На правах рукописи

Крючко Дарья Сергеевна

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПОТОНИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ. МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ, ПРОГНОЗ

14.01.08 - педиатрия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Москва 2016

Работа выполнена в ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России

Научный консультант:

Байбарина Елена Николаевна, доктор медицинских наук, професссор, главный научный сотрудник ФГБУ «НЦ АГ и П им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Директор Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Министерства Здравоохранения России

Официальные оппоненты:

Иванов Дмитрий Олегович, доктор медицинских наук, профессор, и.о. ректора ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Дегтярева Марина Васильевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неонатологии Факультета дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

Дегтярева Елена Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детской кардиологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГБОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Ведущая организация - Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «_____»_____ 20 ____ года

на заседании диссертационного совета Д 001.023.01 при ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991, г.Москва, Ломоносовский пр., 2, стр.1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России по адресу 119991, г.Москва, Ломоносовский пр., 2, стр.1 и на сайте www.nczd.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 20___ г

Ученый секретарь
диссертационного совета д.м.н., профессор РАН И. В. Винярская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Стремительное развитие интенсивной терапии новорожденных в последнее десятилетие обусловило существенное снижение младенческой смертности, но, в то же время, выявило новые проблемы в выхаживании новорожденных детей. Наряду со снижением смертности отмечается повышение риска развития инвалидизирующих осложнений у выживших. В связи с этим особое значение приобретает терапия критических состояний новорожденных как в плане танатогенеза, так и в плане профилактики инвалидизациии (Володин Н.Н., 2013; Байбарина Е.Н., 2016). В патогенезе развития и прогрессирования критических состояний новорожденных различного гестационного возраста одну из ведущих ролей играет артериальная гипотония (АГ). Известно, что у 40% недоношенных гестационного возраста менее 30 недель на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) отмечается АГ в первые 24 часа жизни (Fanaroff JM, Fanaroff A.A., 2012).

Ряд авторов связывают развитие таких инвалидизирующих осложнений как внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК), перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ), некротизирующий энтероколит и нарушение функции почек вплоть до ишемической нефропатии и развития почечной недостаточности с артериальной гипотонией в первые часы жизни. (Barrington K.J., 2008; Borch K., 2010; Groves A.M., 2008). Это значительно увеличивает продолжительность пребывания новорожденных в отделении реанимации и увеличивает затраты на лечение, а нередко может быть причиной летального исхода. (Borch K., 2010; Groves A.M., 2008; Doyle L.W., 2008; Hofstetter A.O., 2007)

Генез артериальной гипотонии у новорожденных многообразен. Недостаточно изученной остается связь между объемом циркулирующей крови, уровнем сердечного выброса и системным артериальным давлением.

В особенности эта проблема мало изучена у недоношенных детей (Fanaroff J.M., Fanaroff A.A., 2012; O'Shea J., 2009). Оценка вклада нарушений центральной и регионарной гемодинамики, функционирования фетальных коммуникаций, эндокринного статуса новорожденного в общую картину поможет выработать научно-обоснованные клинические подходы к диагностике и лечению гипоперфузии органов.

Исходя из приоритетной концепции отечественного здравоохранения о профилактическом, превентивном подходе к лечению больного, важным представляется выявление ранних признаков, предикторов угрожающих состояний, которые могут привести к необратимому поражению органов (Володин Н.Н., 2008).

В настоящее время в мировой клинической практике отсутствуют единые терапевтические подходы к лечению артериальной гипотонии, противоречивыми остаются данные о влиянии различных тактик терапии на регионарный кровоток и центральную гемодинамику. Отсутствует дифференцированный подход к лечению АГ у новорожденных различного гестационного возраста в отношении показаний к назначению объемной нагрузки, дифференцированных подходов к использованию различных коллоидных и кристаллоидных растворов, кардиотонических и вазопрессорных препаратов. (Osborn D.A., 2001; Liet J.M., 2006; Filippi L., 2007; Noori S., 2006). Отсутствуют четкие показания и доказательства эффективности и безопасности использования в качестве объемзамещающего раствора гидроксиэтилкрахмалов, показавших высокую эффективность у взрослых пациентов и детей более старшего возраста (Liet J.M., 2006). Хотя практика лечения артериальной гипотонии с помощью объемной нагрузки у недоношенных новорожденных в первые часы после рождения применяется широко, но показания и противопоказания к введению объемной нагрузки в зависимости от гестационного возраста и конкретной клинической ситуации до сих пор не сформулированы (Fanaroff J.M., Fanaroff A.A., 2012; O'Shea J., 2009; Osborn D.A., 2001).

Анализ обоснованности диагностических подходов, гемодинамических последствий, эффективности терапии, влияния различных терапевтических тактик на перфузию органов и тканей в отношении новорожденных различного гестационного возраста позволит оптимизировать ведение новорожденных с артериальной гипотонией, снизит не только летальность, но и инвалидизацию недоношенных детей.

Цель работы: На основании изучения механизмов развития и факторов риска артериальной гипотонии у новорожденных детей обосновать систему мероприятий по дифференцированной терапии этого состояния для снижения летальности и профилактики инвалидизирующих осложнений.

Задачи работы:

1. Выявить частоту и средний возраст регистрации артериальной гипотонии в раннем неонатальном периоде у новорожденных в отделении интенсивной терапии. Оценить влияние гестационного возраста и массы тела на показатели артериального давления новорожденных в первые 72 ч после рождения.

2. Выявить факторы риска развития артериальной гипотонии у новорожденных.

3. Определить возможные молекулярно-генетические предикторы развития артериальной гипотонии у новорожденных и генетические маркеры для прогнозирования устойчивости к инотропной терапии у новорожденных с артериальной гипотонией.

4. Оценить состояние центральной гемодинамики при артериальной гипотонии у новорожденных и выявить характерные для артериальной гипотонии нарушения региональной гемодинамики, а также влияние этих нарушений на формирование осложнений.

5. Оценить эффективность терапии артериальной гипотонии в зависимости от выбора волюмэспандерного препарата.

6. Оценить эффективность и безопасность различных подходов к терапии артериальной гипотонии у детей с экстремально низкой массой тела.

7. Разработать протокол дифференцированной терапии артериальной гипотонии и шока у новорожденных в зависимости от гестационного возраста, массы тела, клинических и ЭХО-допплерографических показателей и создать на основании протокола компьютерную программу поддержки принятия решения при выборе тактики терапии артериальной гипотонии у новорожденных.

Научная новизна. Впервые проведен комплексный анализ артериальной гипотонии как патологического состояния у новорожденных различного гестационного возраста при разных клинических состояниях. Оценены факторы риска развития АГ, выявлены закономерности экспрессии генов у новорожденных, развивших артериальную гипотонию в зависимости от степени ответа на стандартную терапию АГ. Критически проанализированы методики терапии АГ у новорожденных различного гестационного возраста и массы тела.

В ходе исследования впервые получены уравнения, которые позволяют описать прямую зависимость систолического, диастолического и среднего артериального давления от гестационного возраста новорожденного на 1, 2 и 3 сутки жизни.

Впервые проведено проспективное рандомизированное исследование оценки эффективности и безопасности применения различных объемзамешающих препаратов в терапии артериальной гипотонии у новорожденных различного гестационного возраста. Доказано, что при терапии артериальной гипотонии у новорождённых с массой 1000 г и выше применение гидроксиэтилкрахмала приводит к значительному (на 48,6%) в сравнении с физиологическим раствором увеличению сердечного выброса и нормализации перфузии тканей, а использование гидроксиэтилкрахмала у новорождённых с экстремально низкой массой тела приводит к увеличению частоты внутрижелудочковых кровоизлияний и не рекомендуется.

Впервые проведено проспективное рандомизированное исследование сравнения методик терапии артериальной гипотонии у новорожденных с

экстремально низкой массой тела, которое доказало, что дофамин эффективен в терапии артериальной гипотонии у новорожденных с экстремально низкой массой тела без признаков гиповолемии и шока. Выявленная эффективность дофамина как стартового препарата в терапии артериальной гипотонии у новорожденных с экстремально низкой массой тела, позволила пересмотреть традиционные подходы к лечению артериальной гипотонии у этой группы пациентов, а именно - начинать терапию не с болюса физиологического раствора, а с инфузии допамина в минимальной дозе с последующим ее подбором, что способствует снижению частоты формирования тяжелой степени бронхолегочной дисплазии, снижает продолжительность искусственной вентилляции легких и сроки наблюдения в условиях отделения интенсивной терапии.

Установлена связь относительной резистентности к терапии допамином у новорождённых с артериальной гипотонией с полиморфизмом генов ADD1:1378G>T, ADRA2A:-1291C>G, SLC6A2: -182 T>C и ACE:287bp Ins>Del, являющихся предикторами риска развития артериальной гипертонии у взрослых, что может стать основанием для включения детей, у которых отмечались признаки резистентности к терапии артериальной гипотонии в неонатальном периоде, в группу риска развития артериальной гипертонии в дальнейшем

Практическая значимость. Разработаны и внедрены показания к началу терапии артериальной гипотонии для новорожденных в зависимости от соответствия величины среднего артериального давления гестационному возрасту. Оценена эффективность и безопасность использования гидроксиэтилкрахмала у новорожденных и даны рекомендации о применении препарата при артериальной гипотонии и шоке в зависимости от гестационного возраста. Разработан алгоритм терапии артериальной гипотонии, не сопровождающейся клиникой шока, у новорожденных различного гестационного возраста. На основании анализа полученных данных разработан, апробирован и принят к использованию Протокол терапии

артериальной гипотонии и шока у новорожденных, позволяющий осуществлять дифференцированный подход к терапии артериальной гипотонии и шока у новорожденных различного гестационного возраста и веса, в зависимости от клинического и гемодинамического статуса пациента. Создана и зарегистрирована компьютерная Программа поддержки принятия решения при выборе оптимальной терапии гемодинамических расстройств у новорожденных (Natalis Hemo), Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2013613440 от 4 апреля 2013 года. Использование программы позволяет быстро и эффективно на основании комплексной оценки клинического состояния пациента, данных функциональной эхокардиографии, сведений о гемодинамической значимости фетальных коммуникаций, а также состоянии церебральной, почечной и кишечной гемодинамики, сформировать заключение о состоянии пациента и получить рекомендации по его ведению. Использование протокола и компьютерной программы привело к статистически значимому снижению частоты перивентрикулярной лейкомаляции, двукратному снижению частот внутрижелудочковых кровоизлияний II-IV степеней и бронхолёгочной дисплазии.

Внедрение полученных результатов в практику здравоохранения. По результатам заседания Отдела неонатологии и педиатрии ФГБУ «Научный Центр Акушерства, Гинекологии и Перинатологии им В.И. Кулакова» МЗ РФ, а также по решению Совета РОО «Ассоциация неонатологов», Протокол терапии артериальной гипотонии и шока рекомендован к использованию. С января 2013 года Протокол успешно используется в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных ФГБУ «Научный Центр Акушерства, Гинекологии и Перинатологии им В.И. Кулакова» МЗ РФ и Областного перинатального центра ГБУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница №1». Материалы диссертации используются в лекционном материале при обучении врачей, аспирантов и клинических ординаторов, на семинарах и конференциях, проводимых в Центре.

Апробация результатов.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Научно-практической Конференция «Актуальные вопросы неонатологии» г. Омск, 2010 год; XXII European Congress of Perinatal Medicine, Гранада, 2010 год; Международной междисциплинарной конференции по акушерству, перинатологии и неонатологии: «Преждевременные роды», Санкт-Петербург, 2 июня 2010; Областной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неонатологии», 6 октября, 2010 год, Воронеж; III Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии», 2010 год; Областной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неонатологии и педиатрии», г. Мурманск, 04 марта 2011; I Международном конгрессе по перинатальной медицине, посвященном 85-летию академика РАМН В.А. Таболина, г. Москва 16 июня 2011 года; V региональный научный форум «Мать и дитя», 2011 год, Геленджик; IV Всероссийском образовательном конгрессе Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии, Москва, 2011г; Областная научно-практической конференция «Совершенствование оказания помощи новорожденным», Мурманск, 2 ноября 2011; XXIII European Congress Perinatal Medicine, Париж, 13-16 июня 2012; Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные проблемы неонатологии»,15 мая 2012г. г.Казань; VI Региональном форуме "Мать и Дитя", 27 июня 2012г, Ростов-на-Дону; VII Международной научно-практической конференции "Инновационные медицинские технологии в детской челюстно-лицевой хирургии, нейрохирургии, неонатологии, онкологии, анестезиологии и реанимации", Москва, 20.09.12; XI World Congress of Perinatal Medicine, Москва, июнь 2013 год; VI Всероссийском образовательном Конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии», ноябрь, 2013 год, Москва; VIII Всероссийском образовательном Конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и

неонатологии», ноябрь 2015 год, Москва; XXIV European Congress of Perinatal Medicine, Маастрихт, 2016 год

По теме диссертации опубликовано 20 печатных работ (статей), из них 12 в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук и 1 в иностранной печати.

Структура и объем диссертации.

Диссертация состоит из введения, 7 глав, включающих обзор литературы, характеристику объема и методов исследования, изложение собственных результатов исследования, обсуждение полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, включающих Протокол диагностики и терапии артериальной гипотонии и шока, и списка литературы. Работа изложена на 258 страницах печатного текста, иллюстрирована 81 таблицей и 33 рисунками. Список литературы состоит из 139 источников, из них 6 отечественных и 133 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Исследование проводилось на базе ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ (ФГБУ НЦАГиП МЗ РФ) и Областного перинатального центра ГБУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница №1». В исследование включены 1028 новорожденных.

Исследование проводилось в несколько этапов. На разных этапах исследования в него включались разные группы пациентов в зависимости от поставленных на этапе исследования задач.

I этап. Обсервационное исследование оценки влияния гестационного возраста и массы тела новорожденных на показатели систолического, диастолического и среднего АД в первые 72 ч после рождения. Включены 753

новорожденных, соответствовавших критериям включения. Из них 631 новорожденный, поступивший в различные отделения НЦАГиП и 122 новорожденных, поступивших в Отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей Областного перинатального центра ГБУЗ Свердловской области.

II этап. Оценка частоты развития артериальной гипотонии в ОРИТН, факторов риска развития АГ, сравнительное исследование клинических особенностей, лабораторных и инструментальных исследований, а также клинических исходов у новорожденных при АГ. Включен 381 новорожденный, поступивший в блок реанимации НЦАГиП и соответствовавший критериям включения в обсервационное исследование.

III этап. Проспективное рандомизированное исследование «Оценка эффективности и безопасности применения физиологического раствора (ФР) и гидроксиэтилкрахмала 130/0,4 6% (ГЭК) в терапии артериальной гипотонии у новорожденных». Включены 105 новорожденных, поступивших в блок реанимации НЦАГиП и соответствовавших критериям включения в исследование.

IV этап. Проспективное рандомизированное исследование «Сравнение двух методик терапии артериальной гипотонии у новорожденных с экстремально низкой массой тела. Волемическая нагрузка ФР или назначение допамина без предварительной волемической нагрузки». Включен 41 новорожденный с ЭНМТ, поступивший в блок реанимации НЦАГиП и соответствовавший критериям включения в исследование.

V этап. Создание Протокола терапии артериальной гипотонии и шока на основании полученных данных и анализа литературы. Создание Компьютерной программы поддержки принятия решения при терапии АГ у новорожденных.

VI этап. Ретроспективное исследование «Оценка молекулярно-генетических предикторов развития АГ и выявление генетических маркеров для прогнозирования устойчивости к инотропной терапии у новорожденных с

АГ». Включены 275 новорожденных, последовательно поступивших в блок реанимации НЦАГиП.

В зависимости от поставленных задач на различных этапах исследования оценивались следующие показатели: антропометрические, анамнестические, клинические о новорожденных, оценивались особенности проведения первичной реанимации и ведения пациента в отделении. Отдельно анализировались особенности терапии артериальной гипотонии: выбор препарата, потребность в кардиотонической поддержке и ее продолжительность. В качестве исходов оценивалась частота БЛД, НЭК, ВЖК, легочных кровотечений, кровотечений из ЖКТ, ПВЛ, РН. При оценке данных инструментального мониторинга использовали следующие показатели: систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление, ЧСС, диурез, уровень насыщения гемоглобина кислородом; данные допплерэхокардиографии (диаметр и гемодинамическая значимость ОАП, сердечный выброс, фракция выброса, фракция укорочения, ударный объем. Гемодинамическая значимость ОАП оценивалась в соответствии с клиническими рекомендациями (Байбарина Е.Н., 2016); регионарная гемодинамика (индекс сосудистой резистентности, пульсативный индекс и усредненная по времени максимальная линейная скорость кровотока в передней мозговой артерии, почечной артерии и верхней мезентериальной артерии. Из лабораторных исследований оценивались данные исследования гемостаза (фибриноген, АЧТВ, ПТИ, антитромбин III, протеин С, продукты деградации фибриногена), биохимического анализа крови (общий белок, С-реактивный белок, альбумин, креатинин, мочевина, АСТ, АЛТ, калий, натрий, кальций, глюкоза, лактат), клинического анализа крови (гемоглобин, эритроциты, тромбоциты, лейкоциты, лейкоцитарная формула), кислотно-основное состояние и газы крови. При оценке молекулярно-генетических маркеров использовалась следующая панель полиморфизма генов по артериальной гипертензии (ACE: 287bp Ins>Del; ADD1: 1378 G>T (Gly460Trp); AGT: 704 (803) T>C (Met235Thr); AGT: 521 C>T (Thr174Met);

AGTR1: 1166 A>C; AGTR2: 1675 G>A; CYP11B2: -344 C>T; GNB3: 825 C>T (Ser275Ser); NOS3: -786 T>C; NOS3: 894 G>T (Glu298Asp); EDN1: G>T (Lys198Asn); ADRA2A: -1291 C>G; ADRB2: 79 C>G (Gln27Glu); ADRB2: 491 C>T (Thr164Ile); PRCP: 449 A>C (Asp112Glu); MMP9: -1562 C>T) и панель по дофаминовым и серотониновым рецепторам: (HTR1A -1019(1016) C>G; HTR2A 102 C>T (S34S); SLC6A2 -182 T>C; DRD2 C32806T C>T (Glu713Lys); DRD3 C>T (Gly9Ser); DRD4 C-521T C>T).

Математический анализ полученных данных проводился с помощью пакета статистических программ «Statistica 6.0» и программы «Microsoft Excell 2.0». Для исследования различий средних арифметических значений показателей в группах использовался непараметрический критерий Манна-Уитни и критерий кси-квадрат. При значении $p<0,05$, отмечаемые различия в средних арифметических значениях показателя между сравниваемыми группами считались достоверными. Анализ факторов риска осуществлялся методом логистической регрессии. Зависимость АД от ГВ и массы тела оценивалась с помощью линейной регрессии, зависимость описывалась уравнением линейной регрессии, R^2 – коэффициент детерминации. На диаграммах указаны границы 95% доверительного интервала. Разработка математической модели, позволяющей по генотипу пациента прогнозировать ответ на терапию артериальной гипотонии на основании сравнения распределения аллелей и генотипов, осуществлялась с помощью метода бинарной логистической регрессии. Предсказательная способность модели оценивалась с помощью ROC-анализа.

Результаты исследования и их обсуждение.

Первый этап исследования включал в себя оценку артериального давления в первые 72 часа жизни у новорождённых различного гестационного возраста и массы тела. В исследование были включены все 753 новорожденных, включая новорожденных, поступивших в блок реанимации (381), блок интенсивной терапии (100) и физиологическое отделение ФГБУ «НЦАГиП» и поступивших в Отделение реанимации и интенсивной терапии

новорожденных и недоношенных детей Областного перинатального центра ГБУЗ Свердловской области (122). У всех новорожденных регистрировалось артериальное давление осциллометрическим способом один раз в сутки в течение 3 суток. Условно здоровым новорожденным проводилось измерение артериального давления в покое, в дневные часы, через час после утреннего кормления, в возрасте 0-12 часов (1 сутки), 24-36 часов (2 сутки) и 48-72 часа (3 сутки). Оценивалось систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление. Детям, наблюдавшимся в блоках реанимации и интенсивной терапии, производилась постоянная регистрация артериального давления (систолического, диастолического и среднего) в соответствии с протоколами отделений. Для составления таблиц выбирался средний показатель в те же возрастные промежутки, что и в группе здоровых детей. В том случае, если ребенку требовалось назначение инфузии допамина в этот возрастной промежуток, учитывалось значение АД до инфузии допамина.

С целью ответа на вопрос, существует ли зависимость между АД и массой тела доношенного новорожденного, из массива данных были выделены результаты измерений АД у 242 доношенных новорожденных в возрасте 12-24 часа, гестационный возраст которых был 37 полных недель и более. Связи между массой тела при рождении и показателями среднего, систолического и диастолического артериального давления выявлено не было. На Рисунке 1 представлена зависимость величины срАД новорожденного и массы тела при рождении в первые сутки жизни.

Нами была подтверждена четкая зависимость АД от гестационного возраста.



Рисунок 1. Зависимость величины среднего артериального давления новорожденного и массы тела при рождении в первые сутки жизни

По полученным нами данным зависимость среднего артериального давления от гестационного возраста можно представить в виде уравнений линейной регрессии (ГВ – гестационный возраст пациента в неделях):

1 сутки: Систолическое АД = 2,8×ГВ – 35,2
Диастолическое АД = 1,7×ГВ-21,7
Среднее АД = 2,8×ГВ – 35,2

2 сутки: Систолическое АД = 2,3×ГВ – 16,6
Диастолическое АД = 1,3×ГВ-8,4
Среднее АД = 1,7×ГВ-11,1

3 сутки: Систолическое АД = 1,8×ГВ + 2,8
Диастолическое АД= 1,1×ГВ+2,2
Среднее АД = 1,3×ГВ+1,2

В 1 сутки жизни показатели среднего артериального давления были существенно ниже ГВ у детей, родившихся на сроке до 28 недель, и значительно выше у детей с гестационным возрастом более 28 недель. На 2-е сутки жизни отмечалось превышение условно нормальных значений среднего артериального давления у пациентов всех гестационных возрастов, в среднем на 26,5%. К 3-м суткам превышение «нормальных» значений составило в среднем 38,8%. Таким образом, принятое эмпирически значение

«нормального среднего артериального давления» как равное ГВ в неделях, вероятно, требует уточнения.

С целью выявления факторов риска развития артериальной гипотонии у новорожденных в первые 72 ч жизни нами были проанализированы следующие антенатальные факторы: пол, масса тела при рождении, гестационный возраст, возраст матери, многоплодная беременность, рождение путем операции кесарева сечения, наличие эндотрахеального наркоза, преэклампсия у матери, ухудшение состояния плода перед родами по данным допплерометрии, отслойка плаценты; и постнатальные факторы: оценка по шкале Апгар, наличие нарушенной микроциркуляции или симптома «белого пятна» в первые часы после рождения, потребность в респираторной терапии сразу после рождения, наличие гемодинамически значимого ОАП, наличие ЗВУР, сепсиса, пневмонии, РДС. Кроме того, отдельно учитывались особенности респираторной терапии – необходимость проведения в родильном блоке ИВЛ, CPAP или назначение CPAP после транспортировки в отделение.

В результате методом логистической регрессии были выявлены факторы, влияющие на увеличение частоты регистрации артериальной гипотонии. Результаты логистической регрессии, а также отношение шансов (OR), представлены в Таблице 1.

Таким образом, наиболее значимым фактором риска развития артериальной гипотонии у новорожденного является наличие дыхательной недостаточности, требующей проведения респираторной терапии. Причем, наибольшая частота АГ регистрируется у новорожденных, которые потребовали по своему респираторному статусу проведения ИВЛ уже с этапа родового зала. К менее значимым факторам можно отнести эндотрахеальный наркоз у матери при операции кесарева сечения, наличие гемодинамически значимого открытого артериального протока и раннее появление нарушений микроциркуляции в первые часы после рождения.

Таблица 1.

Факторы риска развития артериальной гипотонии у новорожденных в первые 72 ч жизни.

Фактор	**Коэффициент регрессии**	**p**	**OR**	**95% ДИ**
Потребность в ИВЛ в родзале	4,45	**<0, 001**	85,74	10,8 – 681,4
Потребность в проведении CPAP в родзале	2,81	**0,002**	16,46	2,8 – 97,7
Потребность в проведении CPAP после транспортировки в ОРИТН	2,70	**0,036**	14,89	1,2 – 184,9
Нарушение микроциркуляции в первые часы после рождения	2,26	**<0,001**	9,571	2,8 – 32,5
ЭТН у матери	1,81	**0, 006**	6,13	1,7 – 22,2
ГЗ ОАП	1,57	**0,015**	4,81	1,3 - 17,1

В результате нашего исследования выяснилось, что новорожденные, развившие артериальную гипотонию, были достоверно меньшего гестационного возраста и массы тела, имели достоверно более низкую оценку по шкале Апгар, достоверно чаще им требовалась ИВЛ и продолжительность ее была больше. Дольше детям с артериальной гипотонией требовалось наблюдение в условиях ОРИТН. В то же время не было выявлено существенных различий по полу, рождению от многоплодной беременности, потребности в назальном CPAP и его продолжительности. Достоверно чаще у новорожденных с артериальной гипотонией в качестве основного диагноза выставлялся врожденный сепсис. Кроме того, диагноз ГЗФАП, при котором требовалось медикаментозное его закрытие, также достоверно чаще отмечался у новорожденных, перенесших артериальную гипотонию. По данным лабораторных исследований у новорожденных, развивших АГ, отмечается

достоверно более низкий уровень лейкоцитов, тромбоцитов, достоверно более высокий уровень СРБ что, с учетом приведенных выше сведений о высокой частоте врожденного сепсиса в группе детей с АГ, позволяет предположить роль инфекционного процесса развитии артериальной гипотонии. Кроме того, у новорожденных с артериальной гипотонией регистрировался достоверно более низкий уровень гемоглобина, эритроцитов, общего белка и альбумина, а также отмечалось повышение уровня АСТ, характерное также для течения РДС. Повышение АСТ, по-видимому, может быть связано с усилением работы миокарда на фоне АГ.

Полученные данные свидетельствуют также о большей частоте развития гипотонии у новорожденных после операции кесарева сечения, проводившейся под эндотрахеальным наркозом (ЭТН). Объяснить этот факт можно как непосредственным влиянием самой эндотрахеальной анестезии на новорожденного, так и, вероятно, большей тяжестью состояния матерей, которым требовался ЭТН. Кроме того, отслойка плаценты как показание к оперативному родоразрешению также достоверно чаще отмечалась в группе «гипотония». Дети, родившиеся путем кесарева сечения, которое было проведено в связи со страданием плода, несколько чаще развивали гипотонию, однако это различие было недостоверно.

С целью ответа на вопрос о влиянии антенатального назначения кортикостероидов (антенатальная профилактика РДС) на развитие артериальной гипотонии у недоношенных был проведен аудит историй болезни. Выяснилось, что в соответствии с Национальными рекомендациями (Володин Н.Н., 2013), антенатальная профилактика требовалась 153 новорожденным из группы «гипотония» и 78 новорожденным из группы «нормотония». В составе этих групп была оценена антенатальная профилактика РДС (Таблица 2). Таким образом, профилактика РДС проведена только 47% новорожденных с показаниями к ее проведению в группе «гипотония» и 73% в группе «нормотония». На основании полученных данных можно полагать, что антенатальное введение кортикостероидов с целью

профилактики РДС может снижать частоту АГ у недоношенных новорожденных.

Таблица 2

Антенатальная профилактика РДС у новорожденных в ОРИТН с артериальной гипотонией и без артериальной гипотонии*

Особенности профилактики РДС	**Группа «гипотония» N=153**	**Группа «нормотония» N=78**	**p**
Профилактика проведена	72	57	0,065
Профилактика не закончена	9	6	0,632
Профилактика не проведена	72	15	**0,001**

* *Включены только новорожденные, которым требовалась профилактика РДС в соответствии с национальными рекомендациями.*

В период регистрации АГ, по нашим данным, отсутствовали достоверные нарушения кислотно-основного состояния, однако достоверно увеличивался уровень лактата, что характеризует нарушение тканевой перфузии. Электролитных нарушений на фоне гипотонии не отмечено, за исключением повышения среднего уровня калия сыворотки крови, что в сочетании с достоверным снижением диуреза является признаком снижения системного кровотока. Подтверждением этого служит проведенное нами сравнение эхокардиографических данных, которое демонстрирует значительные нарушения центральной гемодинамики на фоне артериальной гипотонии – снижение сердечного выброса и ударного объема, снижение фракции выброса и фракции укорочения. Достоверно больший диаметр ОАП отмечен также у детей с артериальной гипотонией. Отмечена также тенденция к увеличению диаметра функционирующего овального окна, однако данные не достоверны (Таблица3). На фоне артериальной гипотонии отмечалось достоверное ухудшение регионарной гемодинамики, выражающееся в снижении показателей объемных скоростей кровотока и повышении индексов сосудистой резистентности и пульсативных индексов в передней мозговой, почечной и верхней брыжеечной артериях (Таблица 4).

Таблица 3.

Данные эхокардиографии новорожденных в момент регистрации артериальной гипотонии

Данные ЭХОКГ	**Группа «гипотония» N=171**	**Группа «нормотония» N=210**	**p**
Сердечный выброс, мл/кг/мин	194,05±115,2	236,28±86,3	**<0,0001**
Фракция выброса, %	63,5±15,9	71,58±9,1	**<0,0001**
Фракция укорочения, %	43,83±17,3	39,02±7,33	**<0,0001**
Ударный объем, мл/кг	1,69±1,08	2,17±0,81	**<0,0001**
Диаметр овального окна	2,26±1,76	1,9±1,8	0,051
Диаметр ОАП	1,98±1,65	1,6±1,1	**<0,0001**

Таблица 4.

Регионарная гемодинамика в момент регистрации артериальной гипотонии

Показатели регионарной гемодинамики		**Группа «гипотония» N=171**	**Группа «нормотония» N=210**	**p**
Передняя мозговая артерия	Ri	0,89±0,11	0,78±0,09	**<0,0001**
	Pi	1,73±0,056	1,32±1,09	**<0,0001**
	TAMx	0,14±0,04	0,18±0,08	**<0,0001**
Почечная артерия	Ri	0,92±0,09	0,84±0,11	**<0,0001**
	Pi	2,67±1,03	2,03±0,77	**<0,0001**
	TAMx	0,17±0,06	0,20±0,04	**<0,0001**
Верхняя брыжеечная артерия	MD	0,39±0,07	0,31±0,05	**<0,0001**
	Ri	0,86±0,07	0,73±0,15	**<0,0001**
	Pi	2,05±0,2	1,63±0,49	**<0,0001**

Одной из задач нашего исследования была оценка влияния перенесенной АГ на исходы новорожденных. Ретроспективно после выписки из стационара были оценены исходы новорожденных. Оценивалась наличие НЭК, ПВЛ, тяжелых ВЖК (2 и более степени), БЛД. Оценивалась потребность в кислороде или положительном давлении в дыхательных путях в возрасте 28 дней жизни (БЛД 28) и в 36 недель постконцептуального возраста (БЛД 36). Также, дополнительно, оценивалось наличие легочных кровотечений в раннем неонатальном периоде. Результаты представлены в Таблице 5.

Таблица 5

Исходы новорожденных с артериальной гипотонией в сравнении с исходами новорожденных без артериальной гипотонии.

Данные об исходах	**Группа «гипотония» N=171**	**Группа «нормотония» N=210**	**p**
БЛД 28	39	15	**0,042**
БЛД 36	11	-	-
НЭК	24	27	0,686
Тяжелые ВЖК	15	6	**0,032**
ПВЛ	21	8	**0,006**
Легочное кровотечение	9	5	0,247

Из представленной таблицы видно, что в группе «гипотония» достоверно чаще регистрировались тяжелые ВЖК, ПВЛ и БЛД. Достоверных различий в частоте развития НЭК и легочных кровотечений выявлено не было.

Рандомизированное исследование оценки эффективности и безопасности применения физиологического раствора (ФР) и гидроксиэтилкрахмала 130/0,4 6% (ГЭК) в терапии артериальной гипотонии у новорожденных. В исследование были включены 105 новорожденных. В группу, получавшую в качестве терапии физиологический раствор (группа А) были включены 69 новорожденных, в группу, получавшую в качестве терапии артериальной гипотонии ГЭК 130/0,4 6% – 36 новорожденных (группа В). Всем новорожденным, поступавшим в ОРИТН, измерялось артериальное давление с промежутком 30 мин - 1 час. Если срАД новорожденного в мм рт ст было меньше ГВ в неделях, ставился вопрос о включении пациента в исследование.

Критерии включения: все новорожденные, поступавшие в отделение интенсивной терапии и реанимации новорожденных, независимо от диагноза и гестационного возраста, развившие артериальную гипотонию в первые сутки жизни. Критерии артериальной гипотонии: Среднее артериальное давление (мм.рт.ст.), измеренное осциллометрическим методом на правом или левом плече манжетой соответствующего размера в трех последовательных измерениях - меньше ГВ в неделях.

Критерии исключения: активное кровотечение у новорожденного: желудочно-кишечное кровотечение, легочное кровотечение, свежее (менее 24 часов) ВЖК, кровоточивость из мест инъекций, кефалогематома

Рандомизация происходила в соответствии с календарем. Все дети, включенные в исследование в четные даты, получали в качестве стартовой терапии артериальной гипотонии внутривенную инфузию ГЭК 130/0,4 6% в объеме 10 мл/кг. Дети, включенные в исследование в нечетные даты, получали в качестве стартовой терапии артериальной гипотонии внутривенную инфузию физиологического раствора (раствора натрия хлорида 0,9%) в объеме 10 мл/кг. Если через 30 минут после начала введения объемзамещающего раствора не происходило нормализации среднего АД, в терапию включался допамин в дозе 2 мкг/кг/мин с увеличением дозы на 1-2 мкг/кг/в минуту каждые 15 минут до нормализации срАД.

Группы были сопоставимы по массе тела, росту, гестационному возрасту, распределению по полу, оценке по шкале Апгар, количеству новорожденных с задержкой внутриутробного развития, возрасту включения в исследование, способу родоразрешения матерей, показаниям к проведению операции кесарева сечения и способу анестезии, группы не различались по потребности в респираторной терапии как на этапе первичной реанимации в родильном зале, так и в дальнейшем в ОРИТН, по потребности в сурфактантной терапии. Распределение основных диагнозов в группах также достоверно не отличались.

В результате проведенного исследования выяснилось, что инфузия ФР и ГЭК 130/0,4 6% у новорожденных с АГ достоверно увеличивает диурез, объемные скорости мозгового, почечного и кишечного кровотоков, снижает индекс сосудистой резистентности в описанных артериях. На фоне терапии обоими препаратами достоверно увеличивается ФВ и СВ. При этом влияние на СВ в большей степени выражено при инфузии ГЭК 130/0,4 6%. Кроме того, применение ГЭК 130/0,4 6%, в сравнении с ФР, с целью терапии артериальной гипотонии имеет ряд преимуществ: отмечается улучшение сократительной

способности миокарда, (выражающееся в увеличении фракции укорочения), эффективность препарата в терапии артериальной гипотонии была относительно выше (52% против 69,4%). При этом потребность в присоединении инфузии допамина у новорожденных, получивших ГЭК 130/0,4 6%, возникала достоверно позже, была достоверно меньше выражена. Кроме того, достоверно меньше была продолжительность кардиотонической поддержки. К очевидным преимуществам ГЭК 130/0,4 6% можно отнести достоверное снижение уровня лактата до нормальных значений на фоне его инфузии, более выраженное влияние на уровень сердечного выброса и уровень суточного диуреза, что может иметь решающее значение при терапии шока.

Одновременно было отмечено, что в группе, получившей ГЭК 130/0,4 6%, достоверно дольше была продолжительность ИВЛ, достоверно большее число новорожденных продемонстрировали начальные проявления БЛД. При этом достоверного увеличения частоты тяжелой БЛД (потребность в дополнительной оксигенации и/или респираторной терапии в 36 нед постконцептуального возраста) выявлено не было. У новорожденных, получивших ГЭК 130/0,4 6%, чаще отмечались ВЖК 2 и более степени. В лабораторных исследованиях после применения препарата ГЭК 130/0,4 6%– отмечено повышение креатинина и умеренное удлинение АЧТВ.

Учитывая, что большинство описанных осложнений отмечены у новорожденных с ЭНМТ (в частности ВЖК 2 и более степени отмечались только у этой категории пациентов), решено было проанализировать описанные выше показатели отдельно у пациентов массой менее 1000г и новорожденных массой 1000г и более. После дополнительного анализа представленных групп выяснилось, что новорожденных с массой 1000г и более, включенных в исследование, было соответственно 87, из них ФР получили 60 пациентов (группа «ФР»), ГЭК 130/0,4 6% – 27 пациентов (группа «ГЭК»). Новорожденных с ЭНМТ, включенных в исследование, было 18 человек, 9 из них получили ФР (Группа «ФР-ЭНМТ»), 9 пациентов - ГЭК 130/0,4 6% (группа «ГЭК-ЭНМТ»). Группы были сопоставимы по основным

показателям, за исключением тяжелых ВЖК, которые отмечались только у новорожденных с ЭНМТ, получивших ГЭК 130/0,4 6% и большей продолжительности ИВЛ в этой группе. Значительные преимущества ГЭК 130/0,4 6% перед ФР в отношении снижения последующей потребности в кардиотонической поддержке отмечены только у пациентов с массой тела более 1000 г. Осложнения, которые можно связать с применением ГЭК 130/0,4 6% (увеличение частоты тяжелых ВЖК, высокий уровень креатинина и АЧТВ) отмечались только у категории пациентов с ЭНМТ, у которой не отмечено преимуществ от его введения. Соответственно препарат не может быть рекомендован как стартовая терапия артериальной гипотонии у новорожденных с ЭНМТ. При этом ГЭК 130/0,4 6% сопоставим с ФР в отношении основных критериев эффективности, эффективнее ФР в отношении увеличения СВ, повышении сократительной способности миокарда, увеличении суточного диуреза и поддержания нормального баланса жидкости, в отношении улучшения перфузии тканей, снижении потребности в последующей инфузии допамина, снижении дозы допамина и длительности кардиотонической поддержки. ГЭК 130/0,4 6% может быть рекомендован для терапии артериальной гипотонии у новорожденных с массой тела 1000 г и более наряду с ФР, в особенности в ситуациях, когда помимо нормализации АД необходимо быстрое и эффективное увеличение СВ и нормализация микроциркуляции, то есть при шоке.

Рандомизированное исследование сравнения двух методик терапии артериальной гипотонии у новорожденных с экстремально низкой массой тела.

Гипотеза: изолированная волемическая нагрузка у новорожденных с ЭНМТ менее эффективна в отношении нормализации АД, чем инфузия допамина. Низкое системное сосудистое сопротивление у глубоконедоношенных новорожденных обусловлено, как правило, не гиповолемией, а нарушенной ауторегуляцией сосудистого тонуса. В этом случае более предпочтительным представляется использование допамина.

Сравнивались две методики терапии АГ у новорожденных с ЭНМТ – волемической нагрузки физиологическим раствором и назначения допамина без предварительной волемической нагрузки.

Критерии включения: Новорожденные с массой тела при рождении менее 1000г, у которых регистрировалась АГ.

Критерии исключения: новорожденные с врожденными аномалиями развития и новорожденные с явными признаками гиповолемии и шока.

Рандомизация: путем последовательного включения в исследование. Дети, получившие четный номер – включались в группу Физиологический раствор(«Группа ФР»), получившие нечетный номер – включались в группу Допамин («Группа Д»).

Группы различались по тактике стартовой терапии. В группе Д назначалась инфузия допамина через центральный венозный катетер в дозе 2 мкг/кг/мин с последующим увеличением дозы на 2 мкг/кг/мин каждые 10 мин до достижения эффекта. В Группе ФР вводился физиологический раствор в дозе 10 мл/кг в течение 30 мин. При неэффективности описанной терапии (отсутствие нормализации АД) в терапию добавлялся допамин в дозе 2 мкг/кг/мин с последующим увеличением дозы на 2 мкг/кг/мин каждые 10 мин до достижения эффекта. Терапия считалась эффективной после достижения цифр среднего артериального давления равных или превышающих ГВ в неделях.

Таким образом, в исследование был включен 41 новорожденный,2 из них позже были из исследования исключены вследствие диагностированного ВПС. После рандомизации в группу ФР были включены 18 новорожденных, в группу Д - 21 новорожденный. Группы не различались по гестационному возрасту и массе тела. Более чем у половины пациентов в качестве основного диагноза фигурировал РДС. Доля пациентов малой массы по отношению к ГВ также достоверно не отличалась в обеих группах- 43%(N=9) в группе Д и 33%(N=6) в группе ФР ($p=0,76$). Нормализация артериального давления через 30 мин от начала терапии, оцениваемая как достижение цифр среднего АД

равных или превышающих ГВ в неделях, отмечена у всех пациентов группы Д и у 61,2% пациентов группы ФР. Значительное увеличение сердечного выброса (СВ) было отмечено в группе ФР, что, однако, не сопровождалось таким же значительным увеличением АД (Таблица 6). В то же время фракция выброса, характеризующая насосную функцию сердца, значительно улучшилась в группе Д, где отмечена более высокая эффективность подъема артериального давления. Объяснением этому может служить тот факт, что собственно гиповолемия является редкой причиной снижения АД у детей с ЭНМТ, в отличие от снижения сократительной способности миокарда и сосудистого тонуса. Жидкостная нагрузка не приводит у большинства новорожденных с ЭНМТ к улучшению сократимости миокарда и повышению сосудистого тонуса в силу незрелости ауторегуляторных механизмов. С другой стороны, избыточное введение жидкости может способствовать увеличению диаметра ОАП, что также может стать причиной персистирования артериальной гипотонии. Влияние на улучшение регионарного кровотока было в целом идентично в обеих группах.

При сравнении двух методик терапии артериальной гипотонии выяснилось, что средняя продолжительность инотропной поддержки и суточный диурез достоверно не различались. Однако было отмечено, что новорожденным с ЭНМТ, получившим предварительно физиологический раствор требовалась более высокая доза допамина, чем тем новорожденным, которые сразу с целью терапии артериальной гипотонии получили допамин (Таблица 7). В обеих группах отмечалось увеличения уровня лактата на фоне артериальной гипотонии, значимое его снижение после инфузии отмечено только в группе Д (с 3,0±0,68 до 1,3±0,14 ммоль/л, $p<0,0001$).

Таблица 6

Показатели центральной и регионарной гемодинамики до и после терапии артериальной гипотонии в зависимости от выбранной тактики

	Допамин			**Физиологический раствор**		
	До инфузии	После инфузии	p	До инфузии	После инфузии	p
Сердечн. выброс, мл/кг/мин	213,7±81,9	213,0±8,1	0,9	181,6±47,0	304±22,6	**<0,0001**
Фракция выброса, %	67,5±13,2	71,0±2,7	**<0,0001**	57,3±17,9	67,5±12,4	0,021
Фракция укорочения, %	34,9±10,4	36,2±2,3	0,569	37,5±15,1	45,0±1,4	**0,043**
Передняя мозговая артерия						
Ri	0,8±0,17	0,7±0,06	**<0,0001**	0,89±0,07	0,69±0,02	**<0,0001**
Tamx, м/с	0,1±0,05	0,1±0,03	1,0	0,15±0,2	0,16±0,03	0,66
Почечная артерия						
Ri	0,9±0,1	0,7±0,02	**<0,0001**	0,95±0,05	0,8±0,04	**<0,0001**
Tamx, м/с	0,1±0,02	0,1±0,02	0,113	0,1±0,2	0,1±0,03	0,13
Верхняя брыжеечная артерия						
Ri	0,77±0,05	0,72±0,03	**<0,0001**	0,86±0,01	0,69±0,02	**<0,0001**
MD, м/с	0,16±0,08	0,16±0,02	1,0	0,12±0,02	0,18±0,01	**<0,0001**
Pi	1,68±0,2	1,02±0,45	**<0,0001**	1,97±0,11	1,5±0,28	**<0,0001**

Таблица 7.

Сравнительные критерии эффективности терапии артериальной гипотонии в зависимости от выбранной тактики

	Группа Допамин N=21	**Группа Физиологический раствор N=18**	**p**
Диурез суточный мл/кг/ч	2,85±1,5	2,5±1,2	0,436
Эффективная доза допамина, мкг/кг/мин	1,85±0,64	3,6±0,63	**<0,0001**
Суммарная продолжительность инотропной поддержки за неделю, ч	102±87,3	78,8±33,4	0,323

Анализ исходов представлен в Таблице 8. Частота регистрации ОАП не имела различий в обеих группах, но диаметр ОАП был значительно больше в группе Физиологический раствор, что косвенно может свидетельствовать о риске увеличения диаметра ОАП при перегрузке жидкостью у новорождённых с ОАП. Частота НЭК, ПВЛ и легкой степени БЛД не имели достоверных различий между группами, но в то же время тяжелая степень БЛД отмечена только среди пациентов, которым терапия артериальной гипотонии проводилась болюсом физиологического раствора. Продолжительность ИВЛ и, соответственно, продолжительность лечения в условиях ОРИТН была достоверно выше у новорожденных из группы Физиологический раствор.

Таблица 8

Сравнительная характеристика основных исходов в зависимости от выбранной тактики терапии артериальной гипотонии.

	Группа Допамин	**Группа ФР**	**p**
Общее число новорожденных, чел	21	18	
Частота ОАП (абс. число)	57%(12)	67%(12)	0,6
Диаметр ОАП, мм	1,6±1,44	2,6±1,47	**0,04**
Продолжительность ИВЛ, ч	435±374	536±212	**0,02**
Частота легкой степени БЛД (абс число)	57% (12)	67% (12)	0,6
Частота тяжелой степени БЛД (абс. число)	-	33% (6)	-
Частота НЭК (абс. число)	28,6% (6)	17% (3)	0,7
Частота ПВЛ (абс. число)	28,6% (6)	33% (6)	0,87
Летальность до выписки (абс. число)	4,7% (1)	11% (2)	0,59
Продолжительность терапии в ОРИТН, сут	24,5±12,2	46,2±16,1	**0,003**

Таким образом, в группе новорожденных с ЭНМТ методика терапии артериальной гипотонии с помощью допамина, без использования быстрого

введения физиологического раствора показала большую эффективность в нормализации среднего артериального давления. Эффективная доза допамина (минимально необходимая для нормализации АД) оказалась достоверно выше у новорожденных, которые предварительно получили инфузию физиологического раствора в отличие от пациентов, которым терапия гипотонии была начата сразу с введения допамина. Допамин более, чем болюс физиологического раствора, эффективен в повышении фракции выброса, в то время как Физиологический раствор эффективнее в увеличении сердечного выброса, что не приводит, однако, к более эффективному повышению АД.

Допамин и физиологический раствор одинаково эффективны в нормализации кровотока в передней мозговой, мезентериальной и почечной артериях. Частота возникновения тяжелой степени БЛД была достоверно выше в группе, получившей Физиологический раствор в качестве терапии артериальной гипотонии. Диаметр ОАП также был больше у новорожденных из группы Физиологический раствор. Эти пациенты дольше находились на ИВЛ и наблюдались в условиях ОРИТН. Полученные данные позволяют пересмотреть традиционные подходы к лечению артериальной гипотонии у новорожденных с ЭНМТ, а именно - начинать терапию не с болюса физиологического раствора, а с инфузии допамина в минимальной дозе с последующим ее подбором, что способствует снижению частоты формирования тяжелой степени бронхолегочной дисплазии, снижает продолжительность искусственной вентиляции легких и сроки наблюдения в условиях отделения интенсивной терапии.

На основании полученных в результате исследования данных и обзора данных литературы был сформирован Протокол терапии артериальной гипотонии и шока, а также компьютерная Программа поддержки принятия решения при выборе оптимальной терапии гемодинамических расстройств у новорожденных (Natalis Hemo).

В тексте Протокола были учтены особенности недоношенных детей с ЭНМТ, а также отмечены различия в подходах к терапии шока и артериальной

гипотонии без признаков нарушения тканевой перфузии. По результатам заседания Отдела неонатологии и педиатрии Научного Центра Акушерства, Гинекологии и Перинатологии им В.И. Кулакова, Протокол был принят к использованию в отделении реанимации, интенсивной терапии новорожденных Центра. Использование Протокола артериальной гипотонии и шока начато с января 2013 года. Таким образом, мы сочли возможным проанализировать данные об осложнениях, которые отмечались у новорожденных отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных в 2012 году (до применения Протокола) и в 2013 году (при следовании Протоколу). Полученные данные представлены в Таблице 9. Оценивалась частота неврологических осложнений - развития ВЖК 2 и более степени, ПВЛ, НЭК, ретинопатии 2 и более степени. Кроме того, оценивалась частота БЛД. В связи с тем, что в данных 2012 года отсутствовало подразделение на легкую и тяжелую БЛД, учитывались общее количество случаев регистрации БЛД у новорожденных. В 2012 году в отделение поступили 578 новорожденных, их них 34 ребенка (6%) с ЭНМТ, в 2013 году – 593 новорожденных, из них 33 ребенка (6%) с ЭНМТ. В таблице указано абсолютное число новорожденных всех ГВ с осложнениями и % от общего числа новорожденных, а также отдельно указана частота осложнений в группе детей с ЭНМТ при рождении и частота осложнений в этой группе (%). Как видно из таблицы, на фоне применения Протокола терапии артериальной гипотонии и шока отмечено достоверное снижение частоты ПВЛ у новорожденных, в том числе у новорожденных с ЭНМТ. Практически в два раза снизилась частота ВЖК 2 и более степени и БЛД, значительно снизилась частота развития ретинопатии недоношенных и НЭК, однако эти данные статистически не значимы.

Таблица 9

Частота развития осложнений у новорожденных до и после начала применения Протокола терапии артериальной гипотонии и шока.

Осложнения	**Общее число новорожд. / число новорожд. с ЭНМТ**	**2012 год Всего – 578 ЭНМТ - 34**	**2013 год Всего – 593 ЭНМТ - 33**	**p**	**χ^2**
ВЖК 2 и более степени	Всего	**19 (3,3%)**	**10(1,7%)**	0,126	2,34
	ЭНМТ	9 (26%)	3(9%)	0,215	1,5
ПВЛ	Всего	7(1,2%)	1(0,2%)	**0,007**	3,22
	ЭНМТ	6(17,6%)	0	**0,05**	3,57
НЭК	Всего	21 (3,6%)	14(2,3%)	0,26	1,14
	ЭНМТ	8(23,5%)	9(27%)	1,0	0
РН 2 и более степени	Всего	3(0,5%)	1(0,2%)	0,27	0,6
	ЭНМТ	2(5,8%)	1(3%)	1,0	0
БЛД	Всего	**20(3,4%)**	**10(1,6%)**	0,09	2,65
	ЭНМТ	12(35%)	7(21%)	0,45	0,56

На основании разработанного Протокола и анализа литературных данных была создана компьютерная Программа выбора оптимальной терапии гемодинамических расстройств у новорожденных (Natalis Hemo), облегчающая принятие решения при выборе тактики терапии артериальной гипотензии у новорожденных. В основу оценки состояния новорожденного для принятия решения были положены данные о его ГВ, постнатальном возрасте, массе тела, среднем АД, ЧСС, диурезе, наличии признаков шока (симптом «белого пятна), а также данных о центральной (СВ, ФВ, ФУ, диаметр ОАП) и регионарной гемодинамике (передняя мозговая, почечная и верхняя брыжеечная артерия). В качестве заключения врач получает описание и трактовку данных о центральной и регионарной гемодинамике и рекомендации по ведению и/или дообследованию пациента. Пример ввода данных и отчета представлен на Рисунках 2 и 3. Данные о пациенте полностью анонимны, вводится только дата рождения и номер истории новорожденного.

На Рисунке 2 изображена форма, которую заполняет врач. Помимо идентификационных сведений, в форму включены дата и точное время

исследования, необходимые исходные данные о пациенте (ГВ, масса тела), показатели мониторинга (ЧСС, АД среднее, диурез, а также имеются или нет признаки шока (в соответствии с Протоколом диагностики и терапии шока). Кроме того, при возможности проведения допплерэхокардиографии, вводятся следующие данные – СВ, ФВ, ФУ, диаметр ОАП, сведеня о регионарном кровотоке – ACA Ri, AR Ri, AMS Ri, AMS Pi, AMS MD.

На Рисунке 3 изображен пример заключения, получаемого врачом, в котором содержатся данные о центральной и регионарной гемодинамике и рекомендации по коррекции терапии.

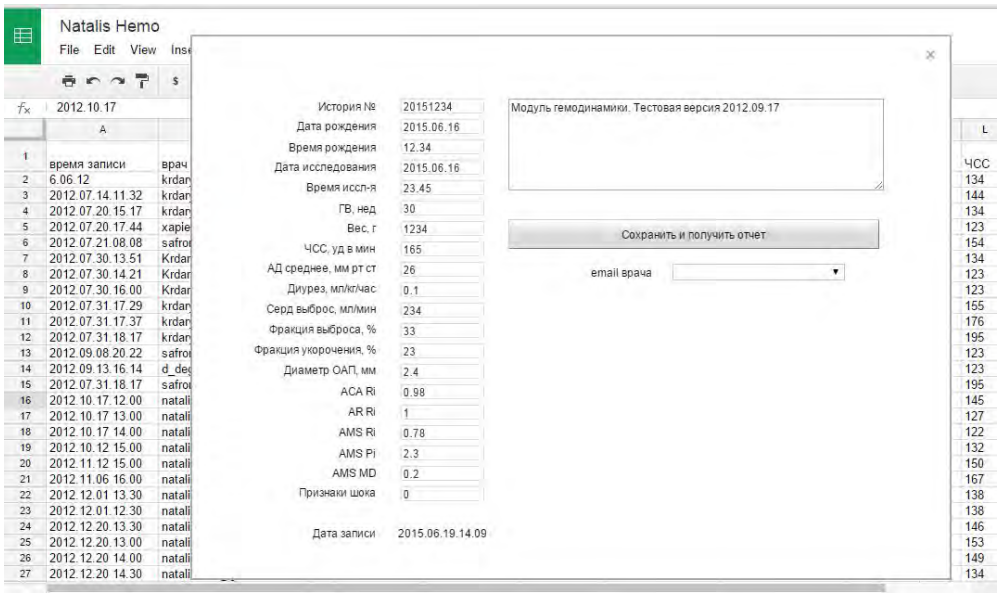
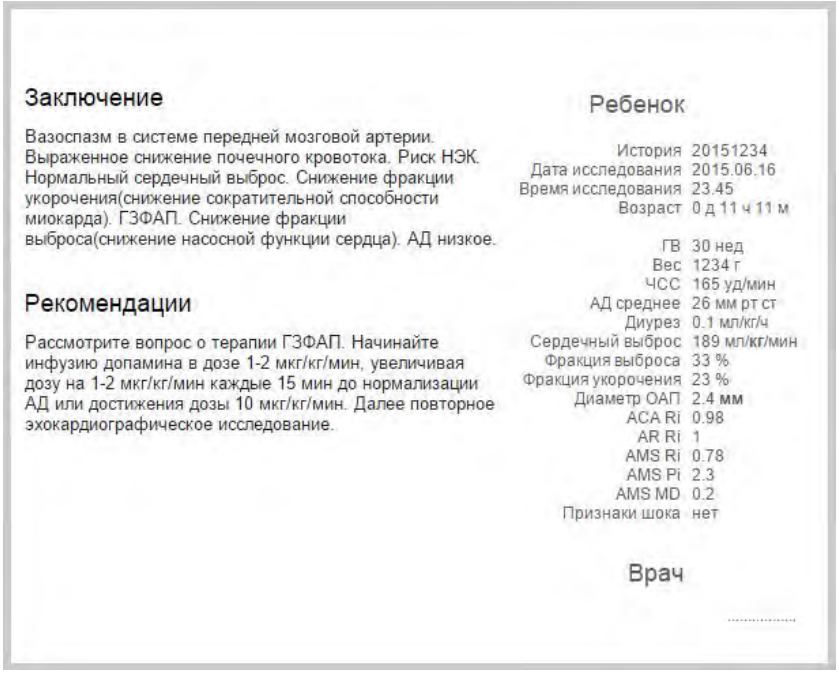


Рисунок 2. Форма для ввода исходных данных Программы выбора оптимальной терапии гемодинамических расстройств у новорожденных (Natalis Hemo)



Заключение

Вазоспазм в системе передней мозговой артерии. Выраженное снижение почечного кровотока. Риск НЭК. Нормальный сердечный выброс. Снижение фракции укорочения(снижение сократительной способности миокарда). ГЗФАП. Снижение фракции выброса(снижение насосной функции сердца). АД низкое.

Рекомендации

Рассмотрите вопрос о терапии ГЗФАП. Начинайте инфузию допамина в дозе 1-2 мкг/кг/мин, увеличивая дозу на 1-2 мкг/кг/мин каждые 15 мин до нормализации АД или достижения дозы 10 мкг/кг/мин. Далее повторное эхокардиографическое исследование.

Ребенок

История	20151234
Дата исследования	2015.06.16
Время исследования	23.45
Возраст	0 д 11 ч 11 м
ГВ	30 нед
Вес	1234 г
ЧСС	165 уд/мин
АД среднее	26 мм рт ст
Диурез	0.1 мл/кг/ч
Сердечный выброс	189 мл/кг/мин
Фракция выброса	33 %
Фракция укорочения	23 %
Диаметр ОАП	2.4 мм
ACA Ri	0.98
AR Ri	1
AMS Ri	0.78
AMS Pi	2.3
AMS MD	0.2
Признаки шока	нет

Врач

Рисунок 3. Форма заключения и рекомендаций по коррекции терапии. Программы выбора оптимальной терапии гемодинамических расстройств у новорожденных (Natalis Hemo).

Оценка молекулярно-генетических предикторов развития артериальной гипотонии и выявление генетических маркеров для прогнозирования устойчивости к инотропной терапии у новорожденных с артериальной гипотензией.

В ходе решения задачи был собран первичный материал о 275 новорожденных различного гестационного возраста, наблюдавшихся в ОРИТН в период 2013-2014 гг. У 74 новорожденных была зарегистрирована АГ в течение первых 72 часов жизни, которая оценивалась как снижение АД при трех последовательных измерениях ниже цифр в мм рт ст, равных ГВ пациента в неделях. Кроме того, оценивались различия в группах в зависимости от полученной суммарной дозы допамина, продолжительности инфузии допамина, исходя из потребности в антигипотензивной терапии. В отдельные группы выделены новорожденные с резистентной гипотонией, требовавшей введения добутамина, адреналина и кортикостероидов в соответствии с унифицированным для данного исследования, созданным ранее, протоколом терапии артериальной гипотонии.

Конечные точки исследования включали в себя оценку молекулярно-генетических предикторов артериальной гипертензии (ACE: 287bp Ins>Del; ADD1: 1378 G>T (Gly460Trp); AGT: 704 (803) T>C (Met235Thr); AGT: 521 C>T (Thr174Met); AGTR1: 1166 A>C; AGTR2: 1675 G>A; CYP11B2: -344 C>T; GNB3: 825 C>T (Ser275Ser); NOS3: -786 T>C; NOS3: 894 G>T (Glu298Asp); EDN1: G>T (Lys198Asn); ADRA2A: -1291 C>G; ADRB2: 79 C>G (Gln27Glu); PRCP: 449 A>C (Asp112Glu); MMP9: -1562 C>T), и полиморфизм генов, связанных с экспрессией дофаминовых и серотониновых рецепторов (HTR1A -1019(1016) C>G; HTR2A 102 C>T (S34S); SLC6A2 -182 T>C; DRD2 C32806T C>T (Glu713Lys); DRD3 C>T (Gly9Ser); DRD4 C-521T C>T).

Полиморфизм молекулярно-генетических маркеров интерпретировался в зависимости от наличия или отсутствия артериальной гипотонии, а также в зависимости от ответа на проводимую терапию. На первом этапе нашего исследования было решено сравнить полиморфизм генов новорожденных в зависимости от наличия или отсутствия артериальной гипотонии в первые 72 ч жизни. Однако, группы значительно различались по гестационному возрасту, массе тела, длине тела и оценке по шкале Апгар, что косвенно подтвердило многофакторность риска развития артериальной гипотонии и не позволило сравнивать полиморфизм генов в этих группах. На втором этапе нашего исследования оценивались молекулярно-генетические предикторы устойчивости к инотропной терапии. На основании медицинской документации была оценена продолжительность инфузии допамина и суммарная доза допамина в пересчете на массу тела в группе новорожденных, у которых развилась АГ в течение первых 72 ч жизни. Из исследования были исключены пациенты, о составе терапии которых не было достоверных сведений (23 новорожденных). Таким образом, из 74 новорожденных, у которых была зарегистрирована АГ, был выделен 51 пациент. Продолжительность инфузии допамина составила от 3 до 720 ч, медиана – 67 часов. Суммарная доза от 360 мкг/кг до 329 820 мкг/кг, медиана – 13 740 мкг/кг. Было решено сравнить полиморфизм молекулярно-генетических

маркеров двух групп новорожденных по двум факторам – продолжительности инфузии допамина и по суммарной дозе препарата. В первую очередь, сравнение производилось в зависимости от суммарной дозы допамина, которая потребовалась - менее 13 740 мкг/кг (26 новорожденных) и более 13 740 мкг/кг (25 новорожденных). Группы были сопоставимы по основным показателям – сроку гестации, массе и длине тела при рождении, а также оценке по шкале Апгар на 1минуте и 5 минуте. В дальнейшем была предпринята попытка сравнить группы в зависимости от продолжительности инфузии допамина - до 67 часов (26 новорожденных) и более 67 часов (25 новорожденных). Однако эти группы оказались идентичными с группами, включенными в предыдущее сравнение (менее или более 13740 мкг/кг). Выяснилось, что для пациентов, потребовавших сравнительно более длительную инфузию допамина и сравнительно более высокую дозу, характерны следующие мутации: ADD1:1378G>T, ADRA2A:1291C>G, SLC6A2: 182 T>C, ACE:287bp Ins>Del (Таблица 10).

Таблица 10.

Различия в частоте распределения аллелей между группами новорожденных с артериальной гипотонией в зависимости от потребности в допамине.

Полиморфизм	**Генотип**	**Менее 67 часов Менее 13740 мкг/кг «Низкая доза» N=26**		**Более 67 часов 13740 мкг/кг и более «Высокая доза» N=25**		**Различия в распределении аллелей между группами, p**
		Частота абс число	**Частота %**	**Частота абс число**	**Частота %**	
ADD1: 1378 G>T	G/G	5	31,3%	12	75,0%	**0,039**
	G/T	11	68,8%	4	25,0%	
	T/T	0	0,0%	0	0,0%	
ADRA2A: -1291 C>G	C/C	4	25,0%	12	75,0%	**0,00054**
	C/G	7	43,8%	4	25,0%	
	G/G	5	31,3%	0	0,0%	
SLC6A2: -182 T>C	C/C	0	0,0%	0	0,0%	**0,026**
	C/T	13	81,3%	5	31,3%	
	T/T	3	18,8%	11	68,8%	
ACE: 287bp Ins>Del	DEL/DEL	2	12,5%	7	43,8%	**0,024**
	INS/DEL	8	50,0%	7	43,8%	
	INS/INS	6	37,5%	2	12,5%	

При сравнении распределения аллелей и генотипов в указанных группах с помощью бинарной логистической регрессии была разработана математическая модель, позволяющая по генотипу пациента прогнозировать ответ на терапию артериальной гипотензии.

Уравнение классифицирующей функции имеет вид:

$Z=-[ADD1]\times19.18-[ADRA2A]\times37.28+[SLC6A2]\times56.05+18.68\times[ACE]-54.55$ (1),

где Z - классифицирующая функция, [ADD1] – генотип ADD1:1378G>T (G/G=1, G/T=2, T/T=3), [ADRA2A] – генотип ADRA2A:-1291C>G (C/C=1, C/G=2, G/G=3), [SLC6A2] – генотип SLC6A2: -182 T>C (C/C=1, C/T=2, T/T=3)

[ACE] – генотип ACE:287bp Ins>Del (Del/Del=1, Ins/Ins или Ins/Del=0)

Вероятность устойчивости к терапии рассчитывается по формуле:

$P=1/(1+e^{-z})$

где p- вероятность устойчивости к терапии, Z - классифицирующая функция

Предсказательная способность модели оценена с помощью ROC-анализа. Площадь под характеристической кривой составила 0,98 (0,95-1,00), $p=3,2*10^{-6}$. Чувствительность и специфичность составили 88 и 94% соответственно.

На основании определения полиморфизма генов ADD1:1378G>T, ADRA2A:-1291C>G, SLC6A2: -182 T>C и ACE:287bp Ins>Del возможно прогнозирование устойчивости недоношенных новорожденных к терапии артериальной гипотензии. По результатам подана Заявка на изобретение «Способ прогнозирования устойчивости к инотропной терапии у новорожденных с артериальной гипотензией путем выявления молекулярно-генетических предикторов», рег. № 2016104318, 10.02.2016. Полученные нами данные в дальнейшем могут послужить основой для формирования групп риска развития артериальной гипертонии у взрослых пациентов, у которых отмечалась артериальная гипотония в периоде новорожденности, с целью более интенсивного наблюдения.

ВЫВОДЫ

1. У недоношенных новорожденных ключевым фактором развития артериальной гипотонии является незрелость механизмов сосудистой ауторегуляции, наиболее отчетливо проявляющаяся у детей с тяжелой респираторной патологией на фоне ИВЛ с первых минут жизни. К ведущим факторам риска развития артериальной гипотонии относятся также: несоблюдение рекомендаций по проведению антенатальной профилактики респираторного дистресс синдрома; эндотрахеальный наркоз у матери при операции кесарева сечения; функционирование гемодинамически значимого открытого артериального протока
2. Частота развития артериальной гипотонии у доношенных и недоношенных новорождённых, тяжесть состояния которых требует наблюдения в отделении интенсивной терапии, составляет 45%, впервые артериальная гипотония регистрируется в возрасте 4,1 часа (±2,9 часа). Показатели артериального давления в первые 72 часа жизни зависят от гестационного возраста и не зависят от массы тела новорождённого
3. При артериальной гипотонии, не обусловленной шоком, регистрируются достоверные нарушения центральной гемодинамики в виде снижения сердечного выброса, фракции выброса и фракции укорочения; а также нарушения регионарной гемодинамики (повышение индексов сосудистой резистентности в передней мозговой артерии, почечной артерии, верхней мезентериальной артерии). Это приводит к нарастанию уровня лактата в крови, а в дальнейшем к увеличению частоты развития таких инвалидизирующих состояний, как внутрижелудочковые кровоизлияния II-IV степени, перивентрикулярная лейкомаляция и бронхолёгочная дисплазия. Достоверной связи между артериальной гипотонией и развитием некротизирующего энтероколита не выявлено.
4. Эмпирическое значение среднего артериального давления в первые 72 часа жизни, принятое за норму (величина среднего артериального давления в мм рт ст, равная гестационному возрасту пациента в неделях) не является

усреднённым значением среднего АД у новорождённых. У новорождённых первых 24 часов жизни гестационного возраста менее 28 недель усреднённое значение среднего АД в (мм рт ст) меньше значения гестационного возраста в неделях, у новорожденных гестационного возраста 28 нед и более усреднённое значение среднего АД (в мм рт ст) превышает значение гестационного возраста в неделях. Полученные в ходе исследования уравнения позволяют описать прямую зависимость среднего артериального давления от гестационного возраста на 1, 2 и 3 сутки жизни.

5. При терапии артериальной гипотонии у новорождённых с массой тела 1000 г и более коррекция гиповолемии с использованием гидроксиэтилкрахмала приводит к значительному (на 48,6%) увеличению сердечного выброса и нормализации перфузии тканей, что позволяет рекомендовать назначение гидроксиэтилкрахмала при шоке у этой категории пациентов. Применение гидроксиэтилкрахмала у новорождённых с массой тела менее 1000 г сопровождается увеличением частоты внутрижелудочковых кровоизлияний и не может быть рекомендовано.
6. Допамин эффективен в терапии артериальной гипотонии у новорожденных с экстремально низкой массой тела без признаков гиповолемии и шока. Выявленная эффективность допамина как стартового препарата в терапии артериальной гипотонии у новорожденных с экстремально низкой массой тела, позволила пересмотреть традиционные подходы к лечению артериальной гипотонии у этой группы пациентов, а именно - начинать терапию не с болюсной коррекции гиповолемии, а с вазопрессорной поддержки, что способствует снижению частоты формирования тяжелой степени бронхолегочной дисплазии, снижает продолжительность искусственной вентиляции легких и сроки наблюдения в условиях отделения интенсивной терапии.
7. Наличие резистентности к допамину у новорождённых с артериальной гипотонией ассоциировано с полиморфизмом генов ADD1:1378G>T, ADRA2A:-1291C>G, SLC6A2: -182 T>C и ACE:287bp Ins>Del, являющихся

предикторами риска развития артериальной гипертонии у взрослых, что может стать основанием для включения детей, у которых отмечались признаки резистентности к терапии артериальной гипотонии в неонатальном периоде, в группу риска развития артериальной гипертонии в дальнейшем.

8. Использование созданного на основании полученных данных протокола терапии артериальной гипотонии и шока, а также компьютерной программы поддержки принятия решения при выборе оптимальной тактики терапии гемодинамических расстройств у новорождённых способствует снижению частоты развития осложнений – статистически значимому снижению частоты перивентрикулярной лейкомаляции, двукратному снижению частот внутрижелудочковых кровоизлияний II-IV степеней и бронхолёгочной дисплазии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется обязательное мониторирование показателей систолического, диастолического и среднего артериального давления у новорожденных в отделениях реанимации и интенсивной терапии в первые часы после рождения, так как средний возраст регистрации артериальной гипотонии 4 часа жизни.
2. Учитывая полученные данные о том, что у новорожденных гестационного возраста менее 28 нед в 1-е сутки жизни усредненное значение среднего АД (мм рт ст) меньше гестационного возраста (нед), а имеющиеся сведения о том, что нарушение кровотока в белом веществе ГМ у новорожденных с ЭНМТ достоверно ухудшается при достижении минимальных значений среднего АД=30 мм рт ст, рекомендуется начинать терапию артериальной гипотонии при следующих цифрах среднего артериального давления:
    - Гестационый возраст новорожденного 30 недель и менее – при снижении среднего АД ниже 30 мм рт ст (у новорожденных с

массой при менее 600 г максимально допустимое снижение среднего АД – 28 мм рт ст)

- При гестационном возрасте новорожденного более 30 недель - снижение среднего АД ниже цифр в мм рт ст, равных гестационному возрасту в неделях.

3. Гидроксиэтилкрахмал 130/0,4 6% может быть рекомендован для терапии артериальной гипотонии у новорожденных с массой 1000 г и более наряду с физиологическим раствором при шоке (когда помимо нормализации артериального давления необходимо быстрое и эффективное увеличение сердечного выброса и нормализация микроциркуляции).
4. Терапию артериальной гипотонии без признаков шока у новорожденных с экстремально низкой массой тела рекомендуется начинать с инфузии допамина, избегая рутинного назначения объемзамещающих препаратов
5. Для терапии артериальной гипотонии и шока у новорожденных рекомендуется использовать «Протокол терапии артериальной гипотонии и шока» и Компьютерную программу поддержки принятия решения Natalis Hemo для выбора оптимальной тактики при терапии гемодинамических расстройств у новорожденных.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Крючко Д.С., Байбарина Е.Н., Антонов А.Г., Рудакова А.А. Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных. Вопросы практической педиатрии. 2010. Т. 5. № 2. С. 57-65.**
2. Крючко Д.С. Современные подходы к диагностике и терапии открытого артериального протока у недоношенных детей: обзор литературы. Эффективная фармакотерапия. 2010. № 25. С. 34-43.
3. **Мовсесян Р.Р., Крючко Д.С., Рябцев Д.В., Захарченко А.Г., Ленюшкина А.А., Кучерова И.Ю., Андерсон А.Г., Краснова С.С., Ким А.И. Клипирование ОАП у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела в условиях отделения неонатальной реанимации. Детские болезни сердца и сосудов. 2010. № 3. С. 42-45.**
4. Ионов О.В., Антонов А.Г., Борисевич О.А., Крючко Д.С., Ленюшкина А.А. Современная респираторная терапия у недоношенных новорожденных в критическом состоянии. Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2011. № 1. С. 18-22.
5. **Крючко Д.С., Антонов А.Г., Ленюшкина А.А., Ионов О.В., Балашова Е.Н. Современные представления об открытом артериальном протоке у новорожденных. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2011. Т. 90. № 1. С. 130-137.**
6. **Крючко Д.С., Байбарина Е.Н., Рудакова А.А. Открытый артериальный проток у недоношенного новорожденного: тактика неонатолога. Вопросы современной педиатрии. 2011. Т. 10. № 1. С. 58-65.**
7. **Шифман Е.М., Байбарина Е.Н., Крючко Д.С., Тихова Г.П. Влияние на новорожденного магнезиальной терапии, проводимой матери по поводу преэклампсии/эклампсии (клинические**

исходы): метаанализ. Акушерство и гинекология. 2012. № 1. С. 9-16.

8. **Крючко Д.С., Шифман Е.М., Байбарина Е.Н., Тихова Г.П. Влияние магнезиальной терапии, проводимой матери по поводу преэклампсии, на новорожденного. Акушерство и гинекология. 2013. № 5. С. 23-29.**
9. **Крючко Д.С. Сравнительная эффективность применения инфузионных сред для терапии артериальной гипотонии и шока в раннем неонатальном периоде. Акушерство и гинекология. 2013. № 6. С. 53-59.**
10. **Крючко Д.С., Ионов О.В., Балашова Е.Н., Киртбая А.Р., Никитина И.В., Краснова Л.А., Шарипова Л.В., Терлякова О.Ю., Милая О.В. Эффективность использования гидроксиэтилкрахмала при артериальной гипертонии и шоке в раннем неонатальном периоде. Анестезиология и реаниматология. 2013. № 5. С. 58-62.**
11. **Крючко Д.С., Ионов О.В., Балашова Е.Н., Киртбая А.Р., Краснова Л.А. Терапия артериальной гипотонии у новорожденных с экстремально низкой массой тела. Выбор оптимальной тактики. Акушерство и гинекология. 2013. № 12. С. 65-70.**
12. Карпова А.Л., Нароган М.В., Дегтярев Д.Н., Мостовой А.В., Сапун О.И., Ионов О.В., Ленюшкина А.А., Пруткин М.Е., Крючко Д.С., Романенко В.А., Романенко К.В., Малютина Л.В., Сафаров А.А., Сенкевич О.А., Мебелова И.И., Зайцева В.А., Андреев В.В. Диагностика и лечение полицитемии у новорожденных детей. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2013. № 1 (1). С. 70-75.
13. **Терлякова О.Ю., Байбарина Е.Н., Ионов О.В., Антонов А.Г., Балашова Е.Н., Крючко Д.С. Оценка боли у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при заборе капиллярной**

крови и применение нефармакологических методов обезболивания. Акушерство и гинекология. 2013. № 10. С. 81-85.

14. Крючко Д.С., Карпова А.Л., Пруткин М.Е., Ионов О.В., Сапун О.И., Мостовой А.В., Являнская О.С., Буров А.А., Дегтярев Д.Н. Шок у новорожденных. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2013. № 2 (2). С. 67-79.
15. Буров А.А., Пруткин М.Е., Гребенников В.А., Романенко К.В., Крючко Д.С., Ионов О.В., Мостовой А.В., Карпова А.Л. Проект клинического протокола по диагностике и терапии персистирующей легочной гипертензии у новорожденных. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2014. № 1 (3). С. 145-160.
16. Ионов О.В., Никитина И.В., Зубков В.В., Митрохин С.Д., Крохина К.Н., Киртбая А.Р., Балашова Е.Н., Левадная А.В., Любасовская Л.А., Рюмина И.И., Дегтярев Д.Н., Крючко Д.С. Порядок обследования новорожденных с подозрением на инфекционную патологию и правила назначения антибактериальной терапии, принятые в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2014. № 1 (3). С. 95-106.
17. Дегтярев Д.Н., Ионов О.В., Крючко Д.С., Мостовой А.В. Пруткин М.Е., Сапун О.И. ОАП у недоношенных детей. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2015. № 1 (7). С. 70-76.
18. **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 к терапии артериальной гипотонии у недоношенных новорожденных. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2016. № 2. С. 81-88.**
19. **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. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2016. № 2. С. 108-122.

20. 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 Imlementation. Neonatology 2016;109:384-392

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	Артериальная гипотония
АД	Артериальное давление
сАД	Систолическое артериальное давление
дАД	Диастолическое артериальное давление
срАД	Среднее артериальное давление
АЧТВ	Активированное частичное тромбопластиновое время
БЛД	Бронхолегочная дисплазия
ВЖК	Внутрижелудочковое кровоизлияние
ВПВ	Верхняя полая вена
ВЧИВЛ	Высокочастотная искусственная вентиляция легких
ГВ	Гестационный возраст
ГЗФАП	Гемодинамически значимый открытый артериальный проток
ГМ	Головной мозг
ГЭК	Гидроксиэтилкрахмал
ДЦП	Детский церебральный паралич
ДЭКГ	Допплер Эхокардиография
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
ЗВУР	Задержка внутриутробного развития
ИВЛ	Искусственная вентиляция легких
ЛЖ	Левый желудочек сердца
НЭК	Некротизирующий энтероколит
ОАП	Открытый артериальный проток
ОНМТ	Очень низкая масса тела при рождении
ОРИТН	Отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
ОЦК	Объем циркулирующей крови
ПВЛ	Перивентрикулярная лейкомаляция
ПДКВ	Положительное давление в конце выдоха
ПЖ	Правый желудочек сердца

РДС	Респираторный дистресс-синдром
РН	Ретинопатия недоношенных
СВ	Сердечный выброс
УО	Ударный объем
ФВ	Фракция выброса
ФР	Физиологический раствор
ФУ	Фракция укорочения
ЦВД	Центральное венозное давление
ЦНС	Центральная нервная система
ЧД	Частота дыхания
ЧСС	Частота сердечный сокращений
ЭНМТ	Экстремально низкая масса тела при рождении
ЭТН	Эндотрахеальный наркоз
CPAP	Методика респираторной терапии, заключающаяся в самостоятельном дыхании пациента при постоянном положительном давлении в конце выдоха
NIRS	Коротковолновая инфракрасная спектроскопия