

На правах рукописи



Добровольская Екатерина Игоревна

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

3.1.21. Педиатрия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Дегтярев Дмитрий Николаевич

Официальные оппоненты:

Харламова Наталья Валерьевна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел неонатологии, заведующий отделом; кафедра акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии, профессор кафедры

Чубарова Антонина Игоревна – доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы, главный врач

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «18» марта 2024 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская д. 19

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте www.sechenov.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент



Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Недоношенные новорожденные, требующие лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, входят в группу высокого риска по развитию перинатальных поражений головного мозга. По мнению ряда отечественных авторов среди перинатальных поражений головного мозга (ГМ), у недоношенных детей ведущее место занимают поражения гипоксически-ишемические поражения (ГИП) — 47% (Гузева В. И., 2016, Шабалов Н.П., 2016, Волосовец А.П., 2008). Полиэтиологичность и смешанный характер поражений незрелого головного мозга служат основанием для выделения энцефалопатии недоношенных новорожденных в отдельную нозологическую форму (Volpe, J.J. 2016, 2018).

Врождённая пневмония и ранний неонатальный сепсис являются одной из частых причин заболеваемости и смертности недоношенных детей (Володин Н.Н., 2018, Генне Н.А., 2020, Дегтярева М.В., 2017, Rand К.М. 2016, Schlapbach L.J 2011). По данным различных авторов при частоте врождённой пневмонии и раннего неонатального сепсиса у новорожденных от 4 до 20 на 1000 живорожденных (Овсянников Д.Ю., 2022, Журавлева Л.Н., 2016, Шабалов Н.П., 2016) заболеваемость у недоношенных детей может достигать 10%, а при проведении интенсивной респираторной терапии - 40% (В.В. Зубков, И.И. Рюмина, 2019, Заплатников А.Л. 2022). Внутриутробные перинатальные инфекции являются ведущим фактором, способствующим неблагоприятным неврологическим исходам у недоношенных детей (Крючкова О.Г. 2016, Никитина И.В. 2020).

Сложность оценки неврологического статуса и степени поражения центральной нервной системы у недоношенных новорожденных определяет необходимость широкого применения ультразвукового сканирования головного мозга – нейросонографии (НСГ). НСГ позволяет в короткие сроки оценить макроструктуру и экзогенность мозгового вещества, размеры и форму ликворных пространств (Ivan L. Hand 2020, Быкова Ю.К. 2020, Hintz S.R. 2015, Skovgaard A.L. 2017). Установлена тесная корреляция между изменениями головного мозга недоношенных детей, выявленными с помощью НСГ и магнитнорезонансной томографии (МРТ).

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

алгоритма прогнозирования развития и тяжести поражений головного мозга и неблагоприятных неврологических исходов у недоношенных детей с врожденной пневмонией и ранним неонатальным сепсисом.

Установление взаимосвязи между такими перинатальными факторами, как степень выраженности системного воспалительного ответа, тяжесть полиорганной недостаточности, объем первичных реанимационных мероприятий и интенсивной терапии, - с одной стороны, и характер структурных изменений головного мозга, выявляемых с помощью НСГ и МРТ после рождения, - с другой, могут быть полезными для более точного определения ближайших и отдаленных неврологических исходов у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией и сепсисом. Выявление предикторов и ранних диагностических маркеров тяжелых перинатальных поражений ЦНС является необходимым условием для повышения эффективности интенсивной терапии и методов выхаживания глубоко недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении.

Степень ее разработанности

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

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

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

В отечественной и зарубежной литературе у исследователей Rogers E.E., Egesa W.I., Roberts J.C., Villamor-Martinez E., Lee J.Y и других изолировано рассмотрены факторы риска развития перинатального поражения головного мозга у недоношенных детей. Ведущим фактором риска

является врожденная пневмония, которая описана в научных работах Овсянникова Д.Ю., Гепше Н.А., Hooven T. A. Принимая во внимание незрелость иммунной системы недоношенного ребенка, высока частота генерализации инфекционного процесса и благодаря неспецифичности клинических и лабораторных проявлений отмечаются трудности этиологической диагностики, что уменьшает возможности целенаправленной терапии. В основном влияние факторов риска на развитие ППГМ представлено изолировано друг от друга, не рассматривалась комплексная оценка всех факторов риска, оказывающих влияние в раннем неонатальном периоде. Эта проблема остается актуальной, принимая во внимание увеличение числа недоношенных детей.

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

Цель

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

Задачи исследования

1. Определить роль врожденной пневмонии и раннего неонатального сепсиса у недоношенных детей в формировании перинатального поражения головного мозга
2. Определить взаимосвязь между тяжестью полиорганной недостаточности, объемом интенсивной терапии и характером структурных повреждений головного мозга, выявляемых с помощью НСГ и МРТ, в первые 28 дней жизни у недоношенных детей с врожденной пневмонией и ранним неонатальным сепсисом
3. Определить взаимосвязь между наличием системного воспалительного ответа и характером неврологических нарушений и видом структурных повреждений головного мозга, выявляемых с помощью НСГ и МРТ, в первые 28 дней жизни у недоношенных детей с врожденной пневмонией и ранним неонатальным сепсисом.

4. Разработать алгоритм прогнозирования развития и тяжести перинатальных поражений головного мозга у недоношенных детей с врождённой пневмонией и ранним неонатальным сепсисом.

5. На основании сопоставления результатов клинико-лабораторных и инструментальных исследований, полученных в неонатальном периоде, и данных катамнестического наблюдения за развитием детей в течение первого года жизни, определить у недоношенных детей предикторы неблагоприятных неврологических исходов к 12 месяцам скорректированного возраста.

Научная новизна

Впервые выявлена взаимосвязь между пренатальными факторами риска, степенью выраженности системного воспалительного ответа, тяжестью полиорганной недостаточности, объемом интенсивной терапии и характером структурных повреждений головного мозга, выявляемых с помощью НСГ и МРТ, у недоношенных детей с врождённой пневмонией и ранним неонатальным сепсисом.

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

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

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

Теоретическая и практическая значимость работы

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

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

Установлено, что тяжесть полиорганной недостаточности, оцененная по модифицированной шкале NEOMOD более 5,5 баллов, и избыточные дозы кардиотонических и вазопрессорных препаратов являются предикторами высокого риска развития поражений головного мозга у недоношенных новорожденных ГВ менее 28 недель с течением врожденной пневмонии и раннего неонатального сепсиса. что позволит, используя современные методы

слежения за гемодинамикой и тактик респираторной терапии, своевременно проводит коррекцию гемодинамических и дыхательных нарушений и избегать бесконтрольного наращивания доз кардиотонической и вазопрессорной терапии.

Разработанные модели прогнозирования развития и степени тяжести поражений головного мозга - территориальная карта и прогностическая модель, основанные на оценке по модифицированной шкале NEOMOD, суммарной дозе кардиотонических препаратов и показателях системного воспалительного ответа, позволят определять риски развития тяжелых поражений головного мозга и проводить дополнительные диагностические и лечебно-профилактические мероприятия для предупреждения развития или прогрессии поражений головного мозга.

Учет факторов, способствующих развитию поражений головного мозга в неонатальном периоде и приводящих к отдаленным неблагоприятным неврологическим исходам к 12 месяцам скорректированного возраста, позволит своевременно начать лечебные и реабилитационные мероприятия для минимизации тяжелых отдаленных неврологических исходов.

Методология и методы исследования

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

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

Положения, выносимые на защиту

1. Врожденная пневмония и ранний неонатальный сепсис повышают риск развития перинатального поражения головного мозга у недоношенных детей в 3,1 раз [ОР 3,1; 95% ДИ 2,05-4,78]. Частота поражения головного мозга у детей с врожденной пневмонией/ ранним неонатальным сепсисом, родившихся до 28 недели беременности составляет 62%, гестационного возраста 28-33/6 недель – 42%, гестационного возраста 34-36/6 недель – 15%.
2. Развитию поражения головного мозга у недоношенных детей с врожденной пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом ассоциирует тяжелая полиорганная недостаточность и системный воспалительный ответ организма на инфекцию, возникающая в первые 72 часа после рождения. Предикторами для прогнозирования степени тяжести поражения головного мозга у

недоношенных детей в периоде новорожденности являются гестационный возраст, тяжесть полиорганной недостаточности и суммарная доза кардиотонической и вазопрессорной терапии.

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

Степень достоверности и апробация результатов

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

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

Личный вклад автора

В научной работе представлен обзор литературных данных по теме диссертации, выбрана цель и задачи исследования, выполнен подбор пациентов с учетом выделенных критериев включения и исключения. Автор лично участвовал в наборе первичного материала, интерпретации лабораторных показателей, в статистической обработке полученных данных. Автором лично осуществлялось оказание помощи новорожденным в условиях ОРИТН и

катамнестическое наблюдение за развитием недоношенных детей до достижения ими 12 месяцев коррегированного возраста.

Внедрение результатов исследования в практику

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

Публикации

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

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

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

Структура и объем диссертации

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

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Работа выполнялась на кафедре неонатологии КИДЗ им. Н.Ф.Филатова (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор Дегтярев Д.Н.) ФГАО УВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет) (ректор – академик РАН, д.м.н., профессор Глыбочко П.В.) на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ (директор – академик РАН, д.м.н., профессор Сухих Г.Т.). Клиническая часть работы выполнена на базе клинических

подразделений института неонатологии и педиатрии (директор института – д.м.н. Зубков В.В.: ОРИТ имени проф. А.Г. Антонова (заведующий - д.м.н. Ионов О.В.), ОРИТН ФПЦ (заведующая - к.м.н. Лёнюшкина А.А.), ОПННД №1 (заведующая- д.м.н. Рюмина И.И.) и ОПННД №2 (заведующая к.м.н. Грошева Е.В.), в отделе педиатрии (заведующая д.м.н. Дегтярева А.В.)).

Для достижений поставленных целей проведен анализ 336 историй развития недоношенных новорожденных гестационного возраста (ГВ) 24–36/6 недель, из которых у 194 детей была диагностирована врождённая пневмония и/ или ранний неонатальный сепсис. Все дети были рождены в ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ. После рождения в связи с развитием дыхательных нарушений дети были переведены в ОРИТН (n=336). У 90 детей было выявлено перинатальное поражение головного мозга.

Пациенты были разделены на 2 группы: основная группа – 194 недоношенных ребенка с течением врождённой пневмонии и/или ранним неонатальным сепсисом, группа сравнения – 142 недоношенных ребёнка с дыхательными нарушениями, вызванных неинфекционными заболеваниями - транзиторным тахипноэ новорожденных (ТТН) или респираторным дистресс синдромом новорожденных (РДС). Для верификации диагноза врождённой пневмонии/раннего неонатального сепсиса всем новорожденным проводилось стандартное клинико-лабораторное и инструментальное обследование в соответствии с клиническими рекомендациями РОН/РАСПМ и локальными протоколами ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава РФ.

В зависимости от наличия или отсутствия поражения головного мозга группы были разделены на подгруппы: подгруппа А – недоношенные новорожденные с поражением головного мозга и подгруппа В – недоношенные новорожденные без поражения головного мозга. Поражение головного мозга диагностировалось методом ультразвуковой диагностики.

Экспертное НСГ проводилась всем недоношенным детям, получающим интенсивную терапию, в динамике. В сложных случаях с целью верификации диагноза проводилась МРТ ГМ.

Внутри каждой подгруппы в зависимости от гестационного возраста (ГВ) были выделены три подгруппы детей: I – недоношенные ГВ 24-27/6 недель, II – ГВ недоношенные 28-33/6 недель, III – недоношенные ГВ 34-36/6 недель. Важно отметить, что у всех недоношенных детей ГВ 24-27/6 недель, без исключения, были диагностированы врождённая пневмония и/или ранний неонатальный сепсис.

При изучении катамнеза 80 детей из основной группы при достижении ими 12 месяцев коррегированного возраста наблюдались в КДЦ ФГБУ «НМИЦ АГП им В.И. Кулакова» Минздрава России у педиатра и невролога. В результате комплексной неврологической оценки дети были разделены на 3 подгруппы: 1 подгруппа (n=34) – условно здоровые дети (без неврологических нарушений или с умеренными неврологическими нарушениями, не требующие медицинской реабилитации); 2 подгруппа (n=30) – дети с умеренными неврологическими нарушениями, требующие медицинской реабилитации, но не приводящие к инвалидности

(перинатальное поражение головного мозга, невротические реакции, мышечная дистония, легкая задержка психомоторного развития, нарушения сна); 3 подгруппа (n-16) – дети с тяжелыми неврологическими заболеваниями, требующие медицинской реабилитации, приводящие к инвалидности (детский церебральный паралич (ДЦП), эпилепсия, тяжелая задержка психомоторного развития, постгеморрагическая гидроцефалия).

Критерии включения исследования:

- Недоношенные новорожденные гестационного возраста 24-36/6 недель с дыхательными нарушениями, поступившие в ОРИТН.

Критерии исключения исследования:

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

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАО УВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет) № 15-19 от 25.11.2019.

Проводился анализ анамнестических данных матерей, включающий изучение соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, течения беременности и родов, способа родоразрешения. Всем детям проводились оценка масса-ростовых показателей при рождении (по стандартам для недоношенных новорожденных INTERGROWTH-21), оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минутах жизни, клинического состояния (тяжести дыхательных нарушений, потребности в проведении и длительность респираторной терапии, частоты и тяжести сердечно-сосудистой недостаточности, потребности в проведении кардиотонической и вазопрессорной терапии). С целью определения степени полиорганной недостаточности дети были оценены по модифицированной шкале NEOMOD (по 6 критериям: дыхательная недостаточность, сердечно-сосудистая недостаточность, почечная недостаточность, недостаточность органов пищеварительной системы, кислотно-основное состояние, уровень системного воспалительного ответа: отсутствие системного воспалительного ответа – 0 баллов, один признак системного воспалительного ответа – 1 балл, 2 и более признаков системного воспалительного ответа – 2 балла). Проводилось клиничко-лабораторное обследование: клинический анализ крови, С-реактивный белок, уровень прокальцитонина, биохимический анализ крови, микробиологическое исследование крови, инструментальные методы исследования (рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование головного мозга, внутренних органов и в возрасте 1, 3, 7 с.ж., далее 1 раз в 7-10 дней, по показаниям раньше, МРТ головного мозга).

Статистические методы исследования

Статистическая обработка данных выполнена на индивидуальном компьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel», и пакетов прикладных программ «StatTech» v. 1.2.0 и SPSS v.26.0. Расчет выборки был произведен по формуле Лера (при заданной мощности исследования 80%) с помощью сайта www.medstatistic.ru, сделан вывод: размер выборки достаточен для выполнения поставленных задач. Все полученные количественные данные обработаны методом вариационной статистики. При нормальном распределении количественной переменной вычисляли среднее арифметическое (M), среднюю ошибку ($\pm m$), 95% доверительный интервал (ДИ). При ненормальном распределении количественных переменных для каждого параметра вычисляли медиану (Me) и интерквартильный размах (IQR) 25-75-го перцентиля. Для качественных данных определяли абсолютное количество и показатель частоты (%), для оценки влияния факторов рассчитывали относительный риск (ОР) с 95% ДИ, отношение шансов (ОШ, 95% ДИ). Перед проведением сравнительного анализа количественных данных в исследуемых группах проверяли соответствие нормальному распределению (тест Колмогорова–Смирнова ($n > 50$), графический анализ данных). При нормальном виде распределения данных для оценки различий в группах использовали методы параметрической статистики (t-критерий Стьюдента). При распределении признаков, отличающихся от нормального, применяли методы непараметрической статистики. Для парного сравнения количественных данных использовали U-критерий Манна–Уитни. Для сравнения 3 и более групп использовался критерий Краскелла–Уоллиса, при последующих попарных сравнениях применялся критерий Манна-Уитни с поправкой на множественность Бонферрони. Сравнение дихотомических данных и установление статистически значимых различий между ними проводили с помощью метода χ^2 Пирсона (для его вычисления прибегали к построению таблицы «2×2»), а также точный критерий Фишера для небольших выборок. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Оценка прогностической значимости диагностических маркеров проводилась по результатам ROC-анализа с определением чувствительности и специфичности. С помощью ROC-анализа было определено качество прогностической модели. Качество модели в зависимости от AUC (площадь под кривой) определялось исходя из следующей градации: 0,9-1,0 – отличное; 0,8-0,9 – очень хорошее; 0,7-0,8 – хорошее; 0,6-0,7 – среднее; до 0,6 – неудовлетворительное.

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

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

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

где: p – логистическая функция (вероятность того, что произойдет интересующее событие), z – показатель степени в логистической функции, x – независимые показатели (факторы),

$a_1 \dots a_n$ – коэффициенты регрессии, a_0 – const, постоянная, e – число Эйлера, математическая константа (основание натуральных логарифмов, равное 2,71828).

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

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

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

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

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

где: F_1 – значение дискриминантной функции 1, F_2 – значение дискриминантной функции 2, x – независимые показатели (факторы), $a_1 \dots a_n$ – коэффициенты функции 1, $b_1 \dots b_n$ – коэффициенты функции 2, $a_0; b_0$ – const, постоянные.

Результаты исследования

С целью выявления факторов, предрасполагающих к перинатальному поражению головного мозга, проведен сравнительный анализ клинических данных недоношенных детей с инфекционной и неинфекционной патологией. Вероятность развития перинатального поражения головного мозга в группе детей, тяжесть которых обусловлена врождённой пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом, была в 3,1 раза выше, чем у детей, у которых тяжесть состояния была обусловлена неинфекционными причинами (различия шансов были статистически значимыми 95% ДИ: 2,05–4,78).

Таблица 1 – Частота поражения головного мозга в зависимости от гестационного возраста в исследуемых группах

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

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

При оценке частоты поражения головного мозга было установлено, что вероятность поражения головного мозга тем выше, чем ниже гестационный возраст. Процент развития перинатального поражения головного мозга у недоношенных детей, родившихся на сроке беременности 24–27/6 недель, при наличии врождённой пневмонии или раннего неонатального сепсиса составил 62%. При сопоставлении частоты поражения у детей гестационного возраста 28–33/6 недель в основной группе и группе сравнения было выявлено увеличение риска поражения головного мозга у детей с врождённой пневмонией/ранним неонатальным сепсисом в 3,0 раза (различия были статистически значимыми 95% ДИ: 1,61–5,72).

При проведении дополнительно ROC-анализа определена диагностическая значимость гестационного возраста при прогнозировании поражения головного мозга у недоношенных новорожденных с врождённой пневмонией/ранним неонатальным сепсисом. Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза поражения головного мозга и гестационного возраста у недоношенных новорожденных с врождённой пневмонией/ранним неонатальным сепсисом, составила $0,705 \pm 0,038$ с 95% ДИ: 0,63–0,78. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,0001$). Пороговое значение гестационного возраста в точке cut-off равно 30,5 недель. При гестационном возрасте равном или превышающем данное значение прогнозировался высокий риск поражения головного мозга у недоношенных новорожденных с врождённой пневмонией/ранним неонатальным сепсисом. Чувствительность и специфичность метода составили 68,9% и 55,8%, соответственно.

В результате статистического анализа пренатальных факторов была выявлена взаимосвязь между наличием ФФТС и поражением головного мозга у недоношенных детей с врождённой пневмонией или ранним неонатальным сепсисом. Шансы развития перинатального поражения головного мозга у детей с ФФТС были выше в 5,4 раза, различия шансов были статистически значимыми ($p = 0,011$). Оценка по шкале Апгар к 1 минуте ниже у детей с поражением головного мозга 28–33/6 недель гестации ($p = 0,004$). Оценка по шкале Апгар к 5 минуте ниже у детей с поражением головного мозга 28–33/6 недель гестации ($p = 0,012$) и у детей с поражением головного мозга 34–36/6 недель гестации ($p = 0,039$), что демонстрирует зависимость частоты развития поражений головного мозга от оценки по шкале Апгар на 1 и 5 мин жизни у недоношенных новорожденных ГВ более 27 недель.

Для оценки взаимосвязи между характером и тяжестью поражения головного мозга и тяжестью полиорганной недостаточностью, проведен статистический анализ, результаты которого представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Оценка тяжести полиорганной недостаточности у детей с поражением головного мозга и без поражения головного мозга у детей с врождённой пневмонией/ранним неонатальным сепсисом

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

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

Было выявлено, что у детей с перинатальным поражением головного мозга частота развития поражения головного мозга зависит от степени выраженности полиорганной недостаточности ($p=0,04$). При проведении дополнительно ROC-анализа определена диагностическая значимость балльной оценки по модифицированной шкале NEOMOD при прогнозировании поражения головного мозга у недоношенных новорожденных ГВ 24-27/6 недель и недоношенных новорожденных ГВ 28-33/6 недель. При оценке по модифицированной шкале NEOMOD равном или превышающем 5,5 баллов прогнозировался высокий риск поражения головного мозга у недоношенных новорожденных ГВ 24-27/6 недель (Se 81,3%, Sp 70%) и 4,5 баллов у недоношенных новорожденных ГВ 28-33/6 недель (Se 70,6%, Sp 65%).

Степень тяжести дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности (потребовавшие проведение респираторной, кардиотонической и вазопрессорной терапии) у детей с врождённой пневмонией и ранним неонатальным сепсисом гестационного возраста 24-27/6 и 28-33/6 недель с перинатальным поражением головного мозга значимо выше ($p=0,01$ и $p < 0,001$, соответственно). Риск развития перинатального поражения головного мозга у детей гестационного возраста 28-33/6 недель и 34-36/6 недель с дыхательными нарушениями тяжелой степени, требующими проведение интенсивной респираторной терапии, выше в 4,5 и 2,7 раза соответственно, по

сравнению с детьми со среднетяжелыми дыхательными нарушениями, требующими проведение неинвазивной респираторной терапии (ОР = 4,5; 95%ДИ 0,74-27,4; ОР = 2,7; 95%ДИ: 1,5-4,7). Риск развития перинатального поражения головного мозга у недоношенных новорожденных ГВ 24-27/6 недель и недоношенных новорожденных ГВ 28-33/6 недель с сердечно-сосудистой недостаточностью при потребности в комбинированной кардиотонической и вазопрессорной терапии возрастает в 3,7 и 2,7 раза (ОР – 3,7; 95% ДИ 1,3-10,0; ОР – 2,7; 95% ДИ 1,9-3,8), соответственно. При проведении дополнительно ROC-анализа определена диагностическая значимость суммарной дозы кардиотонических и вазопрессорных препаратов при прогнозировании поражения головного мозга у недоношенных новорожденных ГВ 24-27/6 недель.

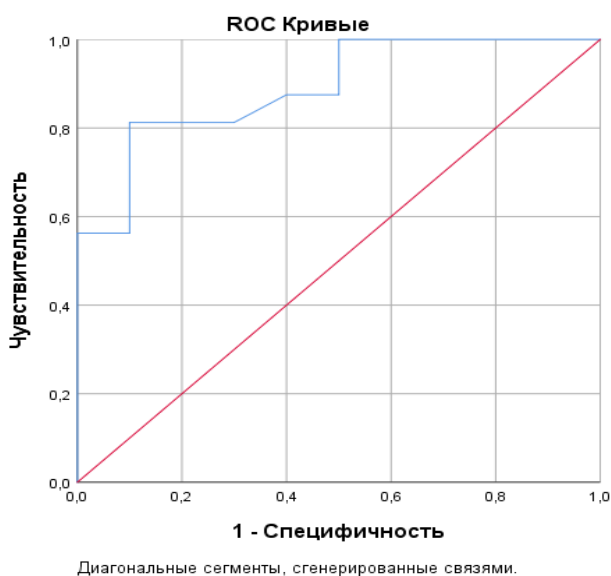


Рисунок 1 – ROC-анализ диагностической значимости суммарной дозы кардиотонических и вазопрессорных препаратов при поражении головного мозга у недоношенных новорожденных ГВ 24-27/6 недель

При суммарной дозе кардиотонических и вазопрессорных препаратов равном или превышающем 16,5 мкг/кг/мин прогнозировался высокий риск поражения головного мозга у недоношенных новорожденных ГВ 24-27/6 недель (Se 81,3%, Sp 90%).

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

Бал проведен сравнительный анализ зависимости вида структурных повреждений головного мозга у недоношенных детей с врожденной пневмонией и ранним неонатальным сепсисом в первые 28 дней жизни от степени выраженности системного воспалительного ответа

(СВО). Все дети с врожденной пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом были разделены на подгруппы по наличию лабораторных признаков СВО: подгруппа 1 – дети с лабораторными проявлениями СВО (n=68), подгруппа 2 – дети без явлений СВО (n=126), представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Частота развития ВЖК у недоношенных новорождённых с признаками и без признаков СВО с врождённой пневмонией/ ранним неонатальным сепсисом

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

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

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

При оценке лабораторных маркеров системного воспалительного ответа (уровень в крови С-реактивного белка на 1 и 3 с.ж., уровня прокальцитонина на 3 с.ж., уровень лейкоцитов, тромбоцитов, нейтрофильный индекс в клиническом анализе крови), по большинству показателей не были выявлены значимые различия, кроме уровня нейтрофильного индекса в клиническом анализе крови на 3 с.ж. у недоношенных детей с перинатальным поражением головного мозга, однако полученные показатели не являлись диагностически значимыми и укладывались в нормативные значения ($p=0,019$). Проведен ROC-анализ для оценки диагностической значимости лабораторных маркеров воспаления при прогнозировании ВЖК 2-3 ст. Достоверный результат был выявлен при анализе уровня прокальцитонина на 3 сутки жизни.

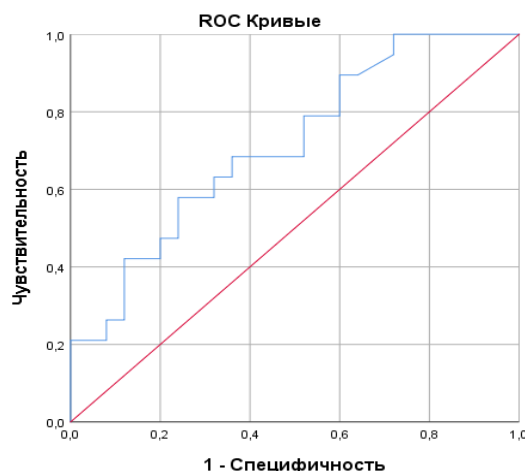


Рисунок 2 – ROC-анализ диагностической значимости уровня прокальцитонина при ВЖК 2-3 степени

Пороговое значение уровня прокальцитонина в точке cut-off равно 1,21 нг/мл. При уровне прокальцитонина равном или превышающем данное значение прогнозировался риск развития ВЖК 2-3 степени (Se 68,4%, Sp 64%).

С целью создания алгоритма прогнозирования высокой вероятности поражения головного мозга у 194 недоношенных новорожденных с врождённой пневмонией/раним неонатальным сепсисом нами проведен компьютерный анализ методом Дерева решений (QUEST). В результате анализа было выявлено, что поражение головного мозга характерно для детей со степенью тяжести полиорганной недостаточности 8-12 баллов по модифицированной шкале NEOMOD и риск развития поражения возрастает в прямой зависимости от степени полиорганной недостаточности. У всех детей с тяжелой степенью полиорганной недостаточности (по модифицированной шкале NEOMOD более 7 баллов), в 95% случаев прогнозируется развитие перинатального поражения головного мозга, вне зависимости от наличия или отсутствия других признаков. При средней степени тяжести полиорганной недостаточности (5-7 баллов) группу риска по развитию поражений головного мозга составляют недоношенные новорожденные с оценкой по шкале Апгар на 5 минуте менее 6,5 баллов с потребностью в проведении кардиотонической терапии. При оценке по шкале Апгар на 5 минуте более 6,5 баллов риск развития поражения головного мозга возрастает у недоношенных новорожденных ГВ менее 31 недели на инвазивной респираторной поддержке и с суммарной дозой кардиотонических и вазопрессорных препаратов более 13,8 мкг/кг/мин (Se 43,2%, Sp 98,3%). Общий процент верно предсказанных значений зависимой переменной – $77,3 \pm 3,0\%$.

С целью прогнозирования развития перинатального поражения головного мозга и выявления зависимости вероятности развития поражения головного мозга от лабораторных показателей СВО и тяжести состояния ребенка в неонатальном периоде, оценённой по модифицированной шкале NEOMOD, методом бинарной логистической регрессии была построена регрессионная модель: $P=1/(1+e^{-z}) * 100\%$.

Методом бинарной логистической регрессии вычислен показатель z:

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

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

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p=0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель учитывает 64,6% факторов, определяющих вероятность развития перинатального поражения головного мозга. Диагностическая эффективность модели составила 88,4%. Чувствительность модели составила 80%, специфичность – 93%.

С целью прогнозирования тяжести поражения ГМ у недоношенных детей с врождённой пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом проведен мультиномиальный дискриминантный анализ. В результате проведенного дискриминантного анализа с помощью метода принудительного включения была получена дискриминантная модель, представляющая собой систему из уравнений (1) и (2):

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

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

где: F1 – значение дискриминантной функции 1; F2 – значение дискриминантной функции 2; $X_{ГВ}$ – гестационный возраст (нед); X_{Neom} – балльная оценка по модифицированной шкале NEOMOD (баллы); $X_{сумКТ}$ – суммарная доза кардиотонической и вазопрессорной терапии (мкг/кг/мин).

Для более точной и наглядной классификации пациентов по предполагаемой степени тяжести поражения головного мозга была построена территориальная карта. После расчета значений дискриминантных функций F1 и F2 определяется положение точки на территориальной карте с координатами (F1; F2), где определялась прогнозируемая степень поражения головного мозга. Чувствительность при прогнозировании отсутствия развития поражения головного мозга составила 64,5%, при прогнозировании развития легкой степени поражения головного мозга – 41,7%, при прогнозировании развитии тяжелой степени поражения головного мозга – 75,5%.

Нами проведено катамнестическое наблюдение за развитием 80 недоношенных детей основной группы, перенесших врождённую пневмонию и/или ранний неонатальный сепсис, до достижения ими 12 месяцев скорректированного возраста (ПКВ). При достижении детьми 12 месяцев ПКВ помимо стандартной оценки неврологического статуса ментальное развитие детей оценивалось по шкале Гриффитс.

Была проведена сравнительная оценка в исследуемых группах по акушерскому анамнезу, течению неонатального периода и характером повреждения головного мозга. Существенных различий по большинству пренатальных факторов не было выявлено.

Сопоставление процента неонатальных факторов, действующих на организм недоношенных детей с врождённой пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом в трех подгруппах представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Сопоставление процента неонатальных факторов, действующих на организм недоношенных детей с врождённой пневмонией/ ранним неонатальным сепсисом

Показатель	Категории исхода / Единицы измерен	В катамнезе			p
		1 подгруппа N 34	2 подгруппа N 30	3 подгруппа N16	
Кардиотоническая и вазопрессорная терапия, абс. (%)	Не проводилась	10 (29,4)	7 (23,3)	2 (12,5)	0,04* P₃₋₁ комбин терапия - 0,003*
	монотерапия	19 (55,9)	12 (40)	5 (31,3)	
	комбинированная	5 (14,7)	11 (36,7)	9 (56,3)	
респираторная терапия, абс. (%)	ИВЛ	19 (55,88)	19 (63,33)	13 (81,25)	0,56
	неинвазивная респираторная терапия	15 (44,11)	11 (36,67)	3 (18,75)	
СВО, абс. (%)	нет	12 (37,5)	14 (43,75)	6 (18,75)	0,229
	1 балл	10 (71,43)	4 (28,57)	–	
	2 балла	9 (36)	8 (32)	8 (32)	
	3 балла	1 (33,33)	1 (33,33)	1 (33,33)	
	4 балла	2 (33,33)	3 (50)	1 (16,67)	
Шкала NEOMOD степень, абс. (%)	1-4 баллы	20 (58,82)	13 (43,33)	2 (12,5)	0,024* p₃₋₁=0,018* P₃₋₁ при 8-12 баллов - 0,044
	5-7 баллов	11 (32,35)	12 (40)	9 (56,25)	
	8-12 баллов	3 (8,82)	5 (16,67)	5 (31,25)	
Неврологические нарушения в неонатальном периоде, абс. (%)	Норма (без патологи ческой неврологичес кой симптоматики)	30 (88,24)	17 (56,67)	3 (18,75)	<0,001* p₂₋₁=0,034*
	1 степени (легкая степень)	2 (5,88)	6 (20)	5 (31,25)	p₃₋₁<0,001*
	2 степени (тяжелая степень)	2 (5,88)	7 (23,33)	8 (50)	p₂₋₃=0,043*

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

При сравнении детей с тяжелыми неврологическими заболеваниями (требующие медицинской реабилитации, приводящие к инвалидности) с условно здоровыми детьми (не требующими медицинской реабилитации) выявлено достоверное влияние комбинированной кардиотонической и вазопрессорной терапии на неврологический исход к 12 месяцам ($p=0,003$). При сравнении детей с тяжелыми неврологическими заболеваниями (требующие медицинской реабилитации, приводящие к инвалидности) с условно здоровыми детьми (не требующими медицинской реабилитации) выявлена значимое влияние тяжелой полиорганной недостаточности (оценки по модифицированной шкале NEOMOD -8-12 баллов) ($p=0,044$) на неврологическое развитие к 12 месяцам. Оценка по модифицированной шкале NEOMOD выше 5 баллов в раннем неонатальном периоде в 5,5 раз увеличивает риск развития тяжелых неврологических нарушений (3 группа катамнеза) по сравнению с условно здоровыми детьми в катамнезе (OR 5,5 [95%ДИ 1,3-21,6] ($p=0,006$). Чем тяжелее неврологические нарушения у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией/ранним неонатальным сепсисом в неонатальном периоде, тем выше вероятность развития тяжелых неврологических исходов, требующих медицинской реабилитации и приводящие к инвалидности к 12 месяцам скорректированного возраста ($p=0,001$).

Анализ взаимосвязи характера перинатального поражения головного мозга и инвалидизации к 12 месяцев скорректированного возраста показал, что при наличии тяжелых поражений ГМ в неонатальном периоде риск развития тяжелых неврологических исходов к 12 месяцам возрастает в 7 раз по сравнению с условно здоровыми детьми к 12 месяцам скорректированного возраста (ОР -7,0; 95% ДИ 2,6-18,2). При развитии ВЖК 2 степени с вентрикуломегалией в неонатальном периоде риск развития тяжелых неврологических исходов к 12 месяцам достоверно возрастает в 2,6 раза по сравнению с условно здоровыми детьми к 12 месяцам скорректированного возраста (ОР -2,6; 95% ДИ 1,2-5,5) ($p=0,017$). Комбинированное поражение ГМ в неонатальном периоде достоверно повышает риск тяжелых неврологических исходов к 12 месяцам скорректированного возраста в 3,1 раза по сравнению с условно здоровыми детьми к 12 месяцам скорректированного возраста (ОР -3,1; 95% ДИ 1,6-6,1) ($p=0,005$).

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

ВЫВОДЫ

1. Реализация врожденной пневмонии и/или раннего неонатального сепсиса в первые 72 часа жизни у недоношенных детей гестационного возраста 28-33/6 недель в 3 раза повышает риск перинатальных поражений головного мозга по сравнению с глубоконедоношенными детьми, тяжесть состояния которых обусловлена респираторным дистресс синдромом или транзиторным тахипноэ новорожденных.
2. Тяжелая дыхательная недостаточность, требующая проведения традиционной или высокочастотной ИВЛ в раннем неонатальном периоде, повышает риск развития перинатального поражения головного мозга у недоношенных детей ГВ 24-27/6 в 4,5 раза, у недоношенных детей ГВ 28-33/6 – в 2,7 раза. Тяжелая сердечно-сосудистая недостаточность, требующая проведения комбинированной кардиотонической и вазопрессорной терапии, повышает риск развития перинатального поражения головного мозга у недоношенных детей ГВ 24-27/6 в 3,7 раза, у недоношенных детей ГВ 28-33/6 – в 2,4 раза.
3. Развитие у недоношенных детей в раннем неонатальном периоде полиорганной недостаточности повышает риск поражения головного мозга в 4,4 раза (ОР – 4,4; 95% ДИ 2,9-6,5). Оценка степени выраженности полиорганной недостаточности по модифицированной

шкале NEOMOD выше 5,5 баллов у недоношенных новорожденных ГВ 24-27/6 недель свидетельствует о высоком риске поражения головного мозга (Se 81,3%, Sp 70%).

4. Наличие лабораторных признаков системного воспалительного ответа у недоношенных детей в первые 72 часа жизни повышает риск развития ВЖК 2-3 степени в 2,1 раза. Повышение уровня прокальцитонина более 1,2 нг/мл на 3 сутки жизни у недоношенных детей с врожденной пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом позволяет прогнозировать развитие ВЖК 2-3 степени (Se 68,4%, Sp 64%).

5. Предикторами поражения головного мозга у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией являются гестационный возраст менее 31 недели, оценка по шкале Апгар на 5 мин менее 6,5 баллов, проведение инвазивной ИВЛ и кардиотонической и вазопрессорной терапии в суммарной дозе более 13,8 мкг/кг/мин (Se 43,2%, Sp 98,3%).

6. Осложнение врожденной пневмонии и/или сепсиса тяжелой полиорганной недостаточностью в раннем неонатальном периоде увеличивает в 5,5 раз риск развития неблагоприятных отдаленных неврологических исходов к 12 месяцам скорректированного возраста (ОР 5,5; 95%, ДИ 1,3-21,6). Наличие структурных изменений головного мозга ПВЛ, ВЖК 2 и 3 степени, гидроцефалии по данным НСГ/МРТ головного мозга, выявленных у недоношенных детей в период новорожденности, повышает риск неблагоприятных отдаленных неврологических исходов в 7 раз (ОР -7,0; 95% ДИ 2,6-18,2).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

2. Недоношенным детям с врожденной пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом, независимо от массы тела при рождении и гестационного возраста, рекомендовано проведение нейросонографии по следующей схеме: в первые сутки жизни, затем через 72 часа и далее на 7-10 день (При впервые выявленных НСГ-признаках поражения головного мозга показано проведение внеочередного исследования через 24 часа.)

3. Недоношенным детям при назначении кардиотонической терапии рекомендуется проведение фокусной эхокардиографии для динамического контроля за центральной гемодинамикой для своевременной коррекции нарушений во избежание назначения избыточных доз суммарной кардиотонической и вазопрессорной терапии.

4. Учитывая преобладание геморрагического характера поражения головного мозга у недоношенных детей с врожденной пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом для прогнозирования развития и степени тяжести поражений головного мозга рекомендуется

использовать территориальную карту и прогностическую модель с дальнейшим проведением дополнительного обследования – исследование системы гемостаза у детей с высоким риском развития кровотечений и поражений головного мозга для своевременной профилактики и лечения нарушений гемостаза, а также усиления профилактических мер, направленных на предупреждение развития геморрагических поражений головного мозга.

5. Недоношенным детям, перенесшим врожденную пневмонию и/или ранний неонатальный сепсис, у которых отмечается несоответствие неврологического статуса и нейросонографической картины, рекомендуется проведение МРТ с целью уточнения тяжелых структурных поражений головного мозга до выписки из стационара и дальнейшее катamnестическое наблюдение.

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

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Нароган, М.В. Ишемические инсульты у новорожденных детей / М.В.Нароган, И.И.Рюмина, **Е.И.Артамкина(Добровольская Е.И.)**, В.Г.Быченко, Д.Ю.Амирханова, Л.В. Ушакова, И.В.Орловская, А.А. Александровский. // X всероссийский образовательный конгресс Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии. Тезисы докладов / «МЕДИ Экспо»; под редакцией Зубкова В.В., Пырегова А.В., Бутова А.А, Калачина К.А. — Москва, 2017. — С. 51—53. — ISBN 978–5-906484–27-7
2. **Артамкина, Е.И. (Добровольская Е.И.)**, Особенности перинатального поражения головного мозга у недоношенных детей с врожденной инфекцией/ Е.И.Артамкина, Д.Н.Дегтярев, А.Р.Киртбая, В.Г.Быченко, Д.Ю.Амирханова, Л.В. Ушакова // Сборник тезисов. Научно-практической конференции «Первый Всероссийский педиатрический форум студентов и молодых ученых с международным участием» / Институт электронного медицинского образования; — Москва, 2019. — С. 238— 239
3. Нароган М.В., **Артамкина Е.И. (Добровольская Е.И.)**, Быченко В.Г., Ушакова Л.В. Киртбая А.Р., Зубков В.В. Перинатальный артериальный ишемический инсульт: частота, диагностика, варианты клинического течения, ранние исходы // **Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.** – 2019. – Т.98. №2. – С. 35–42 [Scopus]
4. Рюмина И.И., Маркелова М.М., Нароган М.В., Орловская И.В., Перепелкина А.Е., Рындин А.Ю., Гатина Е.А., Молькова Е.А., Косолапова Ю.А., **Артамкина Е.И. (Добровольская Е.И.)**, Соколова Е.В., Титова Е.В., Кириллова Е.А., Деревягина О.С., Зубков В.В., Байбарина Е.Н. Опыт внедрения международных стандартов оценки роста новорожденного INTERGROWTH-21st. // **Российский вестник перинатологии и педиатрии.** – 2021. – Т.66. №1. – С. 117–124. [Scopus]

5. **Артамкина Е.И. (Добровольская Е.И.)**, Дегтярев Д.Н., Квеквескири М.Д., Киртбая А.Р., Голубцова Ю.М. Повреждения головного мозга у недоношенных детей, ассоциированных с врождённой пневмонией // **Акушерство и гинекология**. – 2020. – №12. – С. 159-168 [**Scopus**]
6. **Артамкина Е.И. (Добровольская Е.И.)**, Шарафутдинова Д.Р., Киртбая А.Р., Балашова Е.Н., Амирханова Д.Ю., Быкова Ю.К., Голубцова Ю.М., Ионов О.В. Перинатальное поражение головного мозга у недоношенных детей с врождённой пневмонией: компьютерный анализ факторов риска методом дерева решений // **Неонатология: новости, мнения, обучение**. – 2022. – Т.10. № 1. – С. 7–15. [**Scopus**]
7. Шарафутдинова Д.Р., Балашова Е.Н., Сухова Ю.В., Кесслер Ю.В., Киртбая А.Р., Рындин А.Ю., Голубцова Ю.М., Шакин И.А., Соломонова А.В., **Артамкина Е.И. (Добровольская Е.И.)**, Иванец Т.Ю., Ионов О.В., Зубков В.В. Диагностическое значение пресепсина как маркера врожденного инфекционного процесса у новорожденных детей. // **Вопросы гематологии /онкологии и иммунопатологии в педиатрии**. – 2022. – Т. 21. №1. – С. 56-64 [**Scopus**]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние
 ГВ – гестационный возраст
 ГМ – головной мозг
 ДЦП – детский церебральный паралич
 ИВЛ – искусственная вентиляция легких
 КДЦ – консультативно-диагностический центр
 КТ – кардиотоническая терапия
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 НИ – нейтрофильный индекс
 НСГ – нейросонография
 ОРИТН – отделение реанимации новорожденных
 ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция
 ПКТ – прокальцитонинный тест
 ПОН – полиорганная недостаточность
 ППГМ – перинатальное поражение головного мозга
 ПП ЦНС – перинатальное поражение центральной нервной системы
 РАСПМ – российская ассоциация специалистов перинатальной медицины
 РДСН – респираторный дистресс синдром новорожденных
 СВО – системный воспалительный ответ
 СРБ – С-реактивный белок
 ТТН – транзиторное тахипноэ новорожденных
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 ФФТС – фето-фетальный трансфузионный синдром
 ЦИ – церебральная ишемия
 ЦНС – центральная нервная система