склероз.

Отягощенное течение беременности включали такие патологические состояния как: гестационный сахарный диабет, гестационная артериальная гипертензия, хроническая фетоплацентарная недостаточность, преэклампсия, истмикоцервикальная недостаточность, потребовавшая хирургической коррекции, внутриутробные вмешательства в виде селективной лазерокоагуляции, внутриутробное переливание крови, химиотерапия во время беременности, преждевременное излитие околоплодных вод.

Способом родоразрешения в основном являлся оперативный метод – метод кесарево сечения. Следует отметить, что, несмотря на отсутствие статистически значимых отличий в группах в зависимости от количества плодов при беременности, детей от многоплодной беременности среди недоношенных детей ГВ 27 недель и менее было 51,6%, ГВ 28–31 неделя - 41,7%, ГВ 32-33 недели 52,1%, ГВ 34-36 недель 40,3%.

Состояние детей к концу 1 и 5 минуты жизни, оцениваемой по Апгар, значительно влияло на развитие геморрагического поражения ЦНС. У детей ГВ 33 недели и менее чем ниже была оценка Апгар на 5 минуте, тем значимо чаще развивалось поражение ЦНС.

Нами был проведен анализ структуры геморрагического поражения ЦНС в зависимости от ГВ (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 - Структура геморрагического поражения ЦНС у детей различного ГВ

Геморрагическое поражение ЦНС	27 недель и менее N=122	28–31 недели N=444	32–33 недели N=539	34–36 недель N=1160	p
ВЖК 1	17 (13,9%)	65 (14,6%)	44 (8,2%)	62 (5,4%)	<0,001*
ВЖК 2	26 (21,3%)	37 (8,4%)	10 (1,9%)	5 (0,4%)	<0,001*
ВЖК 3	19 (15,6%)	17 (3,9%)	6 (1,1%)	2 (0,2%)	<0,001*
Паренхиматозное кровоизлияние	6 (4,9%)	11 (2,5%)	3 (0,6%)	3 (0,3%)	<0,001*
Вентрикуломегалия	3 (2,5%)	5 (1,1%)	3 (0,6%)	0	<0,001*
Гидроцефалия	5 (4,1%)	8 (1,8%)	2 (0,4)	1 (0,1%)	<0,001*
Тромбоз поперечного синуса	5 (4,1%)	4 (0,9%)	2 (0,4%)	3 (0,3%)	<0,001*
САК	5 (4,1%)	7 (1,6%)	1 (0,2%)	2 (0,2%)	<0,001*
Субдуральное кровоизлияние	0	0	0	1 (0,1%)	0,06
Кровоизлияние в мозжечок	7 (5,7%)	4 (0,9%)	3 (0,6%)	4 (0,4%)	<0,001*

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

Таким образом, приведенные выше данные свидетельствуют о том, что частота развития ВЖК 1 степени у недоношенных детей 31 неделя и менее составила 14,5%, что в 3,3 раза чаще, чем у недоношенных детей ГВ 32–36 недели. ВЖК 2

степени у детей ГВ 27 недель и менее было диагностировано в 21,3% случаев, шанс развития ВЖК 2 степени в 15 раз чаще, чем у детей с ГВ 28 недель и более (ОШ=15,0; 95% ДИ:8,7-26). У детей ГВ 28–31 недель ВЖК 2 степени было диагностировано в 8,4% случаев и шанс развития в 11,6 раз чаще, чем у детей с ГВ 32 недели и более (ОШ=11,6; 95% ДИ:6,5-20,6). У детей ГВ 32–33 недели ВЖК 2 степени было диагностировано в 1,9% случаев, шанс развития в 3,3 раза чаще чем у детей ГВ 34–36 недель (ОШ=3,3; 95% ДИ:1,3-8,2). Частота ВЖК 3 степени и паренхиматозного кровоизлияния у детей 27 недель и менее составила 15,6% и 4,9%, соответственно. Шансы развития ВЖК 3 степени и паренхиматозного кровоизлияния в 24,2 и в 7,2 раза выше, чем у недоношенных детей ГВ 28 недель и более (ОШ=24,2; 95% ДИ:12,8-45,6; ОШ=7,2; 95% ДИ:2,9-17,9) соответственно. Среди детей ГВ 28–31 недели развитие ВЖК 3 степени наблюдалось в 3,9% случаев и шанс развития в 10,2 раза выше, чем у детей ГВ 32 недели и более (ОШ=10,2; 95% ДИ: 4,6-22,4). Паренхиматозное кровоизлияние было диагностировано в 2,5% случаев и шансы развития паренхиматозного кровоизлияния в 5,4 раза выше, чем у детей ГВ 32 недели и более (ОШ=5,4; 95% ДИ: 2,4–11,9). У недоношенных детей ГВ 34–36 недель частота развития ВЖК 3 степени и паренхиматозного кровоизлияния в неонатальном периоде отмечалось в единичных случаях и составила 0,4%.

Развитие постгеморрагической вентрикуломегалии и гидроцефалии отмечалось у детей ГВ 31 недель и менее и составило у детей 27 недель и менее 2,5% и 3,3%, соответственно, что в 2,2 и в 1,8 раз чаще, чем у детей ГВ 28–31 недель (постгеморрагическая вентрикуломегалия 1,1%, гидроцефалия 1,8%). Также значимо чаще у крайне незрелых детей отмечалось развитие САК, тромбоза поперечного синуса и кровоизлияния в мозжечок.

С целью определения факторов риска приводящих к геморрагическому поражению ЦНС нами был использован метод CHAID построения дерева решений. Полученные данные представлены на Рисунке 2.



Рисунок 2 – Факторы, влияющие на развитие геморрагического поражения ЦНС

Из представленных данных видно, что у недоношенных детей ГВ менее 30 недель к факторам, значимо чаще приводящим к геморрагическому поражению ЦНС, относятся потребность в инвазивной ИВЛ и потребность в проведении кардиотонической терапии. Наличие этих факторов в 1,5 раза повышают риск поражения ЦНС у данной категории детей. Для детей ГВ 30–32 недели потребность в инвазивной респираторной терапии повышает риск развития геморрагического поражения ЦНС в 3,5 раза. Дети ГВ 30–32 недели с течением врожденной инфекции, потребовавшие неинвазивной респираторной терапии, в 1,8 раз чаще развивают геморрагическое поражение ЦНС по сравнению с детьми без инфекционного процесса. У детей более 32 недель гестационного возраста течение врожденной инфекции (пневмонии) и потребность в кардиотонической терапии относятся к факторам риска, приводящему к геморрагическому поражению ЦНС, и в 1,7 раз повышают риск поражения ЦНС.

Чувствительность полученной модели составила 13,0%, специфичность – 99,5%. Общий процент верно предсказанных значений зависимой переменной – $90,2 \pm 0,5\%$.

Таким образом, по результатам нашего исследования установлено, что каждый 4 ребенок, требующий лечения в условиях ОРИТ, имеет поражение ЦНС.

Геморрагическое поражение ЦНС является самой многочисленной и, чем меньше гестационный возраст, тем чаще развивается геморрагическое поражение ЦНС. К предикторам геморрагического поражения ЦНС относятся: низкая оценка по Апгар, потребность в инвазивной респираторной терапии, потребность в кардиотонической и вазопрессорной терапии, течение инфекционного процесса.

Патологическая неврологическая симптоматика в виде развития неонатальных судорог в период с января 2013 года по декабрь 2018 года отмечалось у 153 детей (4%), которым требовалась комплексная реанимационная и интенсивная терапия в неонатальном периоде. Развитие неонатальных судорог в зависимости от ГВ представлено в Таблице 3.4.

Таблица 3.4 - Абсолютное количество и частота выявления неонатальных судорог у недоношенных детей в зависимости от гестационного возраста

ГВ	Неонатальные судороги абс. (%)		p
	есть	нет	
ГВ 27 недель и менее N=122	36 (29,75)	86 (70,25)	<0,001* pГВ 27 недель и менее - ГВ 28–31 Нед <0,001*
ГВ 28–31 нед N=444	40 (9,01)	404 (90,99)	pГВ 27 недель и менее - ГВ 32–33 Нед <0,001*
ГВ 32–33 нед N=539	12 (2,23)	527 (97,77)	pГВ 27 недель и менее - ГВ 34–36 Нед <0,001*
ГВ 34–36 нед N=1160	17 (1,47)	1143(98,53)	pГВ 27 недель и менее - ГВ 37 недель и более <0,001*
ГВ 37 недель и более N=1571	48 (3,15)	1523 (96,85)	pГВ 28–31 Нед - ГВ 32–33 Нед <0,001* pГВ 28–31 Нед - ГВ 34–36 Нед <0,001* pГВ 28–31 Нед - ГВ 37 недель и более <0,001* pГВ 34–36 Нед - ГВ 37 недель и более = 0,023*

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

Как следует из представленных данных, у детей ГВ 27 недель и менее частота развития неонатальных судорог составила около 30%, что в 3,3 раза чаще, чем у детей ГВ 28–31 недель. Шансы развития неонатальных судорог в 12,7 раза выше,

чем у детей ГВ 28 недель и более (ОШ=12,7; 95% ДИ:8,2-19,5). У детей гестационного возраста 28–31 неделя неонатальные судороги отмечались в 9% случаев, что в 4 раза чаще, чем у детей 32–33 недели. Среди детей ГВ 28–31 недели шансы развития неонатальных судорог в 2,8 раз выше, чем у детей ГВ 32 недели и более (ОШ=2,8; 95% ДИ: 1,9–4,1).

Следует отметить, что неонатальные судороги в 2 раза чаще отмечались у доношенных детей, чем у детей ГВ 34–36 недель.

Показаниями для проведения амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии являлись: подозрение на развитие неонатальных судорог, апноэ, эпизоды брадикардии не связанные с нарушением функции сердечно-сосудистой деятельности и течением инфекционного процесса.

С целью определения биоэлектрической активности головного мозга, исключения или подтверждения наличия судорожного синдрома с 2014 по 2016гг. было проведено 114 исследований методом нейромониторинга – амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии (81 первичных, 33 повторных) у 81 ребенка с ГВ 36 недель и менее. Характеристика детей представлена в Таблице 3.5.

Таблица 3.5 - Характеристика групп детей с проведённым ЦФМ исследованием

Показатели		27 недель и менее N= 27	28–31 недели N=32	32–33 недели N= 11	34–36 недель N= 11	p
ГВ, нед	Me	25	30	32	34	<0,001*
	Q ₁ -Q ₃	25-27	29-30	32-33	34-36	
Масса тела, г	Me	750	1320	1662	1900	<0,001*
	Q ₁ -Q ₃	665-870	997- 1490	1490– 2084	1690– 2325	
Пол, абс. %	мальчики	16 (59,2)	18 (56,2)	4 (36,4)	6 (54,6)	0,666
	девочки	11 (40,8)	14 (43,8)	7 (63,6)	5 (45,4)	
Запись ЦФМ, возраст с/ж	Me	12	12	8	5	0,004*
	Q ₁ -Q ₃	8-22	6-24	6-11	3-8	
Судороги по ЦФМ	абс. %	10 (37,04)	9 (28,12)	3 (27,27)	3 (27,27)	0,906

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

Как видно из представленных данных, чем меньше ГВ, тем позже проводилось ЦФМ исследование. Более позднее проведение амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии связано с потребностью проведения ВЧОВ ИВЛ у крайне тяжелых пациентов. На данном виде респираторной терапии проведение ЦФМ мониторинга не представляется возможным в связи артефактной записью биоэлектрической активности головного мозга на фоне проводимой вибрации. Неонатальные судороги по данным ЦФМ были подтверждены только в 30,9% случаев (у 25 из 81 ребенка). В то же время детям ГВ 31 неделя и менее показанием для ЦФМ являлось не только подозрение на развитие судорог, но и наличие эпизодов апноэ или брадикардии. Из 19 детей ГВ 31 неделя и менее у 5 детей (26,3%) были выявлены электрографические судороги при клиническом проявлении в виде апноэ и брадикардии.

При анализе записи амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии проводилась оценка фоновой активности функции головного мозга, амплитуды мозговой активности, а также наличие судорог. Данные представлены в Таблице 3.6

Таблица 3.6 - Данные амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии

Показатели		27 недель и менее N= 27	28–31 недели N=32	32–33 недели N= 11	34–36 недель N= 11	p
Фоновая активность	Прерывистый паттерн, абс. %	7 (25,93)	9 (28,12)	4 (36,36)	7 (63,64)	0,144
	Постоянный паттерн, абс. %	20 (74,07)	23 (71,88)	7 (63,64)	4 (36,36)	
Амплитуда	Низкая, абс. %	5 (18,5)	3 (9,4)	2 (18,2)	1 (9,1)	0,698
	Нормальная, абс. %	17 (63,0)	22 (68,8)	6 (54,5)	9 (81,8)	0,553
	Высокая, абс. %	5 (18,5)	7 (21,8)	3 (27,3)	1 (9,1)	0,73

Продолжение Таблицы 3.6

Судороги по ЦФМ абс. %	10 (37,04)	9 (28,12)	3 (27,27)	3 (27,27)	0,906
------------------------	---------------	--------------	--------------	--------------	-------

Как видно из представленных данных, судороги были диагностированы в 37% случаев у детей ГВ 27 недель и менее, и менее 30% у детей с большим ГВ.

Нами были проанализированы структурные повреждения ЦНС по данным НСГ у детей с диагностированными неонатальными судорогами, данные представлены в Таблице 3.7.

Таблица 3.7 - Структурные поражения ЦНС у детей с неонатальными судорогами

Структурные поражения ЦНС по данным НСГ	Судороги		p
	Есть N=25	Нет N=56	
ВЖК 1 ст., абс. (%)	3 (12)	9 (16,07)	0,461
ВЖК 2 ст., абс. (%)	10 (40)	3 (5,36)	<0,001*
Паренхиматозное кровоизлияние, абс. (%)	1 (4)	-	0,309
Постгеморрагическая вентрикулодилатация	2 (8)	-	0,093
САК, абс. (%)	1 (4)	3 (5,36)	1
Повышение эхогенности перивентрикулярных зон, абс. (%)	7 (12,5)	4 (16)	0,731
ПВЛ, абс. (%)	2 (8)	1 (1,79)	0,224
Изменения подкорковых ядер, абс. (%)	1 (4)	2 (3,57)	1
Диффузные изменения паренхимы вещества головного мозга, абс. (%)	1 (4)	1 (1,79)	0,525
Голопрозэнцефалия, абс. (%)	1(4)	-	0,309

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

Нами были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) при сопоставлении ВЖК 2 степени у детей с неонатальными судорогами. При сопоставлении других структурных повреждений нами не были получены статистически значимые различия, но шансы развития судорог у детей с ПВЛ были выше в 4,78 раза (95% ДИ: 0,41–55,38), по сравнению с детьми без ПВЛ. Нам не удалось установить статистически значимых различий при сопоставлении данных НСГ – диффузные изменения паренхимы вещества головного мозга и наличия у детей неонатальных судорог ($p = 0,525$), но шансы развития неонатальных судорог у детей с данными изменениями по НСГ были выше в 2,29 раза (95% ДИ: 0,14 – 38,18) по сравнению с детьми без данных патологических изменений по НСГ.

Таким образом, проведение мониторинга церебральных функций у детей с подозрением на развитие неонатальных судорог, а также с эпизодами апноэ и брадикардии неясного генеза позволяет подтвердить или опровергнуть наличие судорог, позволяет своевременно назначить противосудорожную терапию детям с неонатальными судорогами, а также детям с электрографической эпилептичностью без клинических проявлений. В то же время исключает необоснованное назначение противосудорожных препаратов.

Клинический пример

№ истории болезни – 2649. Ребенок З. 1 из двойни от матери 30 лет с отягощенным соматическим и акушерско-гинекологическим анамнезом (тиреоидит, ВСД, 1 беременность –самопроизвольный выкидыш в 6 недель, 2 беременность трубная беременность, тубэктомия), от 3 беременности, наступившая в результате ЭКО, протекавшей в 1 триместре с токсикозом, 2 триместр – ФФТС 2 степени, фетоскопия, селективная лазерокоагуляция, амниоредукция; от 1 преждевременных оперативных родов путем операции кесарево сечения в нижнем маточном сегменте монохориальной двойней на 27,1 неделе. Масса тела при рождении 830г, длина 36см, оценка по Апгар 3/6 баллов. С рождения состояние тяжелое, ребенок получал терапию в ОРИТ. Клинический диагноз на 6 с/ж: Врожденная пневмония. ДВС синдром (желудочно-кишечное кровотечение, легочное кровотечение, макрогематурия). Тяжелое гипоксически-геморрагическое

поражение ЦНС (ВЖК 3 степени справа, 2 степени слева). Постгеморрагическая анемия. Гипербилирубинемия недоношенных. Тяжелая асфиксия при рождении. ФФТС состояние после лазерокоагуляции. ЭНМТ. Недоношенность 27,1 нед, 1 из двойни. У ребенка на 6 сутки жизни отмечаются кратковременные эпизоды брадикардии, при контроле маркеров воспаления и динамическом ЭХО-КГ исследовании патологических изменений не получено. Ребенку с целью исключения развития неонатальных судорог проведено ЦФМ исследование, по результатам которого диагностирована эпилептическая активность (Рисунок 3), начата противосудорожная терапия. В возрасте 30 суток жизни ребенок с прогрессирующей постгеморрагической гидроцефалией переведен в нейрохирургический стационар.

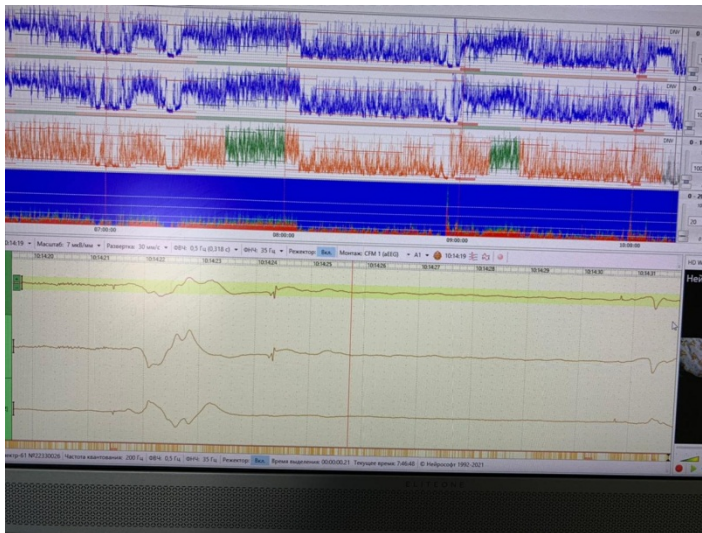


Рисунок 3 – Эпиактивность по данным ЦФМ у ребенка без клинических проявлений судорожной активности

3.2. Особенности патоморфологических изменений головного мозга в зависимости от гестационного возраста

За анализируемый период в ОРИТ им. А.Г. Антонова было пролечено 3791 новорожденных детей, из них недоношенных 2265 детей (59,7%). Летальный исход зафиксирован у 98 детей (2,6%). При этом 80 детей (81%) из 98 умерших составили

недоношенные дети. Летальный исход у 69 детей (70,4%) наступил в раннем неонатальном периоде, в позднем неонатальном периоде летальный исход отмечен у 18 детей (18,4%), у 11 детей (11,2%) смерть наступила в возрасте более 28 дней жизни, вследствие осложнения основного заболевания и/или сопутствующих патологий. Патологоанатомическое исследование проведено в 89 случаях (90%), у 9 пациентов (10%) - не проведено вследствие отказа от вскрытия по религиозным соображениям, что предусмотрено ст.67, ФЗ №323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Патоморфологическое исследование проводилось на основании приказа МЗ РФ от 06.06.2013 г № 354 н «О порядке проведения патологоанатомических вскрытий» и в соответствии с общепринятыми рекомендациями, а также использованием электронной версии протокола патологоанатомического вскрытия плода, мертворожденного и умершего новорожденного. Характеристика умерших детей по гестационному возрасту, гендерной принадлежности и продолжительности жизни, которым проводилось патологоанатомическое исследование, представлено в Таблице 3.8.

Таблица 3.8 - Характеристика умерших детей

показатели	27 недель и менее N=39 (43,8%)	28–31 недели N=24 (27%)	32–33 недели N= 4 (4,5%)	34–36 недель N= 4 (4,5%)	37 недель и более N=18 (20,2%)
Гестационный возраст, нед Me [Q ₁ -Q ₃] (min-max)	25,0 [25,0-27,0] (24,0–27,6)	29,5 [28,5-30,5] (28,0–31,0)	33,0 [32,5-33,0] (32,0–33,0)	34,0 [34,0-34,0] (34,0–34,0)	39,0 [38,0-39,0] (37,0–40,0)
Мужской пол, n (%)	26 (66,7%)	11 (45,8%)	2 (50%)	1 (25%)	8 (44,4%)
Продолжительность жизни, ч	87,1 [47,6-150,7] (0,12–1102,15)	67,31 [33,4-159,4] (6,14–2630,16)	292,46 [69,3-590,7] (63,16–672,09)	156,3 [63,3-266,3] (45,3–301,3)	40,3 [25,4-126,1] (3,15–665,3)

Результаты исследования показали, что в структуре летальности 43,8% составили дети ГВ 27 недель и менее, что в 1,6 раз больше, чем детей ГВ 28–31 недель, и в 4,8 раз чем детей ГВ 32–36 недель. Продолжительность жизни в среднем составила 3,6 суток, 2,8 суток, 12 суток, 6,5 суток и 1,7 суток у детей ГВ 27 недель и менее, ГВ 28-31 недель, ГВ 32-33 недели, ГВ 34-36 недель и среди детей ГВ 37 недель и более соответственно. При оценке продолжительности жизни и гендерной принадлежности в зависимости от гестационного возраста нам не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,233$, $p = 0,26$).

Распределение детей по массе тела с летальным исходом представлено на Рисунке 4.

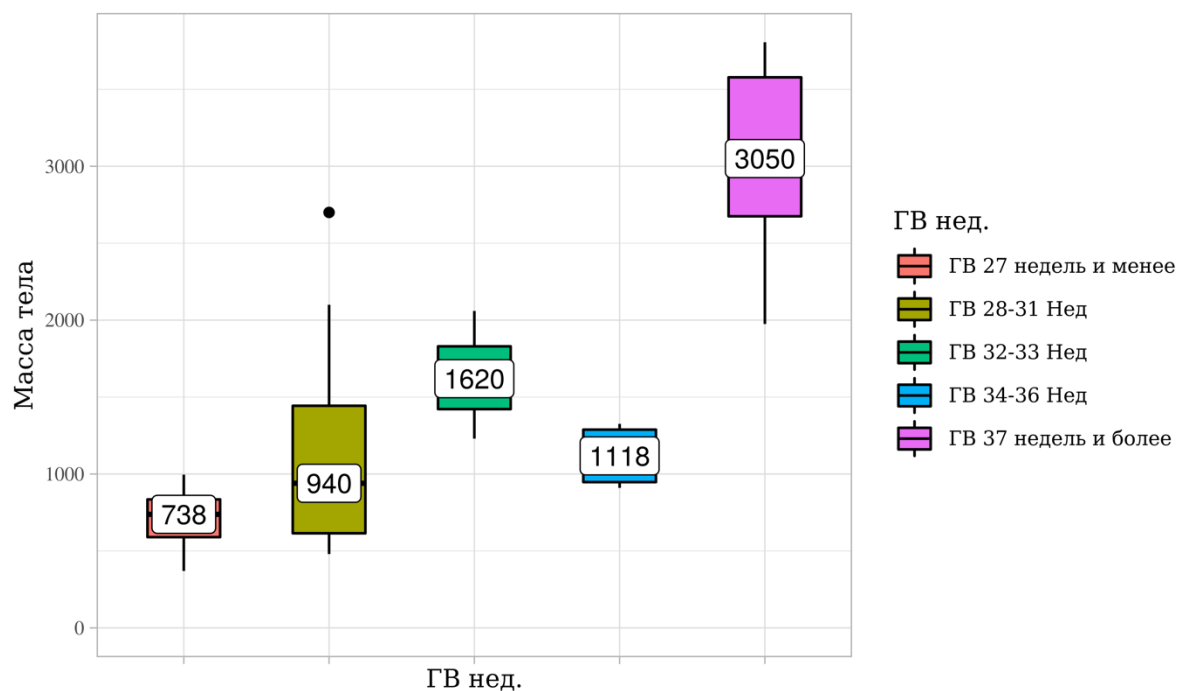


Рисунок 4 –Масса тела в зависимости от гестационного возраста

Структура распределение по основному патолого-морфологическому диагнозу представлена на Рисунке 5.



Рисунок 5 – Основные патологоанатомические диагнозы

Среди инфекционных болезней, специфичных для перинатального периода (41 случай – 46%), преобладали: бактериальный сепсис новорожденного (30 случаев) и врожденная пневмония (11 случаев).

Коморбидный диагноз отмечен в 21 случае (23%), структура которых представлена в Таблице 3.9

Таблица 3.9 – Коморбидные заболевания

Диагнозы	Врожденный сепсис	Врожденная пневмония	МВПР	ВПС	ВЖК 3 ст.	ФФТС	Тяжелая асфиксия
Бактериальный сепсис новорожденного						1	
Врожденная пневмония			4	3	1	1	
ГБН отечная форма	1	1			1		
лейкомаляция							1
Неиммунная водянка	1						
БГМ			1			3	
НБО	1	1					

В качестве основного заболевания были также установлены аномалии развития: множественные врожденные пороки развития (МВПР) - 6 случаев, врожденные пороки сердца (ВПС) - 7 случаев, врожденный порок развития головного мозга - 1 случай.

К группе «другие диагнозы» (13 случаев – 15%) были отнесены: болезнь гиалиновых мембран (БГМ) - 5 случаев, фето-фетальный трансфузионный синдром (ФФТС) - 4 случая, наследственные болезни обмена (НБО) - 1 случай, тяжелая асфиксия - 1 случай, тотальная лейкомаляция - 1 случай, гемолитическая болезнь новорожденных (ГБН) отечная форма - 1 случай.

При анализе основного патологоанатомического диагноза в зависимости от ГВ, было выявлено, что диагноз врожденный сепсис и пневмония значимо чаще наблюдались у детей меньшего ГВ. Множественные врожденные пороки развития и врожденный порок сердца значимо чаще являлись причиной смерти у детей с большим ГВ. Данные представлены на Рисунке 6.

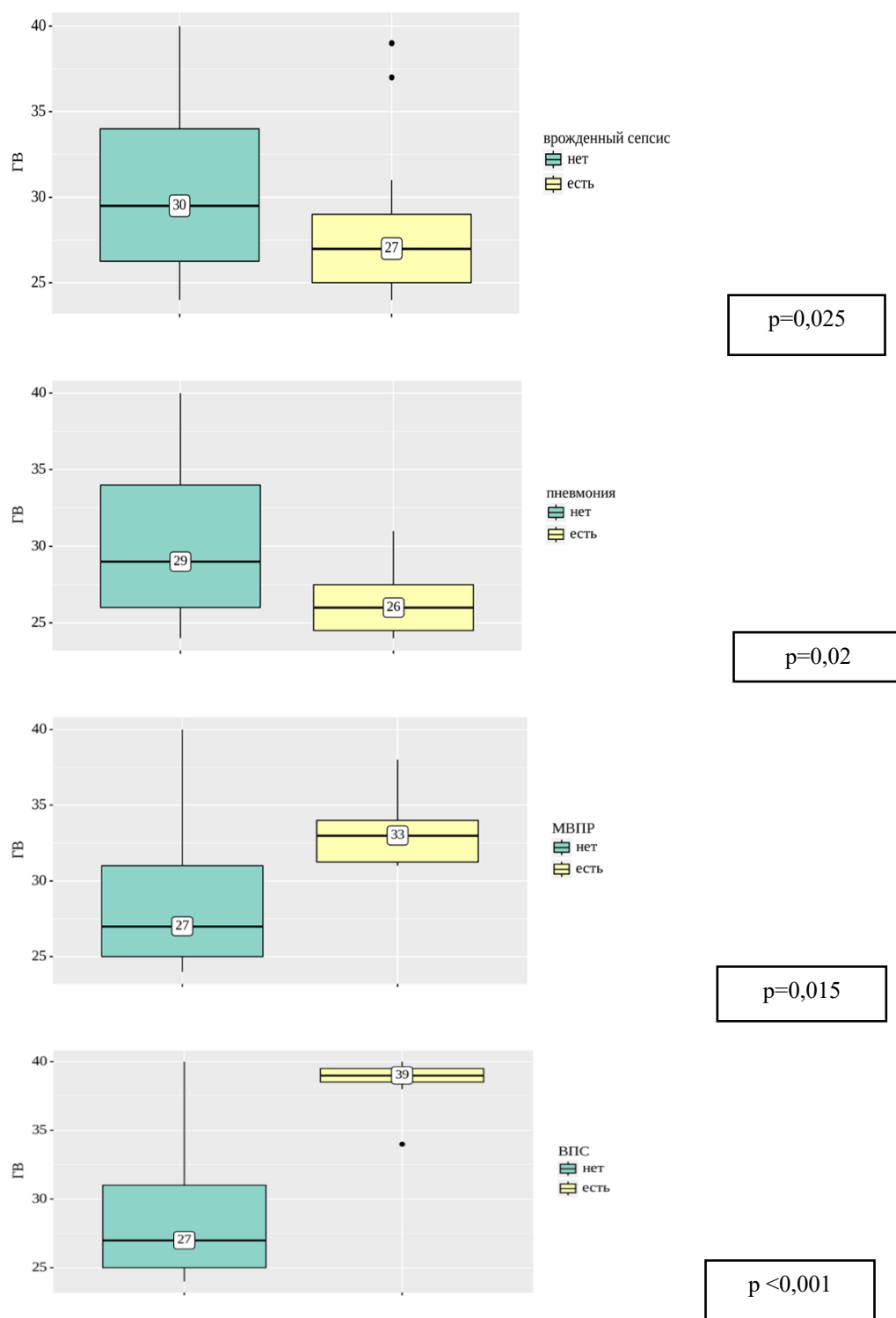


Рисунок 6 – Распределение по основному патологоанатомическому диагнозу в зависимости от гестационного возраста

Патолого-морфологические изменения органов, характерные при инфекционном поражении, отмечались у 57 детей (64% случаев), геморрагическое поражение ЦНС у 53 детей (60%), геморрагические поражения других органов и систем у 80 детей (90%). У детей ГВ 27 недель и менее при

патологоморфологическом исследовании были выявлены признаки наличия инфекционного процесса в 79,5% и геморрагического поражения ЦНС в 69,2%. Сопоставимые значения признаков наличия инфекционного процесса и геморрагического поражения ЦНС были диагностированы у детей ГВ 28–31 недель в 70,8% и 75% случаев, соответственно. У детей ГВ 32–36 недель признаки наличия инфекционного процесса отмечались в 25% случаев, что в 3 раза меньше, чем у детей ГВ 31 недель и менее. Геморрагическое поражение было выявлено также в 25% случаев, что в 2,8 раз меньше, чем у детей ГВ 31 неделя и менее.

Несмотря на то, что тяжелое поражение головного мозга было основной причиной смерти в 1,2% случаев (1 ребенок), структурные поражения ЦНС посмертно выявлялись в 74% случаев (у 60 детей). Нами были изучены особенности патоморфологических изменений головного мозга умерших детей, в зависимости от гестационного возраста. Результаты представлены в Таблице 3.10.

Таблица 3.10 - Патоморфологическая характеристика головного мозга

Морфологические изменения	27 недель и менее N=39	28–31 недели N=24	32–33 недели N= 4	34–36 недель N= 4	37 недель и более N=18	р
Кровоизлияния в мягкой мозговой оболочке, абс., (%)	2 (5,1)	4 (16,7)	2 (50)	0	1 (5,6)	0,082
Отек мягких мозговых оболочек, абс., (%)	36 (92,3)	24 (100)	4 (100)	4 (100)	1 (5,6)	0,778
Асимметричность больших полушарий, абс., (%)	1 (2,6)	0	1 (25)	0	0	0,067
Уплотненность извилин и сглаженность борозд, абс., (%)	34 (87,2)	22 (91,7)	3 (75)	2 (50)	14 (77,8)	0,064
Полнокровие синусов твердой мозговой оболочке, абс., (%)	18 (46,2)	0	1 (25)	0	0	0,052
Не соответствие массы головного мозга с ГВ, абс., (%)	13 (33,3)	12 (50)	1 (25)	2 (50)	6 (33,3)	0,794

Продолжение Таблицы 3.10

ВЖК, абс., (%)		24 (61,5)	12 (50)	1 (25)	1 (25)	3 (16,7)	0,021*
Прорыв крови в ЗЧЯ, абс., (%)		11 (28,2)	11 (45,8)	0	1 (25)	1 (5,6)	0,040*
Кровоизлияние в мозжечок, абс., (%)		6 (15,4)	5 (20,8)	0	0	1 (5,6)	0,486
Лейкомаляция, абс., (%)		30 (77)	21 (87,5)	3 (75)	0	9 (50)	0,022*
Очаги кровоизлияний в нейроглии, абс., (%)		11 (28,2)	4 (16,7)	1 (25)	0	1 (5,6)	0,422
Степень глиальной реакции, абс., (%)	Умеренная	15 (38,5)	8 (33,3)	3 (75)	4 (100)	15 (83,3)	0,061
	Выраженная	24 (61,5)	16 (66,7)	1 (25)	0	3 (16,7)	

Как видно, из представленных данных, у умерших новорожденных с ГВ 33 недели и менее - чаще отмечается кровоизлияние в мягкую мозговую оболочку. Следует отметить, что только у детей с ГВ 33 недели и менее при постмортальном исследовании обнаружена кровь в синусах твердой мозговой оболочки. Особое внимание обращает на себя тот факт, что лейкомаляция была выявлена в 2 раза чаще у детей с ГВ 33 недели и менее (81%), по сравнению с умершими новорожденными с большим ГВ (41%).

Геморрагическое поражение ЦНС у глубоко недоношенных детей при патоморфологическом исследовании отмечается до 75% случаев, что в 3 раза чаще, чем у недоношенных детей с ГВ 32–36 недель и 2,3 раза чаще, чем у доношенных детей. Данные представлены на Рисунке 7.

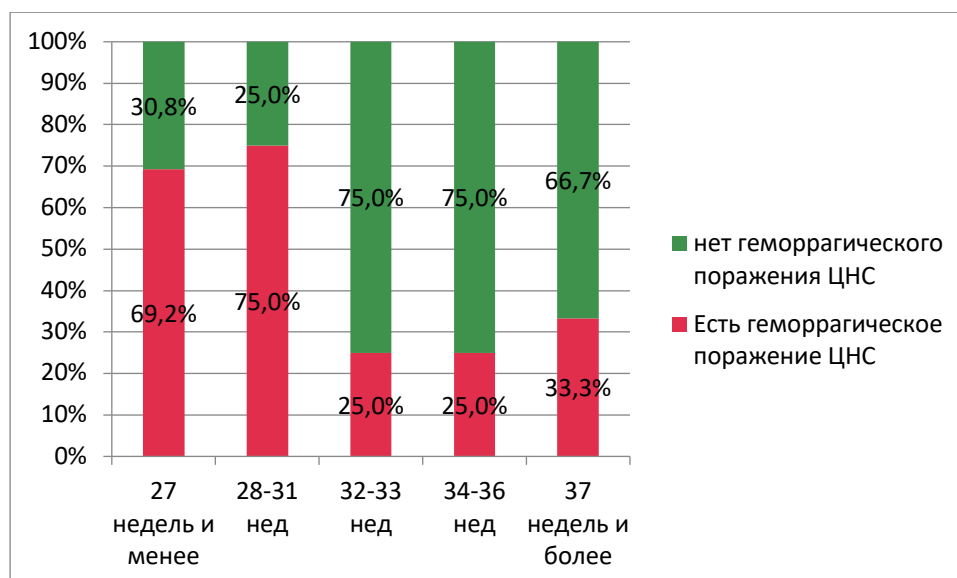


Рисунок 7 - Геморрагическое поражение у детей в зависимости от ГВ

Для детального изучения структуры геморрагического поражения ЦНС в зависимости от ГВ, нами был проведен анализ данных, выявленных при патоморфологическом исследовании у глубоко недоношенных детей. Был выполнен анализ наличия сочетанного геморрагического поражения ЦНС, включающий в себя внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) и/или субэпендимальные кровоизлияния (СЭК), и/или кровоизлияние в мозжечок, и/или кровоизлияние в заднюю черепную ямку (ЗЧЯ) в зависимости от ГВ и были выявлено, что у недоношенных детей ГВ 31 неделя и менее в 50% случаев было выявлено сочетанное поражение ЦНС, что в 2 раза чаще, чем у недоношенных детей ГВ 32-36 недель ($p = 0,059$). Частота сочетанного геморрагического поражения ЦНС у детей ГВ 31 неделя и менее представлена на Рисунке 8.

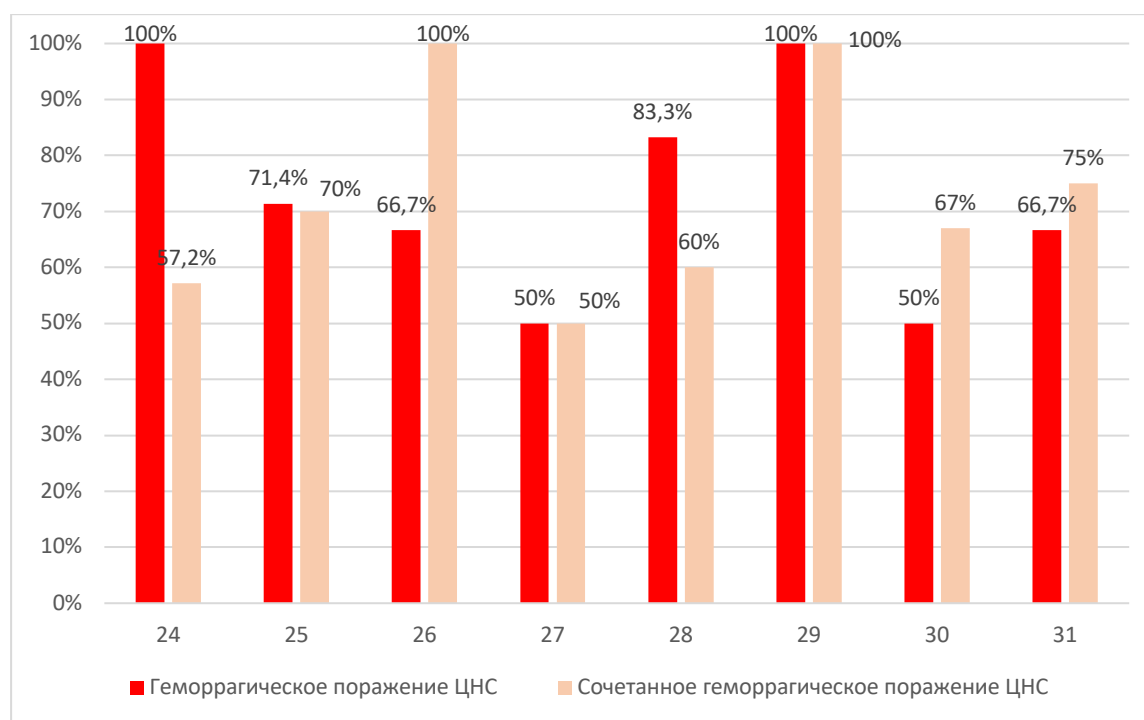


Рисунок 8 – Частота геморрагического поражения ЦНС по данным патологоморфологического исследования в зависимости от ГВ

Как видно из представленных данных, у детей с ГВ 24 недели в 100% случаев отмечалось геморрагическое поражение ЦНС, из них сочетанное геморрагическое поражение отмечалось в 57,2% случаев. Также следует отметить, что у умерших новорожденных с ГВ 29 недель отмечалось в 100% случаев геморрагическое поражение ЦНС и геморрагическое поражение ЦНС носило исключительно сочетанный характер. У крайне незрелых детей особой группой выделились новорожденные с ГВ 27 недель, у которых в наименьшем количестве отмечалось геморрагическое поражение ЦНС, как изолированной, так и сочетанной формы. При оценке зависимости вероятности выявления сочетанного геморрагического поражения ЦНС от ГВ с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая, Рисунок 9

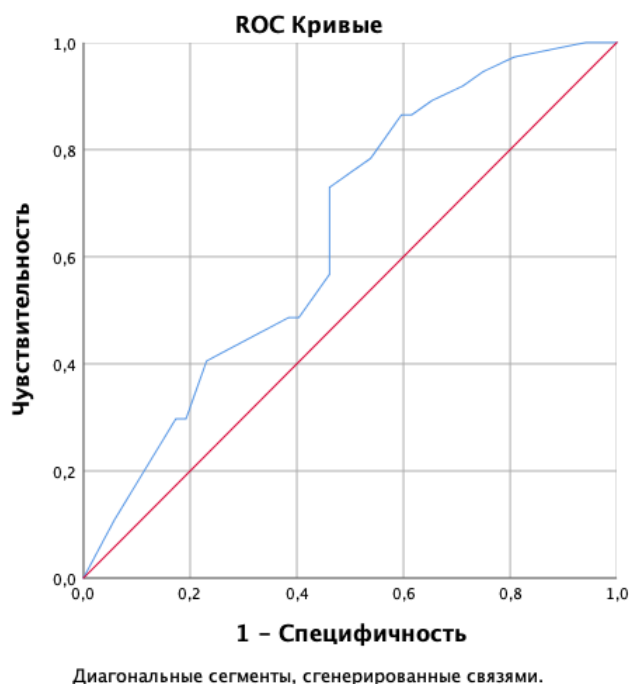


Рисунок 9 – Вероятность сочетанного геморрагического поражения ЦНС в зависимости от ГВ

Площадь под ROC-кривой составила $0,644 \pm 0,058$ с 95% ДИ: 0,53–0,758. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,013$). Пороговое значение показателя ГВ в точке cut-off составило 29,5. При ГВ 29,5 недель и ниже прогнозировалось сочетанное геморрагическое поражение ЦНС. Чувствительность и специфичность метода составили 73% и 54%, соответственно.

3.3. Исследование факторов, влияющих на развитие и прогрессию внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных детей в неонатальном периоде, требовавших лечение в условиях ОРИТ

Внутрижелудочковые кровоизлияния достоверно ассоциированы с отдаленными неблагоприятными неврологическими исходами у недоношенных детей. Для выявления и оценки факторов, влияющих на развитие ВЖК различной степени в неонатальном периоде, в наше исследование было включено 100 недоношенных детей, требовавших лечение в условиях ОРИТ с рождения и

развивших ВЖК в неонатальном периоде. Дети, включенные в исследование, были разделены на три группы в зависимости от диагностированной степени ВЖК. Диагностика ВЖК проводилась методом нейровизуализации НСГ. Степени ВЖК выставлялись согласно методическим рекомендациям (внутрижелудочковые кровоизлияния, постгеморрагическая гидроцефалия у новорожденных детей), разработанной Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины (РАСПМ) и Международной классификацией болезней 10 пересмотра (МКБ 10).

С целью выявления антенатальных и интранатальных факторов риска развития ВЖК различной степени нами были проанализированы анамнестические данные.

Анамнестические данные и характеристика новорожденных в исследуемых группах представлена в Таблице 3.11.

Таблица 3.11 - Характеристика детей в зависимости от ВЖК

Показатели		Внутрижелудочковые кровоизлияния			p
		1 степень N=66	2 степень N=26	3 степень N=8	
Отягощенный соматический анамнез	абс. %	1 (1,52)	4 (15,38)	1 (12,5)	0,021*
Трансплантированная почка,	абс. %	0	1 (3,85)	1 (12,5)	0,049*
Апластическая анемия,	абс. %	0	1 (3,85)	0	-
СКВ,	абс. %	0	1 (3,85)	0	-
Цирроз печени,	абс. %	0	1 (3,85)	0	-
Хронический пиелонефрит,	абс. %	1 (1,52)	0	0	-
Отягощенное течение беременности	абс. %	19 (28,79)	11 (42,31)	4 (50)	0,242
ГСД,	абс. %	1 (1,52)	1 (3,85)	0	0,574
ХФПН,	абс. %	3 (4,55)	4 (15,38)	0	0,165
ИЦН,	абс. %	6 (9,09)	2 (7,69)	0	1
Длительный безводный промежуток,	абс. %	4 (6,06)	0	1 (12,5)	0,297
Хориоамнионит,	абс. %	3 (4,55)	1 (3,85)	1 (12,5)	0,554

Продолжение Таблицы 3.11

А/Б терапия во время беременности, абс. %		8 (12,12)	4 (15,38)	2 (25)	0,437
Иммуносупрессивная терапия во время беременности, абс. %		0	1 (3,85)	0	-
Использование ВРТ	абс. %	14 (21,21)	4 (15,38)	0	0,436
Оперативное родоразрешение	абс. %	52 (78,79)	18 (69,23)	5 (62,5)	0,4
Профилактика РДС	абс. %	38 (57,58)	15 (57,69)	4 (50)	0,955
Многоплодная беременность	абс. (%)	27 (40,9)	11 (42,3)	4 (50)	0,935
ГВ, нед	М ± SD	31 ± 3	29 ± 3	27 ± 2	<0,001* p1 степень - 2 степень = 0,026* p1 степень - 3 степень < 0,001*
	95% ДИ	30-32	28-30	25-28	
Масса тела, г	Me	1400	1100	699	<0,001* p2 степень - 1 степень = 0,022* p3 степень - 1 степень < 0,001*
	Q ₁ -Q ₃	982-1922	745-1340	628-845	
Длина, см	М ± SD	40 ± 6	36 ± 6	31 ± 2	<0,001* p2 степень - 1 степень = 0,01* p3 степень - 1 степень <0,001* p3 степень - 2 степень = 0,01*
	95% ДИ	38-41	33-38	29-33	
Мужской пол	абс. %	45 (68,18)	18 (69,23)	5 (62,5)	0,939
Оценка Апгар к концу 1 мин	Me	6	5	6	0,942
	Q ₁ -Q ₃	5-7	5-7	4-6	
Оценка Апгар к концу 5 мин	Me	7	7	7	0,624
	Q ₁ -Q ₃	6-8	7-8	6-7	
Сутки жизни развития ВЖК	Me	5	2	2	0,005* p2 степень - 1 степень = 0,034* p3 степень - 1 степень = 0,034*
	Q ₁ -Q ₃	2-10	2-4	1-3	

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

Сравнительный анализ частоты отягощенного соматического анамнеза матерей недоношенных детей, развивших ВЖК показал, что статистически значимо чаще у матерей детей, развивших ВЖК 2 и 3 степени, отмечался отягощенный соматический анамнез по сравнению с мамами детей, развивших ВЖК 1 степени. Отягощённое течение беременности у матерей детей, развивших ВЖК 2 и 3 степени, встречалось в 1,5 и 1,7 раз чаще, чем развивших ВЖК 1 степени, хотя статистически значимой разницы не было получено. При сопоставлении показателей гестационного возраста, массы тела и длины тела в зависимости от степени ВЖК, была установлена статистически значимая обратная пропорциональность, чем меньше ГВ и антропометрические показатели, тем тяжелее степень ВЖК ($p < 0,001$). Результаты исследования показали, что чем тяжелее степень ВЖК, тем раньше отмечалось его развитие в неонатальном периоде. Развитие ВЖК 2 и 3 степени в среднем происходило в первые 48 часов жизни, развитие ВЖК 1 степени в среднем на 5 сутки жизни ($p = 0,005$).

С целью выявления факторов риска развития ВЖК в неонатальном периоде нами был проведен анализ клинического состояния, а также анализ результатов лабораторно-инструментальных методов обследования детей до развития ВЖК.

В нашей работе оценивалась потребность в инвазивной респираторной терапии, потребность в кардиотонической и вазопрессорной терапии с учетом максимальных доз титруемых препаратов у детей с различной степенью ВЖК. Полученные результаты представлены в Таблице 3.12.

Таблица 3.12 - Потребность в инвазивной респираторной терапии и в кардиотонической терапии у детей с различными степенями ВЖК

Показатели	Внутрижелудочковые кровоизлияния			р
	1 степень N=66	2 степень N=26	3 степень N=8	
Потребность в проведении инвазивной респираторной терапии, абс. %	23 (34,85)	21 (80,77)	8 (100)	<0,001* р1 степень - 2 степень <0,001* р1 степень - 3 степень = 0,003*
ВЧОВЛ у детей с потребностью проведения инвазивной респираторной терапии, абс. %	6 (26,09)	14 (66,67)	7 (87,5)	0,001* р1 степень - 2 степень = 0,033* р1 степень - 3 степень = 0,027*
Потребность в кардиотонической и вазопрессорной терапии, абс. %	10 (15,15)	18 (69,23)	8 (100)	<0,001* р1 степень - 2 степень <0,001* р1 степень - 3 степень <0,001*
Доза Допамина, мкг/кг/мин, Ме (Q ₁ -Q ₃)	5 (3-7)	9 (7-11)	10 (8-13)	0,004* р1 степень - 2 степень = 0,019* р1 степень - 3 степень = 0,006*
Доза Добутамина, мкг/кг/мин, Ме (Q ₁ -Q ₃)	4 (2-8)	12 (10-15)	15 (12-15)	0,012* р2 степень - 1 степень = 0,042* р3 степень - 1 степень = 0,014*
Доза Адреналина, мкг/кг/мин, Ме (Q ₁ -Q ₃)	0 (0-2,5)	5 (2-5)	5 (5-5)	0,141

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

Установлено, что развитие ВЖК 3 степени отмечалось у детей с потребностью в инвазивной респираторной терапии, из них 87,5% детей требовали проведения высокочастотной осцилляторной вентиляции легких (ВЧОВЛ). Помимо этого,

развитие ВЖК 3 степени отмечалось у детей в 100% случаев, требовавших проведения массивной кардиотонической и вазопрессорной терапии. В то же время развитие ВЖК 2 степени также достоверно ассоциировалось с потребностью в инвазивной респираторной терапии (80,8%), в то числе потребность проведения ВЧОВЛ (66,7%) и с нестабильной гемодинамикой с потребностью проведения кардиотонической и вазопрессорной терапии (69,2%). Также была установлена статистически значимая прямая пропорциональность от доз кардиотонической и вазопрессорной терапии и степенью развития ВЖК. Чем выше дозы препаратов, тем тяжелее степень ВЖК ($p < 0,005$).

Нами были проанализированы данные АД в течение 24 часов за сутки до возникновения ВЖК. были высчитаны максимальные и минимальные показатели систолического, среднего и диастолического АД, а также колебания. Результаты представлены в Таблице 3.13

Таблица 3.13 - Показатели АД у детей до развития ВЖК разной степени

Показатель (мм.рт.ст)		ВЖК			p
		1 степень	2 степень	3 степень	
АД систолическое максимальное значение	M ± SD /	76 ± 8	73 ± 8	66 ± 3	0,021* p1 степень - 3 степень = 0,03*
	95% ДИ	74-79	69-77	62-72	
АД систолическое минимальное значение	M ± SD /	53 ± 9	49 ± 8	36 ± 6	<0,001* p1 степень - 3 степень <0,001* p2 степень - 3 степень = 0,01*
	95% ДИ	50-56	45-52	28-44	
Колебания систолического АД	M ± SD /	23 ± 8	24 ± 7	30 ± 7	0,134
	95% ДИ	20-25	21-27	21-40	
АД диастолическое максимальное значение	M ± SD /	51 ± 7	51 ± 7	47 ± 7	0,431
	95% ДИ	49-53	48-55	37-57	

Продолжение Таблицы 3.13

АД диастолическое минимальное значение	М ± SD /	29 ± 6	26 ± 5	18 ± 5	<0,001* р1 степень - 3 степень <0,001* р2 степень - 3 степень = 0,016*
	95% ДИ	27-31	23-28	11-25	
Колебания диастолического АД	М ± SD /	22 ± 6	25 ± 7	29 ± 4	0,032*
	95% ДИ	21-24	22-29	24-35	
АД среднее максимальное значение	М ± SD /	59 ± 7	56 ± 8	51 ± 5	0,06
	95% ДИ	57-61	52-60	44-54	
АД среднее минимальное значение	М ± SD /	39 ± 7	35 ± 6	25 ± 5	<0,001* р1 степень - 3 степень <0,001* р2 степень - 3 степень = 0,007*
	95% ДИ	37-41	32-38	18-31	
Колебания среднего АД	М ± SD /	20 ± 6	22 ± 6	26 ± 8	0,099
	95% ДИ	19-22	19-24	15-37	

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

Как видно из представленных данных, чем ниже артериальное давление, тем тяжелее степень развития ВЖК. Развитие ВЖК 3 степени отмечалось у детей с максимальными значениями систолического давления (М ± SD) 66 ± 3 мм.рт.ст, что ниже на 10 мм.рт.ст, чем у детей, развивших ВЖК 1 степени и на 6 мм.рт.ст. у детей, развивших ВЖК 2 степени. Минимальные значения систолического АД также достоверно ниже на 17 мм.рт.ст у детей с ВЖК 3 степени, чем у детей с ВЖК 1 степени и на 13 мм.рт.ст., чем у детей, развивших ВЖК 2 степени. При анализе значений минимального диастолического артериального давления было установлено, что минимальное диастолическое давление у детей, развивших ВЖК 3 степени было в 1,6 раз ниже, чем у детей, развивших ВЖК 1 степени. Кроме того, на степень ВЖК значительное влияние оказывали колебания диастолического АД в течение 24 часов. При колебаниях диастолического АД от минимального до

максимального значения ($M \pm SD$) 29 ± 4 мм.рт.ст. значимо чаще приводило к развитию ВЖК 3 степени, колебания диастолического АД у детей, развивших ВЖК 1 степени было на 7 мм.рт.ст. меньше.

Для определения оптимального порогового значения и диагностической эффективности минимального диастолического давления нами проведен ROC-анализ. Полученные данные представлены на Рисунке 10.

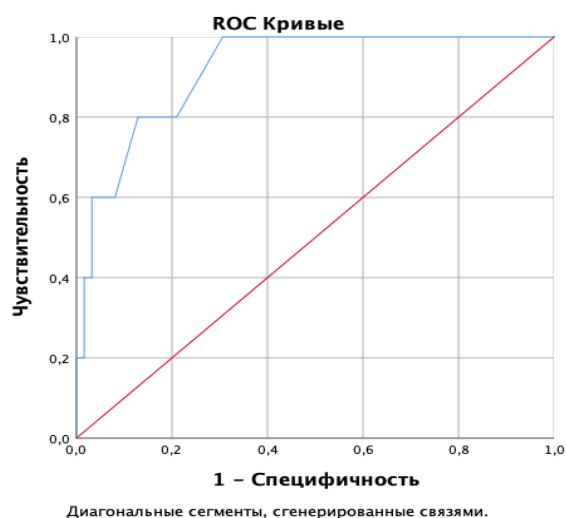


Рисунок 10 - ROC кривая минимального диастолического давления

Площадь под ROC-кривой составила $0,918 \pm 0,049$ с 95% ДИ: 0,822–1,0. Пороговое значение минимального диастолического давления в точке cut-off составило 23,5 мм.рт.ст. При диастолическом давлении равном 23,5 мм.рт.ст. и менее прогнозировался высокий риск ВЖК 3 степени, полученная модель была статистически значимой ($p=0,002$). Чувствительность и специфичность метода составили 80% и 79%, соответственно.

Учитывая полученные результаты с определенной долей уверенности можно предположить, что значение диастолического АД 23,5 мм.рт.ст у детей ГВ 27 ± 2 является предиктором развития ВЖК 3 степени.

Дополнительно нами был проведен анализ ЧСС в течение 24 часов до возникновения ВЖК. Но нами не были установлены статистически значимые

различия при анализе значений максимального и минимального ЧСС, но колебания частоты синусового сердечного ритма за сутки до возникновения ВЖК статистически значимо влияют на степень ВЖК, данные представлены в Таблице 3.14.

Таблица 3.14 - ЧСС у детей до развития ВЖК разных степеней

Показатель		ВЖК			р
		1 степень	2 степень	3 степень	
ЧСС максимальное значение, уд. в мин	Me	172	177	190	0,083
	Q ₁ -Q ₃	167 – 177	169 – 185	160 – 220	
ЧСС минимальное значение, уд. в мин	Me	141	140	144	0,904
	Q ₁ -Q ₃	131-150	131-146	143-144	
ЧСС колебания значений, уд. в мин	Me	29	35	50	0,016*
	Q ₁ -Q ₃	22-34	25-41	41-53	
					р ₃ степень - 1 степень = 0,025*

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

При сравнении показателей максимальных и минимальных значений ЧСС в зависимости от ВЖК, нам не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,083$ и $p = 0,904$). Как видно из представленных данных, чем выше колебания синусового ритма между наименьшим и наибольшим показателем ЧСС, тем тяжелее степень развития ВЖК. Для определения порогового значения колебания ЧСС проведен ROC-анализ, полученные данные представлены на Рисунке 11

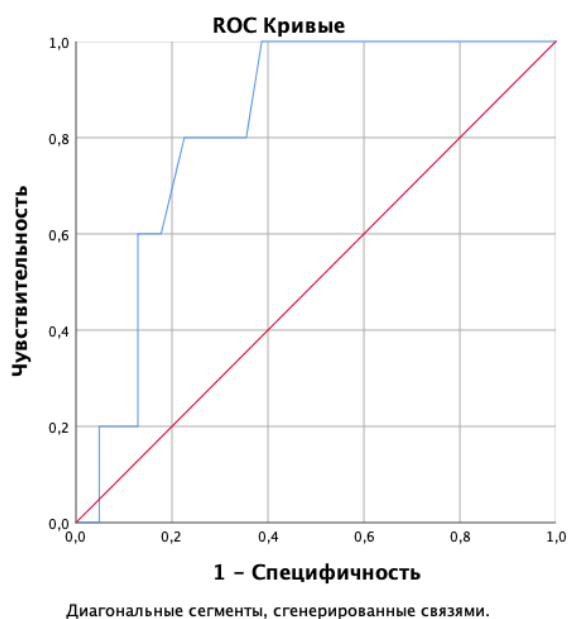


Рисунок 11 – ROC кривая колебания ЧСС

Площадь под ROC-кривой составила $0,824 \pm 0,063$ с 95% ДИ: 0,701–0,947. Пороговое значение показателя колебаний ЧСС в точке cut-off составило 40 ударов. При колебаниях синусового сердечного ритма 40 ударов и более прогнозировался высокий риск ВЖК 3 степени, полученная модель была статистически значимой ($p=0,016$). Чувствительность и специфичность метода составили 80% и 78%, соответственно. Учитывая полученные результаты с определенной долей уверенности можно предположить, что колебания ЧСС 40 ударов и более в течение суток у детей ГВ 27 ± 2 является предиктором развития ВЖК 3 степени.

Был проведен анализ сопутствующего геморрагического синдрома у детей в зависимости от степени развития ВЖК. В геморрагический синдром были включены: легочное кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, кровоизлияние в кожу. Исходя из полученных данных нами были установлены статистически значимые различия ($p = 0,002$). Данные представлены в Таблице 3.15.

Таблица 3.15 - Наличие сопутствующего геморрагического синдрома

Показатель	Категории исхода / Единицы измерения	геморрагический синдром		p
		Нет	есть	
ВЖК, абс. (%)	1 степень	35 (53,03)	31 (46,97)	0,002* p 3 степень - 1 степень = 0,041*
	2 степень	7 (26,92)	19 (73,08)	
	3 степень	–	8 (100)	

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

Нами было установлено, что у детей, развивших ВЖК 3 степени в 100% случаев был сопутствующий геморрагический синдром. Развитие ВЖК 2 степени в 2,7 раз чаще отмечалось у детей с геморрагическим синдромом. Учитывая ГВ детей, развивших ВЖК, можно предположить, что у детей ГВ 27 ± 2 недель при наличии геморрагического синдрома вероятность развития ВЖК около 100%, у детей ГВ 29 ± 3 недель около 73%, у детей ГВ 31 ± 3 недель около 50%.

При анализе сопутствующих диагнозов геморрагического генеза были получены существенные различия. Данные представлены в Таблице 3.16.

Таблица 3.16 - Наличие сопутствующего диагноза геморрагического генеза

Диагноз		Внутрижелудочковые кровоизлияния			p
		1 степень	2 степень	3 степень	
Легочное кровотечение, абс. (%)	есть	8 (12,12)	9 (34,62)	4 (50)	0,005*
Желудочно-кишечное кровотечение, абс. (%)	есть	9 (13,64)	6 (23,08)	6 (75)	<0,001* p 3 степень - 1 степень <0,001* p 2 степень - 3 степень = 0,047*

Продолжение Таблицы 3.16

Кровоизлияние в кожу, абс. (%)	есть	17 (25,76)	13 (50)	5 (62,5)	0,02*
Сочетанный геморрагический синдром, абс. (%)	1 локус	28 (92,32)	12 (60)	2 (25)	0,001* р1 степень - 3 степень <0,001*
	2 локуса	3 (9,68)	8 (40)	5 (62,5)	
	3 локуса	-	-	1 (12,5)	

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

При развитии ВЖК 3 степени наличие легочного кровотечения отмечалось в 50% случаях, что в 4 раза чаще, чем при ВЖК 1 степени, и в 1,4 раза чаще, чем при ВЖК 2 степени. Наличие ЖКТ кровотечения при ВЖК 3 степени отмечалось в 5,5 раз чаще, чем у детей с ВЖК 1 степени и в 3,2 раза чаще, чем у детей с ВЖК 2 степени. Следует отметить, что при наличии геморрагического синдрома из двух локусов в 6,4% раза и в 1,5 раза чаще развивалось ВЖК 3 степени по сравнению с ВЖК 1 степени и ВЖК 2 степени, соответственно.

Проведен анализ данных ЭХО-КГ исследования с оценкой фракции выброса (ФВ) и фракции укорочения (ФУ), наличия открытого артериального протока (ОАП), соотношения диаметра корня аорты к диаметру легочной артерии (ЛА), измерения давления в правом желудочке (ПЖ) и НСГ исследование с доплерометрией. Данные представлены в Таблице 3.17

Таблица 3.17 - Данные ЭХО-КГ и НСГ

Показатель	ВЖК			р	
	1 степень	2 степень	3 степень		
Данные ЭХО-КГ					
ФВ (%)	Me	70	68	66	0,005* рВЖК 2 степени - ВЖК 1 степени = 0,018*
	Q ₁ -Q ₃	68-72	62-70	62-68	
ФУ (%)	Me	34	30	31	0,089
	Q ₁ -Q ₃	33-36	27-33	12-51	

Продолжение Таблицы 3.17

ОАП, мм	Me	1,5	1,4	2,9	0,145
	Q ₁ -Q ₃	0-2,5	0,4-2,5	2,8-3,0	
Соотношения корня аорты к ЛА	Me	1,2	1,2	1,4	0,526
	Q ₁ -Q ₃	1,1-1,26	1,1-1,3	1,14-1,67	
Давление ПЖ мм.рт.ст.	Me	42	30	70	0,155
	Q ₁ -Q ₃	31-45	28-40	56-85	
Данные НСГ					
IR	M ± SD	0,78 ± 0,11	0,8 ± 0,16	0,88 ± 0,08	0,198
	95%	0,74 – 0,81	0,74 – 0,87	0,77 – 0,99	
V в ПМА см/с	Me	5	6,8	Нет данных	0,079
	Q ₁ -Q ₃	4-6,38	6-8,5	Нет данных	

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

При сравнении показателей ЭХО-КГ и степени развития ВЖК были выявлены различия при сопоставлении показателей ФВ и степени ВЖК ($p = 0,005$). Несмотря на нормативные значения ФВ, у детей чем ниже АД, тем степень развития ВЖК тяжелее. При анализе других показателей ЭХО-КГ и данных НСГ нам не удалось выявить статистически значимых различий.

Был выполнен анализ результатов исследования КОС и газов крови, уровня гемоглобина, натрия, глюкозы, лактата в крови в зависимости от степени развития ВЖК. Полученные данные представлены в Таблице 3.18

Таблица 3.18 - Лабораторные показатели

Показатель	Единицы измерения	ВЖК			p
		1 степень	2 степень	3 степень	
pH 1* до развития ВЖК, Me [Q ₁ -Q ₃]		7,33 [7,3 - 7,36]	7,35 [7,27 - 7,38]	7,3 [7,23 - 7,35]	0,68
pCO ₂ , Me [Q ₁ -Q ₃]	мм.рт.ст	40,7 [34,4 - 42,2]	35,7 [31 - 40,7]	39,9 [37,2 - 45,4]	0,132

Продолжение Таблицы 3.18

Гемоглобин, Ме [Q ₁ -Q ₃]	г/л	124 [102 - 148]	145 [124 - 160]	116 [106 - 126]	0,15
Na, Ме [Q ₁ -Q ₃]	ммоль/л	135 [131 - 144]	137 [129 - 146]	144 [134 - 153]	0,464
Glu, Ме [Q ₁ -Q ₃]	ммоль/л	6,3 [4,7 - 6,4]	5 [4,3 - 6,3]	5,4 [4 - 6,5]	0,458
Лас, Ме [Q ₁ -Q ₃]	ммоль/л	1,6 [1,2 - 2,3]	1,8 [1,4 - 2,5]	3,7 [2,8 - 4,8]	0,044*
BE, Ме [Q ₁ -Q ₃]	ммоль/л	-4,1 [-5,8--3,4]	-5,8 [-8--4]	-6,3 [-9,1--3,4]	0,301
pH 2*, Ме [Q ₁ -Q ₃]		7,37 [7,3 - 7,39]	7,3 [7,28 - 7,39]	7,21 [7,12 - 7,3]	0,061
pCO ₂ Ме [Q ₁ -Q ₃]	мм.рт.ст	35,4 [31,8 - 41]	35,4 [32,6 - 40,8]	32,6 [31,8 - 33,4]	0,656
Гемоглобин Ме [Q ₁ -Q ₃]	г/л	110 [110 - 140]	118 [110 - 138]	116 [100 - 132]	0,853
Na, Ме [Q ₁ -Q ₃]	ммоль/л	134 [130 - 140]	136 [135 - 141]	143 [131 - 157]	0,26
Glu Ме [Q ₁ -Q ₃]	ммоль/л	5,2 [4,4 - 6,5]	5,2 [4,8 - 6,3]	6,4 [6,3 - 6,6]	0,356
Лас Ме [Q ₁ -Q ₃]	ммоль/л	1,6 [1,1 - 2,1]	1,2 [1,1 - 1,5]	5,4 [2,1 - 8,8]	0,028* p ₃ степень - 2 степень = 0,024*
BE Ме [Q ₁ -Q ₃]	ммоль/л	-6,1 [-7,9--4,4]	-7,7 [-7,9--5,2]	-11,1 [-16,8--5,6]	0,382
pH 3*, Ме [Q ₁ -Q ₃]		7,29 [7,28 - 7,38]	7,29 [7,28 - 7,32]	7,2 [7,1 - 7,29]	0,189
pCO ₂ Ме [Q ₁ -Q ₃]	мм.рт.ст	37,2 [35 - 43,4]	37,2 [34,3 - 42]	40,3 [38,6 - 50,2]	0,409
Гемоглобин Ме [Q ₁ -Q ₃]	г/л	113 [100 - 143]	121 [112 - 138]	122 [94 - 146]	0,821
Na Ме [Q ₁ -Q ₃]	ммоль/л	136 [132 - 138]	136 [134 - 142]	146 [134 - 158]	0,328
Glu Ме [Q ₁ -Q ₃]	ммоль/л	5 [4,4 - 5,8]	4,6 [4,4 - 6,3]	4,9 [4,7 - 5,1]	0,982
Лас Ме [Q ₁ -Q ₃]	ммоль/л	1,4 [1,1 - 2,2]	1,8 [1,1 - 2,3]	2 [1,6 - 4,9]	0,561
BE Ме [Q ₁ -Q ₃]	ммоль/л	-6,6 [-8,3--2,4]	-6,4 [-8,2--3,1]	-6,4 [-11--4,2]	0,58
pH 4*, Ме [Q ₁ -Q ₃]		7,31 [7,3 - 7,39]	7,3 [7,26 - 7,34]	7,28 [7,24 - 7,3]	0,09
pCO ₂ Ме [Q ₁ -Q ₃]	мм.рт.ст	40,4 [35,5 - 42]	39,2 [34,2 - 42,7]	39,2 [37,9 - 40,6]	0,782
Na Ме [Q ₁ -Q ₃]	г/л	135 [134 - 140]	137 [134 - 143]	149 [136 - 161]	0,199
Гемоглобин Ме [Q ₁ -Q ₃]	ммоль/л	122 [102 - 140]	132 [94 - 139]	105 [100 - 112]	0,441

Продолжение Таблицы 3.18

Glu Me [Q ₁ -Q ₃]	ммоль/л	6,2 [4,8 - 8,3]	7,4 [4,6 - 8,4]	7,6 [5,8 - 9,5]	0,387
Lac Me [Q ₁ -Q ₃]	ммоль/л	1,7 [1,2 - 1,9]	1,7 [1,4 - 1,9]	4,2 [2,9 - 5,2]	0,016* p 3 степень - 1 степень = 0,013* p 3 степень - 2 степень = 0,044*
BE Me [Q ₁ -Q ₃]	ммоль/л	-3,9 [-2,9--6,0]	-6 [-3,0--7,9]	-6,6 [-3,7--10,1]	0,324

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

При оценке показателей КОС и газов крови, уровня натрия, глюкозы, гемоглобина, взятых на исследование за сутки до возникновения ВЖК в зависимости от степени развития ВЖК, не удалось установить статистически значимых различий. Было выявлено, что уровень лактата у детей, развивших ВЖК 3 степени был от 2,5 до 3,3 раз выше, чем у детей, развивших ВЖК 1 и 2 степени, соответственно. Следует отметить, что несмотря на статистически недостоверные различия показателей по уровню натрия, у детей с развитием ВЖК 3 степени был более 145 ммоль/л.

Нами был выполнен анализ полученных данных коагулограммы, взятой на исследование до развития ВЖК. Результаты коагулограммы представлены в Таблице 3.19

Таблица 3.19 – Данные коагулограммы

Показатель	Единицы измерения	ВЖК			p
		1 степень	2 степень	3 степень	
Фибриноген, Me [Q ₁ -Q ₃]	г/л	2,64 [2,35 – 4,0]	2,13 [1,1 – 4,7]	1,93 [1,0 – 2,8]	0,005* p 2 степень - 1 степень = 0,014*

Продолжение Таблицы 3.19

Протромбин по Квику Ме [Q ₁ -Q ₃]	%	90 [67 - 111]	65 [50 - 90]	47 [39 - 49]	0,001* p 2 степень - 1 степень = 0,028* p 3 степень - 1 степень = 0,008*
РКМФ абс. (%)	Отр.	9 (18,75)	3 (13,04)	1 (25)	0,693
	Полож.	39 (81,25)	20 (86,96)	3 (75)	
МНО Ме [Q ₁ -Q ₃]		1,10 [1,03 – 1,24]	1,46 [1,09 – 1,63]	1,58 [1,3 – 2,04]	<0,001* p 2 степень - 1 степень = 0,01* p 3 степень - 1 степень = 0,009*
АЧТВ М ± SD (95% ДИ)	сек	48 ± 13 (45–52)	56 ± 17 (49–63)	78 ± 34 (48–108)	0,075
Д-димер Ме [Q ₁ -Q ₃]	нг/мл	1718 [1200–2872]	1901 [800 - 3717]	9309 [4422 - 9981]	0,05
Антитромбин III Ме [Q ₁ -Q ₃]	%	45 [33 - 68]	36 [26 - 44]	36 [19 - 47]	0,154

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

Согласно представленной таблице, при оценке показателей коагулограммы, таких показателей, как фибриноген, протромбин по Квику, МНО в зависимости от степени ВЖК, нами были установлены статистически значимые различия (p = 0,005, p = 0,001, p < 0,001, соответственно). Медиана уровня фибриногена у детей, развивших ВЖК 3 степени, составила менее 2 мг/л. Уровень протромбина по Квику у детей с развитием ВЖК 3 степени был в 2 раза ниже, чем у детей с ВЖК 1 степени

и в 1,4 раза ниже, чем у детей с ВЖК 2 степени. Уровень МНО (Ме) у детей с развитием ВЖК 3 степени составил 1,58, что в 1,4 раза выше, чем у детей с ВЖК 1 степени. При сравнении других показателей коагулограммы нам не удалось установить статистически значимых различий, но следует отметить, что уровень Д-димера у детей, развивших ВЖК 3 степени в 5 раз был выше, чем у детей с ВЖК 1 и 2 степени и составил (Ме) 9309 нг/мл. Также у детей с ВЖК 3 степени отмечалось удлинение АЧТВ на 30 сек по сравнению с детьми с ВЖК 1 степени и значения составили 78 и 48 сек, соответственно.

Нами был проведен анализ исходов, таких как перевод на второй этап выхаживания, перевод в специализированный стационар и летальный исход в зависимости от степени ВЖК. Исходы в зависимости от степеней ВЖК представлены в Таблице 3.20.

Таблица 3.20- Исходы в зависимости от степени ВЖК

Категории исхода / степени ВЖК		ВЖК, абс. (%)			p
		1 степень	2 степень	3 степень	
Исходы	перевод в ОПН	61 (92,42)	15 (57,69)	–	<0,001* p1 степень - 2 степень <0,001*
	перевод в др.учреждение	3 (4,55)	4 (15,38)	1 (12,5)	p1 степень - 3 степень <0,001*
	летальный исход	2 (3,03)	7 (26,92)	7 (87,5)	p2 степень - 3 степень = 0,006*

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

Исходя из полученных данных, было установлено, что чем тяжелее степень ВЖК, тем выше вероятность крайне неблагоприятного исхода – летального исхода. Летальный исход у детей с ВЖК 3 степени составил 87,5 %, что в 3,2 раза выше,

чем у детей с ВЖК 2 степени и в 29 раз больше, чем в группе детей с ВЖК 1 степени.

Нами был проведен анализ наличия или отсутствия прогрессии ВЖК на фоне применения СЗП в день диагностики ВЖК у недоношенных детей ГВ 32 недели и менее. Критерием неэффективности трансфузии СЗП явилось прогрессия степени ВЖК. Полученные результаты представлены в Таблице 3.21

Таблица 3.21 – Эффективность трансфузии СЗП у детей с ВЖК

Показатель		Прогрессия ВЖК		p
		нет	да	
СЗП, абс. (%)	нет	10 (71,43)	4 (28,57)	0,432
	да	27 (55,1)	22 (44,9)	

При анализе прогрессии степени ВЖК в зависимости от трансфузии СЗП не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,432$). Но у детей, которым была проведена трансфузия СЗП, шансы прогрессии ВЖК были выше в 2,04 раза, по сравнению с детьми, которым трансфузия СЗП не проводилась, различия шансов не были статистически значимыми (95% ДИ: 0,56–7,39). Так же оценивалась прогрессия ВЖК в зависимости от дозы СЗП в мл/кг (Me; Q₁-Q₃) - 10; 10–15 мл/кг, и нам не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,533$).

В нашей работе был проведен анализ факторов, влияющих на прогрессию ВЖК у детей ГВ 32 недели и менее. Результаты представлены в Таблице 3.22.

Таблица 3.22 - Факторы, влияющие на прогрессию ВЖК

Показатели		Прогрессия ВЖК		p
		Да	Нет	
		N=26	N=37	
ГВ, нед	M ± SD	28 ± 2	29 ± 2	0,001*
	95% ДИ	27-28	29-30	
Масса тела, г	Me	982	1100	0,115
	Q ₁ -Q ₃	754-1144	880-1490	
ВЖК, абс. (%)	1 степень	12 (46,15)	16 (43,24)	0,819
	2 степень	14 (53,85)	21 (56,76)	
Сопутствующий геморрагический синдром, абс. (%)		12 (48)	12 (32,43)	0,285
Гемостазиограмма				
Фибриноген, г/л	Me	1,62	2,02	0,228
	Q ₁ -Q ₃	1,19-2,5	1,61-3,22	
Протромбин по Квику, %	M ± SD	51,7 ± 21,7	73,2 ± 25,8	0,002*
	95% ДИ	42,2-61,3	63,4-83	
МНО	Me	1,62	1,18	<0,001*
	Q ₁ -Q ₃	1,22-1,74	1,05-1,33	
РКМФ, абс. (%)	положительный	10 (66,67)	12 (60)	0,737
	отрицательный	5 (33,33)	8 (40)	
АЧТВ, сек	Me	57,5	47,6	0,082
	Q ₁ -Q ₃	42,9-83,2	41,4-52,8	
Д-димер	Me	2050	1070	0,374
	Q ₁ -Q ₃	957-4531	866-2926	
Антитромбин III	Me	36,1	51,8	0,015*
	Q ₁ -Q ₃	22,6-44,5	37,5-78,6	
Тромбоциты 10 ⁹ /л	Me	159	191	0,031*
	Q ₁ -Q ₃	61-196	144-282	

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

Как видно из полученных данных, прогрессия ВЖК отмечалась статистически значимо чаще у детей с меньшим гестационным возрастом, по данным гемостазиограммы со сниженным показателем протромбина по Квику, с повышенным показателем МНО, а также со сниженными показателями тромбоцитов.

Нами были определены пороговые значения показателей, статистически значимо влияющие на прогрессию ВЖК, и определены Se и Sp для полученных значений. Данные представлены в Таблице 3.23.

Таблица 3.23 - Пороговые значения

Показатель	Значение в точке Cut-off	Площадь под ROC -кривой	95%ДИ	Se %	Sp %	p
ГВ, нед	$\leq 28,5$	$0,729 \pm 0,065$	0,602-0,856	73	63	0,002*
Протромбин по Квику, %	$\leq 68,4$	$0,757 \pm 0,066$	0,628-0,886	73	67	0,001*
МНО	$\geq 1,23$	$0,784 \pm 0,065$	0,656-0,912	72	65	0,001*
Тромбоциты $10^9/\text{л}$	≤ 181	$0,684 \pm 0,078$	0,531-0,837	73	64	0,031*

* – полученная модель статистически значима ($p < 0,05$)

Как видно из представленных данных, диагностическая значимость прогностической модели, построенной методом бинарной логистической регрессии, описывающей изменения вероятности прогрессии ВЖК в зависимости от гестационного возраста, показателя протромбина по Квику, МНО, количества тромбоцитов, с помощью метода ROC-кривых статистически значима. Для каждого показателя выявлена точка отсечки, при которой высока вероятность прогрессии ВЖК: ГВ $\leq 28,5$ недель, Протромбин по Квику $\leq 68,4\%$, МНО $\geq 1,23$, Тромбоциты $\leq 181 \cdot 10^9/\text{л}$. Для выявления зависимости вышеперечисленных факторов по отдельности или в совокупности на прогрессию ВЖК был проведен анализ методом бинарной логистической регрессии. Отбор переменных проводился методом исключения Вальда. Были получены следующие регрессионные модели, представленные в Таблице 3.24

Таблица 3.24 - Регрессионные модели

Модели	показатели	p	Диагностическая эффективность	Se %	Sp %
1	ГВ	0,001	80%	85%	73%
	Протромбин по Квику				
	МНО				
	Уровень тромбоцитов				
2	ГВ	<0,001	80%	85%	73%
	Протромбин по Квику				
	МНО				
3	ГВ	<0,001	80%	85%	73%
	МНО				

Полученные регрессионные модели являлись статистически значимыми. Исходя из значения коэффициента детерминации (R-квадрат Нэйджелкерка) все модели учитывали 53% факторов, определяющих прогрессию ВЖК. Исходя из значений регрессионных коэффициентов, сочетание факторов: ГВ 28, 5 недель и менее и МНО $\geq 1,23$; ГВ 28, 5 недель и менее, МНО $\geq 1,23$ и уровень протромбина по Квику $\leq 68,4\%$; ГВ 28, 5 недель и менее, МНО $\geq 1,23$, уровень протромбина по Квику $\leq 68,4\%$, уровень тромбоцитов $\leq 181 \cdot 10^9/\text{л}$ имеют прямую связь с вероятностью развития прогрессии ВЖК.

Учитывая полученные результаты исследования, в отделении реанимации и интенсивной терапии им. профессора А.Г. Антонова в 2017-18 годах были разработаны и внедрены: комплексная система профилактики ВЖК; новая методика респираторной терапии в родильном зале; усовершенствованная методика малоинвазивного введения сурфактанта; технология высокочастотной ИВЛ с гарантированным объемом; подбор кардиотонических и вазопрессорных препаратов у критически больных пациентов на основе модифицированной фокусной ЭХО-КГ, система профилактики нарушений водно-электролитного

баланса у глубоко недоношенных детей. Комплексную систему профилактики ВЖК включены:

- 1) Температурный режим
(соблюдение тепловой цепочки: температура тела в родильном зале 36,5-37,5°C и при транспортировке 36,5-37,5°C. При снижении температуры тела менее 36,5°C - постепенное согревание на 0,5°C/час).
- 2) Оптимизация респираторной терапии
(стартовая респираторная терапия СРАР в родильном зале, транскутанный мониторинг рСО₂ детям на ИВЛ, своевременная коррекция параметров респираторной терапии, профилактика гипо- и гиперкарбии, санация трахеобронхиального дерева закрытой санационной системой по показаниям).
- 3) Уход и охранительный режим.
(положение ребенка: голова расположена по срединной линии тела, минимальная тактильная стимуляция, ограничение световой стимуляции (очки, шапочка, повязка), ограничение шумовых раздражителей (мониторы, громкий разговор).
- 4) Оценка боли по шкале N-PASS каждые 3 часа, обезболивание перед манипуляциями (перорально 25% глюкоза или в/в наркотические анальгетики по показаниям).
- 5) Коррекция гемодинамических нарушений по результатам динамического ЭХО-КГ исследования.
- 6) Капельное введение внутривенных препаратов, поддержание уровня натрия в сыворотке крови 135–145 ммоль/л.

По результатам внедрения комплекса мероприятий, направленных на снижение частоты ВЖК, был проведен анализ частоты развития ВЖК у выживших детей, получавших терапию в ОРИТ в 2019-2020г. Результаты представлены на Рисунках 12,13.

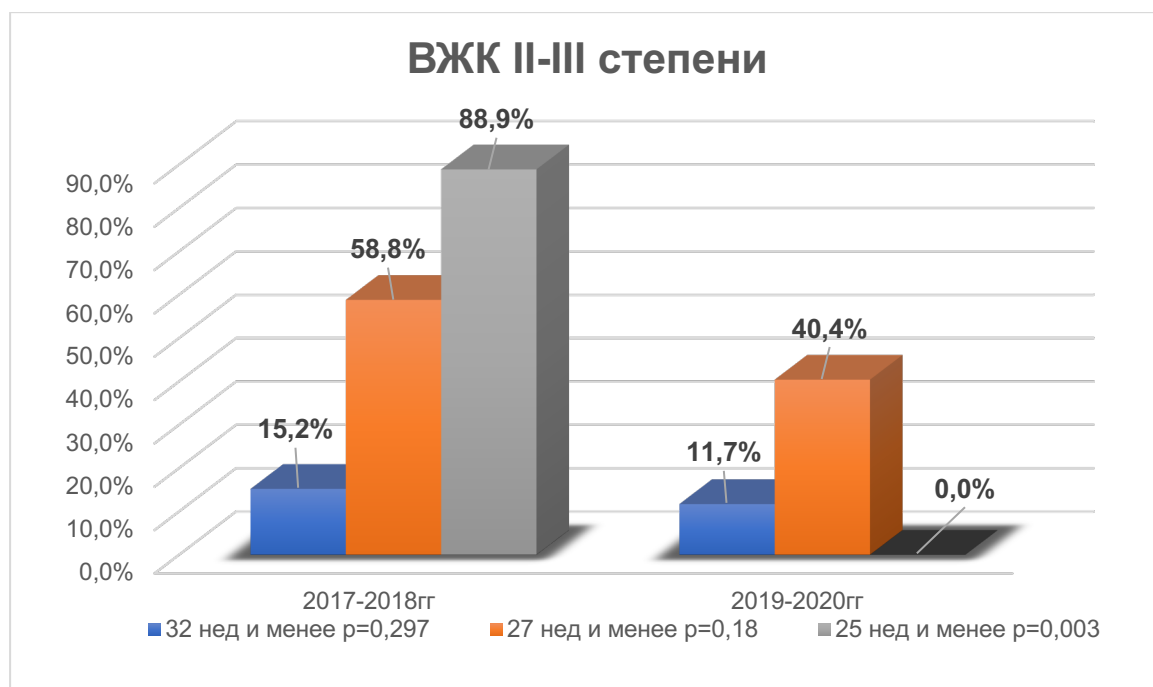


Рисунок 12 - Частота ВЖК 2–3 степени у детей в зависимости от ГВ

По представленным данным видно, что у крайне незрелых детей ГВ 25 недель и менее не отмечается развитие ВЖК 2-3 степени, у детей ГВ 27 недель и менее частота снизилась в 1,5 раза, у детей ГВ 32 недели и менее в 1,3 раза.

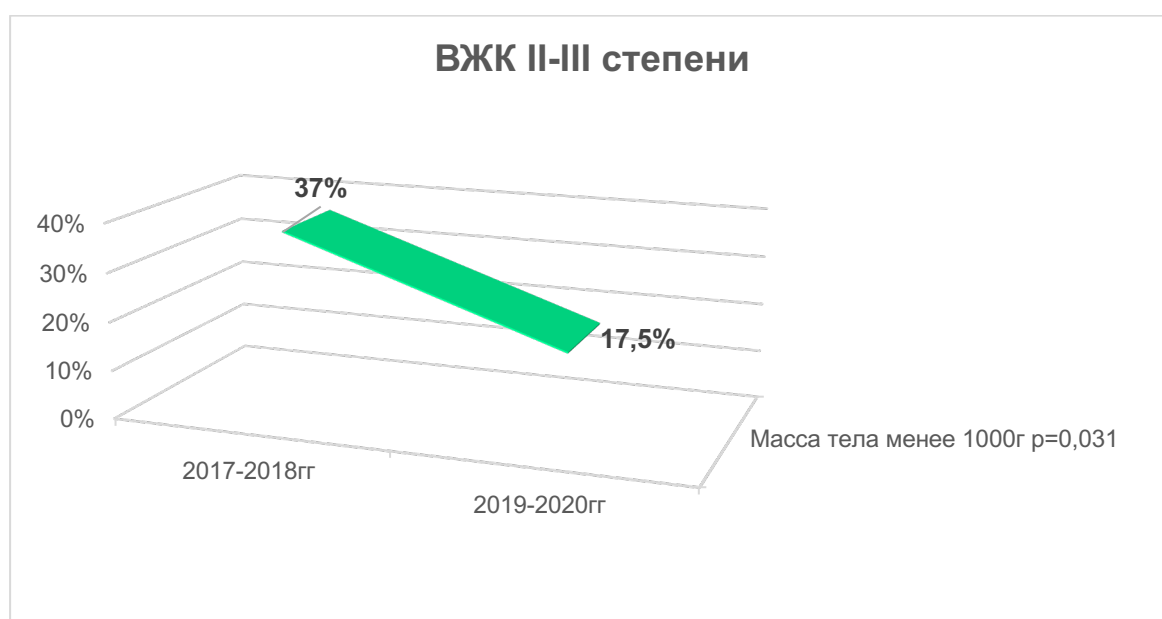


Рисунок 13 - Частота ВЖК 2–3 степени у детей массой тела менее 1000г

У детей с экстремально низкой массой тела отмечается снижение частоты развития ВЖК 2–3 степени в 2,1 раза на фоне внедрения вышеперечисленных мероприятий.

Таким образом, полученные результаты внедрения комплекса мероприятий, снижающих частоту и тяжесть ВЖК, демонстрируют достоверную эффективность у детей ГВ 25 недель и менее и у детей с массой тела менее 1000г ($p=0,003$, $p=0,031$).

3.4. Анализ отдаленных неврологических исходов при катamnестическом наблюдении глубоко недоношенных детей, родившихся в тяжелом состоянии и потребовавших проведения интенсивной терапии в раннем неонатальном периоде

Выживаемость детей ГВ 32 недели и менее в 2013–2016 гг. в нашем отделении составила более 90%. Нами было проведено катamnестическое наблюдение детей, рожденных ГВ 32 недели и менее, в постконцептуальном возрасте (ПКВ) 12 и 24 месяца. Данные представлены в Таблице 3.25.

Таблица 3.25 - Дети, прошедшие катamnестическое наблюдение

Показатель		ПКВ 12 месяцев N=152	ПКВ 24 месяца N=148
ГВ нед., абс. (%)	27 недель и менее	33 (21,7)	32 (21,6)
	28–29 нед	38 (25)	36 (24,3)
	30–32 нед	81 (53,3)	80 (54,1)

Антропометрическая и клиническая характеристика детей в неонатальном периоде, прошедших катamnестическое наблюдение в ПКВ 12 месяцев, представлена в Таблице 3.26.

Таблица 3.26 - Характеристика детей при катamnестическом наблюдении ПКВ 12 месяцев

Показатели		ГВ 27 недель и менее N=33	28-29 недель N=38	30-32 недели N=81	p
ГВ нед	Me	27	29	31	<0,001*
	Q ₁ -Q ₃	25-27	28-29	30-32	
Масса тела, г	Me	830	1143	1440	<0,001*
	Q ₁ -Q ₃	680-985	990-1298	1240-1570	
Дети от многоплодной беременности	абс. (%)	14 (42,42)	20 (52,63)	37 (45,68)	0,666
Респираторная терапия	Неинвазивная абс. (%)	11 (33,33)	21 (56,76)	56 (71,79)	<0,001*
	Инвазивная абс. (%)	22 (66,67)	16 (43,24)	22 (28,21)	
Кардиотоническая и вазопрессорная терапия	абс. (%)	15 (45,45)	6 (16,22)	15 (18,99)	0,009*
ВЖК, абс. (%)	1 степень	5 (15,15)	5 (13,51)	12 (15,19)	0,062
	2 степень	5 (15,15)	-	3 (3,8)	
	3 степень	1 (3,03)	1 (2,7)	-	
Сопутствующие геморрагические синдромы	абс. (%)	16 (48,48)	15 (40,54)	26 (32,91)	0,287
Врожденная инфекция	абс. (%)	27 (81,82)	33 (89,19)	66 (83,54)	0,652
Грибковая инфекция	абс. (%)	13 (39,39)	6 (16,22)	5 (6,33)	<0,001*

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

При анализе представленных данных обращает на себя внимание в 1,5 раза чаще потребность в проведении инвазивной респираторной терапии у детей ГВ 27 недель и менее по сравнению с детьми ГВ 28-29 недель и в 2,3 раза чаще, чем у детей ГВ 30-32 недель, что составило 66,7%, 43,2% и 28,2%, соответственно. Также

статистически значимые различия получены при анализе потребности в кардиотонической и вазопрессорной терапии в неонатальном периоде. У детей ГВ 27 недель и менее потребность в кардиотонической и вазопрессорной терапии отмечалась в 45,5% случаев, что в 2,8 раза чаще, чем у детей ГВ 28–29 недель и в 2,4 раза, чем у детей ГВ 30–32 недели. В зависимости от гестационного возраста нами не было получено значимых различий при анализе врожденной инфекции бактериальной этиологии. Значимые различия были получены при анализе течения инфекции грибковой этиологии. В 2,4 раза чаще отмечалось течение инфекции грибковой этиологии у детей ГВ 27 недель и менее по сравнению с детьми ГВ 28–29 недель и в 6,2 раза чаще, чем у детей ГВ 30–32 недели.

При катамнестическом наблюдении этих детей в ПКВ 12 месяцев были выявлены неврологические показатели, представленные в Таблице 3.27.

Оценка неврологического статуса при катамнестическом наблюдении проводилась врачами неврологами. Неврологический диагноз сформулирован в соответствии с классификацией последствий перинатальных поражений ЦНС у детей первого года жизни, разработанной Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины (РАСПМ) и Международной классификацией болезней 10 пересмотра (МКБ 10) на основании сбора анамнестических данных; оценки возраста по методике Баллард и неврологического статуса по методике Бадаляна с выявлением отклонений от возрастной нормы; оценка двигательных нарушений проводилась с помощью шкалы глобальных моторных функций GMFCS (Gross Motor Function Classification System); оценка моторного и психо-речевого развития ребенка проводилась с использованием шкалы ментального развития Гриффитс и календарного метода.

Таблица 3.27 - Неврологические показатели ПКВ 12 месяцев в зависимости от ГВ при рождении

Показатели		ГВ 27 недель и менее N=33	28–29 недель N=38	30–32 недели N=81	p
Синдром двигательных нарушений	абс. (%)	10 (30,3)	1 (2,63)	4 (4,94)	<0,001* pГВ 27 Нед и менее - ГВ 28–29 Нед = 0,008* pГВ 27 Нед и менее - Показатель ГВ 30–32 Нед = 0,002*
Структурная эпилепсия	абс. (%)	6 (18,18)	3 (7,89)	1 (1,23)	0,003* pГВ 27 Нед и менее - Показатель ГВ 30–32 Нед = 0,008*
Синдром мышечной дистонии	абс. (%)	19 (57,58)	10 (26,32)	17 (20,99)	<0,001* pГВ 27 Нед и менее - ГВ 28–29 Нед = 0,03* pГВ 27 Нед и менее - Показатель ГВ 30–32 Нед <0,001*
Задержка психомоторного развития	абс. (%)	10 (30,3)	2 (5,26)	4 (4,94)	<0,001* pГВ 27 Нед и менее - ГВ 28–29 Нед = 0,026* pГВ 27 Нед и менее - Показатель ГВ 30–32 Нед = 0,002*
ДЦП	абс. (%)	8 (24,24)	1 (2,63)	2 (2,47)	0,001* pГВ 27 Нед и менее - ГВ 28–29 Нед = 0,035* pГВ 27 Нед и менее - Показатель ГВ 30–32 Нед = 0,002*

Как видно из полученных данных, чем больше гестационный возраст, тем реже развитие неврологических осложнений при катамнестическом наблюдении. Представленные данные демонстрируют значимое снижение более, чем в 7 раз развития синдрома двигательных нарушений у детей ГВ 28–32 недели, чем у детей ГВ 27 недель и менее. Развитие структурной эпилепсии у детей ГВ 28–32 недели

отмечалось в 3,4% случаев, что в 5 раз реже, чем у детей ГВ 27 недель и менее. Синдром мышечной дистонии в 2,5 раза реже развивается у детей ГВ 28–32 недели по сравнению с детьми ГВ 27 недель и менее, 22,7% и 57,6%, соответственно. Задержка психомоторного развития у детей ГВ 28–32 недели составила 5%, что в 6 раз реже, чем у детей ГВ 27 недель и менее. Необходимо отметить, что развитие ДЦП у детей ГВ 28–32 недели составило 2,5%, что в 9,5 раз реже, чем у детей ГВ 27 недель и менее.

При проведенном анализе моторного и психо-речевого развития ребенка с использованием шкалы ментального развития Гриффитс в ПКВ 12 месяцев в зависимости от гестационного возраста получены статистически значимые различия ($p=0,001$). Данные представлены на Рисунке 14

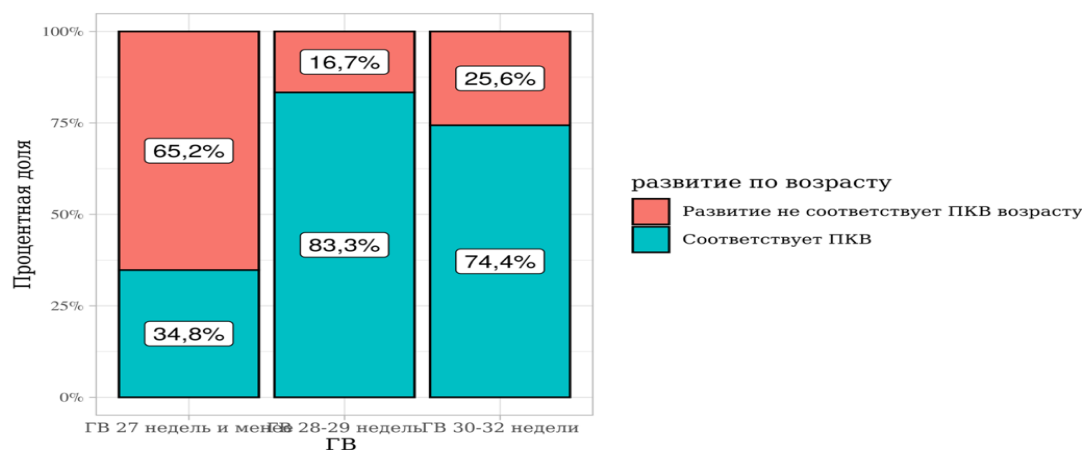


Рисунок 14 – Психомоторное развитие в ПКВ 12 месяцев в зависимости от ГВ при рождении

Моторное и психо-речевое развитие в ПКВ 12 месяцев соответствовало возрасту в 34,8% случаев у детей ГВ 27 недель и менее, что в 2,4 раза реже, чем у детей ГВ 28-29 недель и в 2 раза реже, чем у детей ГВ 30-32 недели.

При анализе распределения баллов по шкале Гриффитс в зависимости от гестационного возраста нами были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,003$). При нормативных значениях 150–155 баллов в 12 месяцев, количество баллов $Me (Q_1-Q_3)$ в исследуемых группах представлены на Рисунке 15

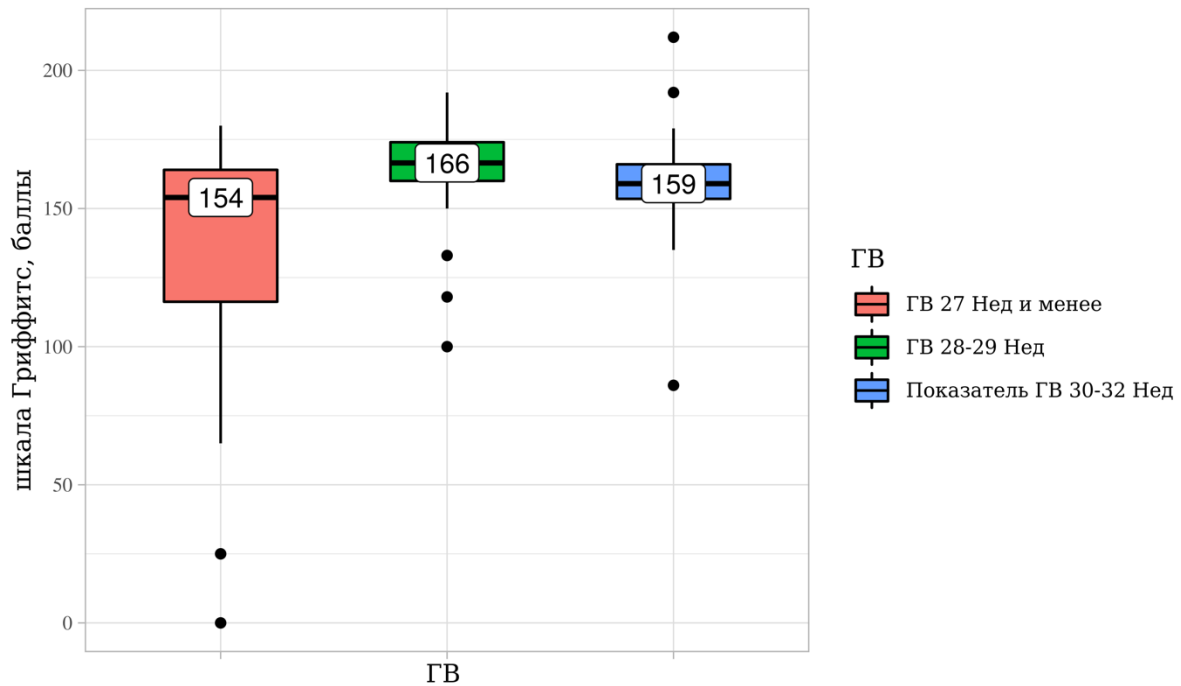


Рисунок 15 - Распределение баллов по Шкале Гриффитс в ПКВ 12 месяцев в зависимости от ГВ при рождении

Результаты аналогичного сравнительного анализа катamnестического наблюдения в ПКВ 24 месяца представлены в Таблице 3.28.

Таблица 3.28 - Неврологические показатели ПКВ 24 месяца в зависимости от ГВ при рождении

Показатели		ГВ 27 недель и менее N=32	28–29 недель N=36	30–32 недели N=80	p
Структурная эпилепсия	абс. (%)	2 (6,25)	-	-	0,047*
Задержка психомоторного развития	абс. (%)	8 (25)	3 (8,33)	3 (3,75)	0,002* p _{ГВ 27 Нед и менее - Показатель ГВ 30–32 Нед} = 0,007*

Продолжение Таблицы 3.28

ДЦП	абс. (%)	11 (34,38)	2 (5,56)	4 (5)	$<0,001^*$ pГВ 27 Нед и менее - ГВ 28–29 Нед = 0,014* pГВ 27 Нед и менее - Показатель ГВ 30-32 Нед $<0,001^*$
-----	----------	---------------	-------------	----------	--

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

Как видно из представленных данных, у крайне незрелых детей ГВ 27 недель и менее значимо чаще развивалась патологическая неврологическая симптоматика. Структурная эпилепсия отмечалась лишь у детей ГВ 27 недель и менее. Задержка психомоторного развития в 3 раза чаще отмечалось у детей ГВ 27 недель и менее по сравнению с детьми ГВ 28–29 недель и в 6 раз чаще, чем у детей ГВ 30–32 недели. Обращает на себя внимание тот факт, что у детей ГВ 27 недель и менее в 3 раза реже диагностируется структурная эпилепсия, 18,8% и 6,3% в ПКВ 12 и 24 месяца, соответственно. В тоже время частота диагноза ДЦП при катamnестическом наблюдении в 24 месяца по сравнению с катamnестическим наблюдением в 12 месяцев у крайне незрелых детей ГВ 27 недель и менее возросло на 10,2%, с 24,2% до 34,4%, у детей ГВ 28-29 недель на 3%, с 2,6 до 5,6%, у детей ГВ 30-32 недели на 2,5%, с 2,5 до 5%.

Детский церебральный паралич был диагностирован у 17 детей (11,5%) из 148 детей ГВ 32 недели и менее, прошедших неврологический осмотр в ПКВ 24 месяцев. Распределение по формам ДЦП представлено на Рисунке 16

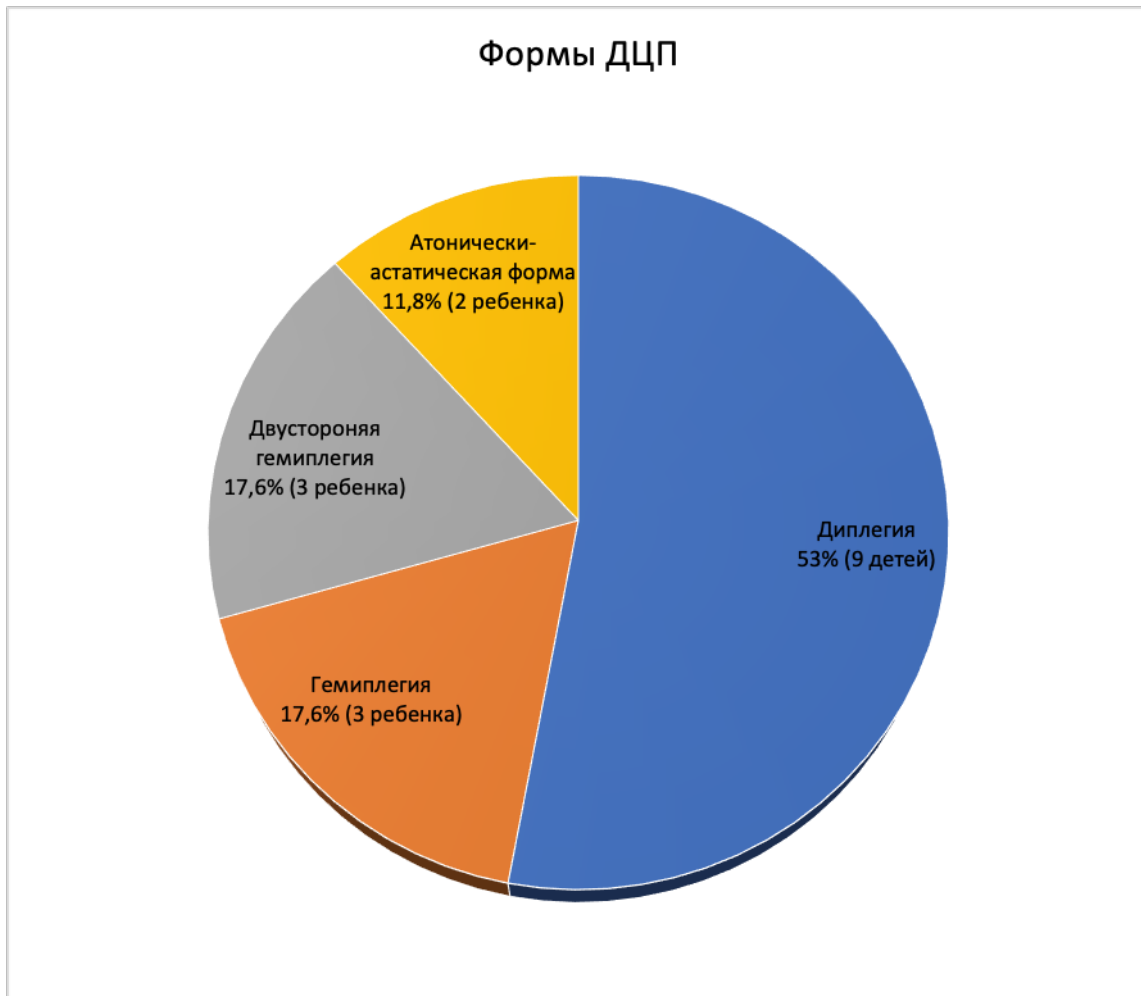


Рисунок 16 – Формы ДЦП у детей ПКВ 24 месяца, рожденных ГВ 32 недели и менее

Анализ форм ДЦП, диагностированных в ПКВ 24 месяца у недоношенных детей ГВ 32 недели, продемонстрировал, что диплегия, для которой характерно двустороннее поражение конечностей, ног в большей степени, чем рук, раннее формирование деформаций и контрактур, а также наличие сопутствующих симптомов — задержка психического и речевого развития, наличие псевдобульбарного синдрома, патологии черепных нервов, приводящих к атрофии дисков зрительных нервов, дизартрии, нарушениям слуха, а также умеренное снижение интеллекта была диагностирована у 9 детей (53%). Гемиплегия, характеризующаяся односторонним спастическим гемипарезом, и у части пациентов задержкой психического и речевого развития, была диагностирована у 3 детей (17,6%). Спастический тетрапарез (двойная гемиплегия),

характеризующаяся двусторонней спастичностью, в равной степени выраженной в верхних и нижних конечностях, либо преобладающей в руках, а также наличием широкого спектра сопутствующей патологии вследствие повреждения черепных нервов (косоглазие, атрофия зрительных нервов, нарушения слуха, псевдобульбарный синдром), выраженными когнитивными и речевыми дефектами, эпилепсией, ранним формированием тяжёлых вторичных ортопедических осложнений (контрактур суставов и костных деформаций), была диагностирована у 3 детей (17,6%). Атонически-астатическая форма, характеризующаяся низким тонусом мышц, атаксией и высокими сухожильными и периостальными рефлексами, а также речевыми расстройствами в форме мозжечковой или псевдобульбарной дизартрии, нарушением координации в виде интенционного тремора и дисметрией при выполнении целенаправленных движений, была диагностирована у 2 детей (11,8%).

При анализе соответствия развития по шкале Гриффитс в ПКВ 24 месяца, были установлены статистически значимые различия ($p = 0,008$) в зависимости от ГВ, чем меньше ГВ, тем более выражена задержка в развитии. Данные представлены на Рисунке 17.

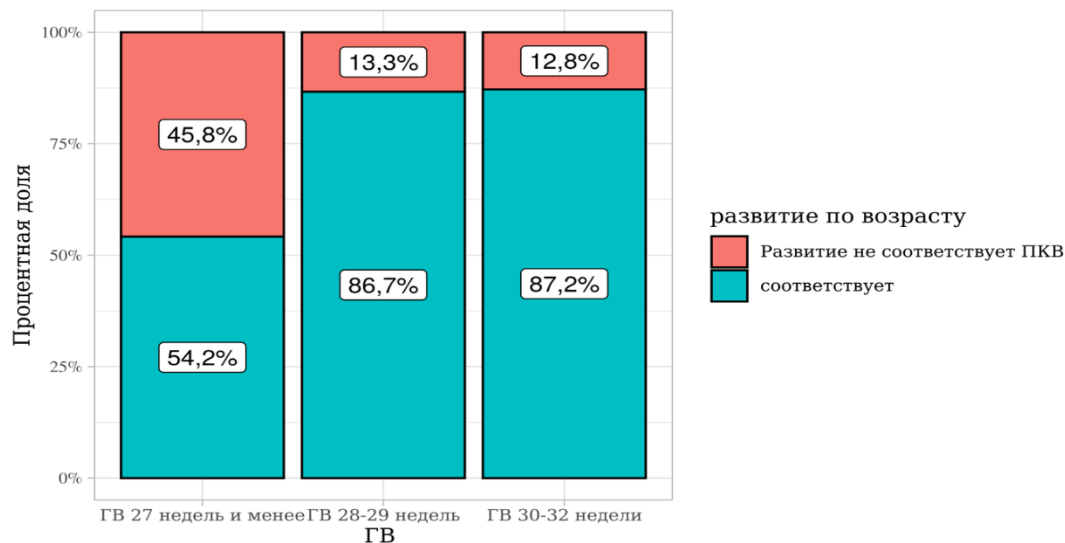


Рисунок 17 - Психомоторное развитие в ПКВ 24 месяца в зависимости от ГВ при рождении

Моторное и психо-речевое развитие в ПКВ 24 месяца соответствовало возрасту у детей ГВ 27 недель и менее в 54,2% случаев, что в 1,6 раза реже, чем у детей ГВ 28–32 недели. Следует подчеркнуть, что соответствие с ПКВ моторного и психо-речевого развития в ПКВ 24 месяца у детей в исследуемых группах по сравнению с данными в ПКВ 12 месяцев возросло на 19,4%, на 3,4% и 12,8% у детей ГВ 27 недель и менее, детей ГВ 28-29 недели и детей 30-32 недели, соответственно.

Также нами были установлены статистически значимые различия ($p = 0,006$) при анализе распределения баллов по шкале Гриффитс в зависимости от гестационного возраста. Распределение баллов (при нормативных значениях 250–255 баллов в 24 месяца) в исследуемых группах Ме (Q_1 - Q_3) в ПКВ 24 месяца представлено на Рисунке 18

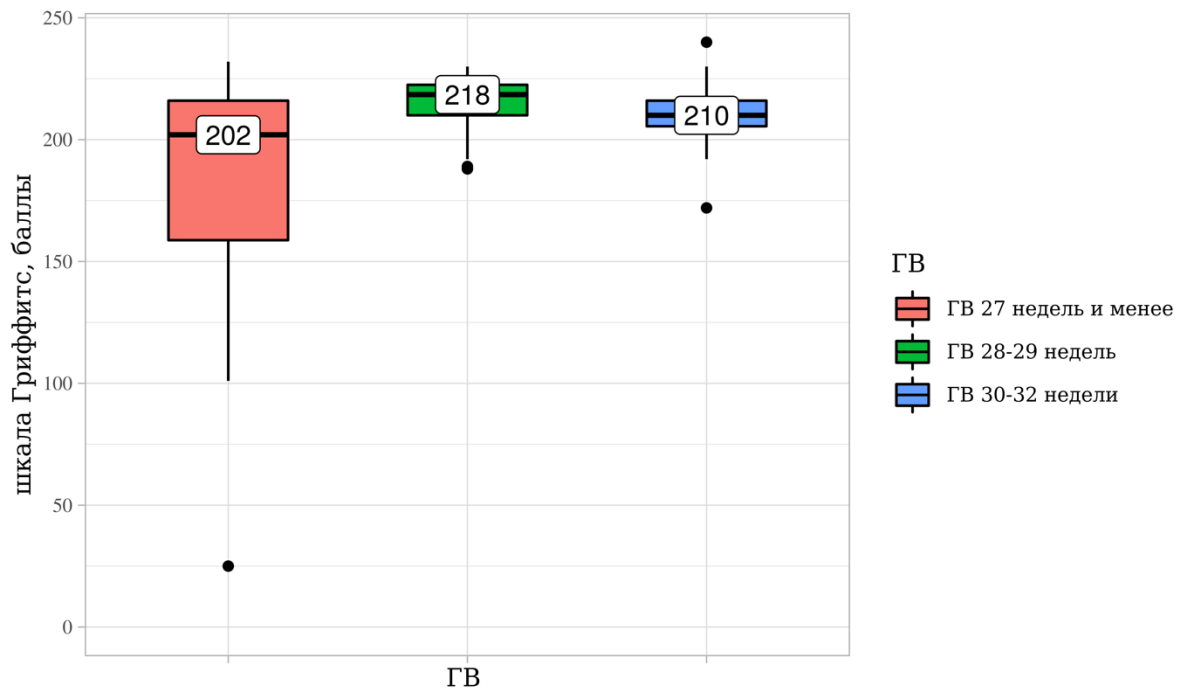


Рисунок 18 - Распределение баллов по Шкале Гриффитс в ПКВ 24 месяца в зависимости от ГВ при рождении

Учитывая, что ДЦП является основной причиной детской неврологической инвалидности в мире, нами был проведен анализ клинических данных в неонатальном периоде у детей, которым был диагностирован ДЦП в ПКВ 24 месяца. Полученные результаты представлены в Таблице 3.29

Таблица 3.29 - Характеристика детей в неонатальном периоде

Показатели		ДЦП		p
		Есть N=17	Нет N=131	
ГВ, нед	Me	27	30	0,001*
	Q ₁ -Q ₃	26-29	29-31	
Масса тела, г	Me	830	1265	<0,001*
	Q ₁ -Q ₃	710-990	990-1483	
Дети от многоплодной беременности	абс. %	2 (11,76)	66 (50,38)	0,003*
Инвазивная респираторная терапия	абс. %	9 (52,94)	49 (38,58)	0,298
Кардиотоническая терапия	абс. %	5 (29,41)	30 (23,44)	0,558
Врожденная инфекция	абс. %	14 (82,35)	109 (85,16)	0,724
БЛД среднетяжелая и тяжелая форма	абс. %	5 (29,41)	9 (7,03)	0,013*
ВЖК 2 и 3 степени	абс. %	4 (23,52)	6 (4,69)	0,008*

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

Полученные результаты убедительно демонстрируют, что вероятность развития ДЦП выше у крайне незрелых детей ГВ 27 недель и менее, а также у детей ЭНМТ. Как видно из представленных данных, развитие ДЦП в 5 раз чаще отмечалось у детей с ВЖК 2–3 степени и в 4 раза чаще у детей, развивших бронхолегочную дисплазию (БЛД) среднетяжелой и тяжелых формы. Также следует отметить, что многоплодная беременность, по результатам нашей работы, не повышала риск развития ДЦП.

С целью выявления предикторов неблагоприятного неврологического исхода 54 детям ГВ 32 недели и менее было проведено МРТ исследование головного мозга. Сутки жизни проведения МРТ исследование представлены в Таблице 3.30

Таблица 3.30 - Сутки жизни проведения МРТ

ГВ, недель	Сутки жизни проведения МРТ		p
	М ± SD	95% ДИ	
ГВ 27 недель и менее n=19	71 ± 43	50 – 91	0,021* РГВ 27 недель и менее – ГВ 30–32 нед = 0,028
ГВ 28–29 n=13	67 ± 40	43 – 92	
ГВ 30–32 n=22	41 ± 26	29 – 52	

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

Как видно из полученных данных, чем меньше гестационный возраст ребенка, чем позднее проводилось МРТ исследование. Значимых различий при анализе ПКВ на момент проведения МРТ не выявлено (p=0,558): у детей ГВ 27 недель и менее ПКВ составил 36 ± 6 недель; 33 – 39 (М ± SD; 95% ДИ), у детей ГВ 28-29 недель 38 ± 5; 35 – 42, у детей ГВ 30-32 недели 37 ± 4; 35 – 38 соответственно.

Полученные результаты МРТ исследования в зависимости от ГВ при рождении представлены в Таблице 3.31.

Таблица 3.31 - Результаты МРТ исследования в зависимости от ГВ

Показатель, абс., (%)	Категории	ГВ, недель			p
		ГВ 27 и менее n=19	ГВ 28–29 n=13	ГВ 30–32 n=22	
Срединные структуры	не смещены	19 (100,0)	13 (100,0)	20 (90,9)	0,221
	смещены	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (9,1)	
Субарахноидальное пространство	не расширены	7 (36,8)	5 (38,5)	9 (40,9)	0,965
	расширены	12 (63,2)	8 (61,5)	13 (59,1)	
Боковые желудочки	без особенностей	8 (42,1)	6 (46,2)	11 (50,0)	0,690
	расширены	8 (42,1)	6 (46,2)	6 (27,3)	
	асимметрия	3 (15,8)	1 (7,7)	5 (22,7)	
III желудочек	без особенностей	15 (78,9)	13 (100,0)	14 (63,6)	0,128
	целевидный	2 (10,5)	0 (0,0)	6 (27,3)	
	расширен	2 (10,5)	0 (0,0)	2 (9,1)	
IV желудочек	без особенностей	18 (94,7)	13 (100,0)	21 (95,5)	0,714
	расширен	1 (5,3)	0 (0,0)	1 (4,5)	
Сильвиев водопровод	проходим	18 (94,7)	13 (100,0)	20 (90,9)	0,524
	обструкция	1 (5,3)	0 (0,0)	2 (9,1)	

Продолжение Таблицы 3.31

Тромбы желудочках	нет	10 (52,6)	11 (84,6)	17 (77,3)	0,236
	в БЖ	8 (42,1)	2 (15,4)	5 (22,7)	
	в 3 желудочке	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Субэпендимальная киста	нет	19 (100,0)	13 (100,0)	19 (86,4)	0,099
	есть	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (13,6)	
Прозрачная перегородка, мм	Me (Q ₁ – Q ₃)	4 (2–5)	4 (3–6)	6 (4–7)	0,139
Киста прозрачной перегородки	нет	19 (100,0)	11 (84,6)	21 (95,5)	0,169
	есть	0 (0,0)	2 (15,4)	1 (4,5)	
ТКВ	без особенностей	14 (73,7)	9 (69,2)	16 (72,7)	0,908
	кровоизлияние	4 (21,1)	2 (15,4)	4 (18,2)	
	киста	1 (5,3)	2 (15,4)	2 (9,1)	
Дифференциация серого и белого вещества	сохранена	19 (100,0)	13 (100,0)	20 (95,2)	0,460
	снижена	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	
Гидратация вещества ГМ	в норме	13 (68,4)	8 (61,5)	14 (63,6)	0,913
	повышена	6 (31,6)	5 (38,5)	8 (36,4)	
Правая височно- теменная область	без особенностей	19 (100,0)	11 (84,6)	20 (90,9)	0,245
	гипоинтенсивный участок	0 (0,0)	2 (15,4)	2 (9,1)	
Левая теменно- затылочная область	без особенностей	18 (94,7)	13 (100,0)	21 (95,5)	0,714
	гипоинтенсивный участок	1 (5,3)	0 (0,0)	1 (4,5)	
Правая теменная область	без особенностей	15 (78,9)	12 (92,3)	22 (100,0)	0,066
	гипоинтенсивный участок	4 (21,1)	1 (7,7)	0 (0,0)	
Левая теменная область	без особенностей	16 (84,2)	12 (92,3)	20 (90,9)	0,717
	гипоинтенсивный участок	3 (15,8)	1 (7,7)	2 (9,1)	
Правая лобная доля	без особенностей	17 (89,5)	11 (84,6)	17 (77,3)	0,573
	гипоинтенсивный участок	2 (10,5)	2 (15,4)	5 (22,7)	
Левая лобная доля	без особенностей	17 (89,5)	11 (84,6)	19 (86,4)	0,594
	гипоинтенсивный участок	1 (5,3)	2 (15,4)	3 (13,6)	
	кисты	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Левая височная область	без особенностей	18 (94,7)	13 (100,0)	21 (95,5)	0,714
	гипоинтенсивный участок	1 (5,3)	0 (0,0)	1 (4,5)	
Перивентрикулярная область	Без особенностей	9 (47,4)	9 (69,2)	11 (50,0)	0,715
	очаги	5 (26,3)	3 (23,1)	5 (22,7)	
	кровоизлияние	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,5)	
	повышение МР сигнала	5 (26,3)	1 (7,7)	5 (22,7)	
Подоболочечные пространства	без особенностей	18 (94,7)	13 (100,0)	18 (81,8)	0,152
	кровоизлияние	1 (5,3)	0 (0,0)	4 (18,2)	

Продолжение Таблицы 3.31

Мозжечок	без особенностей	14 (73,7)	10 (76,9)	19 (86,4)	0,526
	кровоизлияние	4 (21,1)	1 (7,7)	2 (9,1)	
	гипоинтенсивный участок	1 (5,3)	2 (15,4)	1 (4,5)	
Большая затылочная цистерна	без особенностей	17 (89,5)	13 (100,0)	22 (100,0)	0,148
	расширена	2 (10,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Расширение наружных ликворных пространств	нет	12 (63,2)	11 (84,6)	15 (68,2)	0,409
	есть	7 (36,8)	2 (15,4)	7 (31,8)	
Повышение гидратации вещества	нет	14 (73,7)	11 (84,6)	16 (72,7)	0,700
	есть	5 (26,3)	2 (15,4)	6 (27,3)	
Расщепление полости прозрачной перегородки	нет	9 (47,4)	6 (46,2)	4 (18,2)	0,095
	есть	10 (52,6)	7 (53,8)	18 (81,8)	
Сглаженность борозд	нет	17 (89,5)	11 (84,6)	17 (77,3)	0,573
	есть	2 (10,5)	2 (15,4)	5 (22,7)	
Гидроцефалия	нет	17 (89,5)	12 (92,3)	18 (81,8)	0,545
	неокклюзионная	0 (0,0)	1 (7,7)	2 (9,1)	
	окклюзионная	2 (10,5)	0 (0,0)	2 (9,1)	
Белое вещество	без особенностей	15 (78,9)	12 (92,3)	16 (72,7)	0,379
	очаги	4 (21,1)	1 (7,7)	6 (27,3)	
ОНМК по ишемическому типу	нет	18 (94,7)	13 (100,0)	21 (95,5)	0,714
	есть	1 (5,3)	0 (0,0)	1 (4,5)	
ПВЛ	нет	16 (84,2)	11 (84,6)	20 (90,9)	0,781
	есть	3 (15,8)	2 (15,4)	2 (9,1)	
Подоболочечные кровоизлияния	нет	17 (89,5)	12 (92,3)	18 (81,8)	0,622
	есть	2 (10,5)	1 (7,7)	4 (18,2)	
Внутри мозговые кровоизлияния	нет	16 (84,2)	10 (76,9)	16 (72,7)	0,675
	есть	3 (15,8)	3 (23,1)	6 (27,3)	
Кровоизлияние в мозжечок	нет	15 (78,9)	11 (84,6)	19 (86,4)	0,809
	есть	4 (21,1)	2 (15,4)	3 (13,6)	
ВЖК	нет	9 (47,4)	8 (61,5)	11 (50,0)	0,715
	есть	10 (52,6)	5 (38,5)	11 (50,0)	
Повышение уровня лактата при МР-спектроскопии		4 (21,1)	2 (15,4)	1 (4,5)	0,279

При анализе данных МРТ исследования в зависимости от ГВ нами не было получено значимых различий. Катамнестическое наблюдение в ПКВ 24 месяца прошли 28 детей (52%) из 54 детей ГВ 32 недели и менее, которым проводилось МРТ исследование. ДЦП был диагностирован у 8 детей (29%) из 28 детей, прошедших катамнестическое наблюдение в ПКВ 24 месяца. При сопоставлении

данных МРТ исследования и развития ДЦП были выявлены предикторы, представленные в Таблице 3.32.

Таблица 3.32 - Результаты МРТ исследования у детей с ДЦП в ПКВ 24 месяца

Данные МРТ	ДЦП в ПКВ 24 месяца		p
	Нет n=20	Есть n=8	
ВЖК абс., (%)	6 (30,0)	7 (87,5)	0,011*
Внутричерепные кровоизлияния абс., (%)	2 (10,0)	5 (62,5)	0,009*
Повышение уровня лактата при МР-спектроскопии абс., (%)	2 (10,0)	4 (50,0)	0,038*

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

Таким образом, у детей ГВ 32 недели и менее у которых при МРТ исследовании головного мозга выявлено геморрагическое поражение ЦНС, а также выявлено повышение уровня лактата при проведении МР-спектроскопии можно значимо чаще ожидать развитие ДЦП в постконцептуальном возрасте 24 месяца.

При сопоставлении данных МРТ исследования и развития ДЦП у крайне незрелых детей ГВ 27 недель и менее дополнительно был выявлен предиктор – кровоизлияние в мозжечок ($p=0,040$).

Также нами были проанализированы отдаленные неврологические исходы в ПКВ 12 месяцев у детей, получавших терапию в ОРИТ с использованием комплексной системы профилактики ВЖК в 2019-2020гг. Полученные результаты представлены на Рисунке 19

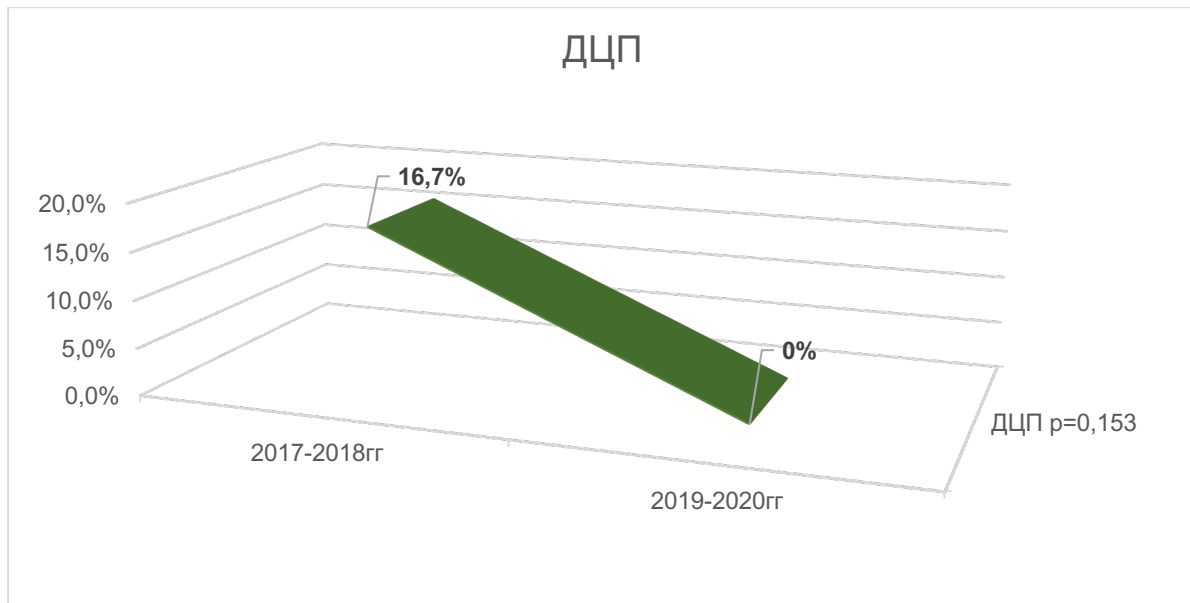


Рисунок 19 - Частота развития ДЦП у недоношенных детей ГВ 32 недели и менее

Таким образом, полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что внедрение комплекса технологий, снижающих частоту развития ВЖК и БЛД в неонатальном периоде, являются основополагающими звеньями выхаживания глубоко недоношенных детей и снижения детской неврологической инвалидности.

3.5. Эффективность нейропротективной терапии у поздних недоношенных и доношенных новорожденных детей, перенесших среднетяжелую и тяжелую асфиксию

Проведение терапевтической гипотермии с нейропротективной целью детям, перенесших среднетяжелую и тяжелую асфиксию в родах и развивших ГИЭ 2 или 3 степени, потребовалось 50 детям в 2013-2020гг. Лечебная гипотермия проводилась по утвержденному протоколу ОРИТ им. Антонова Института неонатологии и педиатрии и с февраля 2019 года по клинической рекомендации по терапевтической гипотермии у новорожденных детей 2019г.

Нами был проведен анализ соматического и акушерского анамнеза матерей, антропометрических данных, оценки Апгар к концу 1 и 5 минуты жизни, степени развития ГИЭ и неблагоприятных исходов, таких как летальный исход, развитие

тотальной лейкомаляции и ДЦП при катamnестическом наблюдении. Неврологическое наблюдение осуществлялось с первых суток жизни. Неврологических исходы анализировались при переводе из ОРИТ, при выписке домой, при катamnестическом наблюдении в возрасте: 10 месяцев; 6–24 (3–48) Ме; Q_1 – Q_3 (min-max).

Возраст матерей составил 30 ± 6 (29–32) лет ($M \pm SD$ 95% ДИ), анамнестические данные представлены в Таблице 3.33

Таблица 3.33 - Акушерско-гинекологический анамнез матерей, детей диагностированной ГИЭ

Анамнестические данные	Частота встречаемости абс. (%)
Отягощенный соматический анамнез и акушерско-гинекологический анамнез	21 (42%)
Вспомогательные репродуктивные технологии	8 (16%)
Отягощенное течение беременности	43 (91,5%)
Многоплодная беременность	2 (4%)
Роды самопроизвольные	20 (40%)
Роды оперативные	30 (60%)

Как видно из представленных данных, отягощенное течение беременности наблюдалось более 90% случаев. При анализе методов родоразрешения 60% составили оперативные методы: 22 случая (44%) метод кесарево сечения и 8 случаев (16%) метод вакуум-экстракции плода.

Характеристика детей, потребовавших проведения терапевтической гипотермии, представлены в Таблице 3.34

Таблица 3.34 - Дети, потребовавшие проведения терапевтической гипотермии

Показатели	N=50
Гестационный возраст, нед Me [IQR] (min-max)	39,0 [38;40] 35-42
Масса тела при рождении, г M ± SD, 95% ДИ	3363 ± 448 (3235-3490)
Длина, см M ± SD, 95% ДИ	52 ± 3 (51-52)
Мужской пол, абс. (%)	31 (62%)
Апгар конец 1 минуты Me [IQR] (min-max)	3 [1;3] 0-5
Апгар конец 5 минуты Me [IQR] (min-max)	5 [3;6] 0-7
ГИЭ 2 степени, абс. (%)	37 (74%)
ГИЭ 3 степени, абс. (%)	13 (26%)
Неблагоприятные исходы	15 (30%)

Как видно из таблицы проведение терапевтической гипотермии потребовали дети гестационного возраста от 35 до 42 недель, массой тела при рождении от 3235г до 3490г, распределение по гендерному признаку было 62% и 38% мальчиков и девочек, соответственно. ГИЭ 2 степени была диагностирована у 37 детей (74%), ГИЭ 3 степени у 13 детей (26%). Неблагоприятные исходы отмечались у 16 детей, что составила 32% от всех детей, которым проводилась терапевтическая гипотермия. Следует отметить, что двум детям ГВ 35 недель проводилась процедура терапевтической гипотермии и неблагоприятных неврологических исходов не отмечено.

Для дальнейшего анализа дети, которым проводилась лечебная гипотермия, были разделены на 2 группы в зависимости от отсутствия (34 ребенка) или наличия (16 детей) неблагоприятных исходов, включающие себя перевод в специализированное учреждение, летальный исход, ДЦП.

Нами был выполнен анализ показателей антропометрических данных, гендерной принадлежности, оценки Апгар в зависимости от наличия или отсутствия неблагоприятных исходов. Результаты представлены в Таблице 3.35.

Таблица 3.35 - Характеристика групп

Показатели		исход		p
		Благоприятный N=34	Неблагоприятный N=16	
Масса тела, г	M ± SD	3399 ± 367	3286 ± 590	0,412
	95% ДИ	3271-3527	2961-3611	
Длина, см	M ± SD	52 ± 2	51 ± 3	0,332
	95% ДИ	51-53	50-53	
Гендерная принадлежность, абс. (%)	мальчики	18 (53%)	13 (81%)	0,068
	девочки	16 (47%)	3 (19%)	
Оценка Апгар к концу 1 минуты жизни	Me	3	2	0,079
	Q ₁ -Q ₃	2-3	1-3	
Оценка Апгар к концу 5 минуты жизни	Me	5	4	0,13
	IQR	4-6	1-6	

При сравнении данных показателей в группах значимых различий не выявлено (p>0,05).

Нами был проведен анализ комплекса реанимационной помощи в родильном зале в зависимости от неблагоприятных исходов. Данные представлены в Таблице 3.36.

Таблица 3.36 - Комплекс реанимационных мероприятий в родильном зале в зависимости от неблагоприятных исходов

Показатель	Категории исхода / кол-во детей	Комплекс реанимационных мероприятий				p
		ИВЛ	массаж сердца	адреналин	гидрокарбонат натрия	
исход, абс. (%)	Благоприятный	30 (90,91)	1 (3,03)	1 (3,03)	1 (3,03)	0,007*
	Неблагоприятный	9 (56,25)	–	3 (18,75)	4 (25)	

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

Согласно полученным данным, было установлено, что детям с неблагоприятными исходами применение лекарственных препаратов в родильном зале требовалось в 7 раз чаще, чем детям с благоприятными исходами.

При анализе возраста ребенка от момента рождения и времени начала терапевтической гипотермии в зависимости от неблагоприятных исходов нам не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,641$). Следует отметить, что минимальный возраст начала терапевтической гипотермии от момента рождения составлял 82 минуты, а максимальный возраст составлял 2 часа.

Нами был выполнен анализ клинических, лабораторных и инструментальных результатов обследования. Анализ соматической патологии и проводимой терапии в условиях ОРИТ представлены в Таблице 3.37.

Таблица 3.37 - Клинико-диагностическая характеристика групп

Показатели		Исход		p
		Благоприятный N=34	Неблагоприятный N=16	
Врожденная инфекция	abc (%)	30 (88,2)	13 (81,3)	0,666
Геморрагическое поражение ЦНС	abc (%)	9 (26,5)	7 (43,8)	0,33
ДВС	abc (%)	14 (41,2)	10 (62,5)	0,227
Легочное кровотечение	abc (%)	7 (20,59)	6 (37,5)	0,301
Врожденная анемия	abc (%)	7 (20,6)	3 (18,8)	1
Длительность ИВЛ, ч	Me	94	91	0,685
	Q ₁ -Q ₃	63-123	76-244	
Длительность неинвазивной респираторной терапии, ч	Me	36	22	0,839
	Q ₁ -Q ₃	18-50	10-93	
Кардиотоническая терапия	abc (%)	31 (91,18)	13 (81,25)	0,37
А/б «резерва»	abc (%)	10 (29,41)	10 (62,5)	0,034*

Продолжение Таблицы 3.37

Аналгоседация	abc (%)	29 (85,29)	13 (81,25)	0,699
Противосудорожная терапия	abc (%)	24 (70,59)	10 (62,5)	0,746
Гидрокарбонат натрия	abc (%)	2 (5,88)	5 (31,25)	0,027*
ЭПО	abc (%)	26 (76,47)	13 (81,25)	1
Длительность терапии Цитофлавин (сут)	Me	1	2	0,197
	Q ₁ -Q ₃	0-3	1-3	

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

Исходя из полученных данных были установлены статистически значимые различия показателей таких как: потребность в проведении антибактериальной терапии препаратами «резерва» и потребность в коррекции метаболических нарушений в раннем неонатальном периоде. Антибактериальные препараты «резерва» в 2 раза чаще применялись у детей с неблагоприятными исходами, а также в 5 раз чаще отмечалась потребность в коррекции метаболических нарушений препаратом Гидрокарбонат натрия в раннем неонатальном периоде у детей с неблагоприятными исходами по сравнению с детьми с отсутствием неблагоприятных исходов. Полученные данные, вероятно, свидетельствуют о тяжести состояния и выраженности метаболических нарушений и полиорганной недостаточности. При оценке других показателей в зависимости от неблагоприятных исходов, представленных в таблице, не удалось выявить статистически значимых различий. Шанс неблагоприятного исхода у детей с геморрагическим поражением ЦНС выше в 2,16 раза по сравнению с группой без геморрагического поражения ЦНС, но отношение шансов не было статистически значимым (95% ДИ: 0,62–7,52). Также отношение шансов не было статистически значимым (95% ДИ: 0,7–8,07), но были выше в 2,38 раза при анализе неблагоприятного исхода у детей с ДВС.

Был проведен анализ длительности пребывания в ОРИТ в зависимости от неблагоприятных исходов. При сопоставлении показателей не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,908$).

Нами были проконтролированы значения КОС пуповиной или венозной крови, полученные после рождения и в течение первых 2 часов жизни. При выполнении анализа лабораторных исследований выявлены следующие показатели, которые представлены в Таблице 3.38.

Таблица 3.38 - Данные кислотно-основного состояния и газов крови групп

Показатели		Исход		p
		Благоприятный N=34	Неблагоприятный N=16	
1 анализ КОС время забора, мин. жизни	Me	5	2	0,201
	Q ₁ -Q ₃	1-21	1-10	
рН	M ± SD	6,97 ± 0,19	6,94 ± 0,21	0,661
	95% ДИ	6,91-7,04	6,82-7,07	
рСО ₂	M ± SD	68,4 ± 32,9	71,9 ± 34,2	0,752
	95% ДИ	56,5 – 80,3	50,4– 93,4	
Лактат, ммоль/л	M ± SD	12,5 ± 5	10,3 ± 4,4	0,197
	95% ДИ	10,6-14,3	7,4-13,2	
BE, ммоль/л	M ± SD	-19 ± 6,8	-19,1 ± 5,9	0,973
	95% ДИ	-21,5 – -16,5	-22,8 – -15,4	
2 анализ КОС время забора, мин. жизни	Me	74	79	0,164
	Q ₁ -Q ₃	52-104	68-120	
рН	Me	7,2	7,19	0,445
	Q ₁ -Q ₃	7,14-7,28	7,11-7,22	
рСО ₂ мм.рт.ст	Me	30,3	33,7	0,837
	Q ₁ -Q ₃	22,3-42,6	23,7-42,9	
Лактат, ммоль/л	M ± SD	11,6 ± 4,4	15,3 ± 5,4	0,021*
	95% ДИ	10,1-13,2	12-18,7	
BE, ммоль/л	Me	-15,4	-14,3	0,548
	Q ₁ -Q ₃	-12,2– -18,6	-12,6 – -21,2	

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

При оценке двукратно исследуемых показателей КОС в первые 2 часа жизни в зависимости от неблагоприятных исходов нам не удалось установить статистически значимых различий между показателями рН, рСО₂, ВЕ. Однако, было установлено, чем выше значение лактата на 2-м часу жизни, тем хуже исход у детей, потребовавших проведения терапевтической гипотермии. У детей с отсутствием неблагоприятных исходов уровень лактата превышал нормативные значения в среднем на 9,6 ммоль/л, а у детей с неблагоприятными исходами превышал в среднем на 13,3 ммоль/л.

Для оценки диагностической значимости и выявления оптимального разделяющего значения уровня лактата использовался метод ROC-кривых, Рисунок 20

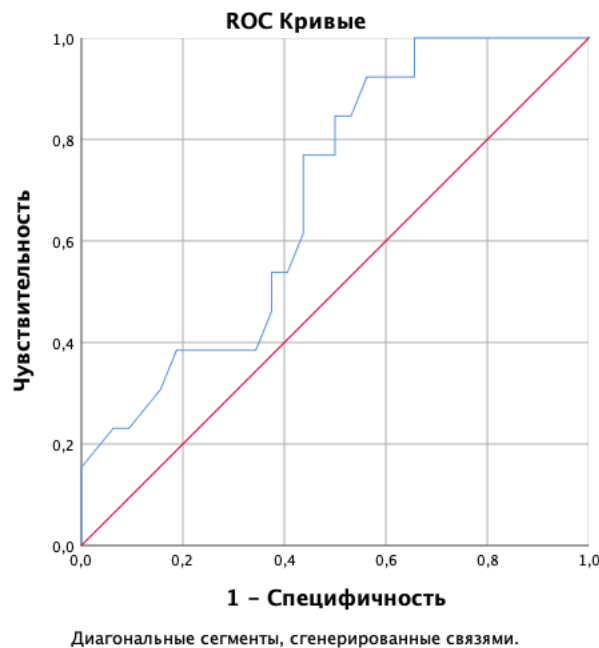


Рисунок 20 – Пороговое значение уровня лактата

Площадь под ROC-кривой, соответствующая взаимосвязи неблагоприятного прогноза и уровня лактата, составила $0,687 \pm 0,081$ с 95% ДИ: 0,528-0,847. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,05$). Пороговое значение лактата в точке cut-off равно 11,9 ммоль/л. При уровне лактата равном или

превышающем данное значение прогнозировался высокий риск неблагоприятного исхода. Чувствительность и специфичность метода составили 76,9% и 56,2%, соответственно.

Нами был проведен анализ результатов клинического анализа крови, полученного в первые и 3 сутки жизни у детей в исследуемых группах. Результаты исследуемых показателей представлены в Таблице 3.39

Таблица 3.39 - Лабораторные данные групп

Показатели		Исход		p
		Благоприятный N=34	Неблагоприятный N=16	
Клинический анализ крови в 1 сутки жизни				
Лейкоциты 10 ⁹ /л	M ± SD	21,29 ± 8,08	25,65 ± 13,15	0,25
	95% ДИ	18,43–24,16	18,11 – 33,19	
Абсолютное кол-во нейтрофилов кл/мкл	Me	10679	11574	0,495
	Q ₁ -Q ₃	7650-14012	6694–17862	
НИ	Me	0,1	0,12	0,265
	Q ₁ -Q ₃	0,05-0,17	0,1-0,19	
Hb г/л	Me	160	160	0,815
	Q ₁ -Q ₃	143-178	152-174	
Тромбоциты 10 ⁹ /л	M ± SD	240 ± 70	228 ± 45	0,542
	95% ДИ	215-265	202-254	
Клинический анализ крови на 3 сутки жизни				
Лейкоциты 10 ⁹ /л	Me	13,72	14,61	0,793
	Q ₁ -Q ₃	11,09-16,87	11,3-19,39	
Абсолютное кол-во нейтрофилов кл/мкл	Me	8224	8970	0,612
	Q ₁ -Q ₃	5803-10566	4598-14024	
НИ	Me	0,05	0,06	0,408
	Q ₁ -Q ₃	0,03-0,08	0,04-0,09	
Hb г/л	M ± SD	155 ± 22	145 ± 26	0,195
	95% ДИ	147-163	131-160	
Тромбоциты 10 ⁹ /л	M ± SD	181 ± 60	155 ± 64	0,183
	95% ДИ	159-202	118-192	

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

Согласно полученным данным при анализе показателей клинического анализа крови в зависимости от неблагоприятных исходов, нам не удалось установить статистически значимых различий ($p > 0,05$).

При анализе маркеров воспаления (уровни СРБ и ПКТ) в возрасте первых и третьих суток жизни в зависимости от неблагоприятных исходов нам также не удалось выявить статистически значимых различий ($p=0,685$; $p=0,388$; $p=0,8$; $p=0,501$). Таким образом, можно предположить, что течение инфекционного процесса у детей, потребовавших лечебную гипотермию, не являлось фактором усугубления неблагоприятного исхода.

Для диагностики и прогноза поражений ЦНС нами контролировались в сыворотке крови нейроспецифический белок S100, нейроспецифическая енолаза (NSE), уровень аммиака. Результаты представлены в Таблице 3.40

Таблица 3.40 - Лабораторные данные нейроспецифических белков и уровня аммиака

Показатели		Исход		p
		Благоприятный N=34	Неблагоприятный N=16	
S100, мг/л Me [Q ₁ -Q ₃]	1 с/ж	1,62 [0,68-3]	3,6 [1,95-5,43]	0,021*
	3с/ж	0,44 [0,34-0,67]	0,48 [0,33-0,7]	0,964
NSE, нг/мл Me [Q ₁ -Q ₃]	1с/ж	66,26 [52,11 – 80,42]	72,09 [51,88 – 92,3]	0,602
	3с/ж	49,71 [38,52-67,65]	58,82 [39,78-71,14]	0,8
Аммиак, мкмоль/л Me [Q ₁ -Q ₃]	1с/ж	65,7 [46,5-94,3]	77,9 [59,7-127,7]	0,221
	3с/ж	54,9 [47-81,6]	56,2 [50,4-65,5]	0,945

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

Были установлены существенные различия при сравнении показателя уровня нейроспецифического белка S100 в 1 сутки жизни в зависимости от

неблагоприятных исходов ($p = 0,021$). Значения нейроспецифического белка S100 в 10 раз превышали нормативные значения, которые равняются 0,18–0,3мг/л, в первые сутки у детей с неблагоприятными исходами. Следует отметить, что у детей, перенесших средне тяжёлую и тяжёлую асфиксию, развивших ГИЭ 2 и 3 степени и потребовавших терапевтическую гипотермию, отмечалось повышение уровня нейроспецифической енолазы в первые сутки жизни в среднем в 3,3 и 3,6 раз от нормативных значений (норма 0-20нг/мл), соответственно, но статистически значимых различий в зависимости от неблагоприятных исходов не получено.

Для оценки диагностической значимости и выявления оптимального разделяющего значения уровня S100 в 1-е сутки жизни использовался метод ROC-кривых, Рисунок 21

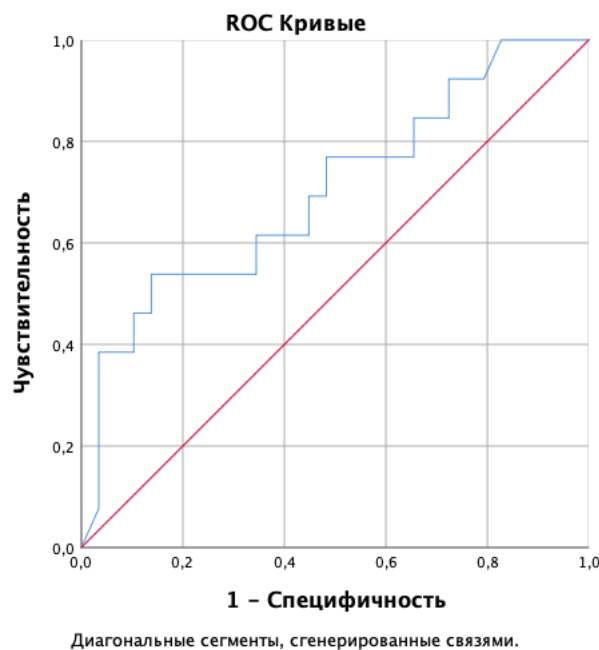


Рисунок 21 – Пороговое значения уровня S100 в сыворотке крови

Площадь под ROC-кривой, соответствующая взаимосвязи неблагоприятного прогноза и уровня S100, составила $0,703 \pm 0,091$ с 95% ДИ: 0,525-0,881. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,037$). Пороговое значение S100 в точке cut-off равно 1,7 мг/л. При уровне S100 в 1-е сутки жизни равном или

превышающем данное значение прогнозировался высокий риск неблагоприятного исхода. Чувствительность и специфичность метода составили 77% и 52%, соответственно.

Нами был выполнен анализ показателей гемостазиограммы, взятой на исследование в возрасте 1 и 3-х суток жизни. Полученные данные представлены в Таблице 3.41

Таблица 3.41 - Данные коагулограммы сопоставляемых групп

Показатели		Исход		p
		Благоприятный N=34	Неблагоприятный N=16	
Гемостазиограмма в 1 сутки жизни				
Фибриноген, г/л	Me	1,6	1,27	0,166
	Q ₁ -Q ₃	1,23-1,89	0,99-1,79	
Протромбин по Квику, %	Me	44-64	37,8–51,1	0,173
	Q ₁ -Q ₃	39 – 73	19–61	
АЧТВ, сек	Me	47,5	54,2	0,17
	Q ₁ -Q ₃	40,8-61,7	48,6–65,9	
D-dimer, нг/мл	Me	8000	17896	0,06
	Q ₁ -Q ₃	3948-16024	9494-62327	
МНО	M ± SD	1,57± 0,29	1,78± 0,47	0,073
	95% ДИ	1,46 – 1,67	1,5– 2,06	
Антитромбин III, %	M ± SD	47,8± 13,3	41,2± 17,9	0,202
	95% ДИ	42,6 – 53,1	29,3– 53,1	
Гемостазиограмма на 3 сутки жизни				
Фибриноген, г/л	Me	2,66	1,9	0,041*
	Q ₁ -Q ₃	2,33-3,93	1,53-2,76	
Протромбин по Квику, %	M ± SD	94 ± 23,3	72,8 ± 20,2	0,014*
	95% ДИ	82,9-105,2	59,4-86,2	
АЧТВ, сек	Me	39,7	37	0,73
	Q ₁ -Q ₃	36,1-44	33,4-43,4	
D-dimer, нг/мл	Me	1306	6421	0,037*
	Q ₁ -Q ₃	814-3318	2238-9204	
МНО	Me	1,07	1,31	0,088
	Q ₁ -Q ₃	1,02-1,17	1,13-1,37	
Антитромбин III, %	Me	54,4	42,5	0,734
	Q ₁ -Q ₃	38,5-64,3	37,7-58,5	

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

При сопоставлении показателей гемостазиограммы в возрасте 1 суток жизни в зависимости от неблагоприятных исходов не удалось выявить статистически значимых различий. Однако, в результате оценки показателей при исследовании гемостазиограммы на 3 сутки жизни в зависимости от неблагоприятных исходов, нами были установлены статистически значимые различия для значений фибриногена, протромбина по Квику, D-dimer. У детей с неблагоприятными исходами уровень фибриногена был в 1,4 раза ниже, чем у детей с отсутствием неблагоприятных исходов и в среднем равнялся 1,9 г/л при средних нормативных значениях 2,8г/л. Уровень протромбина по Квику был ниже в 1,3 раза у детей с неблагоприятным исходом, но в пределах нормативных значений (50–95%). Уровень D-dimer у детей с неблагоприятным исходом был в 5 раз выше, чем у детей из сопоставляемой группы. Данные позволяют нам предположить, что у детей с неблагоприятным исходом более выражены явления фибринолиза.

В возрасте первых 72 часов ежедневно проводилось динамическое НСГ исследование с доплерометрией, с оценкой индекса резистентности (IR) и кровотока в передней мозговой артерии (ПМА). Первое НСГ исследование проводилось до начала лечебной гипотермии или во время старта, второе и третье исследование на фоне проводимой нейропротективной терапии в виде терапевтической гипотермии. Был выполнен анализ показателей в зависимости от неблагоприятных исходов, результаты представлены в Таблице 3.42

Таблица 3.42 - Данные НСГ исследования в сопоставляемых группах

Показатели		Исход		p
		Благоприятный N=34	Неблагоприятный N=16	
НСГ в 1-е сутки жизни				
IR в ПМА	M ± SD	0,73± 0,14	0,72 ± 0,19	0,755
	95% ДИ	0,68-0,79	0,6-0,84	
ПМА Vs см/сек	Me	31	30	0,46
	Q1-Q3	26-50	22-37	

Продолжение Таблицы 3.42

НСГ в 2-е сутки жизни				
IR в ПМА	M ± SD	0,7 ± 0,08	0,71 ± 0,15	0,921
	95% ДИ	0,61-0,76	0,65-0,66	
ПМА V _s см/сек	M ± SD	40 ± 13	42 ± 20	0,727
	95% ДИ	35-46	30-54	
НСГ в 3-е сутки жизни				
IR в ПМА	M ± SD	0,72± 0,12	0,64 ± 0,13	0,048*
	95% ДИ	0,65-0,76	0,48-0,85	
ПМА V _s см/сек	M ± SD	44 ± 17	42 ± 15	0,77
	95% ДИ	37-50	32-52	

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

Были выявлены различия при анализе IR в ПМА на 3 день после рождения в зависимости от неблагоприятных исходов. У детей с неблагоприятным исходом на 3 сутки терапии отмечался вазопарез. Для оценки диагностической значимости и выявления оптимального разделяющего значения уровня IR в ПМА на 3 сутки жизни использовался метод ROC-кривых. Площадь под ROC-кривой, соответствующая взаимосвязи неблагоприятного прогноза и уровня IR в ПМА на 3 сутки жизни на фоне проводимой нейропротективной терапии, составила 0,693±0,084 с 95% ДИ:0,529-0,857. Полученная модель была статистически значимой (p=0,041). Пороговое значение IR в ПМА на 3 сутки жизни в точке cut-off равно 0,71. При IR в ПМА на 3 сутки жизни равном или менее данного значения прогнозировался высокий риск неблагоприятного исхода. Чувствительность и специфичность метода составили 71% и 57%, соответственно.

Нами проведен анализ биоэлектрической активности головного мозга в первые сутки жизни и в динамике в возрасте 72 часов жизни с целью выявления факторов, влияющих на неблагоприятный исход.

При анализе паттернов активности головного мозга в 1 и на 3 сутки жизни не получено статистически значимых различий у детей с неблагоприятными исходами по сравнению с детьми с отсутствием неблагоприятных исходов (p=0,143 и p=0,189, соответственно). Но, следует отметить, что у детей с неблагоприятными

исходами на 3 сутки жизни в 13,3% случаев сохранялся патологический паттерн в виде Flat trace – неактивного низковольтажного плоского паттерна, у детей с благоприятными исходами данного патологического паттерна не отмечалось. Данные представлены на Рисунках 22, 23

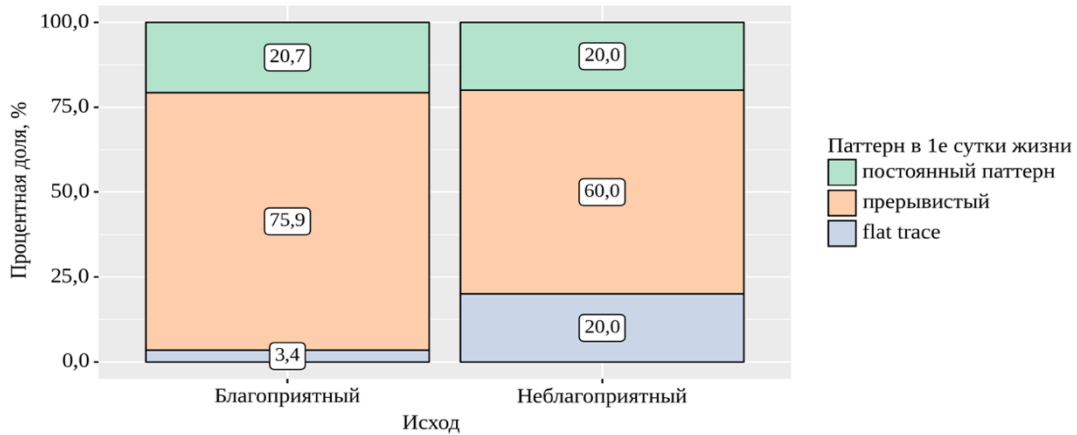


Рисунок 22 - Паттерн БЭА в 1 сутки жизни

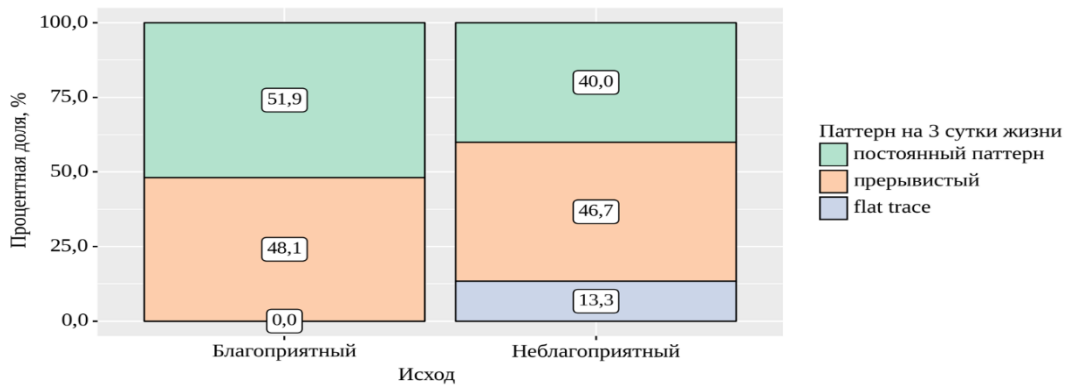
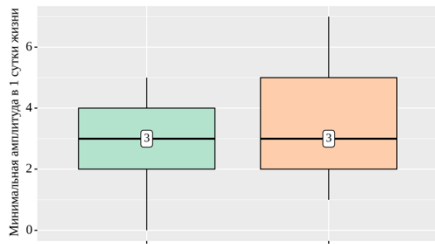
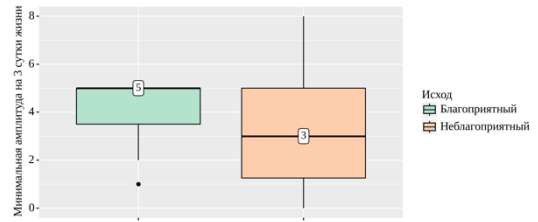


Рисунок 23 – Паттерн БЭА на 3 сутки жизни

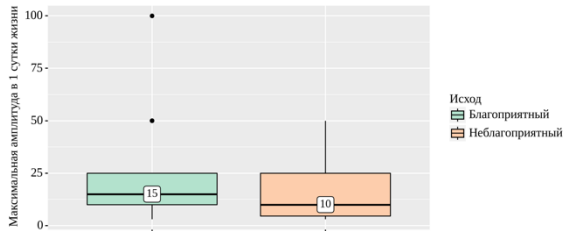
При оценке БЭА головного мозга с оценкой минимальной и максимальной амплитуды активности в 1 сутки и на 3 сутки жизни нами также не было установлено значимых различий между сопоставляемыми группами. Данные представлены на Рисунке 24.



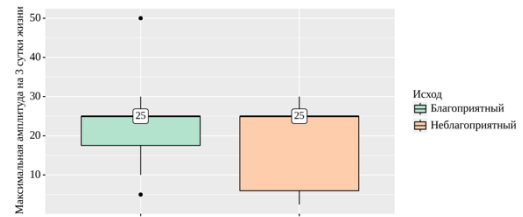
$p=0,789$



$p=0,137$



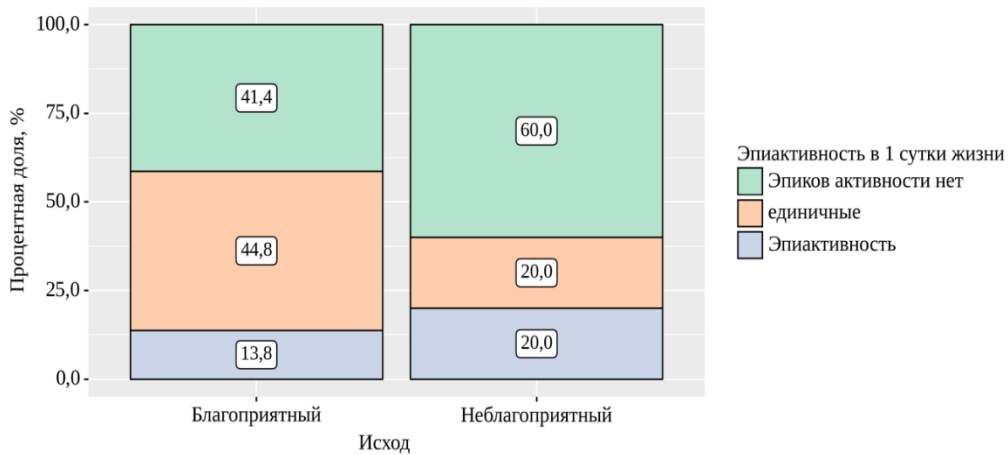
$P=0,342$



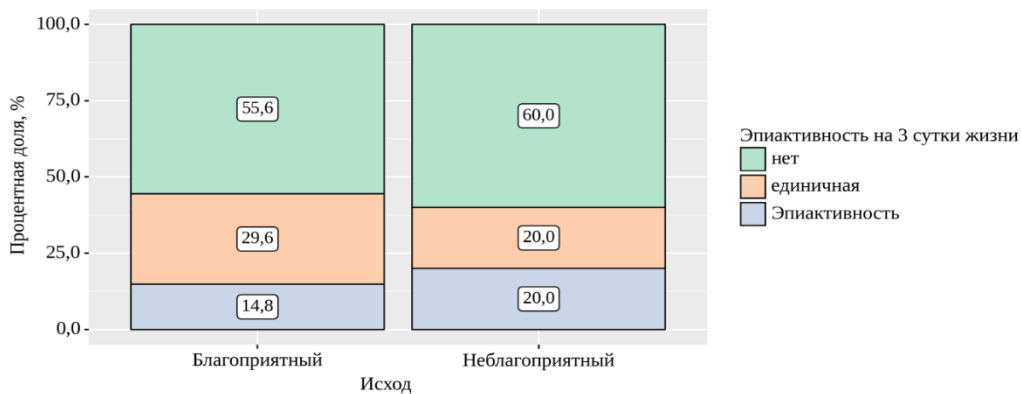
$p=0,214$

Рисунок 24 - Минимальная и максимальная амплитуда БЭА в мкВ на 1 и 3 сутки жизни

Также проводился анализ наличия эпилептической активности по данным амплитудно-интегрированной БЭА у детей в 1 сутки жизни и на 3 сутки жизни. Данные представлены на Рисунке 25



$p=0,268$



$p=0,767$

Рисунок 25 – Наличие эпиактивности в 1 и 3 сутки жизни

Нами не были установлены статистически значимые различия наличия эпиактивности в зависимости от неблагоприятных исходов. Следует отметить, что у детей с благоприятным неврологическим исходом единичные комплексы эпиактивности в 1 сутки жизни и на 3 сутки жизни встречались, соответственно, в 2,2 раза и в 1,5 раза чаще, чем у детей с неблагоприятными исходами. В то же время у детей с неблагоприятными исходами эпиактивность в 1,4 раза была чаще в первые и на третьи сутки.

С целью определения структурных поражений ЦНС и выявления предикторов неблагоприятных исходов было проведено МРТ исследование 45 детям

(однократно 39 детям и двукратно 6 детям, суммарно 51 исследований) и 25 детям проведена H1 мультिवоксельная МР – спектроскопия. Возраст детей при проведении первого МРТ исследования составлял в среднем 12,5 суток жизни, повторного МРТ исследования – 22 суток жизни. Полученные результаты представлены в Таблице 3.43

Таблица 3.43 - Данные МРТ исследования

Данные	Исход		p
	Благоприятный n=31/20 (МРТ исследование/спектроскопия)	Неблагоприятный n=14/5 (МРТ исследование/спектроскопия)	
Участки патологического МР сигнала в белом веществе головного мозга			
отсутствуют	17 (54,8%)	6 (42,9%)	0,342
единичные	9 (29%)	3 (21,4%)	
множественные	5 (16,1%)	5 (35,7%)	
Уровень N-ацетиласпартата (НАА) при спектрометрии			
В норме	12 (60%)	2 (40%)	0,013*
повышен	0	2 (40%)	
снижен	8 (40%)	1 (20%)	
Уровень лактата при спектрометрии			
В норме	9 (45%)	2 (40%)	1
Повышен	11 (55%)	3 (60%)	
Уровень липидов при спектрометрии			
В норме	20 (100%)	4 (80%)	0,20
повышен	0	1 (20%)	
Сопутствующая патология по данным МРТ			
Субарахноидальное кровоизлияние	3 (9,7%)	2 (14,3%)	0,639
Подоболочечные кровоизлияние	8 (25,8%)	6 (42,9%)	0,307
Паренхиматозное кровоизлияние	4 (12,9%)	0	0,294
Поражение корковых ядер	1 (3,2%)	0	1
Тромбоз синуса	1 (3,2%)	0	1

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

Как видно из представленных данных, у детей с неблагоприятными исходами в 2,2 раза чаще отмечались множественные очаги повреждения в белом веществе головного мозга, но статистически значимых отличий нам не удалось выявить по

сравнению с детьми с благоприятными исходами. По результатам спектрометрии у детей с неблагоприятными исходами отмечалось повышение уровня N ацетиласпартата, у детей же с благоприятными исходами уровень N ацетиласпартата был в норме или снижен. Также следует отметить, что у детей с неблагоприятными исходами в 1,6 раз чаще были диагностированы подбололочные кровоизлияния и САК.

Учитывая полученные данные, было решено детально изучить зависимость неблагоприятных исходов от степени ГИЭ, данные в Таблице 3.44

Таблица 3.44 - Исходы в зависимости от ГИЭ

Диагноз		Исход		p
		Благоприятный n=34	Неблагоприятный n=16	
ГИЭ 2 степени n=37	абс. %	29 (78,4%)	8 (21,6%)	0,014*
ГИЭ 3 степени n=13	абс. %	5 (38,5%)	8 (61,5%)	

Шансы развития неблагоприятных исходов у детей с ГИЭ 3 степени в 5,8 раза выше, чем у детей с ГИЭ 2 степени (ОШ=5,8; 95% ДИ:1,48-22,69), различия статистически значимы.

Для выявления предикторов развития неблагоприятных исходов у детей с ГИЭ 2 степени был проведен анализ клинико-лабораторных показателей. При анализе антропометрических данных, оценки Апгар, акушерского и соматического анамнеза матерей (возраст матери, количество беременностей, наличие соматических заболеваний, патологическое течение беременности), наличие патологической симптоматики со стороны ЦНС, данных клинического анализа крови, данных биохимического исследования крови, исследования гемостазиограммы, уровня аммиака, S100, NSE, данных НСГ, ЦФМ мониторинга статистически значимых различий при определении предикторов неблагоприятного исхода у детей с ГИЭ 2 степени не было обнаружено. При анализе сопутствующей патологии - наличие ДВС синдрома у детей с ГИЭ 2

степени в зависимости от наличия неблагоприятного неврологического исхода, нами были установлены статистически значимые различия ($p=0,048$), данные представлены на Рисунке 26

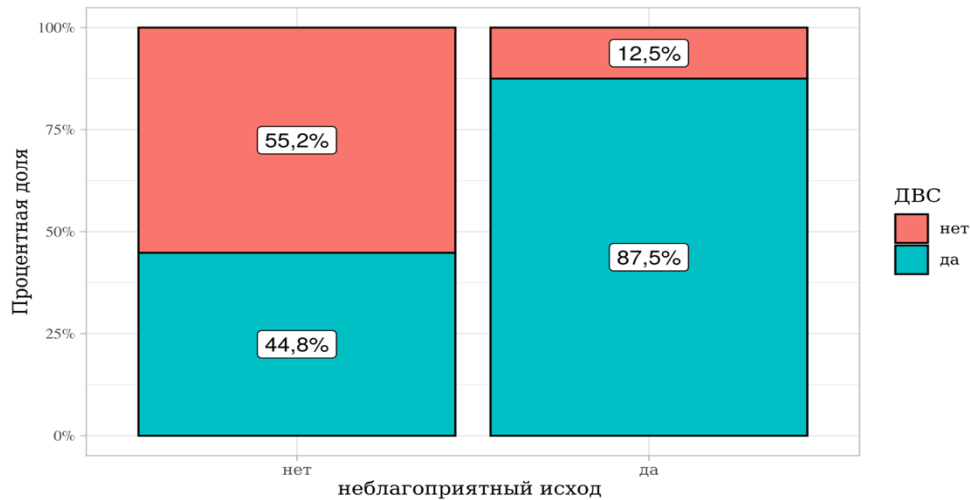


Рисунок 26 –Наличие ДВС синдрома у детей с ГИЭ 2 степени

Отдельный сравнительный анализ предикторов неблагоприятных исходов у детей с ГИЭ 3 степени не проводился, учитывая малое количество наблюдений.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Отдаленные неблагоприятные неврологические исходы у детей, потребовавших с рождения терапию в условиях ОРИТ, являются социально значимой проблемой. По данным Harrison MS и соавторов преждевременные роды происходят в 11,1% всех родов в мире, из которых 10% ГВ 28–31 недель и 5% недоношенных ГВ менее 28 недель. Это составляет почти 15 миллионов детей в год, и их число продолжает расти [232]. Mwaniki M.K. и соавторы сообщили о медиане распространенности ДЦП, двигательных, когнитивных и общих нарушений развития нервной системы у детей, родившихся ГВ менее 37 недель 11,6%, 18,9%, 20,7% и 27,9%, соответственно [214]. Концепция нашей научной работы заключалась в анализе неврологических исходов у детей, потребовавших для стабилизации состояния использование различных технологии интенсивной терапии в условиях ОРИТ, а также в иллюстрации эффективности внедрения нейропротективной терапии в неонатальную практику. Наша работа выполнялась в несколько этапов, включающих в себя: оценку частоты и структуры повреждении ЦНС у детей, получавших терапию в условиях ОРИТ; в изучении особенностей патоморфологических изменений головного мозга у детей различного ГВ с летальным исходом, несмотря на проводимую терапию в условиях ОРИТ; в оценке неврологического статуса при катамнестическом наблюдении у детей ГВ 32 недели и менее, получавших терапию в условиях ОРИТ и выявлении предикторов неблагоприятного неврологического исхода; в исследовании факторов, влияющих на развитие и прогрессию внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных детей в неонатальном периоде, требующих лечение в условиях ОРИТ; в оценке неврологического статуса при катамнестическом наблюдении у детей с ГИЭ, потребовавших проведения терапевтической гипотермии и выявлении предикторов неблагоприятного неврологического исхода; в оценке прогностической и диагностической значимости методов нейровизуализации и нейромониторинга у детей, потребовавших лечение в условиях ОРИТ.

В основу данной работы были положены результаты комплексного клинико-лабораторного обследования 4014 новорожденных детей гестационного возраста 24-42 недели: 3791 новорожденный ребенок, потребовавший проведения терапии в условиях ОРИТ в 2013-2018гг и 223 ребенка, потребовавшие проведения терапии в условиях ОРИТ в 2019-2020гг. Работа проводилась в два этапа: первый этап - ретроспективное обсервационное исследование «случай-контроль» (2013-2018гг) второй этап - проспективное когортное исследование (2019-2020гг).

Для изучения частоты структурных и функциональных поражений ЦНС у новорожденных детей, потребовавших лечение в ОРИТ, нами было проанализировано 3791 случай лечения. Поражение ЦНС было диагностировано у 623 детей, что составило 16,5% от всех детей, получавших терапию в ОРИТ за анализируемый период. Поражение ЦНС включало в себя такую патологию как: геморрагическое поражение ЦНС, гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, метаболическое поражение ЦНС, травматическое и инфекционное поражение ЦНС. Геморрагическое поражение ЦНС являлось самым многочисленным и составляло 10,8%. В 5,5% случаев у детей диагностировалось гипоксически-ишемическое поражение ЦНС. Патологическая неврологическая симптоматика в виде неонатальных судорог отмечалась у 4,0% детей. В структуре перинатальных поражений ЦНС у доношенных детей преобладали гипоксически-ишемические поражения (60,5% случаев), у недоношенных – гипоксически геморрагические поражения (80% случаев от недоношенных детей с ППЦНС). По результатам нашей работы самой многочисленной патологией в структуре перинатального поражения ЦНС явилось геморрагическое поражение ЦНС и составило 66%. В зависимости от наличия или отсутствия геморрагического поражения ЦНС пациенты были распределены по группам в зависимости от гестационного возраста:

Группа I - 27 недель и менее (122 ребенка),

Группа II - 28–31 недель (444 детей),

Группа III - 32–33 недели (539 детей),

Группа IV - 34–36 недель (1160 детей).

По итогам анализа общего материала установлено, что чем меньше гестационный возраст, тем чаще развивается геморрагическое поражение ЦНС. Частота геморрагического поражения ЦНС у детей ГВ 27 недель и менее составила 51,6%. Шансы развития геморрагического поражения ЦНС у детей ГВ 27 недель и менее в 10,3 раз выше, чем с ГВ 28 недель и более. Среди детей ГВ 28–31 недели составила 28,4%. Шансы развития геморрагического поражения ЦНС у детей ГВ 28–31 недели в 5,4 раза выше, чем с ГВ 32 недели и более. В группе детей ГВ 32–33 недели геморрагическое поражение наблюдалось в 11,3% случаев, среди детей ГВ 34–36 недель - в 6,6%. Проведенный нами анализ каждой группы показал, что данные у детей с геморрагическим поражением ЦНС по сравнению с детьми без геморрагического поражения ЦНС достоверно не различались по наличию отягощенного соматического анамнеза, отягощенного течения беременности, использования ВРТ, методов родоразрешения и гендерной принадлежности. Но состояние детей ГВ 33 недели и менее к концу 1 и 5 минуты жизни, оцениваемой по Апгар, значительно влияло на развитие геморрагического поражения ЦНС и, чем ниже оценка Апгар, тем значимо чаще развивалось поражение ЦНС.

Сравнительный анализ структуры геморрагического поражения ЦНС в каждой группе показал, что развитие ВЖК различной степени, паренхиматозного кровоизлияния, САК, кровоизлияния в мозжечок значимо чаще отмечалось в первой и во второй группе, т.е у крайне незрелых детей ГВ 31 неделя и менее:

В I группе – врожденное геморрагическое поражение ЦНС составило 7,4%. В неонатальном периоде развилось: ВЖК 1 степени у 12,3%; ВЖК 2 степени у 17,2%, ВЖК 3 степени у 14,8%, паренхиматозное кровоизлияние у 4,9%, САК у 4,1%, кровоизлияние в мозжечок у 5,7%. Постгеморрагическая вентрикуломегалия у 2,5%, гидроцефалия у 3,3%.

Во II группе - врожденное геморрагическое поражение ЦНС составило 4,3%. В неонатальном периоде развилось: ВЖК 1 степени у 12,4%; ВЖК 2 степени у 6,8%, ВЖК 3 степени у 3,4%, паренхиматозное кровоизлияние у 2,5%, САК у 1,6%, кровоизлияние в мозжечок у 0,9%. Постгеморрагическая вентрикуломегалия у 1,1%, гидроцефалия у 1,8%.

В III группе - врожденное геморрагическое поражение ЦНС составило 3,7%. В неонатальном периоде развилось: ВЖК 1 степени у 5%; ВЖК 2 степени у 1,5%, ВЖК 3 степени у 1,1%, паренхиматозное кровоизлияние у 0,4%, САК у 0,2%, кровоизлияние в мозжечок у 0,6%. Постгеморрагическая вентрикуломегалия у 0,6%, гидроцефалия у 0,2%.

В IV группе - врожденное геморрагическое поражение ЦНС составило 2,4%. В неонатальном периоде развилось: ВЖК 1 степени у 3,2%; ВЖК 2 степени у 0,3%, ВЖК 3 степени у 0,2%, паренхиматозное кровоизлияние у 0,2%, САК у 0,2%, кровоизлияние в мозжечок у 0,4%. Постгеморрагическая вентрикуломегалия и гидроцефалия ни развилась ни у одного ребенка.

Наше исследование показало, что у детей ГВ 27 недель и менее шансы развития ВЖК 3 степени и паренхиматозного кровоизлияния в 24,2 раза и в 7,2 раза выше, чем у детей ГВ 28 недель и более. Среди детей ГВ 28–31 недели шансы развития ВЖК 3 степени и паренхиматозного кровоизлияния в 10,2 раза и в 5,4 раза выше, чем у детей ГВ 32 недели и более, соответственно.

Проведенный анализ продемонстрировал, что к факторам, в 1,5-3,5 раза значимо чаще приводящим к геморрагическому поражению ЦНС у детей ГВ менее 30 недель, являются потребность в инвазивной искусственной вентиляции легких и потребность в проведении кардиотонической терапии; у детей ГВ 30-32 недели – потребность в инвазивной искусственной вентиляции легких, течение инфекционного процесса у детей на неинвазивной респираторной терапии; у детей ГВ более 32 недель - потребность в кардиотонической терапии и течение инфекционного процесса.

Таким образом, в результате проведенного исследования было выявлено, что тяжесть состояние ребенка после рождения, потребность в инвазивной респираторной и кардиотонической терапии, течение инфекционного процесса являются предикторами геморрагического поражения ЦНС в неонатальном периоде у недоношенных детей различного гестационного возраста, потребовавших терапию в условиях ОРИТ.

С целью исключения или подтверждения наличия судорожного синдрома с 2014 по 2016 г было проведено 114 исследований (81 первичных, 33 повторных) у 81 ребенка с ГВ 36 недель и менее

Группа I - 27 недель и менее (27 детей),

Группа II - 28–31 недель (32 ребенка),

Группа III - 32–33 недели (11 детей),

Группа IV - 34–36 недель (11 детей).

Нами были проанализированные полученные данные записи амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии. При проведении мониторинга церебральных функций проводилась оценка фоновой активности. Показанием для ЦФМ являлись клинические проявления неонатальных судорог, которые были подтверждены электрографически. Судороги были диагностированы в 37% случаев у детей ГВ 27 недель и менее, и менее 30% у детей с большим ГВ, что в свою очередь предотвратило необоснованное назначение противосудорожных препаратов. В то же время, при нарушении дыхания по типу апноэ в сочетании с брадикардией у детей ГВ 31 неделя и менее электрографические судороги были зафиксированы в 26,3% случаев, что позволило начать своевременную противосудорожную терапию. При анализе причин развития неонатальных судорог у глубоко недоношенных детей выявлено, что ведущая роль принадлежит структурным повреждениям ЦНС, а именно ВЖК. Нами были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) при сопоставлении ВЖК 2 степени у детей с неонатальными судорогами. При сопоставлении других структурных повреждений нами не были получены статистически значимые различия, но шансы развития судорог у детей с ПВЛ были выше в 4,78 раза (95% ДИ: 0,41–55,38) по сравнению с детьми без ПВЛ. У детей с диффузными изменениями паренхимы вещества головного мозга, по данным НСГ, шансы развития неонатальных судорог были выше в 2,29 раза (95% ДИ: 0,14–38,18) по сравнению с детьми без данных патологических изменений по НСГ.

Таким образом, использование в условиях ОРИТ аЭЭГ позволяет своевременно диагностировать патологическую неврологическую симптоматику в виде

неонатальных судорог и обосновано назначать противосудорожную терапию, что соответствует рекомендациям зарубежной литературы G. Buonocore, L. Hellström-Westas, Sansevere AJ, Kapur K. На основании полученных данных проведенного исследования можно предположить, что внедрение использования аЭЭГ в ОРИТ для определения биоэлектрической активности головного мозга, позволит персонализировано подходить к назначению противосудорожной терапии.

Несмотря на совершенствование медицинской помощи, по данным федеральной службы государственной статистики в Российской Федерации треть младенческой смертности приходится на недоношенных пациентов. В 2013-2018 гг летальный исход зафиксирован у 98 детей (2,6%) в ОРИТ, несмотря на проводимую комплексную интенсивную терапию. Патологоанатомическое исследование проведено в 89 случаях (90%), у 9 пациентов (10%) не проведено в следствии отказа родителей по религиозным соображениям. Анализ проведен 89 патологоморфологических исследований:

- 39 исследований – пациентов 27 недель и менее,
- 24 исследования - пациентов 28–31 недель,
- 4 исследования – пациентов 32–33 недели,
- 4 исследования – пациентов 34–36 недель.

Результаты исследования показали, что в структуре летальности 43,8% составили дети ГВ 27 недель и менее, что в 1,6 раз больше, чем детей ГВ 28–31 недель, и в 4,8 раз чем детей ГВ 32–36 недель, что подтверждают литературные данные о высоком риске, прогрессирующей полиорганной недостаточности с развитием летального исхода у крайней степени недоношенных новорожденных. Патолого-морфологические изменения органов, характерные при инфекционном поражении, отмечались у 57 детей (64% случаев), структурные изменения головного мозга отмечались у 30 детей (33,7%), геморрагическое поражение ЦНС у 53 детей (60%), геморрагические поражения других органов и систем у 80 детей (90%). У детей ГВ 27 недель и менее недель при патологоморфологическом исследовании были выявлены признаки наличия инфекционного процесса в 79,5% и геморрагического поражения ЦНС в 69,2%. Сопоставимые значения признаков

наличия инфекционного процесса и геморрагического поражения ЦНС были диагностированы у детей ГВ 28–31 недель в 70,8% и 75% случаев, соответственно. У детей ГВ 32–36 недель признаки наличия инфекционного процесса отмечались в 25% случаев, что в 3 раза меньше, чем у детей ГВ 31 недель и менее. Геморрагическое поражение было выявлено также в 25% случаев, что в 2,8 раз меньше, чем у детей ГВ 31 недель и менее. Нами были изучены особенности патоморфологических изменений головного мозга умерших детей в зависимости от гестационного возраста. По данным макро- и микроскопического исследования головного мозга, у детей ГВ 33 недели и менее от 75 до 100% случаев отмечалось расширение боковых желудочков, лейкомаляция до 89% случаев, отсутствие нормальной выраженности извилин в 100% случаев, уплощение извилин от 75 до 93,3%, отсутствие извилин от 6,7 до 25%. Сглаженность борозд у данной категории детей отмечалось от 75 до 93,3% случаев, отсутствие борозд до 25% случаев. Только у данной категории детей, детей ГВ 33 недели и менее, при постмортальном исследовании была обнаружена кровь в синусах твердой мозговой оболочки.

По результатам анализа геморрагического поражения ЦНС в сопоставляемых группах было выявлено, что у недоношенных детей ГВ 31 недель и менее в 50% случаев было выявлено сочетанное поражение ЦНС, что в 2 раза чаще, чем у недоношенных детей ГВ 32–36 недель. По построенной прогностической модели точка отсечки прогнозирования сочетанного геморрагического поражения ЦНС составила 29,5 недель.

Таким образом, полученные данные в результате проведенного исследования согласуются с имеющимися в литературе сведениями (Pratik Parikh, Juul Sandra и другие) о том, что чем меньше гестационный возраст, тем чаще и тяжелее поражение ЦНС.

Так как развитию ВЖК способствует множество факторов, в нашей работе было проанализировано 100 случаев приобретенного ВЖК в неонатальном периоде у детей, потребовавших лечение в условиях ОРИТ в 2013-2016гг.

Дети были разделены на 3 группы в зависимости от степени ВЖК:

I группа 66 детей с ВЖК 1 степени

II группа 26 детей с ВЖК 2 степени

III группа 8 детей с ВЖК 3 степени

В нашей работе были подтверждены литературные данные что, чем меньше ГВ, масса тела и длина, тем тяжелее степень развития ВЖК. Кроме того, был проанализирован возраст возникновения ВЖК и было выявлено, что ВЖК 2–3 степени развивается на 2 сутки жизни, ВЖК 1 степени на 5 сутки жизни.

Но в нашей работе, в отличии от литературных данных, нам не удалось установить зависимости выставленной оценки Апгар к концу 1 и 5 минуты жизни и развития ВЖК различной степени.

В тоже время у детей с ВЖК 2-3 степени значительно чаще требовалось проведение инвазивной респираторной терапии и кардиотонической терапии: в I группе потребность в инвазивной ИВЛ отмечалось в 34,8% случаев, во II группе 80,8% случаев, в III группе в 100% случаев; в проведении кардиотонической терапии с целью стабилизации гемодинамики в I группе потребовалось в 13,6% случаев, во II группе в 50% случаев, в III группе в 100% случаев. Кроме этого, было установлено, что чем выше дозы адренергических и дофаминергических средств (Допамин 4% и Добутамин 1,25%), используемых для стабилизации гемодинамики, тем выше у детей частота ВЖК 2–3 степени.

При анализе ежечасного мониторинга показателей ЧСС, SpO₂, артериального систолического, диастолического и среднего давления было установлено, что минимальное диастолическое давление у детей, развивших ВЖК 3 степени было в 1,6 раз ниже, чем у детей, развивших ВЖК 1 степени. Помимо этого, на степень ВЖК значительно влияет колебания диастолического АД в течение 24 часов. При колебаниях диастолического АД в течение суток от минимального до максимального значения ($M \pm SD$) 29 ± 4 мм.рт.ст. значимо чаще развивается ВЖК 3 степени. В прогностической модели вычислено пороговое значение минимального диастолического давления, которое составило 23,5 мм.рт.ст. Дополнительно нами был вычислено пороговое значение показателя колебаний синусового сердечного ритма (разница между минимальным и максимальным показателем ЧСС) в течение суток и составило 40 ударов. При колебаниях ЧСС 40

ударов и более прогнозировался высокий риск ВЖК 3 степени. Подобные исследования нам в литературе не встретились.

При развитии ВЖК 3 степени наличие легочного кровотечения отмечалось в 50% случаях, что в 4 раза чаще чем при ВЖК 1 степени в 1,4 раза чаще, чем при ВЖК 2 степени. Наличие ЖКТ кровотечения при ВЖК 3 степени отмечалось в 5,5 раз чаще, чем у детей с ВЖК 1 степенью и в 3,2 раза чаще, чем у детей с ВЖК 2 степенью. Следует отметить, что при наличии геморрагического синдрома из двух локусов в 6,4% раз и в 1,5 раза чаще развивалось ВЖК 3 степени по сравнению с ВЖК 1 степени и ВЖК 2 степени, соответственно.

При оценке показателей КОС и газов крови, уровня натрия, глюкозы, гемоглобина, взятых на исследование за сутки до возникновения ВЖК в зависимости от степени развития ВЖК, не удалось установить статистически значимых различий. Однако, было выявлено, что уровень лактата у детей, развивших ВЖК 3 степени был от 2,5 до 3,3 раз выше, чем у детей, развивших ВЖК 1 и 2 степени, соответственно. Следует отметить, что несмотря на статистически недостоверные различия показателей по уровню натрия, у детей с развитием ВЖК 3 степени уровень натрия был более 145 ммоль/л.

При оценке показателей коагулограммы было установлено: уровень фибриногена у детей, развивших ВЖК 3 степени, в среднем составил менее 2 мг/л; уровень протромбина по Квику у детей с развитием ВЖК 3 степени был в 2 раза ниже, чем у детей с ВЖК 1 степени и в 1,4 раза ниже, чем у детей с ВЖК 2 степени; уровень МНО (Ме) у детей с развитием ВЖК 3 степени составил 1,58, что в 1,4 раза выше, чем у детей с ВЖК 1 степени. Также следует отметить, что уровень Д-димера у детей, развивших ВЖК 3 степени в 5 раз был выше, чем у детей с ВЖК 1 и 2 степени и составил (Ме) 9309 нг/мл и удлинение АЧТВ на 30 сек по сравнению с детьми с ВЖК 1 степени и значения составили 78 и 48 сек, соответственно. Исходя из значений регрессионных коэффициентов, сочетание факторов: ГВ 28, 5 недель и менее и МНО $\geq 1,23$; ГВ 28, 5 недель и менее, МНО $\geq 1,23$ и уровень протромбина по Квику $\leq 68,4\%$; ГВ 28, 5 недель и менее, МНО $\geq 1,23$, уровень протромбина по

Квику $\leq 68,4\%$, уровень тромбоцитов $\leq 181 \cdot 10^9/\text{л}$ имеют прямую связь с вероятностью развития прогрессии ВЖК.

Мы проанализировали прогрессию степени ВЖК при коррекции факторов свертывания крови методом трансфузии СЗП. И по результатам нашей работы коррекции факторов свертывания крови методом трансфузии СЗП не предотвращает прогрессию ВЖК. У детей, которым была проведена трансфузия СЗП, шансы прогрессии ВЖК были выше в 2,04 раза, по сравнению с детьми, которым трансфузия СЗП не проводилась. Полученные данные свидетельствуют, о том, что прогрессия ВЖК связана со множеством сочетающихся факторов на фоне незрелости сосудов головного мозга, что согласуется статьями разных авторов Polglase GR, Aly H, Noori S. и работами других авторов.

На основании проведенного анализа 2013-2018 гг и изменения тактики выхаживания глубоко недоношенных детей с внедрением в ОРИТ им. Антонова комплексной системы профилактики ВЖК; новой методики респираторной терапии в родильном зале; усовершенствованной методики малоинвазивного введения сурфактанта; технологии высокочастотной ИВЛ с гарантированным объемом; подбор кардиотонических и вазопрессорных препаратов у критически больных пациентов на основе модифицированной фокусной ЭХО-КГ, системы профилактики нарушений водно-электролитного баланса у глубоко недоношенных детей нам удалось значительно снизить частоту и тяжесть ВЖК, и продемонстрировать достоверную эффективность внедренных технологий у детей ГВ 25 недель и менее и у детей с массой тела менее 1000г ($p=0,003$, $p=0,031$).

В проведенном нами катамнестическом исследовании в ПКВ 12 месяцев (152 ребенка) и 24 месяца (148 детей) недоношенных детей ГВ 32 недели и менее были проанализированы отдаленные неврологические исходы. Дети были разделены на 3 группы в зависимости от ГВ при рождении и ПКВ при катамнестическом обследовании:

Группа I - 27 недель и менее (33 ребенка ПКВ 12 месяцев), (32 ребенка ПКВ 24 месяца)

Группа II - 28–29 недель (38 детей ПКВ 12 месяцев), (36 детей ПКВ 24 месяца)

Группа III - 30–32 недели (81 ребенок ПКВ 12 месяцев), (80 детей ПКВ 24 месяца).

При сопоставлении результатов катамнестического наблюдения в ПКВ 12 месяцев были получены статистически значимые различия ($p < 0,001$):

В I группе синдром двигательных нарушений наблюдался в 30,3% случаев, структурная эпилепсия в 18,2% случаев, синдром мышечной дистонии в 57,6% случаев, задержка психомоторного развития отмечалось в 30,3% случаев, ДЦП 24,2%.

Во II группе синдром двигательных нарушений наблюдался в 2,6% случаев, структурная эпилепсия в 7,9% случаев, синдром мышечной дистонии в 26,3% случаев, задержка психомоторного развития отмечалось в 5,2% случаев, ДЦП 2,6%.

В III группе синдром двигательных нарушений наблюдался в 4,9% случаев, структурная эпилепсия в 1,2% случаев, синдром мышечной дистонии в 21% случаев, задержка психомоторного развития отмечалось в 5% случаев, ДЦП 2,4%.

Психомоторное развитие по шкале Гриффитс соответствовало ПКВ 12 месяцев в 34,8%, 83,3%, 74,4% случаев в I группе, во II группе и III группе соответственно.

При сопоставлении результатов катамнестического наблюдения в ПКВ 24 месяца нами были получены результаты:

В I группе задержка психомоторного развития отмечалось в 25% случаев, ДЦП 34,5%.

Во II группе задержка психомоторного развития отмечалось в 8,3% случаев, ДЦП 5,6%.

В III группе задержка психомоторного развития отмечалось в 3,8% случаев, ДЦП 5%.

Психомоторное развитие по шкале Гриффитс при ПКВ 24 месяца: в I группе соответствовало в 54,2% случаев, во II группе в 86,7% случаев и III группе 87,2%.

Из 148 детей ГВ 32 недели и менее, прошедших неврологический осмотр в ПКВ 24 месяцев детский церебральный паралич был диагностирован у 17 детей (11,5%).

По результатам анализа формы ДЦП диагностированы: диплегия у 9 детей (53%), гемиплегия у 3 детей (17,6%), двусторонняя гемиплегия у 3 детей (17,6%), атонически-астатическая форма диагностирована у 2 детей (11,8%).

Учитывая, что ДЦП является основной причиной детской неврологической инвалидности в мире, нами был проведен анализ клинических данных в неонатальном периоде у детей, которым был диагностирован ДЦП в ПКВ 24 месяца. Полученные результаты убедительно демонстрируют, что вероятность развития ДЦП выше у крайне незрелых детей ГВ 27 недель и менее, а также у детей ЭНМТ. Как видно из представленных данных, развитие ДЦП в 5 раз чаще отмечалось у детей с ВЖК 2–3 степени и в 4 раза чаще у детей, развивших бронхолегочную дисплазию (БЛД) среднетяжелой и тяжелые формы. Также следует отметить, что многоплодная беременность, по результатам нашей работы, не повышала риск развития ДЦП.

С целью выявления предикторов неблагоприятного неврологического исхода 54 детям ГВ 32 недели и менее было проведено МРТ исследование головного мозга. Катамнестическое наблюдение в ПКВ 24 месяца прошли 28 детей (52%) из 54 детей ГВ 32 недели и менее, которым проводилось МРТ исследование. ДЦП был диагностирован у 8 детей (29%) из 28 детей, прошедших катамнестическое наблюдение в ПКВ 24 месяца. При сопоставлении данных МРТ исследования и развития ДЦП были выявлены предикторы: геморрагическое поражение ЦНС и при повышении уровня лактата при МР-спектроскопии. При выявлении у недоношенных детей ГВ 32 недели и менее геморрагического поражения ЦНС и повышения уровня лактата при H1 мультивоксельной МР -спектроскопии можно значительно чаще ожидать развитие ДЦП в постконцептуальном возрасте 24 месяца. При сопоставлении данных МРТ исследования и развития ДЦП у крайне незрелых детей ГВ 27 недель и менее дополнительно был выявлен предиктор – кровоизлияние в мозжечок ($p=0,040$).

Полученные данные нашей работы соответствуют данным авторов мировой литературы Volpe, J. J, K.A.I. Evensen и др., что глубоко недоношенные дети являются уязвимым контингентом для развития поражения ЦНС в неонатальном

периоде и развития неблагоприятных неврологических исходов при катамнестическом наблюдении. В то же время, внедрение комплекса технологий, снижающих частоту развития ВЖК в неонатальном периоде являются основополагающими звеньями выхаживания глубоко недоношенных детей и снижения детской неврологической инвалидности.

На сегодняшний день, по данным Rennie JM, Nagmann CF, Gunn, A. J., Thoresen M., единственным доказанным методом нейропротекции у новорожденных, перенесших тяжёлую асфиксию и развивших ГИЭ, является терапевтическая гипотермия. Проведение терапевтической гипотермии с нейропротективной целью детям, перенесших среднетяжелую и тяжелую асфиксию в родах, потребовалось в 50 случаях в 2013-2020гг. Лечебная гипотермия проводилась по утвержденному протоколу ОРИТ им. Антонова Института неонатологии и педиатрии и с февраля 2019 года по клинической рекомендации по терапевтической гипотермии у новорожденных детей 2019г.

Нами был проведен анализ соматического и акушерского анамнеза матерей, антропометрических данных, оценки Апгар к концу 1 и 5 минуты жизни, степени развития ГИЭ и неблагоприятных исходов, таких как летальный исход, развитие тотальной лейкомаляции и ДЦП при катамнестическом наблюдении. Неврологическое наблюдение осуществлялось с первых суток жизни. Неврологических исходы анализировались при переводе из ОРИТ, при выписке домой, при катамнестическом наблюдении. Следует отметить, что минимальный возраст начала терапевтической гипотермии от момента рождения составлял 82 минуты, а максимальный возраст составлял 2 часа, что соответствует оптимальному времени начала терапевтической гипотермии по литературным данным (Gunn A.).

По результатам нашей работы ГИЭ 2 степени была диагностирована у 37 детей (74%), ГИЭ 3 степени у 13 детей (26%). Неблагоприятные исходы отмечались у 16 детей, что составила 32% от всех детей, которым проводилась терапевтическая гипотермия. Шансы развития неблагоприятных исходов у детей с ГИЭ 3 степени в 5,8 раза выше, чем у детей с ГИЭ 2 степени.

Для дальнейшего анализа дети, которым проводилась лечебная гипотермия, были разделены на 2 группы в зависимости от отсутствия (34 ребенка) или наличия (16 детей) неблагоприятных исходов, включающие себя перевод в специализированное учреждение, летальный исход, ДЦП. Было установлено, что детям с неблагоприятными исходами применение лекарственных препаратов в родильном зале требовалось в 7 раз чаще, чем детям с благоприятными исходами; антибактериальные препараты «резерва» в 2 раза чаще применялись у детей с неблагоприятными исходами, а также в 5 раз чаще отмечалась потребность в коррекции метаболических нарушений препаратом Гидрокарбонат натрия в раннем неонатальном периоде у детей с неблагоприятными исходами по сравнению с детьми с отсутствием неблагоприятных исходов. Полученные данные, вероятно, свидетельствуют о тяжести состояния и выраженности метаболических нарушений и полиорганной недостаточности.

При оценке двукратно исследуемых показателей КОС в первые 2 часа жизни в зависимости от неблагоприятных исходов, было установлено, чем выше значение лактата на 2-м часу жизни, тем хуже исход у детей, потребовавших проведения терапевтической гипотермии. При уровне лактата равном или превышающем 11,9 ммоль/л прогнозировался высокий риск неблагоприятного исхода ($p=0,05$, Se 76,9%, Sp 56,2 %).

Для диагностики и прогноза поражений ЦНС нами контролировались в сыворотке крови нейроспецифический белок S100, нейроспецифическая енолаза (NSE), уровень аммиака. Были установлены существенные различия при сравнении показателя уровня нейроспецифического белка S100 в сыворотке крови в 1 сутки жизни в зависимости от неблагоприятных исходов ($p=0,021$). Значения нейроспецифического белка S100 в 10 раз превышали нормативные значения в первые сутки у детей с неблагоприятными исходами. Методом ROC-кривых выявлено оптимальное разделяющее значение уровня S100 в 1-е сутки, которое составило 1,7 мг/л ($p=0,037$, Se 77%, Sp 52 %).

При сопоставлении показателей гемостазиограммы в возрасте 1 суток жизни в зависимости от неблагоприятных исходов, не удалось выявить статистически

значимых различий. Однако в результате оценки показателей при исследовании гемостазиограммы на 3 сутки жизни в зависимости от неблагоприятных исходов, нами были установлены статистически значимые различия для значений фибриногена, протромбина по Квику, D-dimer. У детей с неблагоприятными исходами уровень фибриногена был в 1,4 раза ниже, уровень протромбина по Квику был ниже в 1,3 раза, уровень D-dimer в 5 раз выше. Данные позволяют нам предположить, что у детей с неблагоприятным исходом более выражен фибринолиз и имеет место течение ДВС синдрома.

При сопоставлении данных результатов нейровизуализации (НСГ исследование с доплерометрией) и нейромониторинга (аЭЭГ) у детей с неблагоприятными исходами отмечались следующие значимые факторы: на 3 сутки терапии отмечался вазопарез, патологический паттерн в виде Flat trace – неактивного низковольтажного плоского паттерна. Следует отметить, что у детей с неблагоприятными исходами эпилептичность в 1,4 раза была чаще в первые и на третьи сутки.

С целью определения структурных поражений ЦНС и выявления предикторов неблагоприятных исходов было проведено МРТ исследование 45 детям (однократно 39 детям и двукратно 6 детям, суммарно 51 исследований) и 25 детям проведена спектрометрия. У детей с неблагоприятными исходами в 2,2 раза чаще отмечались множественные очаги повреждения в белом веществе головного мозга. По результатам спектрометрии у детей с неблагоприятными исходами отмечалось повышение уровня N ацетиласпартата. Дополнительно следует отметить, что у детей с неблагоприятными исходами в 1,6 раз чаще были диагностированы подбололочные кровоизлияния и САК.

Таким образом, на основании проведенного исследования и полученных данных выявлено, что нейропротективная терапия в виде терапевтической гипотермии у поздних недоношенных и доношенных детей с ГИЭ 2 степени эффективна в 78,4% случаев, с ГИЭ 3 степени в 38,5% случаев. Предикторами неблагоприятного исхода у детей, перенесших среднетяжелую и тяжелую асфиксию при рождении и потребовавших проведения общей терапевтической гипотермии являются:

сохраняющийся уровень лактата равный или превышающий 11,9 ммоль/л в первые 120 минут жизни, уровень S100 в сыворотке крови в 1е сутки жизни равном или превышающем значение 1,7 мг/л, сохраняющийся вазопарез в ПМА на 3 сутки жизни, по данным НСГ с доплерометрией, патологический паттерн в виде Flat trace – неактивного низковольтажного плоского паттерна, по данным амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии на 3 сутки жизни, множественные участки повреждения белого вещества головного мозга, по данным МРТ исследования, и повышение концентрации метаболита N ацетиласпартата в веществе головного мозга, при H1 мультिवоксельной МР-спектроскопии.

Внедрение комплекса в ОРИТ современных технологий диагностики, профилактики и лечения перинатальных поражений головного мозга, описанной в нашей работе, позволяет снизить частоту перинатальных поражений ЦНС и улучшить отдаленные неврологические исходы.

ВЫВОДЫ

1. Частота перинатальных поражений ЦНС среднетяжелой и тяжелой степени в 2013-18гг составляет 16,5% среди детей, потребовавших проведения комплекса реанимационных мероприятий в родильном зале и интенсивной терапии в неонатальном периоде в условиях ОРИТ. В структуре перинатальных поражений ЦНС у доношенных детей преобладают гипоксически - ишемические поражения (60,5%), у недоношенных – гипоксически - геморрагические поражения (80%). У детей ГВ 27 недель и менее геморрагическое поражение ЦНС отмечается в 51,6% случаев (ОШ=10,3; 95% ДИ: 7,1–14,9), у детей 28–31 недель – 28,4% (ОШ=5,4; 95% ДИ: 4,2–7,0), 32–33 недели – 11,3% (ОШ=2,0; 95% ДИ: 1,5–2,9), 34-36 недель – 6,6 %, у детей ГВ 37 недель и более – в 5,4% случаев.

2. Частота неонатальных судорог у недоношенных новорожденных зависит от ГВ: у детей ГВ 27 недель и менее частота развития неонатальных судорог составляет 29,7%, что в 3,3 раза чаще, чем у детей ГВ 28–31 недель. Шансы развития неонатальных судорог в 12,7 раза выше, чем у детей ГВ 28 недель и более (ОШ=12,7; 95% ДИ:8,2-19,5). У детей гестационного возраста 28–31 неделя неонатальные судороги отмечаются в 9% случаев, что в 4 раза чаще, чем у детей ГВ 32–33 недели. Среди детей ГВ 28–31 недели шансы развития неонатальных судорог в 2,8 раз выше, чем у детей ГВ 32 недели и более (ОШ=2,8; 95% ДИ: 1,9–4,1). При этом регистрация эпилептической активности по данным ЦФМ отмечалась в 30,9% случаев. Кроме того, при клинических проявлениях в виде апноэ и брадикардии электрографические судороги были диагностированы в 26,3% случаях у детей ГВ 31 неделя и менее.

3. Структурные поражения ЦНС посмертно выявляются у 74% новорожденных независимо от основной причины смерти, в 67% случаев определяется лейкомаляция. У глубоконедоношенных новорожденных лейкомаляция выявляется в 2,2 раза чаще (92% случаев), чем в группе поздних недоношенных и доношенных детей (41%). Геморрагическое поражение головного мозга при постмортальном исследовании выявляется у недоношенных детей ГВ 27 недель и

менее в 69,2% случаев, у детей ГВ 28–31 неделя в 75% случаев, 32-33 недели и 34-36 недель по 25% случаев, соответственно, у детей ГВ 37 недель и более в 33,3% случаев.

4. Установлена статистически значимая обратная пропорциональность между гестационным возрастом, антропометрическими показателями при рождении и степенью ВЖК у новорожденных детей ($p < 0,001$). К факторам, предрасполагающим к развитию геморрагических поражений ЦНС у недоношенных детей ГВ 33 недели и менее, относятся низкая оценка по Апгар к концу первой и пятой минуты жизни, а также отягощенный соматический анамнез матери. Наиболее уязвимым периодом для развития ВЖК являются первые 5 дней жизни. Развитие ВЖК 2 и 3 степени в среднем происходит в первые 48 часов жизни, развитие ВЖК 1 степени в среднем на 5 сутки жизни ($p = 0,005$).

5. Наличие тяжелых дыхательных и гемодинамических нарушений, а также врожденной инфекции с необходимостью применения инвазивной респираторной, вазопрессорной и кардиотонической терапии у детей гестационного возраста 30 недель и менее, статистически значимо увеличивают риск развития геморрагических поражений ЦНС ($p < 0,001$). Развитие ВЖК 3 степени ассоциировано с потребностью в инвазивной респираторной терапии у новорожденных, в том числе в ВЧОВЛ (87,5%), а также у 100% детей с проведением массивной кардиотонической и вазопрессорной терапии. Развитие ВЖК 2 степени статистически значимо чаще сопровождается потребностью в проведении инвазивной респираторной терапии (80,8%), в том числе ВЧОВЛ (66,7%), в 69,2% - в кардиотонической и вазопрессорной терапии.

6. Предикторами вероятной прогрессии ВЖК у недоношенных новорожденных являются: значение диастолического АД $\leq 23,5$ мм.рт.ст. у детей ГВ 27 ± 2 недель (Se 80%, Sp 79%); колебание синусового сердечного ритма 40 ударов и более в течении суток (Se 80%, Sp 78%); уровень натрия более 145 ммоль/л, а также сочетание факторов: ГВ 28,5 недель и менее, МНО $\leq 1,23$ и уровень протромбина по Квику $\leq 68,4\%$ (Se 85%, Sp 73%).

7. У глубоконедоношенных детей, родившихся ГВ 27 недель и менее и потребовавших интенсивной и реанимационной помощи в неонатальном периоде в условиях ОРИТ, в ПКВ 12 месяцев статистически значимо чаще выявляются: синдром двигательных нарушений (30,0%), синдром мышечной дистонии (57,6%), структурная эпилепсия (18,2%), задержка психомоторного развития (30,3%). У крайне незрелых детей гестационного возраста 27 недель и менее задержка психомоторного развития регистрируется в 4,1 раза чаще, чем у детей ГВ 28–32 недели. ДЦП в ПКВ 12 месяцев диагностирован в 7,2% случаев всех обследованных детей, при этом среди детей ГВ 27 недель и менее ДЦП выявлен в 6,5 раза чаще (24,2%), чем у детей ГВ 28–32 недели (3,7%). Обследование в 24 месяца ПКВ показало увеличение процента диагностики ДЦП у глубоко недоношенных детей с 7,2% до 11,5%, в том числе у детей ГВ 27 недель и менее при рождении ДЦП увеличился до 34,4%, у детей ГВ 28–32 недели - до 5,2%.

8. Факторами риска формирования ДЦП у глубоко недоношенных детей в ПКВ 24 месяца являются: ВЖК 2-3 степени в неонатальном периоде, а также наличие среднетяжелой или тяжелой формы бронхолегочной дисплазии. Установлены предикторы ДЦП (по данным МРТ исследования) у недоношенных детей ГВ 32 недели и менее в ПКВ 36–38 недель: геморрагическое поражение ЦНС и повышение уровня лактата при H1 мультисексельной МР – спектроскопии; кроме того, у недоношенных детей ГВ 27 недель и менее - кровоизлияние в мозжечок ($p < 0,05$).

9. Эффективность нейропротективной терапии в сочетании с терапевтической гипотермией у поздних недоношенных и доношенных детей с ГИЭ 2 степени была продемонстрирована в 78,4% случаев, с ГИЭ 3 степени - в 38,5% случаев. Предикторами неблагоприятного исхода у поздних недоношенных и доношенных новорожденных, перенесших среднетяжелую и тяжелую асфиксию при рождении, являются: концентрация лактата $\geq 11,9$ ммоль/л в первые 120 минут жизни, концентрация белка S100 в сыворотке крови в 1е сутки жизни $\geq 1,7$ мг/л, сохраняющийся вазопарез в ПМА (по данным НСГ с доплерометрией) на 3 сутки жизни, патологический паттерн в виде Flat trace – неактивного низковольтажного

плоского паттерна (по данным аЭЭГ) на 3 сутки жизни и множественные участки повреждения белого вещества головного мозга (по данным МРТ исследования).

10. Разработана комплексная система лечебно-диагностических и профилактических мероприятий, направленных на снижение частоты и тяжести поражений центральной нервной системы у новорожденных детей различного гестационного возраста, включающая: стабилизацию состояния в родильном зале, методику малоинвазивного введения сурфактанта, использование фокусной ЭХО-КГ, систему профилактики нарушений водно-электролитного баланса, НСГ исследование с доплерометрией. Внедрение системы привело к значимому снижению частоты ВЖК 2-3 степени у недоношенных детей гестационного возраста 24-32 недель на стационарном этапе выхаживания. У детей, получавших терапию в ОРИТ им. профессора А.Г. Антонова в 2019-2020гг, развитие ВЖК 2-3 степени не отмечается у крайне незрелых детей ГВ 25 недель и менее, у детей ГВ 27 недель и менее частота снизилась в 1,5 раза, у детей ГВ 32 недели и менее в 1,3 раза по сравнению с 2017-2018гг. При катamnестическом наблюдении в ПКВ 12 месяцев у детей ГВ 32 недели и менее, получавших терапию в условиях ОРИТ им. профессора Антонова в 2019-2020гг., не отмечено ни одного случая развития ДЦП.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

С целью снижения частоты и тяжести перинатальных поражений ЦНС у новорожденных детей различного гестационного возраста, а также минимизации неблагоприятных исходов, предлагается к практическому использованию в отделениях неонатального профиля комплексная система лечебно-диагностических и профилактических мероприятий, включающая:

1. организацию оказания реанимационной неонатологической помощи в родильном зале с обязательным мониторингом у новорожденного температуры тела, ЧСС и SpO₂, использование при проведении респираторной терапии увлажненной и подогретой воздушно-кислородной смеси; при оказании реанимационной помощи детям ГВ 35 недель и более, перенесших тяжелую асфиксию с потребностью проведения непрямого массажа сердца, предусмотреть начало в родильном зале проведение процедуры пассивной гипотермии.
2. проведение НСГ исследования с доплерометрией в первые 24 часа жизни;
3. при развитии геморрагического синдрома проводить исследование коагулограммы, коррекция факторов свертывания крови путем трансфузии СЗП показана при наличии изменений в коагулограмме;
4. при развитии геморрагического поражения ЦНС проведение МРТ исследования и H1 мультिवоксельной МР – спектроскопии.
5. при подозрении на развитие неонатальных судорог, апноэ и брадикардии неясного генеза у недоношенных детей и детям, развившим ГИЭ вследствие перенесенной среднетяжелой и тяжелой асфиксии в родах, проведение амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии.
6. новорожденным детям, перенесшим среднетяжелую и тяжелую асфиксию в родах, исследование КОС и газов крови при рождении или в первый час жизни с повторным исследованием в возрасте 2-х часов жизни;
7. новорожденным детям, родившимся на сроке беременности 35 недель и более, развившим ГИЭ 2–3 степени вследствие перенесенной среднетяжелой и тяжелой асфиксии, проведение процедуры терапевтической гипотермии;

8. детям, потребовавшим проведения терапевтической гипотермии, исследование концентрации лактата в первые 120 минут жизни, концентрации белка S100 в сыворотке крови в 1е сутки жизни, проведение амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии, НСГ с доплерометрией в динамике, МРТ исследования головного мозга и H1 мультिवоксельной МР-спектроскопии после 14 суток жизни.
9. Всем детям, потребовавшим лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, рекомендуется катамнестическое наблюдение.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Проведенное нами научное исследование вскрывает большой пласт нерешенных вопросов в области интенсивной терапии глубоко недоношенных детей. Перспективным является разработка индивидуального подхода коррекции гемодинамических нарушений. Также перспективным является усовершенствование проведения неинвазивной респираторной терапии у недоношенных детей.

Востребованным является продолжение научного поиска предикторов неблагоприятных неврологических исходов у новорожденных детей, потребовавших лечение в условиях реанимации и интенсивной терапии.

Перспективным является поиск наиболее эффективных схем сочетанной нейропротективной терапии для детей с ГИЭ 2–3 степени с целью уменьшения инвалидизации поздних недоношенных и доношенных новорожденных.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БЛД – бронхолегочная дисплазия

БЭА – биоэлектрическая активность головного мозга

ВЕ – дефицит оснований

ВЖК – внутрижелудочковые кровоизлияния

ВПС – врожденный порок сердца

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ВУИ – внутриутробное инфицирование

ВЧОВЛ – высокочастотная осцилляционная вентиляция легких

ГБН – гемолитическая болезнь новорожденных

ГВ - гестационный возраст

ГЗФАП – гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток

ГИЭ – гипоксически - ишемическая энцефалопатия

ДЦП – детский церебральный паралич

ЖКТ – желудочно – кишечный тракт

ЗЧЯ – задняя черепная ямка

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

КОС – кислотно-основное состояние

МВПР – множественные врожденные пороки развития

МНО – международное нормализованное отношение

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСДЭГ – множественные стигмы дисэмбриогенеза

НБО – наследственные болезни обмена

НК – недостаточность кровообращения

НСГ - нейросонография

НЭК – некротизирующий энтероколит

ОНМТ - очень низкая масса тела

ОПН – отделение патологии новорожденных
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ОХРИТ – отделение хирургии, реанимации и интенсивной терапии
ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция
ПЖ – правы желудочек сердца
ПКВ – постконцептуальный возраст
ПМА – передняя мозговая артерия
ПТВ – протромбиновое время
ППЦНС – перинатальные поражения центральной нервной системы
РДС – респираторный дистресс - синдром
РКМФ – растворимые комплексы фибрин-мономера
РП - ретинопатия
САК – субарахноидальное кровоизлияние
СЭК – субэпендимальная киста
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФВ – фракция выброса
ФУ – фракция укорочения
ФФТС – фето-фетальный трансфузионный синдром
ЦИ – церебральная ишемия
ЦНС - центральная нервная система
ЦФМ – монитор церебральной функции
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭНМТ - экстремально низкая масса тела
ЭХО-КГ – эхокардиография
Viphasic – неинвазивная вентиляция легких
CPAP – постоянное положительное давление в дыхательных путях
Ddimer - продукт распада фибрина
Glu - глюкоза
Hb - гемоглобин
Ht - гематокрит

Lac - лактат

PCO₂ – напряжение углекислого газа

Peep – остаточное давление на выдохе

PH - кислотность

PO₂ – напряжение кислорода

SpO₂ – насыщение гемоглобина кислородом

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. Haruo Shintaku, Akira Oka M.N. Cell Therapy for Perinatal Brain Injury. Singapore: Springer Nature, 2018. 17-24 p.
3. Ursula Felderhoff-Müser. Herting E K.W. Is There More than Cooling to Protect the Brain? // Innovations and Frontiers in Neonatology. Karger, 2020. P. 143–158.
4. Jeffrey M. Perlman. Neurology: Neonatology questions and controversies. Elsevier I. New York, 2008. 79-107 p.
5. Ivan L. Hand, Renée A. Shellhaas S.S.M. Routine Neuroimaging of the Preterm Brain. // Pediatrics. 2020. Vol. 146, № 5.
6. Do C.H.T. et al. Neurodevelopment at 2 years corrected age among Vietnamese preterm infants // Arch. Dis. Child. 2020. Vol. 105, № 2. P. 134–140.
7. Parikh P., Juul S.E. Neuroprotection Strategies in Preterm Encephalopathy // Semin. Pediatr. Neurol. Elsevier Inc., 2019. Vol. 32. P. 1–40.
8. Torchin H., Morgan A.S., Ancel P.Y. International comparisons of neurodevelopmental outcomes in infants born very preterm // Semin. Fetal Neonatal Med. Elsevier, 2020. Vol. 25, № 3. P. 101109.
9. Crump C. Preterm birth and mortality in adulthood: a systematic review. // J Perinatol. 2020. Vol. 40, № 6. P. 833–843.
10. Aleem S., Bhutta Z.A. Neonatology: A global perspective // Pediatr. Adolesc. Med. 2020. Vol. 22. P. 1–12.
11. Raju T.N.K. et al. Long-Term Healthcare Outcomes of Preterm Birth: An Executive Summary of a Conference Sponsored by the National Institutes of Health // J. Pediatr. Elsevier Inc., 2017. Vol. 181. P. 309–318.
12. Chung E.H., Chou J., Brown K.A. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants: A recent literature review // Transl. Pediatr. 2020. Vol. 9. P. S3–S8.
13. Sotiriadis A. et al. Neurodevelopmental outcome after a single course of antenatal steroids in children born preterm: A systematic review and meta-analysis // Obstet.

- Gynecol. 2015. Vol. 125, № 6. P. 1385–1396.
14. Stark M.J., Hodyl N.A., Andersen C.C. Effects of antenatal magnesium sulfate treatment for neonatal neuro-protection on cerebral oxygen kinetics // *Pediatr. Res.* 2015. Vol. 78, № 3. P. 310–314.
 15. Spittle A. et al. Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015. № 11.
 16. Bonifacio S.L., Van Meurs, Krisa. Neonatal Neurocritical Care: Providing Brain-Focused Care for All at Risk Neonates // *Semin. Pediatr. Neurol.* Elsevier Inc., 2019. Vol. 32, № 40-66.
 17. Демографический ежегодник России. 2019. P. 86–89.
 18. Федеральная служба государственной статистики. 2020.
 19. Evensen K.A.I. et al. Long-term motor outcomes of very preterm and/or very low birth weight individuals without cerebral palsy: A review of the current evidence // *Semin. Fetal Neonatal Med.* Elsevier, 2020. Vol. 25, № 3. P. 1–11.
 20. Павлюкова Е.В., Давыдова И.В., Лазуренко С.Б., Яцык Г.В., Конова О.М. и др. Возможности профилактики и восстановительного лечения последствий перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных детей. // *Педиатрическая фармакология.* 2018. Vol. 15, № 2. P. 159–167.
 21. Сафина А.И., Волянюк Е.В., Потапова М.В. Ф.Т.С. Состояние здоровья детей, родившихся недоношенными: по данным городского центра катамнеза г. Казани // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2018. Vol. 63, № 5. P. 192–196.
 22. Союз педиатров России. Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы с синдромом гипервозбудимости и нарушением сна. 2013.
 23. Немкова С.А. Современные принципы комплексной диагностики и реабилитации перинатальных поражений нервной системы и их последствий // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017. Vol. 117, № 3.

- Р. 40–49.
24. Иглина Н.Г. Перинатальное поражение ЦНС у новорожденных детей // Сибирский педагогический журнал. 2005. Vol. 5. P. 189–196.
 25. Malik S. et al. Neurogenesis continues in the third trimester of pregnancy and is suppressed by premature birth // J. Neurosci. 2013. Vol. 33, № 2. P. 411–423.
 26. Shim S.Y. et al. Altered microstructure of white matter except the corpus callosum is independent of prematurity // Neonatology. 2012. Vol. 102, № 4. P. 309–315.
 27. Schlapbach L.J. et al. Impact of sepsis on neurodevelopmental outcome in a swiss national cohort of extremely premature infants // Pediatrics. 2011. Vol. 128, № 2. P. 348–353.
 28. Bruno C.J. et al. MRI Differences Associated with Intrauterine Growth Restriction in Preterm Infants // Neonatology. 2017. Vol. 111, № 4. P. 317–323.
 29. Рогаткин С.О. Диагностика, профилактика и лечение перинатальных постгипоксических поражений центральной нервной системы у новорожденных и детей раннего возраста. авторефер. Москва, 2012.
 30. Блинов Д.В. Перинатальное поражение мозга: актуальные вопросы эпидемиологии и подходы к классификации. // Акушерство, гинекология, репродукция. 2016. Vol. 10, № 4. P. 86.
 31. Классификация перинатальных поражений нервной системы у новорожденных / РАСПИМ. Москва, 2000. 40 p.
 32. Кулаков В.И. Новорожденные высокого риска: новые диагностические и лечебные технологии. М.: Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 528 p.
 33. Ионов О.В., Балашова Е.Н., Киртбая А.Р., Антонов А.Г., Мирошник Е.В. Дегтярев Д.Н. Протокол проведения лечебной гипотермии детям, родившимся в асфиксии // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2014. Vol. 2, № 4. P. 81–83.
 34. Дегтярев Д.Н., Ионов О.В., Киртбая А.Р. и др. Амплитудно-интегрированная электроэнцефалография и селективная гипотермия в неонатологической практике. Москва: ЛокусСтанди, 2013. 60 p.
 35. Гусевой В.И. Федеральное руководство по детской неврологии. Москва:

- Специальное издательство медицинских книг, 2016. 158-159 р.
36. Антонов А.Г., Буркова А. С., Им В.Л. Рогаткин С.О. Эффективность применения цитофлавина в интенсивной терапии недоношенных новорожденных с церебральной ишемией // // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2010. Vol. 1. P. 26–32.
 37. Gunn A.J., Thoresen M. Neonatal encephalopathy and hypoxic–ischemic encephalopathy // Handbook of Clinical Neurology. 1st ed. Elsevier B.V., 2019. Vol. 162. 217-237 p.
 38. A. David Edwards, Denis V. Azzopardi A.J.G. Neonatal Neural Rescue. A Clinical Guide. Cambridge. UK, 2013. 1-225 p.
 39. Нейман Е. Г. Основные причины перинатальных поражений ЦНС у новорожденных детей // Сибирское медицинское обозрение. 2005. Vol. 4, № 37. P. 30–32.
 40. Каркашадзе Г. А., Аникин А. В., Зимина Е. П., Захарян М. В., Маслова О. И., Яцык Г. В. и др. Гипоксически-ишемическое повреждение головного мозга у новорожденных: современные данные // Новые нейробиологические подходы к профилактике и лечению перинатальных поражений ЦНС. Российская / ed. А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова Г.А.К. Москва, 2017. P. 32–54.
 41. Ионов О.В., Е.Н. Балашова Е.Н., Киртбая А.Р., и др. Протокол проведения лечебной гипотермии детям, родившимся в асфиксии // Неонатология : новости, мнения, обучение. 2014. № 2. P. 81–84.
 42. B.J. Stoll R.M.K. Nervous System Disorders // Nelson Text book of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: SAUNDERS, 2004. P. 561–569.
 43. Sarnat HB S.M. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. // Arch Neurol. 1976. Vol. 33, № 10. P. 696–705.
 44. Sarnat H.B. et al. Sarnat Grading Scale for Neonatal Encephalopathy after 45 Years: An Update Proposal // Pediatr. Neurol. Elsevier Ltd, 2020. Vol. 113. P. 75–79.
 45. Ahearne C.E. Short and long term prognosis in perinatal asphyxia: An update // World J. Clin. Pediatr. 2016. Vol. 5, № 1. P. 67–74.
 46. Dixon G. et al. Early developmental outcomes after newborn encephalopathy //

- Pediatrics. 2002. Vol. 109, № 1. P. 26–33.
47. Rennie J.M., Hagmann C.F., Robertson N.J. Outcome after intrapartum hypoxic ischaemia at term // *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2007. Vol. 12, № 5. P. 398–407.
 48. Garfinkle J. et al. Cerebral palsy after neonatal encephalopathy: Do neonates with suspected asphyxia have worse outcomes? // *Dev. Med. Child Neurol.* 2016. Vol. 58, № 2. P. 189–194.
 49. Малышкина А.И., Песикин О.Н., Назаров С., Панова И.А., Харламова Н.В., Чаша Т.В., Шилова Н.А., Матвеева Е.А., Манис С.С. и др. Экстремально ранние преждевременные роды. Исходы для детей в условиях поэтапного оказания медицинской помощи // *Акушерство и гинекология новости, мнения, обучение.* 2015. № 1. P. 17–21.
 50. Ионов О.В. Современные технологии интенсивной терапии в снижении летальности и инвалидизирующих осложнений у недоношенных новорожденных. Москва: докторская диссертация, 2020.
 51. Yeo K.T. et al. Improving incidence trends of severe intraventricular haemorrhages in preterm infants <32 weeks gestation: A cohort study // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2020. Vol. 105, № 2. P. 145–150.
 52. Parodi A, De Angelis LC, Re M, Raffa S, Malova M, Rossi A, Severino M, Tortora D, Morana G, Calevo MG, Brisigotti MP, Buffelli F, Fulcheri E R.L. Iacental Pathology Findings and the Risk of Intraventricular and Cerebellar Hemorrhage in Preterm Neonates. // *Front. Neurol.* 2020. Vol. 11. P. 761.
 53. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in the premature infant. // *Pediatr. Res.* 2010. Vol. 67, № 1. P. 1–8.
 54. 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.
 55. Volpe J.J. Impaired neurodevelopmental outcome after mild germinal matrix-intraventricular hemorrhage // *Pediatrics.* 2015. Vol. 136, № 6. P. 1185–1187.
 56. Romantsik O. et al. Pharmacological pain and sedation interventions for the prevention of intraventricular hemorrhage in preterm infants on assisted ventilation

- an overview of systematic reviews // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. Vol. 2017, № 6.
57. Poryo M. et al. Ante-, peri- and postnatal factors associated with intraventricular hemorrhage in very premature infants // *Early Hum. Dev.* 2018. Vol. 116, № August 2017. P. 1–8.
58. Inder, T. E., Perlman, J. M., and Volpe J.J. Preterm Intraventricular Hemorrhage/Posthemorrhagic Hydrocephalus // *Volpe's Neurology of the Newborn*. 6th Edn. Elsevier, 2018. P. 150–180.
59. Bermick J., Dechert R.E., Sarkar S. Does hyperglycemia in hypernatremic preterm infants increase the risk of intraventricular hemorrhage? // *J. Perinatol.* Nature Publishing Group, 2016. Vol. 36, № 9. P. 729–732.
60. Kenet G. et al. Neonatal IVH - Mechanisms and management // *Thromb. Res.* Elsevier Ltd, 2011. Vol. 127, № 3. P. S120–S122.
61. Valdez Sandoval P. et al. Intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus in preterm infants: diagnosis, classification, and treatment options // *Child's Nerv. Syst. Child's Nervous System*, 2019. Vol. 35, № 6. P. 917–927.
62. Egesa W.I. et al. Germinal Matrix-Intraventricular Hemorrhage: A Tale of Preterm Infants // *Int. J. Pediatr. (United Kingdom)*. 2021. Vol. 2021. P. 1–14.
63. Maduray T. F.M. A retrospective study on the prevalence, severity and outcomes of intraventricular haemorrhage in infants with a low birth weight in a quaternary hospital in a low- to middle-income country // *South African J. Child Heal.* 2019. Vol. 13, № 2. P. 56–62.
64. Коротких И.Н., Самодай В.Н. и др. Перинатальные факторы, ассоциированные с внутрижелудочковыми кровоизлияниями у недоношенных детей // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2018. Vol. 17, № 2. P. 67–71.
65. Балашова Е.Н., Ионов О.В., Киртбая А.Р., Никонец А.Д., Михеева А.А., Васильченко О.Н., Зубков В.В., Шмаков Р.Г. Дегтярев Д.Н. Особенности дыхательных и сердечно-сосудистых нарушений у недоношенных детей, рожденных у матерей с вращением плаценты. // *Акушерство и гинекология*.

2021. № 5. P. 85–93.
66. Артамкина Е.И., Дегтярев Д.Н., Квеквескири М.Д., Киртбая А.Р., Амирханова Д.Ю., Безнощенко О.С., Быкова Ю.К., Голубцова Ю.М., Балашова Е.Н., Ионов О.В. Повреждения головного мозга у недоношенных детей, ассоциированные с врожденной пневмонией. // *Акушерство и гинекология*. 2020. № 12. P. 159–168.
 67. Безнощенко О.С., Маркелов М.И., Квеквескири М.Д., Киртбая А.Р., Балашова Е.Н., Ионов О.В., Дегтярев Д.Н., Кречетова Л.В., Тимофеева Л.А., Макеева М.И. Высокий уровень D-димера прогнозирует геморрагические осложнения у недоношенных новорожденных. // *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение*. 2020. Vol. 8, № 1 (27). P. 79–80.
 68. Шарафутдинова Д.Р., Балашова Е.Н., Ионов О.В., Киртбая А.Р., Голубцова Ю.М., Павлович С.В. Влияние анемии у беременных на состояние здоровья их недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. // *Акушерство и гинекология*. 2019. № 9. P. 111–117.
 69. Шакая М.Н., Ионов О.В., Дегтярев Д.Н., Костюков К.В., Гладкова К.А., Киртбая А.Р., Балашова Е.Н., Голубцова Ю.М., Рындин А.Ю., Зубков В.В. Перинатальные факторы риска, влияющие на результаты выхаживания недоношенных детей от многоплодной монохориальной беременности. // *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2019. Vol. 7, № 2 (24). P. 24–32.
 70. Leijser L.M., de Vries L.S. Preterm brain injury: Germinal matrix–intraventricular hemorrhage and post-hemorrhagic ventricular dilatation // *Handbook of Clinical Neurology*. 1st ed. Elsevier B.V., 2019. Vol. 162. 173-199 p.
 71. Papile L.A. et al. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1,500 gm // *J. Pediatr*. 1978. Vol. 92, № 4. P. 529–534.
 72. Внутрижелудочковые кровоизлияния, постгеморрагическая гидроцефалия у новорожденных детей. Принципы оказания медицинской помощи под редакцией Володина Н.Н. // *Методические рекомендации*. 2016.
 73. Овчинникова Т.А., Пархета К.А., Зубкова А.Ю., Алферова Т.В. и др. Влияние

- срока гестации и массы тела на степень внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных новорожденных // Вестник современных исследований. 2017. Vol. 7-1, № 10. P. 22–25.
74. Shah P.S. et al. Neonatal Outcomes of Very Low Birth Weight and Very Preterm Neonates: An International Comparison // J. Pediatr. 2016. Vol. 177. P. 144–152.
75. Handley S.C. et al. Incidence Trends and Risk Factor Variation in Severe Intraventricular Hemorrhage across a Population Based Cohort // J. Pediatr. Elsevier Inc., 2018. Vol. 200. P. 24–29.
76. Кешишян Е. С. Алгоритм ведения детей с перинатальными поражениями ЦНС // РМЖ. Мать и дитя. 2019. Vol. 2, № 4. P. 338–339.
77. Малышкина А.И., Самсонова Т.В., Чаша Т.В., Харламова Н.В., Васильева Т.П., Филлипов С.Э и др. Медицинская помощь глубоконедоношенным детям с перинатальными поражениями Центральной нервной системы // Акушерство и Гинекология. 2013. № 4. P. 53–57.
78. Cizmeci M.N. et al. Periventricular Hemorrhagic Infarction in Very Preterm Infants: Characteristic Sonographic Findings and Association with Neurodevelopmental Outcome at Age 2 Years // J. Pediatr. Elsevier Inc, 2020. Vol. 217. P. 79–85.
79. Brouwer A. et al. Neurodevelopmental Outcome of Preterm Infants with Severe Intraventricular Hemorrhage and Therapy for Post-Hemorrhagic Ventricular Dilatation // J. Pediatr. 2008. Vol. 152, № 5. P. 648–654.
80. Adams-Chapman I. et al. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants with posthemorrhagic hydrocephalus requiring shunt insertion // Pediatrics. 2008. Vol. 121, № 5. P. 1167–1177.
81. Klebermass-Schrehof K. et al. Impact of low-grade intraventricular hemorrhage on long-term neurodevelopmental outcome in preterm infants // Child's Nerv. Syst. 2012. Vol. 28, № 12. P. 2085–2092.
82. Foglia E.E. et al. Duration of resuscitation at birth, mortality, and neurodevelopment: A systematic review // Pediatrics. 2020. Vol. 146, № 3. P. 1–10.

83. Christian E.A. et al. Trends in hospitalization of preterm infants with intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in the United States, 2000-2010 // *J. Neurosurg. Pediatr.* 2016. Vol. 17, № 3. P. 260–269.
84. Mohamed M. et al. Post-haemorrhagic hydrocephalus is associated with poorer surgical and neurodevelopmental sequelae than other causes of infant hydrocephalus // *Child's Nerv. Syst.* Springer Berlin Heidelberg, 2021. Vol. 37, № 11. P. 3385–3396.
85. Krägeloh-Mann I., Horber V. The role of magnetic resonance imaging in elucidating the pathogenesis of cerebral palsy: A systematic review // *Dev. Med. Child Neurol.* 2007. Vol. 49, № 2. P. 144–151.
86. Wang L.W. et al. Isolated Cystic Periventricular Leukomalacia Differs from Cystic Periventricular Leukomalacia with Intraventricular Hemorrhage in Prevalence, Risk Factors and Outcomes in Preterm Infants // *Neonatology.* 2016. Vol. 111, № 1. P. 86–92.
87. 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.
88. Banker BQ L.J. Periventricular leukomalacia of infancy. A form of neonatal anoxic encephalopathy. // *Arch Neurol.* 1962. Vol. 7. P. 386–410.
89. Hinojosa-Rodríguez M. et al. Clinical neuroimaging in the preterm infant: Diagnosis and prognosis // *NeuroImage Clin.* Elsevier, 2017. Vol. 16, № August. P. 355–368.
90. Plaisier A. et al. Serial cranial ultrasonography or early MRI for detecting preterm brain injury? // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2015. Vol. 100, № 4. P. 293–300.
91. Parodi A. et al. Accuracy of ultrasound in assessing cerebellar haemorrhages in very low birthweight babies // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2015. Vol. 100, № 4. P. 289–292.
92. Tkach J.A. et al. MRI in the neonatal ICU: Initial experience using a small-footprint 1.5-T system // *Am. J. Roentgenol.* 2014. Vol. 202, № 1. P. 95–105.

93. Sarkar S. et al. Screening Cranial Imaging at Multiple Time Points Improves Cystic Periventricular Leukomalacia Detection // *Am. J. Perinatol.* 2015. Vol. 32, № 10. P. 973–979.
94. Kwon S.H. et al. The Role of Neuroimaging in Predicting Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Neonates // *Clin. Perinatol.* 2014. Vol. 41, № 1. P. 257–283.
95. Довнар А.А. Состояние мозгового кровотока у новорожденных с перинатальным поражением ЦНС // *Научные стремления.* 2016. Vol. 20. P. 55–57.
96. Чугунова Л.А., Нароган М.В., Рюмина И.И., Киртбая А.Р., Гус А.И. Возможности трехмерной нейросонографии в оценке постнатального формирования коры головного мозга у глубоко недоношенных детей. // *Акушерство и гинекология.* 2017. № 7. P. 120–129.
97. Parodi A. et al. Cranial ultrasound findings in preterm germinal matrix haemorrhage, sequelae and outcome // *Pediatr. Res.* 2020. Vol. 87. P. 13–24.
98. Sannia A. et al. Different gestational ages and changing vulnerability of the premature brain // *J. Matern. Neonatal Med.* 2015. Vol. 28. P. 2268–2272.
99. De Vries L.S., Benders M.J.N.L., Groenendaal F. Imaging the premature brain: Ultrasound or MRI? // *Neuroradiology.* 2013. Vol. 55, № 2. P. 13–22.
100. Кешишян Е.С., Прыткина М.В., Сухоруков В.С. и др. Сложный диагноз: эпилепсия, задержка психомоторного развития, вторичная карнитиновая недостаточность, митохондриальная патология? Разбор клинического случая // *Эффективная фармакотерапия.* 2013. № 50. P. 18–21.
101. Summar ML M.N. Inborn Errors of Metabolism with Hyperammonemia: Urea Cycle Defects and Related Disorders. // *Pediatr Clin North Am.* 2018. Vol. 65, № 2. P. 231–246.
102. Баходирова Н.М. Особенности периода адаптации у новорожденных с транзиторной гипераммониемией. Автореферат. 2013. Самарканд, 2013.
103. Дегтярева А.В., Соколова Е.В., Захарова Е.Ю., Исаева М.Х., Высоких М.Ю., Иванец Т.Ю., Дегтярев Д.Н. Гипераммониемия в практике неонатолога. // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2020. Vol. 65, № 6. P. 98–

- 107.
104. Demirkol D, Aktuğlu Zeybek Ç, Karacabey BN, Cesur Y, Ataman Y S.E. The Role of Supportive Treatment in the Management of Hyperammonemia in Neonates and Infants. // *Blood Purif.* 2019. Vol. 48, № 2. P. 150–157.
105. Cavagnaro Santa María F, Roque Espinosa J G.H.P. Continuous venovenous hemofiltration in neonates with hyperammonemia. A case series. // *Rev Chil Pediatr.* 2018 Feb;89(1)74-78. 2018. Vol. 89, № 1. P. 74–78.
106. Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Karall D, Lindner M, Mandel H, Martinelli D, Pintos-Morell G, Santer R, Skouma A, Servais A, Tal G, Rubio V, Huemer M D.-V.C. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. // *J Inherit Metab Dis.* 2019. Vol. 42, № 6. P. 1192–1230.
107. Redant S. et al. Hyperammonemia, the Last Indication of High-Volume Hemodiafiltration in Adult and Children: A Structured Review // *Blood Purif.* 2019. Vol. 48, № 4. P. 330–335.
108. Фомина М.Ю., Мелашенко Т.В. и др. Неонатальные судороги у доношенных новорожденных: клинико-электрофизиологические особенности // *Педиатр.* 2018. Vol. 9, № 5. P. 13–20.
109. Заваденко А.Н., Дегтярева М.Г., Заваденко Н.Н., Медведьев М.И. Неонатальные судороги: особенности клинической диагностики // *Детская больница.* 2013. Vol. 4, № 54. P. 41–48.
110. Морозова Е.А. Неонатальные судороги, перинатальная патология мозга. // *Практическая медицина.* 2011. Vol. 5, № 11. P. 20–25.
111. Морозова Е.А., Сергеева Р.Р. и др. Современные проблемы диагностики и лечения неонатальных судорог. // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2018. Vol. 10, № 4. P. 17–25.
112. Buonocore G. Neonatal Seizures // *Neonatology.* 10th ed. UK: Springer International Publishing AG, 2018. P. 961–970.
113. Volpe JJ. Neonatal seizures: current concepts and revised classification. // *Pediatrics.* 1989. Vol. 84. P. 422–428.

114. Nagarajan L., Palumbo L., Ghosh S. Classification of clinical semiology in epileptic seizures in neonates // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* Elsevier Ltd, 2012. Vol. 16, № 2. P. 118–125.
115. Sansevere A.J. et al. Seizure prediction models in the neonatal intensive care unit // *J. Clin. Neurophysiol.* 2019. Vol. 36, № 3. P. 186–194.
116. Wusthoff C.J. Diagnosing neonatal seizures and status epilepticus // *J. Clin. Neurophysiol.* 2013. Vol. 30, № 2. P. 115–121.
117. Malone A. et al. Interobserver agreement in neonatal seizure identification // *Epilepsia.* 2009. Vol. 50, № 9. P. 2097–2101.
118. Дегтярев Д.Н., Ионов О.В., Киртбая А.Р., Ушакова Л.В., Вооне Т., Амирханова Д.Ю., Кириллова Е.А. и др. Амплитудно–интегрированная электроэнцефалография и селективная церебральная гипотермия в неонатологической практике. Москва: “ПК Локус Станди,” 2013. 62 p.
119. Maynard D., Prior P.F., Scott D.F. A continuous monitoring device for cerebral activity. // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1969. Vol. 27, № 7. P. 672–673.
120. Middel R.G. et al. The Predictive Value of Amplitude-Integrated Electroencephalography in Preterm Infants for IQ and Other Neuropsychological Outcomes at Early School Age // *Neonatology.* 2018. Vol. 113, № 4. P. 287–295.
121. Абалова В.В. Клинико-инструментальная оценка функционального состояния центральной нервной системы у новорожденных детей в условиях реанимации и интенсивной терапии. Москва, 2014.
122. Дегтярева М.Г. Нейрофизиологические аспекты оценки степени тяжести и прогнозирования исходов перинатальных постгипоксических поражений головного мозга у детей различного гестационного возраста при лонгитудинальном наблюдении Автореферат. Москва, 2009.
123. Viniker D.A., Maynard D.E., Scott D.F. Cerebral Function Monitor Studies in Neonates // *Clin. EEG Neurosci.* 1984. Vol. 15, № 4. P. 185–192.
124. Goeral K. et al. Prediction of Outcome in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy II: Role of Amplitude-Integrated Electroencephalography and

- Cerebral Oxygen Saturation Measured by Near-Infrared Spectroscopy // Neonatology. 2017. Vol. 112, № 3. P. 193–202.
125. West C.R. et al. Cot-side electroencephalography for outcome prediction in preterm infants: Observational study // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2011. Vol. 96, № 2. P. 108–113.
126. Azzopardi D.V. Moderate Hypothermia to Treat Perinatal Asphyxial Encephalopathy // N Engl J Med. 2009. Vol. 54, № 14. P. 1349–1358.
127. Kramer K. et al. Expediting treatment of seizures in the intensive care nursery // Pediatrics. 2021. Vol. 148, № 3. P. 1–8.
128. Суворов И.А., Амирханова Д.Ю., Дегтярева А.В., Дегтярев Д.Н., Албегова М.Б., Киртбая А.Р. и др. Неонатальные судороги у глубоко недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении: распространенность и трансформация в структурную эпилепсию. // Акушерство и гинекология. 2021. № 10. P. 116–124.
129. Liggins GC H.R. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. // Pediatrics. 1972. Vol. 50, № 4. P. 515–525.
130. Roberts D, Brown J, Medley N D.S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. // Cochrane Database Syst Rev. 2017. Vol. 3, № 3.
131. Massaro D, Teich N, Maxwell S, Massaro GD W.P. Postnatal development of alveoli. Regulation and evidence for a critical period in rats. // J Clin Invest. 1985. Vol. 76, № 4. P. 1297–1305.
132. Xu H. et al. Maturation changes in laminin, fibronectin, collagen IV, and perlecan in germinal matrix, cortex, and white matter and effect of betamethasone // J. Neurosci. Res. 2008. Vol. 86, № 7. P. 1482–1500.
133. Vinukonda G. et al. Effect of prenatal glucocorticoids on cerebral vasculature of the developing brain // Stroke. 2010. Vol. 41, № 8. P. 1766–1773.
134. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM, Iams JD, Wapner RJ, Sorokin Y, Alexander JM, Harper M, Thorp JM Jr, Ramin SM, Malone

- FD, Carpenter M, Miodovnik M, Moawad A, O'Sullivan MJ, Peaceman AM, Hankins GD, Langer O, Caritis SN R.J.E.K.S.N.M.-F.M.U.N. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. // *N Engl J Med*. 2008. Vol. 359, № 9. P. 895–906.
135. Gano D. et al. Antenatal Exposure to Magnesium Sulfate Is Associated with Reduced Cerebellar Hemorrhage in Preterm Newborns // *J. Pediatr. Elsevier Inc.*, 2016. Vol. 178. P. 68–74.
136. Nowak L. et al. Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones // *Nature*. 1984. Vol. 307, № 5950. P. 462–465.
137. Aryana P. et al. Acute effect of intravenous administration of magnesium sulfate on serum levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor- α in patients undergoing elective coronary bypass graft with cardiopulmonary bypass // *Anesthesiol. Pain Med*. 2014. Vol. 4, № 3. P. 163–16.
138. Raju T.N.K., Singhal N. Optimal timing for clamping the umbilical cord after birth // *Clin. Perinatol. Elsevier Inc*, 2012. Vol. 39, № 4. P. 889–900.
139. Mercer J.S. et al. Delayed cord clamping in very preterm infants reduces the incidence of intraventricular hemorrhage and late-onset sepsis: A randomized, controlled trial // *Pediatrics*. 2006. Vol. 117, № 4. P. 1235–1242.
140. Qian Y. et al. Early versus delayed umbilical cord clamping on maternal and neonatal outcomes // *Arch. Gynecol. Obstet. Springer Berlin Heidelberg*, 2019. Vol. 300, № 3. P. 531–543.
141. Rabe H. et al. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2019. Vol. 2019, № 9.
142. Fogarty M. et al. Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Obstet. Gynecol. Elsevier Inc.*, 2018. Vol. 218, № 1. P. 1–18.
143. Katheria A. et al. Association of umbilical cord milking vs delayed umbilical cord clamping with death or severe intraventricular hemorrhage among preterm infants // *JAMA - J. Am. Med. Assoc*. 2019. Vol. 322, № 19. P. 1877–1886.

144. Oleg Ionov, T. Kosinova, Bezlepkina M.B., A Kirtbaya, Ekaterina Balashova, A Ryndin, V Zubkov, D Degtyarev E.B. Non-invasive respiratory support failure in preterm infants: the influence of inspiratory time on the efficiency of bi-level cpap. Randomised prospective trial. // *Pediatr. Res.* 2019. Vol. 86. P. 33–34.
145. 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. New Protocol “First Day Stabilisation of Very Preterm Babies”: Results of Implementation. // *Neonatology.* 2016. Vol. 109 (4). P. 384–392.
146. Ионов О.В., Косинова Т.А., Киртбая А.Р., Балашова Е.Н., Зубков В.В., Байбарина Е.Н. Влияние времени вдоха на эффективность неинвазивной искусственной вентиляции легких с переменным потоком у недоношенных новорожденных // *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2019. Vol. 7, № 1 (23). P. 38–43.
147. Ионов О.В., Косинова Т.А., Киртбая А.Р., Балашова Е.Н., Рындин А.Ю., Зубков В.В., Байбарина Е.Н. Результаты внедрения протокола стабилизации глубоконедоношенных новорожденных в родильном зале, включающего использование по показаниям продленного вдоха в комбинации с методом СРАР. // *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2019. Vol. 7, № 2 (24). P. 33–41.
148. Gunn A.J. et al. Therapeutic hypothermia translates from ancient history in to practice // *Pediatr. Res.* 2017. Vol. 81, № 1-2. P. 202–209.
149. Finder M. et al. Two-Year Neurodevelopmental Outcomes after Mild Hypoxic Ischemic Encephalopathy in the Era of Therapeutic Hypothermia // *JAMA Pediatr.* 2020. Vol. 174, № 1. P. 48–55.
150. Wassink G, Davidson JO, Dhillon SK, Zhou K, Bennet L, Thoresen M G.A. Therapeutic Hypothermia in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. // *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019. Vol. 19, № 2.
151. Jacobs S.E. et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. Vol. 2013, № 1.
152. Sarkar S. et al. Distribution and severity of hypoxic-ischaemic lesions on brain MRI

- following therapeutic cooling: Selective head versus whole body cooling // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2012. Vol. 97, № 5. P. 335–339.
153. Davidson J.O. et al. How long is sufficient for optimal neuroprotection with cerebral cooling after ischemia in fetal sheep? // J. Cereb. Blood Flow Metab. 2018. Vol. 38, № 6. P. 1047–1059.
154. Laptook A.R. et al. Effect of therapeutic hypothermia initiated after 6 hours of age on death or disability among newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy a randomized clinical trial // JAMA - J. Am. Med. Assoc. 2017. Vol. 318, № 16. P. 1550–1560.
155. Задворнов А.А., Голомидов А.В. и др. Медикаментозная нейропротекция у доношенных новорожденных с тяжелой церебральной ишемией. // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2016. Vol. 13, № 3. P. 51–62.
156. El Shimi M.S. et al. Single dose recombinant erythropoietin versus moderate hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy in low resource settings // J. Matern. Neonatal Med. 2014. Vol. 27, № 13. P. 1295–1300.
157. Elmahdy H. et al. Human recombinant erythropoietin in asphyxia neonatorum: Pilot trial // Pediatrics. 2010. Vol. 125, № 5. P. 1135–1142.
158. Wassink G. et al. A working model for hypothermic neuroprotection // J. Physiol. 2018. Vol. 596, № 23. P. 5641–5654.
159. Juul S.E. et al. High-Dose Erythropoietin for Asphyxia and Encephalopathy (HEAL): A Randomized Controlled Trial-Background, Aims, and Study Protocol // Neonatology. 2018. Vol. 113, № 4. P. 331–338.
160. Wu Y.W. et al. High-dose erythropoietin and hypothermia for hypoxic-Ischemic encephalopathy: A phase II trial // Pediatrics. 2016. Vol. 137, № 6.
161. Oorschot D.E., Sizemore R.J., Amer A.R. Treatment of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy with erythropoietin alone, and erythropoietin combined with hypothermia: History, current status, and future research // Int. J. Mol. Sci. 2020. Vol. 21, № 4.
162. Mulkey S.B. et al. Erythropoietin and Brain Magnetic Resonance Imaging Findings in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Volume of Acute Brain Injury and 1-Year

- Neurodevelopmental Outcome // *J. Pediatr. Elsevier Inc.*, 2017. Vol. 186. P. 196–199.
163. Рогаткин С.О. Диагностика, профилактика и лечение перинатальных постгипоксических поражений центральной нервной системы у новорожденных и детей раннего возраста. Москва, 2012. 284 р.
164. Виноградова И.В., Белова А.Н., Краснов М.В., Емельянова Н.Н., Богданова Т.Г., Виноградов Д.А. и др. Опыт применения цитофлавина у глубоконедоношенных детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016. Vol. 2. P. 100–104.
165. Кирьяков К.С., Хатагова Р.Б., Тризна Е.В., Зеленина З.А., Яковлев А.В. и др. Коррекция кислотно-основного состояния при гипоксически-ишемическом поражении головного мозга у новорожденных // *Российский Вестник Перинатологии и Педиатрии*. 2018. Vol. 63, № 1. P. 40–45.
166. Ковальчук В.В. и др. Применение препарата цитофлавин в неонатологии и педиатрии как фактор повышения эффективности терапии пациентов с поражением центральной нервной системы различной этиологии // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018. Vol. 118, № 5-2. P. 46–50.
167. Sharma D. Golden 60 minutes of newborn's life: Part 1: Preterm neonate // *J. Matern. Neonatal Med. Taylor & Francis*, 2017. Vol. 30, № 22. P. 2716–2727.
168. Abiramalatha T, Ramaswamy VV, Bandyopadhyay T, Pullattayil AK, Thanigainathan S, Trevisanuto D R.C. Delivery Room Interventions for Hypothermia in Preterm Neonates: A Systematic Review and Network Meta-analysis. // *JAMA Pediatr*. 2021. Vol. 175, № 9.
169. McCall EM, Alderdice F, Halliday HL, Vohra S J.L. Interventions to prevent hypothermia at birth in preterm and/or low birth weight infants. // *Cochrane Database Syst Rev*. 2018. Vol. 12, № 2.
170. Шарафутдинова Д.Р., Балашова Е.Н., Павлович С.В., Ионов О.В., Киртбая А.Р., Ленюшкина А.А., Зубков В.В., Дегтярёв Д.Н. Эффективность профилактики и лечения ранней анемии недоношенных у новорожденных детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела. //

- Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2017. Vol. 16, № 4. P. 13–20.
171. De Bijl-Marcus K. et al. Neonatal care bundles are associated with a reduction in the incidence of intraventricular haemorrhage in preterm infants: A multicentre cohort study // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2020. Vol. 105, № 4. P. 419–424.
172. Pellicer A. et al. Noninvasive continuous monitoring of the effects of head position on brain hemodynamics in ventilated infants // *Pediatrics.* 2002. Vol. 109, № 3. P. 434–440.
173. Kochan M. et al. Elevated midline head positioning of extremely low birth weight infants: effects on cardiopulmonary function and the incidence of periventricular-intraventricular hemorrhage // *J. Perinatol.* Springer US, 2019. Vol. 39, № 1. P. 54–62.
174. Howes A., Hilditch C., Keir A. What clinical practice strategies have been shown to decrease incidence rates of intraventricular haemorrhage in preterm infants? // *J. Paediatr. Child Health.* 2019. Vol. 55, № 10. P. 1269–1278.
175. Romantsik O., Calevo M.G., Bruschetti M. Head midline position for preventing the occurrence or extension of germinal matrix-intraventricular haemorrhage in preterm infants // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020. Vol. 2020, № 7.
176. Egwu C.C. et al. Neonates in Aminu Kano Teaching Hospital // *Niger. J. Clin. Pract.* 2019. Vol. 22, № 3. P. 298–304.
177. Polglase G.R. et al. Respiratory support for premature neonates in the delivery room: Effects on cardiovascular function and the development of brain injury // *Pediatr. Res.* 2014. Vol. 75, № 6. P. 682–688.
178. Skiöld B. et al. Early detection of ventilation-induced brain injury using magnetic resonance spectroscopy and diffusion tensor imaging: An in vivo study in preterm lambs // *PLoS One.* 2014. Vol. 9, № 4. P. 1–8.
179. Oei J.L. et al. Outcomes of oxygen saturation targeting during delivery room stabilisation of preterm infants // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2018. Vol. 103, № 5. P. 446–454.

180. Володин Н.Н., Байбарина Е.Н., Сухих Г.Т., Антонов А.Г., Дегтярев Д.Н., Ионов О.В., Крючко Д.С., Ленюшкина А.А., Мостовой А.В., Пруткин М.Е., Терехова Ю., Филиппов О.С., Чумакова О.В., Аверин А.П., Галунин А.П., Карпова А.Л., Киртбая А.Р., Мухаметшин Ф.Г., Первичная и реанимационная помощь новорожденным детям. 2010. 36с р.
181. Aly H, Hammad TA, Essers J W.J. Is mechanical ventilation associated with intraventricular hemorrhage in preterm infants? // *Brain Dev.* 2012. Vol. 34, № 3. P. 201–205.
182. Cannavò L. et al. Ventilation, oxidative stress and risk of brain injury in preterm newborn // *Ital. J. Pediatr. Italian Journal of Pediatrics*, 2020. Vol. 46, № 1. P. 1–5.
183. Mian Q, Cheung PY, O'Reilly M, Barton SK, Polglase GR S.G. Impact of delivered tidal volume on the occurrence of intraventricular haemorrhage in preterm infants during positive pressure ventilation in the delivery room. // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019. Vol. 104, № 1. P. 57–62.
184. Lim J., Hagen E. Reducing germinal matrix-intraventricular hemorrhage: Perinatal and delivery room factors // *Neoreviews.* 2019. Vol. 20, № 8. P. 452–463.
185. Steenbergen C. et al. Effects of acidosis and ischemia on contractility and intracellular pH of rat heart // *Circ. Res.* 1977. Vol. 41, № 6. P. 849–858.
186. Lee K.J., Hernandez G., Gordon J.B. Hypercapnic acidosis and compensated hypercapnia in control and pulmonary hypertensive piglets // *Pediatr. Pulmonol.* 2003. Vol. 36, № 2. P. 94–101.
187. Van Hulst R.A., Hasan D., Lachmann B. Intracranial pressure, brain PCO₂, PO₂, and ph during hypo- and hyperventilation at constant mean airway pressure in pigs // *Intensive Care Med.* 2002. Vol. 28, № 1. P. 68–73.
188. Dix L.M.L. et al. Carbon Dioxide Fluctuations Are Associated with Changes in Cerebral Oxygenation and Electrical Activity in Infants Born Preterm // *J. Pediatr. Elsevier Inc.*, 2017. Vol. 187. P. 66–72.
189. Doerr C.H. et al. Hypercapnic acidosis impairs plasma membrane wound resealing in ventilator-injured lungs // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005. Vol. 171, № 12. P. 1371–1377.

190. Briva A. et al. High CO₂ levels impair alveolar epithelial function independently of pH // *PLoS One*. 2007. Vol. 2, № 11. P. 1238–1248.
191. Holmes JM, Zhang S, Leske DA L.W. Carbon dioxide-induced retinopathy in the neonatal rat. // *Curr Eye Res*. 1998. Vol. 17, № 6. P. 608–616.
192. Greisen G., Vannucci R.C. Is periventricular leucomalacia a result of hypoxic-ischaemic injury? Hypocapnia and the preterm brain // *Biol. Neonate*. 2001. Vol. 79, № 3-4. P. 194–200.
193. Weeke L.C. et al. Severe hypercapnia causes reversible depression of aEEG background activity in neonates: An observational study // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed*. 2017. Vol. 102, № 5. P. 383–388.
194. Thome U.H. et al. Outcome of extremely preterm infants randomized at birth to different PaCO₂ targets during the first seven days of life // *Biol. Neonate*. 2006. Vol. 90, № 4. P. 218–225.
195. Thome U.H. et al. Influence of PCO₂ Control on Clinical and Neurodevelopmental Outcomes of Extremely Low Birth Weight Infants // *Neonatology*. 2018. Vol. 113, № 3. P. 221–230.
196. Noori S., Stavroudis T.A., Seri I. Systemic and Cerebral Hemodynamics During the Transitional Period After Premature Birth // *Clin. Perinatol*. 2009. Vol. 36, № 4. P. 723–736.
197. Victor S. et al. The relationship between cardiac output, cerebral electrical activity, cerebral fractional oxygen extraction and peripheral blood flow in premature newborn infants // *Pediatr. Res*. 2006. Vol. 60, № 4. P. 456–460.
198. Greisen G. Autoregulation of vital and non-vital organ blood flow in the preterm and term neonate. // *Hemodynamics and cardiol neonat quest and contro- versies*. Saunders E. Philadelphia:, 2008. P. 100–145.
199. Wong J. et al. Inotrope use among extremely preterm infants in canadian neonatal intensive care units: Variation and outcomes // *Am. J. Perinatol*. 2015. Vol. 32, № 1. P. 9–14.
200. Soul J.S. et al. Fluctuating pressure-passivity is common in the cerebral circulation of sick premature infants // *Pediatr. Res*. 2007. Vol. 61, № 4. P. 467–473.

201. Wong F.Y. et al. Impaired autoregulation in preterm infants identified by using spatially resolved spectroscopy // *Pediatrics*. 2008. Vol. 121, № 3. P. 604–611.
202. O’Leary H. et al. Elevated cerebral pressure passivity is associated with prematurity-related intracranial hemorrhage // *Pediatrics*. 2009. Vol. 124, № 1. P. 302–309.
203. Gilmore M.M. et al. Relationship between cerebrovascular dysautoregulation and arterial blood pressure in the premature infant // *J. Perinatol.* Nature Publishing Group, 2011. Vol. 31, № 11. P. 722–729.
204. Børch K., Lou H.C., Greisen G. Cerebral white matter blood flow and arterial blood pressure in preterm infants // *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.* 2010. Vol. 99, № 10. P. 1489–1492.
205. St Peter D., Gandy C., Hoffman S.B. Hypotension and Adverse Outcomes in Prematurity: Comparing Definitions // *Neonatology*. 2017. Vol. 111, № 3. P. 228–233.
206. Bouyssi-Kobar M, Murnick J, Brossard-Racine M, Chang T, Mahdi E, Jacobs M L.C. Altered Cerebral Perfusion in Infants Born Preterm Compared with Infants Born Full Term. // *J Pediatr*. 2018. Vol. 193. P. 54–61.
207. Hahn G.H. et al. Cerebral Effects of Commonly Used Vasopressor-Inotropes: A Study in Newborn Piglets // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, № 5. P. 1–7.
208. Abdul Aziz A.N. et al. Early inotropes use is associated with higher risk of death and/or severe brain injury in extremely premature infants // *J. Matern. Neonatal Med.* 2020. Vol. 33, № 16. P. 2751–2758.
209. Крючко Д.С., Ионов О.В., Балашова Е.Н., Киртбая А.Р., Ленюшкина А.А., Рудакова А.А., Рындин А.Ю., Зубков В.В., Дегтярев Д.Н. Артериальная гипотония и шок у новорожденных. протокол отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных отдела неонатологии и педиатрии ФГБУ “Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова” Минздрава России. // *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2016. № 2 (12). P. 108–122.
210. Крючко Д.С., Байбарина Е.Н., Ионов О.В., Балашова Е.Н., Киртбая А.Р.,

- Краснова Л.А., Рудакова А.А., Тимофеева Л.А., Зубков В.В., Дегтярев Д.Н. Сравнение двух подходов в терапии артериальной гипотонии у недоношенных новорожденных. // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2016. № 2 (12). Р. 81–88.
211. Kugelmann A C.A. Late preterm infants: near term but still in a critical developmental time period. // *Pediatrics*. 2013. Vol. 132, № 4. Р. 741–751.
212. Spittle A., Treyvaud K. The role of early developmental intervention to influence neurobehavioral outcomes of children born preterm // *Semin. Perinatol.* Elsevier, 2016. Vol. 40, № 8. Р. 542–548.
213. Нефедьева Д.Л. и др. Особенности течения ante- и перинатального периодов у недоношенных детей: оценка нейробиологических факторов риска, влияющих на развитие ребенка // *Практическая медицина*. 2019. Vol. 17, № 3. Р. 89–95.
214. Mwaniki M.K. et al. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: A systematic review // *Lancet*. 2012. Vol. 379, № 9814. Р. 445–452.
215. Vinall J. et al. Neonatal pain in relation to postnatal growth in infants born very preterm // *Pain. International Association for the Study of Pain*, 2012. Vol. 153, № 7. Р. 1374–1381.
216. Cong X. et al. The impact of cumulative pain/stress on neurobehavioral development of preterm infants in the NICU // *Early Hum. Dev.* Elsevier B.V., 2017. Vol. 108. Р. 9–16.
217. Lago P, Garetti E, Merazzi D, Pieragostini L, Ancora G, Pirelli A, Bellieni CV. Pain Study Group of the Italian Society of Neonatology. // *Acta Paediatr.* 2009. Vol. 98, № 6. Р. 932–939.
218. Битова А.Л. и др. Развивающий уход за детьми с тяжелыми и множественными нарушениями развития. Москва: Теревинф, 2019. 116 р.
219. Битова А.Л. Развивающий уход за детьми с тяжелыми и множественными нарушениями развития. Информационно-методический сборник для специалистов. Москва, 2017. 5 р.

220. Милова О.И., Павлова Н.Т., Абрамова И.Г., Трофимова А.Г. и др. Исходы перинатального поражения ЦНС у недоношенных детей // Детская реабилитация. 2020. Vol. 2, № 2. P. 57–59.
221. Кацан С.В., Адаховская А.А. и др. Внутрижелудочковые кровоизлияния как факторы риска ретинопатии недоношенных // Офтальмологический журнал. 2020. Vol. 4 (495). P. 3–7.
222. Матвеева Е.А., Малышкина А.И., Филькина О.М., Чаша Т.В. Харламова Н.В. Состояние здоровья детей, родившихся с массой тела менее 1500 граммов, в неонатальном периоде // Таврический медико-биологический вестник. 2017. Vol. 2, № 10. P. 76–79.
223. Ионов О.В., Киртбая А.Р., Балашова Е.Н., Никитина И.В., Ленюшкина А.А., Скворцова М.А., Кормилицина Т.В., Припутневич Т.В., Минакова Е.Н., Авдеева О.В., Антонов А.Г., Зубков В.В., Дегтярев Д.Н., Байбарина Е.Н. Система профилактики и контроля госпитальной инфекции в отделениях (палатах) реанимации и интенсивной терапии для новорожденных в акушерских стационарах и детских больницах. Методические рекомендации. // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2017. № 3 (17). P. 108–126.
224. 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., Рындин А.Ю., и др. Врожденная пневмония (клинические рекомендации). // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2017. № 4 (18). P. 133–148.
225. 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., Рындин А.Ю. и др. Врожденная пневмония. // Клинические рекомендации. Неонатология / Н.Н. Володина Д.Н.Д., Крючко Д.С. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. P. 170–192.
226. Антонов А.Г., Буров А.А., Володин Н.Н., Горев В.В., Дегтярев Д.Н.,

- Дегтярева М.В., Зубков В.В., Иванов Д.О., Ионов О.В., Карпова А.Л., Киртбая А.Р., Крючко Д.С., Ленюшкина А.А., Малютина Л.В., Мебелова И.И., Мустафина-Бредихина Д.М., Мостовой А.В., Петрен Р.В. и др. Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале. // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2020. Vol. 8, № 1 (27). P. 34–52.
227. Балашова Е.Н., Бокерия Е.Л., Буров А.А., Ионов О.В., Карпова А.Л., Киртбая А.Р., Крючко Д.С., Ленюшкина А.А., Мебелова И.И., Межинский С.С., Морозова Н.Я., Мостовой А.В., Нароган М.В., Пруткин М.Е., Романенко В.А., Романенко К.В., Рындин А.Ю. и др. Неотложные состояния у новорожденных детей. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 416 с .
228. Ионов О.В., Никитина И.В., Зубков В.В., Митрохин С.Д., Крохина К.Н., Киртбая А.Р., Левадная А.В., Любасовская Л.А., Рюмина И.И., Дегтярев Д.Н. и др. 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 имен // Неонатология : новости, мнения, обучение. 2014. Vol. 1. P. 95–106.
229. Аверин А.П., Антонов А.Г., Байбарина Е.Н., Гребенников В.А., Дегтярев Д.Н., Дегтярева М.В., Иванов Д.О., Ионов О.В., Киртбая А.А., Ленюшкина А.А., Мостовой А.В., Мухаметшин Ф.Г., Панкратов Л.Г., Петренко Ю.В., Пруткин М.Е., Романенко С.В., Рындин А.Ю., Со. Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. // Клинические рекомендации (протоколы) по неонатологии / Иванов Д.О. Санкт-Петербург: ООО «Информ-Навигатор», 2016. P. 217–250.
230. Буров А.А., Горев В.В., Горелик К.Д., Дегтярева М.Г., Ионов О.В., Карпова А.Л., Киртбая А.Р., Малютина Л.В., Мебелова И.И., Мостовой А.В., Мустафина-Бредихина Д.М., Мухаметшин Р.Ф., Пруткин М.Е., Романенко К.В., Сапун О.И., Фомичев М.В. Клинические рекомендации по проведению терапевтической гипотермии у новорожденных. // Клинические рекомендации. Неонатология / Н.Н. Володин, Д.Н. Дегтярев Д.С.Крючко.

Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. Р. 193–227.

231. Терапевтическая гипотермия у новорожденных детей. // Клинические рекомендации утвержденные РОН и РАСПМ 2019.
232. Harrison M.S., Goldenberg R.L. Global burden of prematurity // Semin. Fetal Neonatal Med. Elsevier Ltd, 2016. Vol. 21, № 2. P. 74–79.