На правах рукописи

ВИНОГРАДОВА Ирина Валерьевна

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИИ У ГЛУБОКОНЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

14.01.08 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2015

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор **Краснов Михаил Васильевич**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, академик РАН, заместитель директора ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, г. Москва **Володин Николай Николаевич**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург **Романюк Федор Петрович**

доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и неотложной педиатрии с курсом планирования семьи ФГКОУ ВПО «Институт ФСБ России», г. Нижний Новгород **Прахов Андрей Валерьевич**

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___»_____ 2015 г. в «____» часов на заседании диссертационного совета Д 001.023.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр здоровья детей» по адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский пр., 2 стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр здоровья детей» по адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский пр., 2 стр. 1 и на сайте http://www.nczd.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2015 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук **И.В. Винярская**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Во всем мире и в Российской Федерации частота рождения маловесных детей не меняется и колеблется от 6 до 8% (Яцык Г.В., 2012). На недоношенных новорожденных приходится основная доля неонатальной смертности, и это напрямую влияет на показатель и структуру младенческой смертности, что особенно актуально в условиях современной демографической ситуации в Российской Федерации (Володин Н.Н., 2004; Баранов А.А. и др., 2005, 2007; Демьянова Т.Г. и др., 2006; Байбарина Е.Н., 2008; Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., 2009; Баранов А.А., Ильин А.Г., 2011; Байбарина Е.Н., 2011; Альбицкий В.Ю., Байбарина Е.Н. и др., 2010).

Несмотря на усилия неонатологов по ведению детей с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении, направленные на обеспечение перинатальной помощи в оптимальном объеме, предотвратить развитие критических состояний и поражение головного мозга в раннем неонатальном периоде невозможно (Кулаков В.И., Антонов А.Г., Байбарина Е.Н., 2006).

Развитие критических состояний связано с недоразвитием всех органов и систем, в первую очередь сердечно-сосудистой системы (ССС) и органов дыхания. В настоящее время интенсивно разрабатываются и внедряются различные методы вентиляции легких, все большее распространение получают неинвазивные и малоинвазивные методы терапии (Bohlin K., 2005; Кулаков В.И., Антонов А.Г., Байбарина Е.Н., 2006). Вместе с тем не разработаны и не стандартизированы методы первичной реанимации недоношенных детей, особенно с ЭНМТ и ОНМТ.

К развитию постгипоксических осложнений со стороны сердца у новорожденных предрасполагают анатомо-физиологические особенности ССС (Котлукова Н.П., 2003), а отягощенное течение беременности и преждевременные роды усугубляют ситуацию, результатом которой становится неспособность адекватно пережить массивную перестройку кровообращения (Прахов А.В., 1997; Володин Н.Н. и др., 2004; Дегтярев Д.Н. и др., 2006; Крючко Д.С., 2009; Сафина А.И. и др., 2010).

Анализ литературных данных показывает, что недостаточно изучены процессы адаптации ССС у недоношенных новорожденных, функциональные и биохимические методы выявления дезадаптации, ее клинические критерии, процессы ремоделирования сердечной мышцы. Необходим поиск

неинвазивных и нетрудоемких методов диагностики поражения миокарда, систематизация и создание алгоритма диагностики, коррекции гемодинамических расстройств, оценка эффективности применения различных методов метаболической терапии у детей с ЭНМТ и ОНМТ, исследование целесообразности внедрения новых медико-организационных технологий – усовершенствованного метода внутригоспитальной транспортировки недоношенных.

С учетом вышеизложенного, изучение нарушения адаптации кардиальной и респираторной функций, разработка и внедрение оптимальных программ терапии недоношенных новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ, адекватная коррекция процесса адаптации гемодинамики в первые дни жизни, позволяющая в будущем добиться снижения перинатальных потерь и уменьшения числа детей-инвалидов, являются актуальными проблемами перинатологии и имеют важное научное и практическое значение.

Цель исследования

Разработать и внедрить новые подходы к выхаживанию глубоконедоношенных детей с кардиореспираторной патологией с целью снижения неонатальной смертности.

Задачи исследования:

1. Изучить факторы риска невынашивания беременности и частоту рождения недоношенных детей в Чувашской Республике.
2. Создать регистр детей с ЭНМТ и ОНМТ Чувашской Республики.
3. Оценить состояние дыхательной системы у детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении и морфологические особенности легких на аутопсии.
4. Уточнить частоту встречаемости транзиторной ишемии миокарда (ТИМ), гемодинамически значимого функционирующего артериального протока (ГЗФАП) и его роль в развитии критических состояний у недоношенных новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ.
5. Оптимизировать заместительную сурфактант-терапию у детей с ЭНМТ и ОНМТ для профилактики формирования бронхолегочной дисплазии (БЛД).
6. Разработать новые подходы к метаболической терапии у глубоконедоношенных детей в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

7. Усовершенствовать и внедрить способ внутригоспитальной транспортировки недоношенных новорожденных и оценить его эффективность.

8. Создать и внедрить алгоритм выхаживания детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении с нарушениями кардиореспираторной адаптации и оценить его эффективность.

Научная новизна

Впервые проанализированы факторы риска рождения детей ЭНМТ по сравнению с детьми с ОНМТ и выявлена роль наследственных тромбофилий в их развитии.

Впервые установлены различия в морфологической картине легких у детей с ЭНМТ и ОНМТ и выявлена взаимосвязь со стадией воспалительного процесса и гемодинамическими нарушениями.

Впервые показана роль ГЗФАП и ТИМ в формировании респираторных нарушений, гипоксически-геморрагических поражений головного мозга. Проанализированы причины повторного открытия артериального протока.

Впервые доказана эффективность повторного неинвазивного введения сурфактанта-BL в отдаленные сроки для профилактики формирования «новой формы» БЛД.

Впервые установлен кардиоцитопротективный эффект цитофлавина у глубоконедоношенных детей. Введение цитофлавина приводит к нормализации показателей pH, BE, лактата у детей с ЭНМТ и ОНМТ.

Впервые в Российской Федерации определены исходы выхаживания детей с ЭНМТ в возрасте 1 года до и после внедрения протоколов по оказанию помощи недоношенным новорожденным.

Практическая значимость

Внедрен регистр недоношенных новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ в Чувашской Республике.

При выявлении декомпенсированного метаболического ацидоза, не поддающегося коррекции (BE −6 ммоль/л), наличии метаболических контрактур показано назначение цитофлавина в дозе 2 мг/кг в течение пяти суток.

Предложен метод отсроченного повторного (5-е сутки жизни) неинвазивного введения сурфактанта-BL для профилактики тяжелого течения БЛД.

Предложен метод внутригоспитальной транспортировки недоношенных новорожденных, который позволяет сохранить лучшую температурную

стабильность у пациентов, снизить стрессовые и негативные воздействия, сократить нагрузку на медицинский персонал отделения реанимации.

Внедрен алгоритм терапии и кардиореспираторной поддержки с рождения глубоконедоношенных детей, позволяющий снизить показатели младенческой смертности и инвалидизации.

Положения, выносимые на защиту:

1. Гемодинамическая адаптация характеризуется длительным функционированием фетальных коммуникаций в виде ГЗФАП, персистирующей легочной гипертензии, ТИМ.

2. Назначение метаболической терапии у глубоконедоношенных новорожденных приводит к лучшей биохимической стабильности, коррекции метаболических нарушений.

3. Повторное неинвазивное введение сурфактанта у недоношенных детей с риском развития БЛД позволяет снизить тяжесть дыхательных нарушений.

4. Разработанные рекомендации по внесению дополнений к протоколам кардиореспираторной поддержки позволяют улучшить выживаемость недоношенных пациентов, снизить частоту развития осложнений и улучшить отдаленные прогнозы (нервно-психическое и физическое развитие).

Апробация работы и публикации

По результатам работы опубликовано 37 работ, в том числе 15 в изданиях, рецензируемых ВАК РФ, получен патент РФ на изобретение «Способ профилактики бронхолегочной дисплазии у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении».

Основные положения работы были доложены и обсуждены на научно-практической конференции Приволжского федерального округа «Современные методы лечения и профилактики в сохранении и укреплении здоровья населения» (Чебоксары, 2010), XIV-XV съездах педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2009, 2010), VIII Российской конференции с международным участием «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе» (Казань, 2011), расширенной коллегии Минздравсоцразвития Чувашии (Чебоксары, 2012), Всероссийском совещании «Медицинская реабилитация как средство снижения смертности и инвалидизации населения» (Чебоксары, 2013), Межрегиональной конференции с международным участием «Последующее наблюдение недоношенных» (Казань, 2013), III Межрегиональной научно-практиче-

ской конференции, посвященной 80-летию ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, «Репродуктивное здоровье – здоровье будущего поколения» (Ижевск, 2013), 14-м Международном медицинском форуме «Технологии профилактики – современный путь развития здравоохранения» (Нижний Новгород, 2013), VIII междисциплинарной конференции по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина – здоровый ребенок» (Санкт-Петербург, 2013), «Педиатрия и детская хирургия в ПФО» (Казань, 2013), «Анестезиология и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2013), Евро-азиатском конгрессе неонатологов (Екатеринбург, 2014).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты научного исследования внедрены в деятельность учреждений и служб по охране материнства и детства Минздравсоцразвития ЧР, апробированы и внедрены в клиническую практику отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных БУ «Президентский перинатальный центр» МЗ СР ЧР, БУ «Республиканская детская клиническая больница» МЗ ЧР, БУ «Городская клиническая больница № 1» г. Чебоксары и положены в основу рекомендаций по ведению недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ.

Материалы диссертации включены в учебный курс для студентов, в программу обучения ординаторов и интернов кафедр детских болезней, педиатрии и акушерства и гинекологии ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» и кафедры педиатрии АУ Чувашии «Институт усовершенствования врачей».

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 207 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания методов и объема исследований, описания результатов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 50 таблицами и 48 рисунками. Библиографический указатель содержит 175 отечественных и 147 зарубежных публикаций.

МАТЕРИАЛЫ И ОБЪЕМ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на кафедре детских болезней ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» и в БУ «Президентский перинатальный центр» Минздравсоцразвития Чувашской Республики. Программа исследования была одобрена локальным этическим комитетом медицинского факультета ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова».

Работа выполнялась согласно разработанной нами программе. Мы проводили:

1. Анализ демографических показателей (рождаемости и смертности, причины летальности), частоты рождения новорожденных, заболеваемости и смертности детей с ЭНМТ и ОНМТ проведен на основании форм официальной статистики Росстата Чувашской Республики (форма № 32у, № 14ДС) за 2002–2014 гг. Анализ историй болезни новорожденных на 1-2-м этапах выхаживания с целью выявления основных критических состояний у недоношенных с ЭНМТ и ОНМТ.

2. С целью изучения факторов риска рождения детей с ЭНМТ и ОНМТ нами проанализированы 473 унифицированные анкеты, разработанные нами на основе данных из истории болезни недоношенных детей.

3. Оценка состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем и изучение морфологической картины легких. Для оценки состояния центральной гемодинамики и функции дыхания у новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ при рождении проводилось углубленное клинико-лабораторное и инструментальное исследование. Всего обследовано 473 детей, из них детей с ЭНМТ было 279 (1-я группа), во 2-й группе (контрольная) было 194 ребенка с массой тела более 1000 г.

Всех детей 1-й группы для оценки сердечно-сосудистой и дыхательной систем, выявления механизма адаптации центральной гемодинамики разделили на 4 подгруппы по доминирующему состоянию: в подгруппу 1А (69 детей) вошли пациенты с ГЗФАП, в подгруппу 1В – пациенты (34) с персистирующей легочной гипертензией, подгруппу 1С (115) – новорожденные с ТИМ, подгруппу 1D (61) – новорожденные без гемодинамических нарушений. Дети 2-й группы были разделены следующим образом: подгруппа 2А (92 детей) – пациенты с ГЗФАП, подгруппа 2В – пациенты (34) с персистирующей легочной гипертензией, подгруппа 2С (51) – новорожденные с ТИМ, подгруппа 2D (30) – новорожденные без гемодинамических нарушений.

Изучение морфологической картины легких проводилось по данным патологоанатомических исследований 40 детей, родившихся на сроке гестации от 22 до 32 недель с массой тела 530–1448 г. Патологоанатомическое исследование включало в себя общее макроскопическое описание, водную пробу для выявления пневмоторакса и плавательную пробу кусочков легких для выявления воздушности паренхимы ткани. Для световой микроскопии использовалось окрашивание парафиновых срезов гематоксилином и эозином по стандартной методике. Вскрытие происходило в КУ «Республиканское патологоанатомическое бюро» г. Чебоксары (начальник С.В. Плюхин, заведующая детским отделением Е.Н. Игнатьева). Основной причиной смерти были внутрижелудочковое кровоизлияние (41,7%), сепсис новорожденных (33%), язвенно-некротический энтероколит (12,5%).

4. Разработка научно обоснованных рекомендаций по кардиореспираторной поддержке в родильном зале и на этапе внутригоспитальной транспортировки недоношенных в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных, апробация и их внедрение. С целью оптимизации выхаживания детей с ЭНМТ и ОНМТ использовались новые модифицированные подходы к респираторной терапии, включая раннее введение сурфактанта и ранний назальный CPAP (спонтанное дыхание под постоянным положительным давлением в конце выдоха) в родзале, коррекцию центральной гемодинамики (подбор инотропной поддержки и инфузионной терапии), коррекцию ГЗФАП и ТИМ, раннюю метаболическую терапию, метод отсроченного повторного (4–8-е сутки жизни) неинвазивного введения сурфактанта для профилактики тяжелого течения БЛД, внедрение новых организационных форм медицинской помощи детям с ЭНМТ – организация внутригоспитальной транспортировки и правильного лечебно-охранительного режима с элементами развивающего ухода. Проведена оценка их эффективности, и они внедрены в практику здравоохранения.

С целью изучения возможности бережной внутригоспитальной транспортировки и лечебно-охранительного режима мы сравнили 2 способа транспортировки недоношенных новорожденных: первый способ (143 ребенка) – традиционным способом в транспортном инкубаторе AIR-SHIELDS (Draeger Medical, Германия), второй способ (97 детей) – в усовершенствованном реанимационном комплексе Giraffe OmniBed+Shuttle (GE, США).

С целью коррекции метаболических и кардиальных нарушений использовали цитофлавин внутривенно в дозе 2 мг/кг (ООО Научно-технологиче-

ская фармацевтическая фирма «Полисан», Санкт-Петербург) (Разрешение этического комитета при ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» № 8 от 01 марта 2013 г.).

Кроме того, мы изучали возможность повторного неинвазивного введения сурфактанта детям с РДС для снижения тяжести течения «новой» формы БЛД и определяли наиболее оптимальные сроки терапии. Препарат сурфактант-BL (Биосурф, Россия) вводили в дозе 50 мг/кг в сутки однократно в виде ингаляций. Если ребенок продолжал нуждаться в кислородной поддержке (данные КЩС), препарат вводили второй и третий раз с интервалом в 1–3 дня.

5. **С целью изучения отдаленных последствий и повышения качества оказания медицинской помощи младенцам с низкой и экстремально низкой массой тела в периоде новорожденности** и на первом году жизни нами изучалось состояние здоровья у 118 детей, рожденных с ЭНМТ после проведенного лечения за период 2002–2014. В процессе исследования пациенты были разделены на две группы, 1-ю из которых составили 56 детей, находившихся в ОРИТ новорожденных в период 2002–2008 гг. до внедренного алгоритма кардиореспираторной поддержки. Во 2-ю группу вошли 62 ребенка, находившиеся в стационаре в период 2009–2013 гг., лечение которых осуществлялось согласно алгоритму кардиореспираторной поддержки. Детей осматривали ежемесячно с оценкой их физического развития, соматического и неврологического статуса, психомоторных и двигательных навыков, количества госпитализаций в год, наличия и течения бронхообструктивного синдрома, оценивалось развитие слуха и зрения. Все дети осмотрены офтальмологом, неврологом, педиатром.

Оценка параметров физического статуса проводилась с учетом центильных таблиц, составленных в 2005 г. экспертами ВОЗ по результатам многофункционального исследования по эталонам роста, и по таблицам, составленным А.В. Мазуриным, И.М. Воронцовым (2000). Низкими показателями физического развития считались значения массы тела, роста, окружности головы, находящиеся в диапазоне менее 25 центили относительно скорригированного возраста.

Клиническая оценка неврологического статуса и двигательного статуса проведена по шкале К. Амиел-Тисон в пересчете на скорригированный возраст. Диагноз и градации по степеням тяжести энцефалопатии в остром периоде определялись согласно международной классификации болезней и методическим рекомендациям (ВУНМЦ МЗ РФ, 2000). В восстановительном периоде неврологическая патология оценена с помощью классификации последствий перинатальных поражений нервной системы у новорожденных (2005).

Методы исследования

1. Анализ перинатальных факторов риска рождения больных детей: изучение социально-демографических (низкое социально-экономическое положение, неблагоприятные условия труда, психоэмоциональный стресс, интенсивное курение, употребление наркотиков, возраст младше 17 лет и старше 34 лет) и медицинских факторов, возникших до беременности (преждевременные роды в анамнезе, привычное невынашивание, отягощенный акушерский анамнез, высокий паритет родов, аномалии мочеполовой системы, экстрагенитальные заболевания, низкий индекс массы тела).

2. Анализ медицинских факторов, возникших при данной беременности (многоплодная беременность, многоводие, маловодие, истмико-цервикальная недостаточность, кровотечение в дородовом периоде, патология плаценты, преждевременный разрыв плодных оболочек, преэклампсия, анемия, фетоплацентарная недостаточность, врожденные пороки развития плода, изосенсибилизация и др.), анализ антенатальной профилактики РДС при угрозе преждевременных родов.

3. Объективный статус (оценка новорожденного по шкале Апгар при рождении, тяжесть течения заболевания, клиническая картина заболевания).

4. Лабораторные методы исследования проводились в сертифицированном отделении лабораторной диагностики (заведующая отделением к.б.н. И.Ю. Долгова, лицензия ЛО-21-01-00-1093 от 02.06.2014) и включали: общий анализ крови, определение кислотно-основного состояния. Биохимические анализы крови: КФК общ., КФК-МВ, АЛТ, АСТ (определяли на 2-е – 3-и сутки, на 2-й неделе жизни и в дальнейшем на 4-й неделе жизни), билирубин, уровень сахара и мочевины, общего белка, уровень электролитов (калия, натрия, кальция, магния).

Исследование сыворотки крови с целью оценки маркеров ишемии миокарда проводилось одновременно с ЭКГ и эхокардиографией (Эхо-КГ). Одновременно с количественной оценкой АЛТ и АСТ при повышении уровня АСТ более 40 Ед/л оценивался коэффициент де Ритиса (отношение АСТ/АЛТ).

5. Функциональные методы исследования проводились в отделении функциональной диагностики (заведующая отделением – Л.П. Майкова, лицензия ЛО-21-01-00-1093 от 02.06.2014).

Эхо-КГ проводились детям на 1-е, 2–4-е, 5–7-е сутки жизни аппаратом «ALOKA1700», «LOGIQ book XP» с микроконвексными датчиками с частотой сканирования 5 мГц. Стандартное электрокардиографическое исследование (ЭКГ) – в 1-2-е сутки жизни, 10-е сутки жизни**,** далее в зависимости от

длительности проявления признаков ТИМ аппаратом HeartMirror3-IKO фирмы INNOMED (Япония). Нейросонография проводилась на 1-е, 2–4-е, 5–7-е сутки жизни.

Рентгенография органов грудной полости проводилась на рентгеновском высоковольтном генераторе «SHIMADZU» UD 150L – 30EX Япония по методике фирмы производителя.

Наряду с клиническим исследованием нами проводился мониторинг уровня артериального давления осциллометрическим методом непрерывно с помощью многофункциональных мониторов Phillips 3046A (Германия) с цифровой индикацией на дисплее систолического, диастолического и среднего АД. Нормальный уровень АД определялся по номограммам. Проводились неинвазивная регистрация частоты пульса, насыщения гемоглобина кислородом, непрерывная регистрация ЭКГ и плетизмограммы, термометрия (ректальная, кожная).

Общий объём проведенных исследований представлен в табл. 1.

Таблица 1

Объем собственных исследований

№	Характер исследования	Объем исследований
1	Анализ историй болезни недоношенных новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ	473
Инструментальные методы исследования:		
2	Эхо-КГ	1143
3	Электрокардиографическое исследование	783
4	Нейросонография	628
5	Рентгенография органов грудной полости	542
6	Мониторинг уровня артериального давления (АД), термометрия (кожная, ректальная), частоты пульса, насыщения гемоглобина кислородом, непрерывная регистрация ЭКГ	ежедневно
Биохимические анализы крови:		
7	КФК	313
8	АЛТ	852
9	АСТ	852
10	КЩС	1215
11	Билирубин	525
12	Уровень сахара	525
13	Уровень мочевины	692
14	Уровень общего белка	473
15	Определение уровня электролитов (калия, магния, натрия, кальция)	1215
16	Анализ результатов ретроспективных обследований, проведенных врачами отделения катамнеза	118

В работе применены общепринятые в медицинских исследованиях методы статистического анализа, параметрические и непараметрические методы. Достоверность различий оценивалась по критериям Стьюдента, χ^2, Z с поправкой Йейтса, теснота связей между признаками определялась с помощью корреляционного анализа по Спирмену. Полученные результаты заносились в базу данных персонального компьютера IBM и обрабатывались с помощью лицензионного статистического программного пакета «STATISTIKA 6.0» в среде WINDOWS.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ частоты рождения недоношенных новорожденных с ЭНМТ И ОНМТ. Количество новорожденных в Чувашской Республике в период с 2002 г. ежегодно увеличивается: в 2010 г. родилось почти на 2 тысяч детей больше, чем в 2007 г., наибольший прирост числа родившихся детей отмечался в 2009 г. (темп прироста составил 7,3).

При этом количество родившихся недоношенных остается стабильным на протяжении трех лет и составляет 5,1–5,4% от всех родившихся. Максимальный темп прироста рождения недоношенных детей отмечался в 2009 г. и составил 13%, когда в отличие от Российской Федерации Чувашская Республика вошла в «пилотный проект» по регистрации и выхаживанию детей с ЭНМТ. Российская Федерация перешла на новые критерии регистрации лишь в 2012 г. Дети с ЭНМТ составляют в Чувашской Республике 0,9–1,2% от количества всех родившихся (по РФ – 0,35%) и 6,6% от количества родившихся недоношенными (по РФ 5%). С помощью линейного прогрессивного анализа построен тренд среднегодового показателя рождения новорожденных детей в республике и доли в ней недоношенных и глубоконедоношенных новорожденных. Тренд демонстрирует устойчивую тенденцию к плавному росту количества родившихся детей на протяжении 12 лет (рис. 1).

Заболеваемость новорожденных за 2007–2014 гг. показывает отсутствие положительной динамики, что объясняется не только отсутствием улучшения качества здоровья населения репродуктивного возраста, но и лучшей диагностикой заболеваний. При этом заболеваемость недоношенных выше, чем заболеваемость доношенных (у доношенных 503,4‰, у недоношенных 2303,1‰ ($p = 0,032$)), а у детей с ЭНМТ и ОНМТ на 1 ребенка выяв-

ляется 4-5 заболеваний одновременно (рис. 2), что не противоречит данным литературы.



Рис. 1. Рождаемость детей в Чувашской Республике по годам

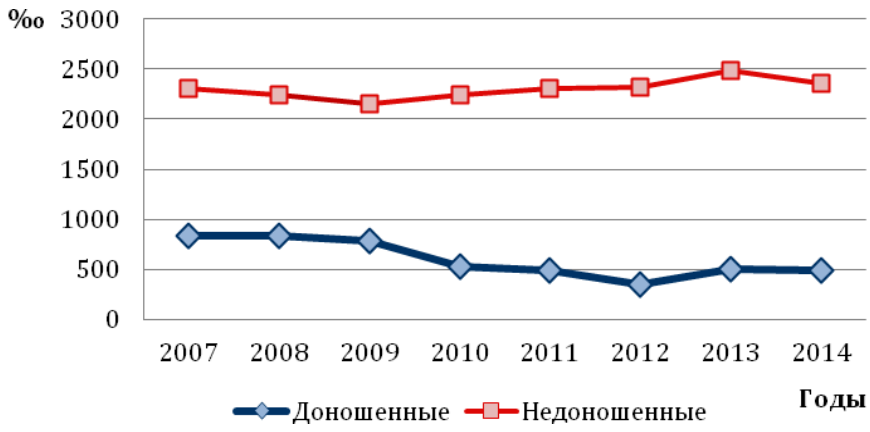


Рис. 2. Общая заболеваемость новорожденных по годам

Выявлены достоверные различия (p = 0,025) не только в количестве заболевших доношенных и недоношенных новорожденных (рис. 3), но и в структуре заболеваемости детей. Так, наиболее частыми причинами заболеваемости доношенных новорожденных являются внутриутробная гипоксия и асфиксия (92,7‰), желтухи (215,4‰), пренатальная задержка развития (84,1‰). А у недоношенных детей – респираторные нарушения (561,6‰), внутриутробная гипоксия и асфиксия (433,7‰), церебральные нарушения и ВЖК (417,3‰).

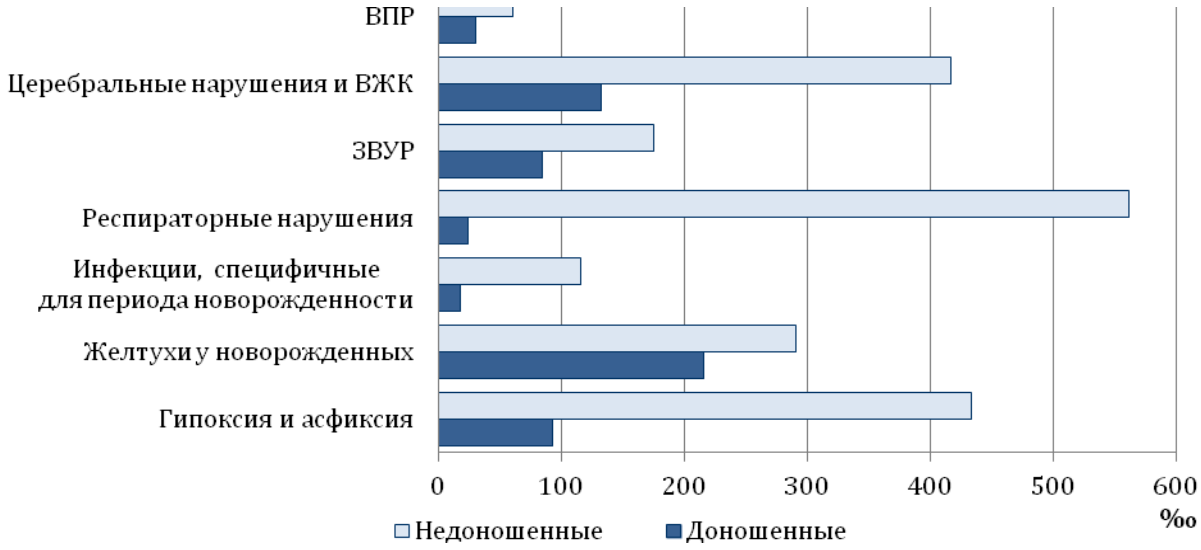


Рис. 3. Сравнительные показатели заболеваемости доношенных и недоношенных в Чувашской Республике, ‰

В структуре летальности недоношенных детей с ЭНМТ доминируют респираторные нарушения и ВЖК – 30,1%, инфекционная патология – 23,9%. У недоношенных с ОНМТ и низкой массой тела (НМТ) наряду с инфекционной патологией (34,4%) имеют место ВПР (25,0%) и ВЖК (21,8%).

Показатель ранней неонатальной смертности при расчете, согласно критериям ВОЗ, увеличился по сравнению с существующим в 2,5-3,5 раза, что связано не только с учетом нового контингента детей с ЭНМТ, на долю которого приходится 65% летальных исходов, но и с повышением достоверности регистрации младенческой смертности (рис. 4). Выживаемость детей с ЭНМТ по годам показана на рис. 5.



Рис. 4. Ранняя неонатальная смертность

с учетом детей с ЭНМТ и без них

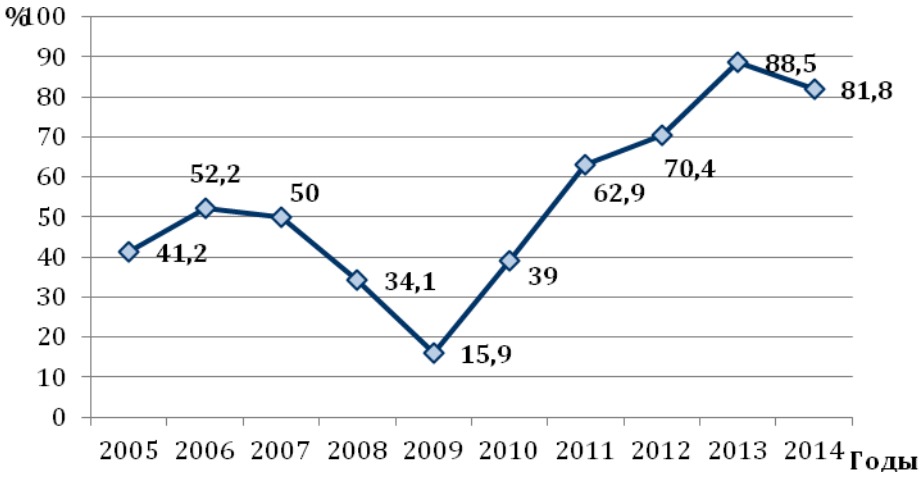


Рис. 5. Процент выживших детей с ЭНМТ
от общего числа родившихся живыми по годам
к возрасту 1 мес. после рождения

Выживаемость детей с ЭНМТ напрямую зависит от степени зрелости недоношенных детей (рис. 6). Немаловажная роль в успешном выхаживании глубоконедоношенных новорожденных принадлежит антенатальной профилактике РДС. Выявлено, что частота применения антенатальной профилактики кортикостероидами при угрозе преждевременных родов в БУ «ППЦ» составила 85,4%, а по ЧР– 72,4%, и примерно одинакова у детей со сроком гестации 24 нед. Применение сурфактанта с профилактической целью всем новорожденным с дыхательными нарушениями с массой тела при рождении менее 1500,0 г позволило снизить смертность в неонатальном периоде от РДС за последние семь лет в 10,4 раза.

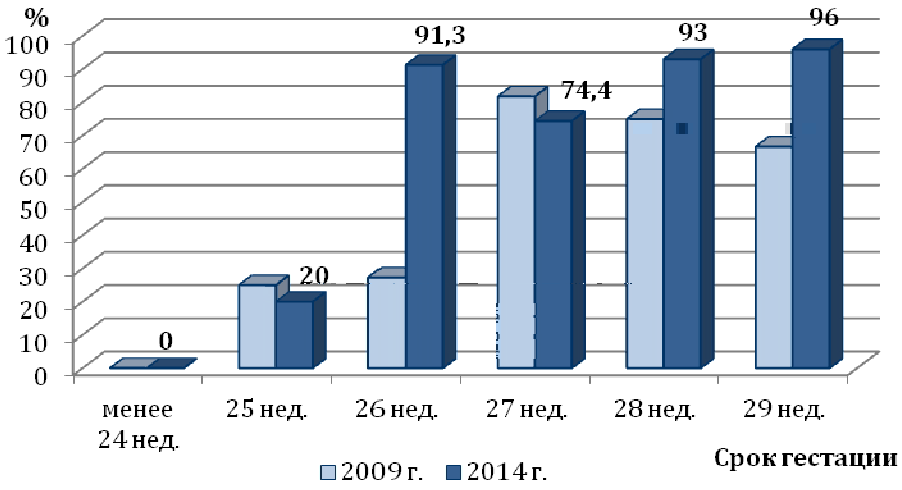


Рис. 6. Динамика повышения выживаемости с ЭНМТ
в сравнении по годам

Клинические особенности и факторы риска рождения детей с ЭНМТ. Состояние здоровья женщины, течение ее беременности напрямую отражаются на состоянии будущего новорожденного ребенка. Нами проведен анализ факторов риска рождения детей с ЭНМТ и ОНМТ и выявлено, что у 14,5% повторно беременных женщин в анамнезе отмечались искусственные аборты, самопроизвольные выкидыши у 7,2% (OR = 2,02, $\chi^2 = 8,8$, $p = 0,003$), 65% (OR = 2,4 $\chi^2 = 12,1$ $p = 0,0003$) матерей имели соматические заболевания, 10,0% были носителями TORCH-инфекций. Отягощенное течение беременности было у всех женщин 1-й группы. У 69,6% беременных отмечались признаки угрозы прерывания как на ранних сроках гестации, так и на поздних (OR = 2,02, $\chi^2 = 15,4$, $p = 0,0008$), наличие ретрохориальной гематомы на 5-6-й неделе гестации выявлено у 2,9% матерей, тяжелый гестоз отмечался у 27,5% женщин (OR = 2,99, $\chi^2 = 8,12$, $p = 0,004$), фетоплацентарная недостаточность – у 23,2% (OR=3,01, $\chi^2=11,4$, $p = 0,0008$) пациенток (рис. 7). Выявлено, что у 54,3% женщин из группы родивших детей с ЭНМТ с привычным невынашиванием и фетоплацентарной недостаточностью основными причинами были антифосфолипидный синдром и генетическая тромбофилия (OR = 2,2, $\chi^2 = 14,2$, $p = 0,003$), в 2-й группе – 38,4% ($z = 3,31$, $p = 0,001$).

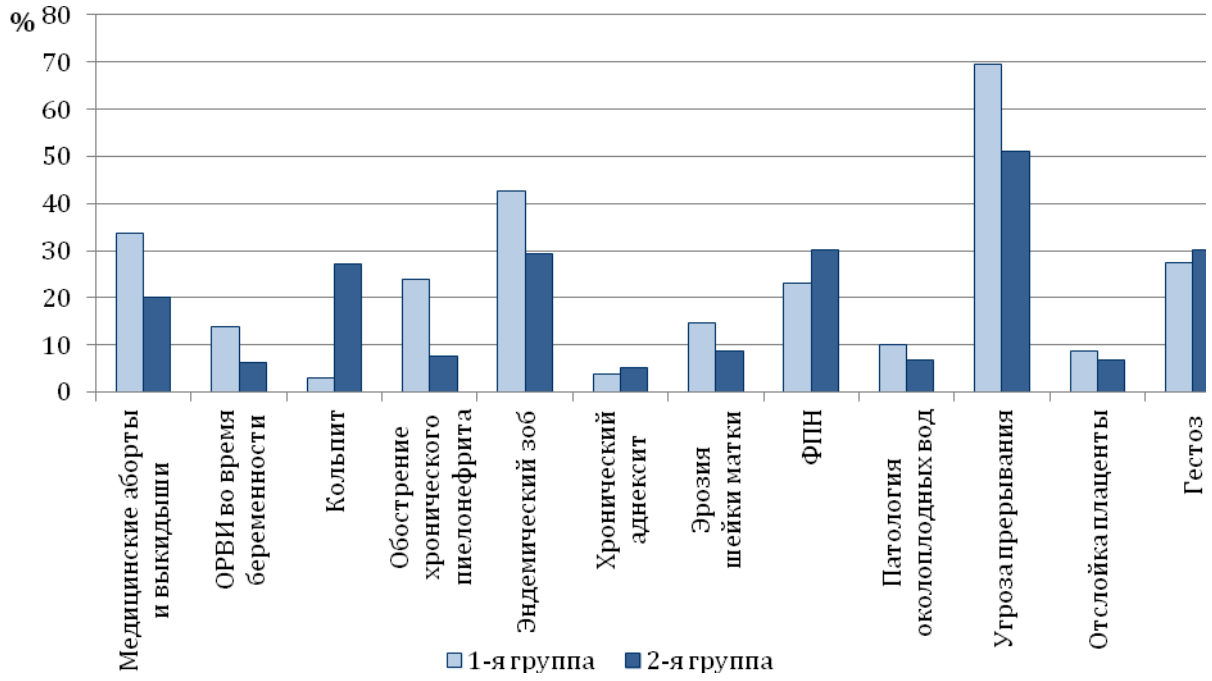


Рис. 7. Факторы риска во время беременности матерей недоношенных детей с ЭНМТ (1-я группа) и ОНМТ (2-я группа) при рождении

У 10,0% (OR = 2,7, $\chi^2 = 9,6$, $p = 0,001$) женщин проведено досрочное родоразрешение из-за критического маточно-плацентарного кровотока (экстренное кесарево сечение). Путем операции кесарева сечения родилось 76,8% детей (OR = 2,37, $\chi^2 = 26,6$, $p = 0,0001$), самопроизвольные роды были у 23,2% пациенток.

Оценка при рождении по шкале Апгар проведена у всех детей на 1-й и на 5-й минутах после рождения приведена на рис. 8.

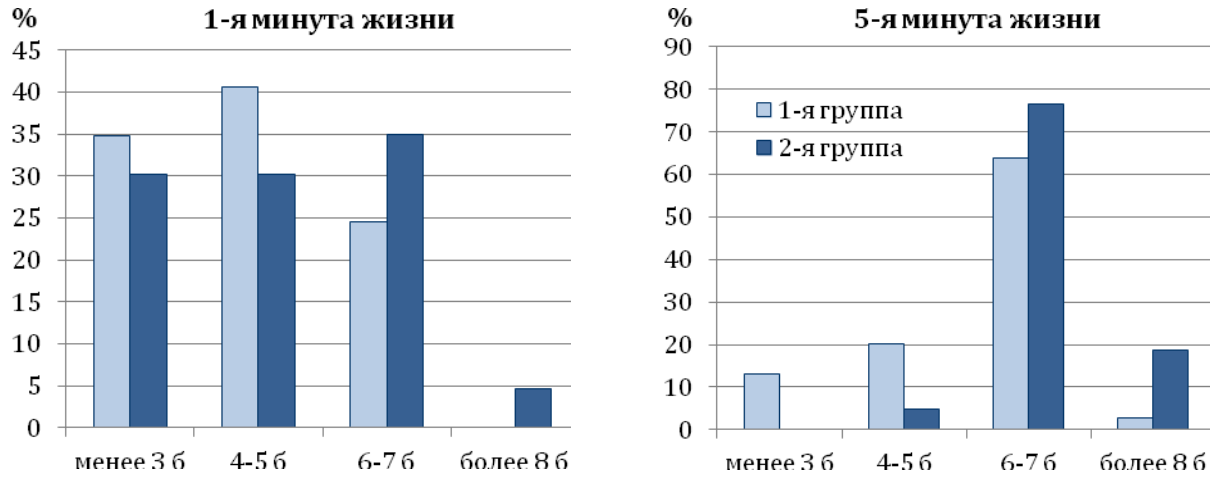


Рис. 8. Оценка по шкале Апгар детей сравниваемых групп при рождении на 1-й и 5-й минутах

С рождения у новорожденных 1-й группы выявлены признаки выраженной дыхательной недостаточности, и дети переведены в ОРИТ новорожденных. Основные клинические формы заболеваний у недоношенных новорожденных представлены на рис. 9.

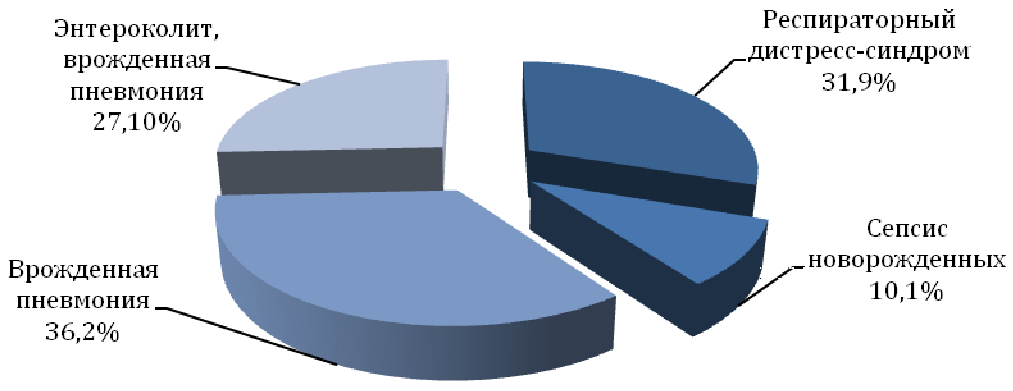


Рис. 9. Основные клинические формы заболеваний

Таким образом, определяющими факторами риска в рождении детей с ЭНМТ является состояние здоровья матери (хронические заболевания матери, респираторные вирусные инфекции, перенесенные во время беременности, угроза прерывания, фетоплацентарная недостаточность, гестозы, отслойка плаценты), поэтому для увеличения выживаемости детей с ЭНМТ требуется совершенствование оказания помощи беременным, матерям и новорожденным.

Оценка состояния сердечно-сосудистой системы и становление центральной гемодинамики у глубоконедоношенных новорожденных. На 3-и – 4-е сутки у новорожденных группы сравнения артериальный проток переставал функционировать, в то время как у новорожденных 1-й группы превышал 2 мм. Частота ГЗФАП у детей с ЭНМТ в первые 72 ч составляла 75,3%, а у детей с ОНМТ – 63,1%. К концу раннего неонатального периода размер ОАП и скорость сброса по нему нарастали у 9,5% детей из 1-й группы и становились максимальными к концу 2-й недели жизни, что приводило к повышению объема лево-правого шунта крови через ОАП и объемной перегрузке и расширению правых камер сердца.

Длительное функционирование ОАП отмечалось у детей с ЭНМТ 37,7% против 11,6% у детей с ОНМТ (p = 0,0001). К 3-й недели жизни у 7,2% детей отмечалось повторное открытие ОАП, которое сочеталось с появлением воспалительных изменений в крови (лейкоцитоз до 15,7±11,7, уровень прокальцитонина более 10 нг/мл, уровень С-реактивного белка с нарастанием в динамике с 2,38±2,3 до 10,6±5,8 мг/л (p = 0,0001)), абдоминальным синдромом в виде вздутия живота. Вероятно, одной из причин повторного открытия ОАП стало присоединение инфекционного процесса у детей с ЭНМТ. Состояние недоношенных при наличии ГЗФАП ухудшалось, нарастали дыхательные нарушения, которые приводили к необходимости повышения параметров ИВЛ и увеличению продолжительности респираторной поддержки.

Критериями гемодинамической значимости артериального протока являлись следующие Эхо-КГ признаки: диаметр артериального протока более 1,5 мм у новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ, наличие лево-правого шунта крови по протоку, наличие ретроградного кровотока в постдуктальной аорте, составляющего более 50% антеградного кровотока, соотношение левое предсердие/аорта (ЛП/Ао) более 1,1, наличие феномена «диастолического обкра-

дывания» (сниженный диастолический кровоток в аорте, сосудах головного мозга, органах брюшной полости, его отсутствие или наличие диастолического реверса крови), гиперволемия малого круга кровообращения.

Установлено увеличение частоты взаимосвязи между ГЗФАП и частотой гипоксически-геморрагических поражений головного мозга ($r = +0,72$, $p = 0,008$). Индекс резистентности передней мозговой артерии в группе детей с ГЗФАП составил 0,9±0,1, в группе сравнения 0,7±0,06 ($p = 0,043$), скорость кровотока по вене Галена у пациентов 1-й группы был значительно ниже, чем во 2-й группе (4,5±2,9 см/с против 5,8±0,8 см/с). У 17,4% детей выявлен феномен диастолического обкрадывания. При увеличении диаметра протока (более 5 мм) увеличивалась тяжесть перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ) ($r = +0,53$, $p = 0,03$) и ВЖК ($r = +0,57$, $p = 0,03$).

Для анализа характера гемодинамики в зависимости от выраженности респираторных нарушений в конце 1-й недели жизни разделили детей в зависимости от выраженности дыхательных нарушений. В основную группу вошли дети, находящиеся на ИВЛ и с нарастающими дыхательными нарушениями (42 ребенка), в группу контроля – дети с уменьшением степени дыхательной недостаточности, находящиеся на CPAP терапии или получающие респираторную терапию через кислородную маску (119 детей). Уставлено, что у детей с нарастающими дыхательными нарушениями на 1-й неделе жизни диаметр ООО в среднем составлял 4,0±0,13 мм, у недоношенных детей из группы контроля ООО имел вид межпредсердного сообщения диаметром менее 3,0 мм с билатеральным сбросом крови. У 30,9% детей с нарастающими дыхательными нарушениями артериальный проток увеличивался (в группе сравнения – 3,4%, $p = 0,0001$).

У недоношенных новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ с увеличением тяжести дыхательных нарушений снижались диастолические и систолические объемы левого желудочка (ЛЖ) и его ударный объем. Сочетание ООО с ОАП характеризовалось снижением скорости мозгового кровотока у 26,2% детей. По данным НСГ обнаружено ВЖК 2-й степени в 14,3%, одностороннее ВЖК 2-3-й степени в 5,8%, двустороннее ВЖК 3-й степени в 5,8% и ПВЛ с формированием в динамике кист.

Таким образом, у недоношенных новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ с нарастающими дыхательными нарушениями имеют место сохраняющийся фетальный тип кровотока, низкие диастолический и ударный объемы ЛЖ. Это приводит к высокому функциональному напряжению, что необходимо

учитывать при назначении инфузионной терапии и включении дополнительных терапевтических мероприятий для предупреждения кардиоваскулярных осложнений.

Течение транзиторной ишемии миокарда (ТИМ) у недоношенных новорожденных. В качестве критерия ТИМ использовалась шкала Jedeikin et al., по которой дисфункциями миокарда левого желудочка считались снижение фракции выброса менее 60%, снижение фракции укорочения менее 30%, снижение минутного объема кровообращения (сердечного выброса) менее 200 мл/кг массы тела в минуту. В качестве ЭКГ критериев ТИМ применялись данные А.В. Прахова (1997): изменения желудочкового комплекса QRS и конечной части желудочкового комплекса ST-T.

Наличие ТИМ отмечено у 58% детей с ЭНМТ и у 42,1% с ОНМТ ($p = 0,05$). Частота и тяжесть ТИМ у детей с ЭНМТ могли быть обусловлены низкой сократительной способностью миокарда, неспособностью увеличить сердечный выброс за счет увеличения силы сокращения, что ведет к появлению начальных признаков недостаточности кровообращения. Клинические проявления ТИМ представлены в табл. 2.

Таблица 2

Характеристика клинических проявлений ТИМ

Характеристика клинических симптомов	**1С группа ($n = 115$)**	**2С группа ($n = 51$)**	***p***
Брадикардия (ЧСС менее 90 ударов в минуту)	23,7%	9,8%	0,002
Систолический шум	32,2%	21,5%	0,04
Глухость сердечных тонов	63,7	51,8%	0,04
Тахикардия (ЧСС более 180 ударов в минуту)	20,3%	39,2%	0,04

Исследование сократительной способности миокарда левого желудочка у детей с ЭНМТ и ОНМТ показало снижение фракции выброса у 47,5% детей 1С и 30,5% ($p = 0,004$) детей 2С группы. В то же время у 6,8% новорожденных с ОНМТ отмечено повышение сократительной способности миокарда, что могло провоцировать нарушение коронарного кровотока и привести к метаболическим изменениям, нарушениям биохимического профиля с развитием признаков ишемического поражения на ЭКГ.

По данным ЭКГ исследования в правых грудных отведениях зубец Т у недоношенных с ЭНМТ был равен 3,8±0,2 мм, у детей с ОНМТ – 3,3±0,15 мм

($p = 0{,}001$). В левых грудных отведениях у 20,3% пациентов с ЭНМТ и 34,4% детей с ОНМТ ($z = 1{,}74$, $p = 0{,}081$) зубец Т был отрицательным, его амплитуда в 1-й группе –0,2±0,1 мм и во 2-й –0,3±0,2 мм ($p = 0{,}001$). Депрессия сегмента ST отмечалась в двух и более отведениях (2,5±0,3 у детей 1С группы и 2,6±0,4 у детей 2С группы ($p = 0{,}08$)). У 20,3% пациентов депрессия сегмента ST сочеталась с нарушением морфологии зубца Т.

Полученные результаты позволили сформировать две группы сравнения. В основную группу ($n = 98$) вошли глубоконедоношенные дети с клиническими проявлениями ТИМ в сочетании с изменениями по ЭКГ и Эхо-КГ (с выраженной ТИМ), в группу сравнения ($n = 68$) – без клинических проявлений, но с ишемическими изменениями по ЭКГ и Эхо-КГ (умеренная ТИМ).

У новорожденных с выраженной ТИМ отмечалось достоверное увеличение активности трансаминаз. У детей основной группы АСТ более выражен, чем в группе сравнения (94,7±3,6 против 41,7±1,8 ($p = 0{,}001$)). АЛТ увеличивался незначительно (41,5±3,5 против 28,5±2,1 в группе сравнения, $p = 0{,}0001$), а изменения трансаминаз коррелировали с тяжестью ТИМ ($r = +0{,}52$, $p = 0{,}032$).

Учитывая неравномерную ферментативную активность у недоношенных новорожденных с ТИМ, мы применили расчет коэффициента де Ритиса в качестве маркера повреждения миокарда. Уровень коэффициента был выше (больше нормального значения 2) у пациентов основной группы. К концу неонатального периода отмечена тенденция к его снижению (1,3±0,9 против 2,3±0,4, $p = 0{,}048$), обусловленная снижением АсАТ, а активность АлАТ оставалась на прежнем уровне или изменялась незначительно.

Одними из кардиоспецифических ферментов являются КФК и его фракция КФК-МВ. Анализ уровня КФК и КФК-МВ в 1-е сутки жизни у детей основной группы показал двукратное увеличение по сравнению с возрастной нормой и с их уровнями у детей в группе без клинических проявлений ТИМ (210,6±2,40 и 28,3±3,8 Ед/л против 109,6±0,90 и 12,5±0,90 Ед/л, $p = 0{,}001$). К концу раннего неонатального периода активность КФК снижалась до 175,5±1,47 и 19,55±1,47 Ед/л ($p = 0{,}001$), а у детей группы сравнения его количество не изменялось (102,5±0,80 и 11,3±1,1 Ед/л), несмотря на это, показатели достоверности различий сохранялись ($p = 0{,}021$).

Проведенный корреляционный анализ между малым сроком гестации, низкой массой тела при рождении и тяжестью ТИМ выявил обратную корре-

ляционную связь со сроком гестации ($r = –0,72$; $p = 0,001$; $r = –0,45$; $p = 0,001$, соответственно) и положительную корреляционную связь с тяжестью ТИМ ($r = +0,53$, $p = 0,001$; $r = 0,48$, $p = 0,001$, соответственно). Было установлено, что при умеренных проявлениях ТИМ тяжесть неврологических изменений в виде ВЖК и ПВЛ была меньше ($r = +0,47$, $p = 0,021$), при выраженной ТИМ доминировали ВЖК 2-3 ст. ($r = +0,53$, $p = 0,001$).

Следовательно, при ТИМ отмечается повышение активности кардиоспецифических ферментов КФК (корреляция $p = 0,043$), коэффициента де Ритиса у детей с клиническими проявлениями ТИМ, которые находятся в прямой зависимости от тяжести поражения сердечной мышцы и обратной зависимости от срока гестации. Тяжелое течение ТИМ сочеталось с негативными неврологическими изменениями, особенно у новорожденных с детей с ЭНМТ.

Особенности адаптации дыхательной системы у новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ с гемодинамическими нарушениями. По нашим данным, в родильном зале для недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ характерны нарушения дыхания в виде позднего появления первого самостоятельного вдоха, при этом у детей с ОНМТ первый вдох отмечен в конце первой минуты жизни. У детей с ЭНМТ появление самостоятельного дыхания отмечено на 3-4-й мин жизни. Нормализация ритма дыхания была достигнута после применения методики раздувающего вдоха, введения сурфактанта в родзале неинвазивным методом (в 1-й группе – 97%, во 2-й группе – 33% ($z = 7,7$, $p = 0,001$)).

Отсутствие дыхания к 5-й мин жизни у детей с ЭНМТ составляло 19% и встречалось достоверно чаще, чем у детей с ОНМТ (у детей с ОНМТ – 4% $z = 2,142$, $p = 0,032$). Редкое нерегулярное дыхание отмечалось у 15% детей с ЭНМТ, тогда как у детей с ОНМТ в 28% случаев ($z = 2,64$, $p = 0,004$).

На 20–30-й мин жизни у 20% детей с ОНМТ и у 2% детей с ЭНМТ ($z = 4,3$, $p = 0,0001$) появлялось стонущее дыхание, что является результатом рефлекторного закрытия голосовой щели и создания адекватной функциональной остаточной емкости легких. Для детей с ЭНМТ было характерно учащение апноэ и прекращение дыхания.

У новорожденных обеих групп мы попытались оценить тяжесть течения дыхательных нарушений по шкале Downes (у детей с ЭНМТ не более 4 баллов, у ОНМТ более 5 баллов) и пришли к выводу, что данная оценка,

особенно у детей с ЭНМТ (r = +0,14, p= 0,16), была мало информативна и не отражала тяжесть РДС.

Мы исследовали морфофункциональную картину легких у детей с ЭНМТ и ОНМТ для определения их различия. Для этого изучили данные протоколов патологоанатомических исследований и гистологические препараты, взятые на аутопсии. Выявлены толстые межальвеолярные перегородки, недостаточное количество эластической ткани в легких, недоразвитие альвеол, наличие ателектазов. Установлено достоверное различие в частоте развития болезни гиалиновых мембран у детей с ЭНМТ и ОНМТ (z = 2,51, p = 0,012). Корреляционный анализ показал взаимосвязь между сроком гестации и частотой формирования гиалиновых мембран (r = –0,53, p = 0,003), развитием отечно-геморрагического синдрома (r = –0,51, p = 0,012) и диссеминированного ателектаза легких (r = +0,61, p = 0,046). При этом морфологическая картина легких зависела от стадии воспалительного процесса. Так, при экссудативной фазе воспаления превалировали тотальные ателектазы легких (68,7%) и гиалиновые мембраны (56,3%). Данная картина более характерна для детей с ОНМТ и связана, вероятно, с развитием интерстициального отека за счет пропотевания жидкости в просвет альвеол, инактивации сурфактанта и ухудшения механики дыхания в легких вследствие нарушения шунта диффузионных отношений. Изменения в легочной ткани, характерные для продуктивного воспаления, свойственны для детей с ЭНМТ (54,2%), у них выявляются ателектазы (79,2%) и отечно-геморрагический синдром (58,3%), в меньшей степени гиалиновые мембраны (12,5%). Данные различия связаны, вероятно, с глубокой морфофункциональной незрелостью дыхательной системы и прежде всего с только что начавшейся альвеолярной стадией развития легких у детей с ЭНМТ, выраженной гипопротеинемией (r = +0,39, p = 0,014), недостаточностью фибринолитической системы, повышенным альвеолярно-артериальным градиентом, значительной гетерогенностью вентиляционно-перфузионных отношений, что затрудняет пропотевание белка и минимизирует формирование гиалиновых мембран. Помимо этого, анализ данных показал корреляционную связь характера воспалительных изменений в легочной ткани и наличия гемодинамических нарушений, что привело к выделению группы недоношенных детей с гемодинамическими нарушениями (ГЗФАП, ПЛГ). Так, для недоношенных новорожденных с ГЗФАП и ПЛГ характерна продуктивная фаза воспалительного процесса с пролиферацией в межуточную ткань (r = +0,44, p = 0,02), а для детей без гемодинамических нарушений – воспаление в фазе

альтерации ($r = +0{,}38$, $p = 0{,}44$). Следовательно, основное негативное влияние на течение дыхательных нарушений оказывают степень недоношенности, перегрузка малого круга кровообращения вследствие лево-правого сброса крови через открытые фетальные коммуникации.

Наличие у детей дыхательных нарушений позволило говорить о развитии РДС, тяжесть которого определяла тактику ведения детей. По этой причине 19% детей с ЭНМТ (4,3% детей с ОНМТ ($z = 3{,}55$, $p = 0{,}001$) были переведены на аппаратную ИВЛ в первые минуты после рождения, 81% детей (ОНМТ было 92,7% ($z = 1{,}70$, $p = 0{,}06$)) находился на неинвазивной ИВЛ и назальном CPAP при сохранении самостоятельного дыхания. В течение первых 3-х суток жизни потребовалось проведение ИВЛ еще 33% детей с ЭНМТ и 2,1% детей с ОНМТ ($z = 6{,}3$, $p = 0{,}0001$). 48% детей с ЭНМТ и 90,6% с ОНМТ сохранили самостоятельное дыхание и неинвазивные режимы вентиляции ($z = 7{,}57$, $p = 0{,}0001$). К концу 1-х суток жизни у 46 детей потребовалось проведение ИВЛ в «жестких» режимах: концентрация кислорода во вдыхаемой смеси (FiO_2) > 90%, давление на вдохе (PIP) > 21 см вод. ст., частота аппаратных вдохов (RR) > 65 в 1 мин.

Для объективной оценки тяжести РДС и выбора тактики лечения недоношенных детей использовали расчет индекса оксигенации (IO) по формуле:

$$\mathrm{IO} = \frac{\mathrm{MAP} \cdot \mathrm{FiO_2}}{\mathrm{PaO_2}} 100\%,$$

где MAP – среднее давление в дыхательных путях; FIO_2 – фракция вдыхаемого кислорода; PaO_2 – парциальное напряжение кислорода в артериализированной крови.

IO у детей без гемодинамических нарушений составлял 9,6±0,35, а у детей с гемодинамическими нарушениями в первые 48 ч жизни – 12±0,41 ($p = 0{,}001$).

Для лечения РДС применялась заместительная терапия натуральными сурфактантами, всем детям с ЭНМТ и 63% детей с ОНМТ ($z = 10{,}56$, $p = 0{,}0001$). Среди детей с гемодинамическими нарушениями сурфактант получили 67,4% детей и 42,8% в группе без гемодинамических нарушений ($z = 2{,}56$, $p = 0{,}01$).

У 58,8% детей с ЭНМТ имело место отсроченное появление гемодинамических нарушений, которое приводило к рецидивированию РДС и утяжелению тяжести дыхательных нарушений. Коррекция гемодинамических

нарушений у данной группы детей снимала необходимость лечебных мероприятий в 21,2% случаев и исключали потребность повторного введения куросурфа.

На рис. 10 показано, что длительность проведения респираторной поддержки у детей с ЭНМТ в 2,5 раза больше, чем у детей с ОНМТ.

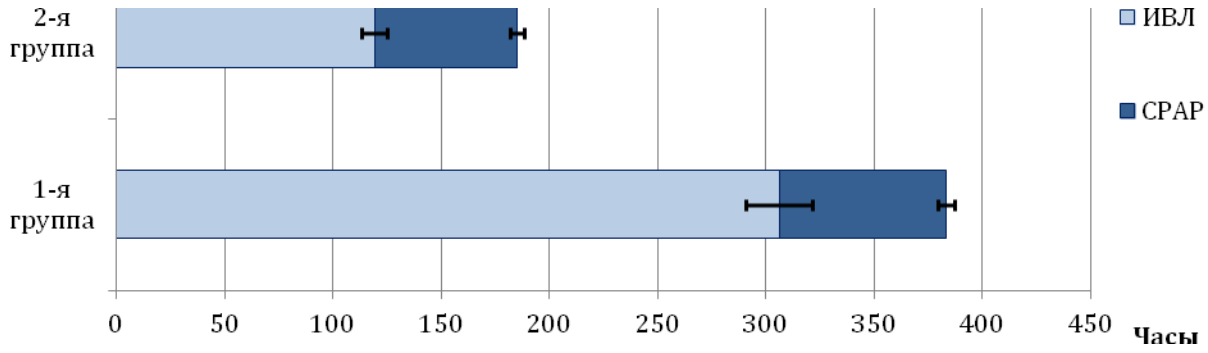


Рис. 10. Длительность респираторной терапии, ч

Таким образом, дети в группе новорожденных с ЭНМТ переносили тяжелый РДС и требовали более длительной ИВЛ с жесткими параметрами. Дети с гемодинамическими нарушениями имели тяжелый РДС, требовали длительной ИВЛ с жесткими параметрами, что приводило к БЛД, и продолжительной госпитализации (53,2±9,9 против 30,6±7,8, $p = 0{,}001$).

Оптимизация внутригоспитальной транспортировки недоношенных новорожденных как важный компонент лечебно-охранительного режима. Централизация госпитализации женщин с тяжелой генитальной и экстрагенитальной патологией, в учреждениях 3-го уровня привело к увеличению количество преждевременных родов в них до 40% от общего количества родов. Для минимизации травмирующих, инвазивных манипуляций как важный компонент лечебно-охранительного режима усовершенствовали метод бережной внутригоспитальной транспортировки недоношенных новорожденных. С этой целью мы сравнили два способа транспортировки недоношенных детей: первый способ ($n = 143$) – традиционный, в транспортном инкубаторе AIR-SHIELDS (Draeger Medical, Германия), второй способ ($n = 97$) – в усовершенствованном реанимационном комплексе с инкубатором, трансформируемым в открытую реанимационную систему Giraffe OmniBed+Shuttle (GE, США). Весь комплекс реанимационных мероприятий, обработка недоношенного новорожденного,

транспортировка и выхаживание пациента проводились в ней. Сравнение манипуляций при разных способах транспортировки новорожденных представлено в табл. 3.

Таблица 3

Сравнение манипуляций при транспортировке новорожденных

Наименование манипуляций	**Первый способ (*n* = 143)**	**Второй способ (*n* = 97)**
Перекладывание новорожденного ребенка на реанимационный стол	+	+
Перекладывание в термоудерживающую пленку	+	–
Проведение реанимационных мероприятий и уход за новорожденным	+	+
Перекладывание новорожденного недоношенного на весы и антропометрия	+	–
Перекладывание ребенка в транспортный инкубатор	+	–
Транспортировка в ОРИТ новорожденных	+	+
Перекладывание ребенка в инкубатор или реанимационный стол в палате реанимации	+	–
Обработка транспортного инкубатора	+	–
Всего манипуляций	9	3

Показатели кожной температуры у детей в группе традиционной транспортировки и предложенной нами транспортировки не различались (1-й способ – 36,9±0,2, 2-й способ – 37,0±0,1 ($p = 0,08$)). Выявлено снижение кожной температуры тела ребенка в момент проведения реанимационных мероприятий у детей обеих групп: во 2-й группе была в среднем на 0,2°С, а у детей 1-й группы на 0,6°С ($p = 0,003$) (рис. 11). Уровень ректальной температуры у детей при традиционном способе транспортировки был 36,7±0,1°С, а при оказании помощи в комплексе – 36,9±0,2°С ($p = 0,003$) (рис. 12).

Во время транспортировки новорожденным 2-й группы удавалось сохранять адекватную кожную температуру тела (36,8±0,3 против 36,4±0,3 ($p = 0,001$)), а риск развития гипотермии не зависел от удлинения времени транспортировки в отличие от такового у детей 1-й группы (13,5±3,7 мин против 17,5±2,2 мин ($p = 0,0001$)). Несмотря на соблюдение всех условий транспортировки традиционным методом не удалось предотвратить риск развития гипотермии. К таким же выводам можно прийти при анализе ректальной температуры новорожденных сравниваемых групп.

Помимо этого после транспортировки недоношенного в ОРИТ в реанимационном комплексе не проводится смена инкубатора, что позволяет снизить нагрузку на медицинский персонал, связанную с обработкой инкубатора.

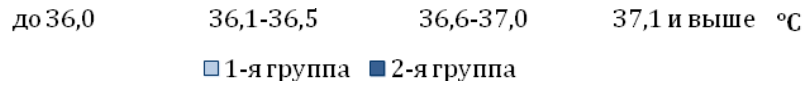


Рис. 11. Температура тела новорожденных
при транспортировке в ОРИТ

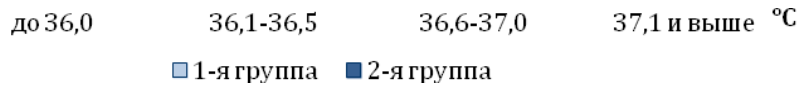


Рис. 12. Ректальная температура новорожденных
при транспортировке в ОРИТ

У детей, транспортируемых усовершенствованным способом, удалось снизить риск развития таких осложнений, как ВЖК ($z = 2{,}023$, $p = 0{,}043$), склерема ($z = 2{,}59$, $p = 0{,}024$), т.е. осложнений, сопряженных с гипотермией.

Таким образом, выбран оптимальный способ транспортировки глубоконедоношенных новорожденных. Время, затраченное на транспортировку, не оказывает негативного воздействия, потому что ребенок находится в оптимальных условиях выхаживания с момента рождения. Использованный метод позволил сохранить температурную стабильность, уменьшить количество манипуляций и стрессовых негативных воздействий. Вместе с тем это привело к снижению нагрузки на медицинских сестер, работа которых связана с обработкой оборудования.

Оптимизация терапии недоношенных новорожденных с ГЗФАП и персистирующей легочной гипертензией. На функционирование фетальных коммуникаций, по данным литературы, влияют состав, объем инфузионной терапии. Мы анализировали характер осложнений при лечении, роль показателей внутрисердечной гемодинамики и АД. Для этого выделили две группы детей: 1-я ($n = 113$) – с гемодинамическими нарушениями и 2-я ($n = 61$) – без гемодинамических нарушений. Поскольку нарушениям были более подвержены дети с ЭНМТ, для дальнейшего анализа мы взяли именно эту группу.

У пациентов 1-й группы отмечались клинические признаки отека легких, общий отечный синдром. Это приводило к уменьшению объема инфузии и скорости инфузии к 3-м суткам жизни (объем инфузии в 1-й группе составил 77±3,3 мл/кг/сут., во 2-й группе – 90±4,7, $p = 0{,}0001$). В последующие дни объем увеличивался в среднем на 10–15 мл/кг/сут. в каждой из групп и к концу 1-й недели жизни составил 105±4,3 мл/кг/сут. в 1-й группе, 120±4,6 мл/кг/сут. во 2-й группе ($p = 0{,}0001$), но достичь физиологических параметров в 1-й группе детей не удалось. Анализ состава инфузионных сред показал, что соотношение солевых и бессолевых растворов было одинаковым в обеих группах и составило 1:3. Следует отметить, что у 17,4% новорожденных 1-й группы ($z = 2{,}30$, $p = 0{,}021$) в лечение включались препараты крови (свежезамороженной плазмы (СЗП)) в связи с развитием геморрагического синдрома (показанием явилось кровотечение из легких, желудочно-кишечного тракта). У пациентов 1-й группы на фоне переливания СЗП были отмечены клинические признаки отека легких и нарастание симптомов сердечной недостаточности. Состояние этих детей удалось стабилизировать после назначения диуретических препаратов, увеличения дозы кардиотонических препаратов и коррекции параметров ИВЛ. У детей назначался дофамин, но у 3 пациентов удалось снизить выраженность сердечной недостаточности сочетанием высоких доз дофамина 8 мкг/кг/мин и добутрекса 4–8 мкг/кг/мин. У недоношенных без гемодинамических нарушений переливание коллоидных растворов не сопровождалось признаками сердечной недостаточности.

Следовательно, коррекция гемодинамических нарушений без учета гемодинамического статуса (ОАП, ПЛГ) приводила к усугублению признаков сердечной-сосудистой недостаточности.

Для подбора дозы кардиотонических препаратов (дофамина, добутамина) и оценки эффективности проводимой терапии мы исследовали основные

показатели центральной гемодинамики (фракция выброса ЛЖ, процент систолического укорочения миокарда ЛЖ, ударный объем левого желудочка по данным Эхо-КГ. АД определяли осциллометрическим методом).

Учитывая результаты исследования (сократительной способности мокарда) и данные литературы (Дегтярев Д.Н., Малышева Е.В., Вакуева Т.И., 2006) о взаимосвязи между ГЗФАП и объемом инфузионной терапии, коррекцию артериальной гипотензии и нарушенных показателей внутрисердечной гемодинамики, при отсутствии косвенных признаков гиповолемии не увеличивали объем нагрузки, а начинали титрование дофамина с введения его в дозе 2 мкг/кг/мин с последующим увеличением.

Лечение длительно сохраняющегося ГЗФАП проводилось с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов – ингибиторов циклооксигеназы на протяжении 3 дней в дозе 10 мг/кг в 1-й день, в последующие дни по 5 мг/кг 23 детям (группа 1А).

В группу сравнения (1Б) вошли 36 новорожденных, получавших ту же стандартную терапию без медикаментозного лечения ингибиторами циклооксигеназы. Показатели эффективности представлены в табл. 4.

Таблица 4

Показатели эффективности назначения медикаментозного лечения детей с ЭНМТ

Показатели	**1А (*n* = 23)**	**1Б (*n* = 36)**	***p***
Уровень сатурации, SpO_2, %	93,4±2,5	92,3±2,8	0,7
Фракционное содержание кислорода в газовой смеси, FiO_2 (%)	23,6±2,4	34,4±6,46	0,004
Продолжительность ИВЛ, дни	6,3±1,1	9,2±0,6	0,05
Наличие ГЗФАП признаков гемодинамической значимости в ходе лечения, %	6 (26,1%)	28 (77,8%)	0,001

У 86,9% детей отмечена эффективность одного курса терапии ибупрофеном, при этом снижение гемодинамической значимости протока наблюдалось у 65% детей.

Таким образом, терапию ГЗФАП необходимо начинать с 1-х суток жизни. При наличии нарушения сократительной функции левого желудочка (ФВ менее 60%, ФУ менее 30%, АД не ниже 30 мм рт. ст.), при отсутствии косвенных признаков гиповолемии (синдром «белого пятна», указание на кровопотерю в анамнезе) следует воздержаться от объемной нагрузки, назначить кардиотони-

ческую терапию (дофамин, добутрекс) с целью улучшения почечного и мезентериального кровотока. При сохраняющемся ГЗФАП на 5–7-е сутки жизни назначается курс ибупрофена Педеа.

При детализации причин и исключении неврологической симптоматики у 30,9% детей (34) с гемодинамическими нарушениями выявлены нарушение оксигенации крови, десинхронизация с аппаратом и выявлена персистирующая легочная гипертензия (ПЛГ). Основной задачей терапии ПЛГ, наряду с коррекцией волемической нагрузки, являлся подбор оптимальных параметров ИВЛ. У 13 пациентов, находящихся на ИВЛ, в терапии выбирали выжидательную тактику, использовали титрование сернокислой магнезии 25% в дозе насыщения 200 мг/кг в течение 20–30 мин, затем в поддерживающей дозе 50 мг/кг/ч в течение 2-3-х суток под контролем показателей АД. В случае наличия нарушений систолической функции миокарда у 7 детей (77,8%) начинали проведение инотропной поддержки дофамином 4 мкг/кг/мин, а титрование сернокислой магнезии 25% начинали с поддерживающей дозы 50 мг/кг/ч в течение 2-3-х суток. Сернокислая магнезия позволяла снять спазм артериальных сосудов легких, улучшала оксигенацию крови.

Таким образом, исследования подтверждают сниженную толерантность детей с ГЗФАП к введению большого объема инфузионной терапии, внутривенному введению коллоидных препаратов. Избыточное количество коллоидов приводит к увеличению длительности функционирования артериального протока.

Оптимизация терапии новорожденных с транзиторной ишемией миокарда. При несовершенстве ауторегуляции головного мозга у глубоконедоношенных имеет место нарушение церебрального кровотока, которое сопровождается развитием неврологических нарушений и их прогрессированием, поэтому стабилизация АД является первоочередной задачей. Нами установлено, что показатели сократительной способности миокарда левого желудочка (фракция выброса, фракция укорочения, сердечный выброс) были ниже на 2-3-е сутки жизни в группе пациентов с транзиторной ишемией миокарда (ТИМ) по данным Эхо-КГ сердца и коррелировали с низкими показателями АД у новорожденных.

Симптомы сердечной недостаточности и необходимость введения дофамина и добутрекса сохранялись длительно у недоношенных детей с ТИМ.

Введение данных препаратов с кардиотонической целью до 5-7-х суток требовалось 13,6% основной группы и лишь 7,5% группы сравнения (табл. 5).

С целью коррекции гемодинамических нарушений у 47,5% новорожденных основной группы, имеющих проявление ТИМ, и у 33,6% новорожденных группы сравнения (без ТИМ) применяли введение дофамина в дозе 4 мкг/кг/мин с первых суток жизни. После начала терапии кардиотоническими препаратами отмечалось устойчивое повышение АД у пациентов обеих групп ($p = 0,034$).

Таблица 5

Показатели фракции выброса и фракции укорочения по данным эхокардиографии до лечения и на фоне лечения, %

Показатели фракции выброса/ фракции укорочения	1-е сутки (до начала лечения)		2-е – 3-и сутки (после начала лечения)		5-7-е сутки (после начала лечения)	
	1-я группа с ТИМ ($n = 115$)	2-я группа сравнения ($n = 61$)	1-я группа с ТИМ ($n = 115$)	2-я группа сравнения ($n = 61$)	1-я группа с ТИМ ($n = 115$)	2-я группа сравнения ($n = 61$)
45-60/22-30	47,5	30,5 ($p = 0,03$)	13,6	7,5 ($p = 0,1$)	–	–
60-75/30-37,5	45,7	66,4 ($p = 0,041$)	81,0	90,6 ($p = 0,26$)	96,6	98,1
Выше 75/37,5	6,8	–	3,4	1,9 ($p = 0,6$)	3,4	1,9

Однако 8,5% 1-й группы потребовалось дополнительное назначение добутрекса в дозе 2-4 мкг/кг/мин из-за сохраняющейся стойкой артериальной гипотензии и тенденции к тахикардии.

Выявлено, что на фоне проводимой инфузионной терапии у 82,6% пациентов с ЭНМТ к концу 1-х суток жизни усиливался отечный синдром, тогда как у пациентов с ОНМТ нарастание описанных ваше симптомов встречалось достоверно реже (16,6% пациентов, $p = 0,0001$). Ко 2-м суткам жизни объем вводимой жидкости составил 70±4,2 мл/кг/сут., а в группе сравнения – 90±3,7 мл/кг/сут. ($p = 0,0001$). В последующие дни по мере уменьшения явлений сердечной недостаточности и улучшения ультразвуковых характеристик объем инфузионной терапии доводился до нормы к концу 1-й недели жизни.

На основе анализа литературных данных и результатов собственных исследований нами разработан протокол терапии ТИМ. Критериями назначения

кардиотонических препаратов в терапии являются снижение систолической функции миокарда левого желудочка по данным Эхо-КГ сердца, наличие картины поражения ССС (бради- или тахикардии, систолического шума, глухости сердечных тонов и др.), снижение АД (ниже 30 мм рт. ст.), увеличение ферментов КФК-МВ и коэффициента де Ритиса в первые 5 суток после ишемического повреждения миокарда. При отсутствии косвенных признаков гиповолемии назначался дофамин в стартовой дозе 4 мкг/кг/мин. При сохраняющихся низких показателях систолической функции миокарда левого желудочка, тахикардии в терапию целесообразно добавить добутрекс с начальной дозой 1-2 мкг/кг/мин под контролем АД. Каждые 15 мин следует увеличивать дозу на 2 мкг/кг/мин. При развитии декомпенсированного метаболического ацидоза препаратом выбора является адреналин. При расчете инфузионной терапии объем суточной вводимой жидкости следует ограничивать на 20–30% от расчетной и доводить до нормы к концу 1-й недели жизни.

Современные подходы к метаболической терапии недоношенных детей. В патогенезе перинатальных церебральных повреждений главная роль принадлежит гипоксии (Lipton P., 2005; Perlman J., 2009) и, как следствие, снижению сердечного выброса и ишемии миокарда, церебральной гипоперфузии с формированием «феномена обкрадывания». Это и обусловило поиск метода снижения повреждающего воздействия гипоксии и критического состояния у недоношенных новорожденных, нуждавшихся в проведении реанимации и интенсивной терапии. В качестве перспективных нейропротекторов изучался лекарственный препарат, поддерживающий анаэробную продукцию макроэргов в условиях дефицита кислорода и обладающий антиоксидантной активностью,– цитофлавин. В состав препарата входят сукцинат натрия, инозит, рибофлавин и никотинамид (Рогаткин С.О., 2012).

С целью коррекции тяжелых метаболических и кардиальных нарушений использовали цитофлавин, рекомендуемый недоношенным в дозе 2 мг/кг в течение 5-и суток (Рогаткин С.О., 2012).

Для этого выделили группы недоношенных с длительными метаболическими нарушениями (более 48 ч) по данным КЩС. В основной группе ($n = 33$) на фоне базисной интенсивной терапии вводился цитофлавин, в контрольной ($n = 25$) группе проводилась только базисная интенсивная терапия. Мы анализировали динамику изменения показателей КЩС, ЭКГ, динамику неврологического статуса.

Выявлено, что у пациентов основной группы на фоне терапии с первых часов лечения происходила быстрая нормализация показателей КЩС за счет устранения дефицита основания (BE) –6,0±0,4 ммоль/л до –3,0±0,1 ммоль/л и –5,7±0,3 ммоль/л до –5,0±0,2 ммоль/л в контрольной группе. Через 6–12 ч после начала лечения показатель BE в группе детей, получавших метаболическую терапию, был достоверно меньше по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе (–4,7±0,2 ммоль/л против –5,5±0,2 ммоль/л, $p = 0{,}001$), а в дальнейшем, к концу 2-х суток жизни детей, сохранял нормальные значения до окончания 5-дневного курса терапии (–1,4±0,2 ммоль/л против –3,3±0,1 ммоль/л, $p = 0{,}001$). Через 24 ч от начала терапии снижался уровень лактата у детей основной группы и не превышал нормальных значений (1,5±0,2 ммоль/л, $p = 0{,}001$). В группе контроля удалось достичь данный показатель лишь к концу 2 суток (2,1±0,1 ммоль/л, $p = 0{,}001$). Аналогичным образом выглядела динамика изменения показателей pH крови ($p = 0{,}043$).

По данным ЭКГ с 3-го дня терапии отчетливо уменьшались признаки электрической нестабильности миокарда, энергетического дефицита, изменения реполяризации. К 5-м суткам терапии число пациентов с сохраняющимися ST-депрессией и подъемом в правых и левых грудных отведениях превысило таковое в основной группе не менее чем в 2 раза (соответственно, 39,6% и 13,9%, $p = 0{,}033$; и 19,6% и 4,6%, $p = 0{,}1$). У 15 детей основной группы и 4 контрольной группы в правых грудных отведениях зубец Т был положительным и изоэлектричным, у 33,3% пациентов основной группы уменьшилась ишемическая инверсия зубца Т, тогда как в контрольной группе она сохранялась в 80% наблюдений ($p = 0{,}0001$). Зубец Т в левых грудных отведениях в основной группе, изначально положительный лишь в 30% случаев, на фоне лечения цитофлавином к 5-му дню терапии становился положительным у 73,3% детей, а число детей с инверсией зубца Т уменьшилось в 4 раза (с 26,6% до 6,66%, $p = 0{,}053$).

При нейросонографии новорожденных выявлены следующие изменения в головном мозге: частота ВЖК 1-й и 2-й степени была одинаковой в обеих группах (39% в основной группе и 36% в контрольной группе). Несмотря на то, что ВЖК 3 ст. в 2 раза чаще отмечалось у пациентов группы сравнения разница не была достоверной (5,8% и 10,1% пациентов, соответственно, $z = 0{,}097$ $p = 0{,}92$). Синдром угнетения ЦНС на 5-е сутки терапии регистрировался в 2 раза реже, чем в контрольной группе (4,3% и 9,5% пациентов, соответственно, $z = 0{,}08$ $p = 0{,}90$). На фоне терапии цитофлавином не

отмечалось нарастание степени ВЖК, а у пациентов контрольной группы (35,4%) было сочетание ПВЛ и ВЖК на фоне глубокой незрелости головного мозга. Корреляционный анализ между степенью ВЖК в сравниваемых группах и проведенной терапией не выявил достоверной разницы (в основной группе $r = +0,12$ $p = 0,12$, в контрольной группе $r = +0,19$ $p = 0,15$), следовательно, степень ВЖК на фоне терапии препаратом не увеличивалось.

Таким образом, использование цитофлавина у детей с ЭНМТ и ОНМТ в первые сутки жизни приводит к нормализации показателей pH и BE. Метаболическая терапия у новорожденных с постгипоксическими повреждениями миокарда приводит к быстрому кардиоцитопротективному эффекту.

Профилактика БЛД у недоношенных с ЭНМТ и ОНМТ. На сегодняшний день золотым стандартом лечения РДС является заместительная терапия препаратами натурального сурфактанта. Сурфактантная терапия позволяет уменьшить степень дыхательных нарушений, снизить летальность от РДС, минимизировать тяжесть неврологических нарушений. Вместе с тем, как показали наши исследования, к концу 1-й недели жизни детей имеет место ухудшение состояния, связанное с функционированием ОАП, присоединением инфекционного процесса, что приводит к увеличению параметров вентиляции, смене режима респираторной поддержки с СРАР на ИВЛ. Повторное развитие дыхательных нарушений предрасполагало к длительному проведению ИВЛ, развитию баротравмы и увеличению длительности пребывания новорожденных в ОРИТ и стационаре. По данным литературы, инактивации сурфактанта способствуют различные причины: инфекции, продукты деградации фибрина, фибриноген и альбумин, а так же некоторые лекарственные препараты. Поэтому мы изучили возможность повторного введения сурфактанта детям с РДС для снижения тяжести течения «новой формы» БЛД и определили наиболее оптимальные сроки терапии.

1-я группа – детям на фоне стандартной терапии вводили сурфактант-BL в дозе 50 мг/кг в сутки однократно в виде ингаляций (ингалятор «Omron» или «TravelNeb»). Если ребенок продолжал нуждаться в кислородной поддержке (по данным газов крови), препарат вводили второй и третий раз с интервалом в 1–3 дня. 2-я группа дети без терапии сурфактаном.

Критериями повторного неинвазивного введения сурфактанта у недоношенных детей были: повышение индекса оксигенации в динамике на фоне проводимой респираторной терапии, увеличение зависимости от FiO_2 более 40%, ухудшение рентгенологической картины легких, увеличение степени

дыхательной недостаточности клинически (ослабление дыхания, влажные и крепитирующие хрипы, участие вспомогательной мускулатуры при дыхании, западение грудины).

В результате проведённого исследования было выявлено, что повторное введение сурфактанта детям с РДС приводит к снижению ИО с 5,2±0,31 до 2,8±0,4 ($p = 0{,}002$) в течение 24 ч после терапии, уменьшению зависимости от FiO_2 (с 42,2±2,3% до 30,2±1,5%, $p = 0{,}0001$) в течение 12 ч, снижению тяжести дыхательных нарушений при «новой форме» БЛД ($r = -0{,}53$ $p = 0{,}004$).

Наиболее оптимальным сроком сурфактант-терапии является раннее начало (в возрасте 4,9±0,38 дня), что сокращает длительность госпитализации в ОРИТ новорожденных ($r = 0{,}55 \pm 0{,}19$, $p = 0{,}01$).

Таким образом, детям с тяжелым течением РДС показано повторное (на 5-е сутки жизни) неинвазивное введение сурфактанта для снижения тяжести БЛД, сокращения длительности пребывания в ОРИТ в 2 раза и уменьшения тяжести отдаленных последствий, ассоциированных с длительной ИВЛ.

Состояние здоровья детей с ЭНМТ при рождении в катамнезе. С целью изучения отдаленных последствий и повышения качества оказания медицинской помощи глубоконедоношенным младенцам в периоде новорожденности и на первом году жизни было изучено состояние здоровья у 118 детей, рожденных с ЭНМТ, после проведенного лечения за период 2002–2014 гг. В 1-ю группу вошли дети, пролеченные до внедрения алгоритма кардиореспираторной поддержки, во 2-ю – пациенты, получившие терапию после внедрения алгоритма кардиореспираторной терапии. Мы провели сравнительный анализ выживших новорожденных с ЭНМТ (рис. 13).

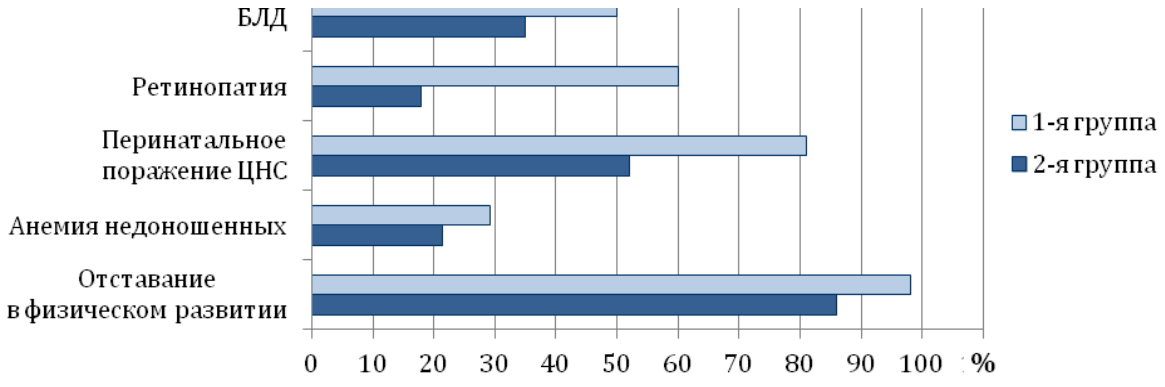


Рис. 13. Основные патологические состояния у детей, родившихся с ЭНМТ, после выписки из стационара

Прогностически наиболее неблагоприятными для нервно-психического развития (НПР) являются ВЖК и ПВЛ. Выявлено, что у новорожденных 2-й группы реже встречались ВЖК 2-3-й степени–16,1% против 35,7% ($p = 0,026$), а также ПВЛ 12,9% против 28,6% соответственно ($p = 0,05$).

На первом году жизни все наблюдаемые дети имели отклонения в состоянии здоровья, лишь 14,5% детей 2-й группы не отставали в НПР, тогда как в 1-й группе – в 7,2% ($z = 6,14$ $p = 0,0001$). Отставание на 1-2 эпикризных срока было у 66,1% (против 19,6% у детей 1-й группы).

Установлено, что детский церебральный паралич встречался чаще у детей 1-й группы (19,6%) по сравнению с контрольной (11,3%), эпилепсия – у 3,6% недоношенных 1-й группы и у 1,6% детей 2-й группы. Окклюзионная гидроцефалия выявлена у 1 ребенка (1,6%) 2-й группы, что, вероятно, связано с увеличением выживаемости данной категории детей на первом году жизни.

По показателям физического развития (по массе тела и окружности головы) к 40-й нед скорригированного возраста дети 2-й группы были развиты лучше, чем дети 1-й группы (масса тела – 3046,7±363,2 г 1-й группы и 3241,5±661,3 г 2-й группы, $p = 0,05$), окружность головы – 34,5±1,8 см и 33,5±2,4 см, соответственно, $p = 0,01$). При этом 60,7% детей находились в границах менее 25 центили по показателям массы, в 1-й группе 51,6% ($p = 0,038$).

К 12 мес. скорригированного возраста у подавляющего большинства детей сохранялись низкие показатели физического развития (на уровне 10 центили), при этом темпы развития у детей 1-й группы были хуже, чем у детей, получавших лечение после внедрения алгоритма кардиореспираторной поддержки (53,6% против 27,4%, $p = 0,008$). Таким образом, к первому году жизни пациенты 2-й группы имели лучшие показатели физического развития, чем 1-й группы, тем не менее, дети из обеих групп существенно отставали от детей, родившихся доношенными. Анализ психомоторного развития представлен в табл. 6.

Достоверной разницы в заболеваемости недоношенных новорожденных с ЭНМТ не наблюдалось, несмотря на изменение тактики лечения, частота гематологических нарушений в виде анемии недоношенных средней и тяжелой степени составляла 21,4% в 2-й группе и 29,2% в 1-й группе, $p = 0,44$, частота функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта была одинаковой.

Таблица 6

Показатели психомоторного развития к первому году жизни

Показатели	1-я группа (*n* = 56)	2-я группа (*n* = 62)	*z*	*p*
Норма, %	19,6	74,2	5,74	0,004
Задержка моторного развития, %	67,9	41,9	2,64	0,06
Задержка нервно-психического развития, %	73,2	22,9	5,26	0,035
Сочетанная патология, %	60,7	24,2	3,83	0,001

Степень выраженности БЛД у пациентов 2-й группы была ниже, а ее течение – легче, что, вероятно, связано с лучшей диагностикой этого заболевания, регистрацией «новой формы» БЛД и внедрением протокола кардиореспираторной поддержки (табл. 7). Получена достоверная корреляция БЛД с неблагоприятным неврологическим исходом ($\chi^2 = 7{,}27$; $p = 0{,}006$).

Таблица 7

Степень тяжести БЛД у детей сравниваемых групп

Степень тяжести	1-я группа (*n* = 56)	2-я группа (*n*= 62)	χ^2	*p*
БЛД легкой степени тяжести	3,5%	45,2%	24,7	0,0001
БЛД среднетяжелой степени	10,7%	4,8%	0,73	0,46
БЛД тяжелой степени	21,4%	0	12,5	0,0001
Без респираторных нарушений	64,4%	50%	2,06	0,17

У детей в возрасте 1 года была выявлена достоверная разница в состоянии органа зрения. Слепота, обусловленная ретинопатией недоношенных, была выявлена лишь у детей 1-й группы в 14,5%, тогда как у детей 2-й группы не диагностирована ($\chi^2 = 7{,}38$, $p = 0{,}029$). 50%-ная потеря зрения была у 26,8% детей 1-й группы и у 9,7% пациентов 2-й группы ($\chi^2 = 11{,}38$, $p = 0{,}0001$).

Вместе с тем только у 1 ребенка из 2-й группы была зафиксирована потеря слуха на 50%. Протокол кардиореспираторной поддержки представлен на рис. 14.

Таким образом, на первом году жизни основными патологическими состояниями ведущими к неблагоприятному исходу явились поражения нервной системы в виде ДЦП в сочетании с патологией органа зрения (41,3%). После внедрения протокола кардиореспираторной поддержки частота инвалидизации детей, рожденных с ЭНМТ, снизилась в 2,5 раза за счет уменьшения частоты тяжелых форм ретинопатии, нейросенсорной тугоухости, неврологических нарушений.

ВЫВОДЫ

1. Частота рождения детей с ЭНМТ в Чувашской Республике за период 2002–2014 гг. составляет 0,9-1,2% от количества всех родившихся детей (по РФ 0,35%), 5,4% от родившихся недоношенными (по РФ 5%). Факторами риска рождения детей с ЭНМТ в отличие от рождения детей с НМТ являются состояние здоровья матери в 65% (OR = 2,4, χ^2 = 12,1 p = 0,0003), самопроизвольные выкидыши в анамнезе у 7,2% (OR = 2,02, χ^2 = 8,8, p = 0,003) и фетоплацентарная недостаточность у 23,2% (OR = 3,01, χ^2 = 11,4, p = 0,0008). Причинами самопроизвольных выкидышей и фетоплацентарной недостаточности у матерей детей с ЭНМТ в 54,3% случаев были антифосфолипидный синдром и генетическая тромбофилия (OR = 2,2, χ^2 = 14,2, p = 0,003).

2. Созданный регистр недоношенных новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ в Чувашской Республике может быть предложен для создания общероссийского регистра для катамнестического наблюдения за недоношенными детьми, предгравидарной подготовки и ведения беременности у матерей с отягощенным анамнезом по привычному невынашиванию.

3. У глубоконедоношенных детей дыхательные расстройства при рождении проявляются в виде отсроченного появления первого вдоха и отсутствия дыхания к 5-й мин жизни (ЭНМТ – 19%, ОНМТ – 4%, p = 0,032), редкого нерегулярного дыхания (ЭНМТ – 15%, ОНМТ – 28%, p = 0,004). На 20–30-й мин жизни появляется стонущее дыхание (ЭНМТ – 2%, ОНМТ – 20% детей, p = 0,0001) как проявления РДС. Для детей с ЭНМТ при РДС нехарактерно развитие болезни гиалиновых мембран в отличие от новорожденных с ОНМТ (p = 0,012). Для недоношенных детей с гемодинамическими нарушениями характерна продуктивная фаза воспалительного процесса с пролиферацией в межуточную ткань, а для детей без гемодинамических нарушений – воспаление в фазе альтерации.

4. Частота функционирования артериального протока в первые 72 ч у детей с ЭНМТ составляет 75,3%, а у детей с ОНМТ – 63,1%, у доношенных – 1,3%. Длительное функционирование ОАП у глубоконедоношенных детей отмечается в 37,7% случаев (ОНМТ – 11,6%, p = 0,0001) и сопровождается высокой частотой развития тяжелого гипоксически-геморрагического поражения ЦНС (r = +0,72) в виде ВЖК (25,9%), ПВЛ (26,2%)

и ухудшает течение РДС (30,9% против 3,4%, $p = 0,0001$). На 3-й неделе жизни у 7,2% детей с ЭНМТ (1,8% у детей с ОНМТ, $p = 0,04$) отмечается повторное открытие артериального протока вследствие присоединения воспалительного процесса.

5. Частота ТИМ у недоношенных с ЭНМТ выше, чем у новорожденных с большим сроком гестации и массой тела (58% случаев у детей с ЭНМТ и 46,1% – у новорожденных с ОНМТ, $p = 0,05$), и сопровождается снижением сократительной функции миокарда левого желудочка у 47,5% детей и низким АД ($r = +0,42$), тяжестью неврологических нарушений ($r = +0,53$, $p = 0,001$) при выраженной ТИМ.

6. Повторное неинвазивное введение сурфактанта у недоношенных детей приводит к уменьшению зависимости от фракции вдыхаемого воздуха в 1,2 раза ($p = 0,0001$), снижению индекса оксигенации в 1,7 раза ($p = 0,007$) и риска развития БЛД ($\chi^2 = 6,8$, $p = 0,009$; $r = –0,53$).

7. Ранняя метаболическая терапия детей с ЭНМТ и ОНМТ с постгипоксическими повреждениями миокарда и тяжелыми метаболическими нарушениями приводит к нормализации показателей КЩС в течение суток от начала лечения ($p = 0,043$), BE до –3,0±0,1 ммоль/л ($p = 0,001$), лактат до 1,5±0,2 ммоль/л ($p = 0,001$) и выраженному кардиоцитопротективному эффекту.

8. Предложенные изменения условий транспортировки детей с ЭНМТ и ОНМТ в реанимационном комплексе приводят к сохранению «тепловой цепочки» и позволяют предотвратить риск развития гипотермии, снизить количество манипуляций и стрессовых негативных воздействий в 3 раза. Предложенные изменения позволяют оптимизировать работу медицинских сестер и уменьшить частоту обработки оборудования.

9. Внедрение усовершенствованной комплексной схемы кардиореспираторной поддержки детей с ЭНМТ и ОНМТ привело к снижению частоты осложнений, связанных с кардиореспираторными нарушениями. Инвалидизация детей, рожденных с ЭНМТ, снизилась в 2,5 раза за счет уменьшения частоты тяжелых форм ретинопатии с 41,3% до 9,7% ($p = 0,029$), неврологических нарушений в 3 раза (с 80,4% до 25,8%, $p = 0,002$), тяжелой степени БЛД (с 21,4% до 0%, $p = 0,0001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем недоношенным новорожденным с ОНМТ и ЭНМТ при тяжелом течении РДС должна проводиться Эхо-КГ в 1-е сутки жизни для выявления особенностей состояния центральной гемодинамики и подбора инотропной и инфузионной терапии.

2. Внутригоспитальную транспортировку недоношенных новорожденных из родильного зала в ОРИТ новорожденных следует проводить в реанимационном комплексе с проведением респираторной терапии и под мониторным контролем жизненно важных функций.

3. На 4–8-е сутки жизни при тяжелом течении РДС, ухудшении респираторной ситуации рекомендуется отсроченное повторное неинвазивное введение сурфактанта-BL в дозе 50 мг/кг в сутки однократно в виде ингаляций для профилактики тяжелого течения БЛД.

4. При выявлении метаболического ацидоза (ВЕ менее –6 ммоль/л) у недоношенных в конце 1-й недели жизни показано введение цитофлавина в дозе 2 мг/кг в течение пяти суток для коррекции метаболических нарушений и кардиопротекции.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК:

1. Краснов, М.В. Современные технологии в выхаживании детей с низкой и экстремально низкой массой тела / М.В. Краснов, **И.В. Виноградова**, А.В. Самойлова // Практическая медицина. – 2008. – № 7(31). – С. 22–26.

2. **Виноградова, И.В.** Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у новорожденных с экстремально низкой массой тела / **И.В. Виноградова**, М.В. Краснов, Н.Н. Иванова // Медицинский альманах. – 2009. – № 4(9). – С. 103–107.

3. **Виноградова, И.В.** Постнатальная адаптация сердечно-сосудистой системы у новорожденных с экстремально низкой массой тела / **И.В. Виноградова**, М.В. Краснов // Вестник Чувашского университета. – 2010. – № 3. – С. 63–70.

4. **Виноградова, И.В.** Применение «Сурфактанта БЛ» у новорождённых с синдромом аспирации мекония / **И.В. Виноградова**, Г.И. Никифорова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – Т. 56, № 4. – С. 15–18.

5. **Виноградова, И.В.** Оценка влияния времени введения сурфактанта на исходы у недоношенных пациентов / **И.В. Виноградова**, М.В. Краснов, М.Б. Иванова // Практическая медицина. – 2011. – № 6(54). – С. 66–68.

6. **Виноградова, И.В.** Становление центральной гемодинамики у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела с дыхательными нарушениями / **И.В. Виноградова** // Вестник Чувашского университета. – 2011. – № 3. – С. 288–292.

7. **Виноградова, И.В.** Терапия нарушений сердечно-сосудистой системы у недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела / **И.В. Виноградова**, М.В. Краснов // Медицинский альманах. – 2011. – № 6. – С. 160–164.

8. **Виноградова, И.В.** Заболеваемость и летальность детей с экстремально низкой массой тела / **И.В. Виноградова** // Вестник Чувашского университета. – 2012. – № 3. – С. 335–341.

9. **Виноградова, И.В.** Состояние здоровья детей с ЭНМТ при рождении в отдаленные периоды жизни / **И.В. Виноградова**, М.В. Краснов // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, № 1. – С. 20–25.

10. **Виноградова, И.В.** Летальность детей с экстремально низкой массой тела и пути ее снижения в Чувашской Республике / **И.В. Виноградова** // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 4; URL: http://www.science-education.ru/110-9848 (дата обращения: 15.08.2013).

11. **Виноградова, И.В.** Респираторные нарушения у недоношенных детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы / **И.В. Виноградова**, Д.О. Иванов // Вопросы практической педиатрии. – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 14–17.

12. **Виноградова, И.В.** Транзиторная ишемия миокарда у недоношенных новорожденных / **И.В. Виноградова**, Д.О. Иванов // Артериальная гипертензия. – 2013. – Т. 19, № 4. – С. 29–33.

13. **Виноградова, И.В.** Современные технологии лечения недоношенных новорожденных детей / **И.В. Виноградова** // Фундаментальные исследования. – 2013.– № 9, ч. 3. – С. 330–334. URL: www.rae.ru/fs/?section=content&op=show_article&article_id=10001558 (дата обращения: 14.10.2013).

14. **Виноградова, И.В.** Постнатальная адаптация дыхательной системы у недоношенных новорожденных и ее коррекция / **И.В. Виноградова** // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, № 6. – С. 55–59.

15. **Виноградова, И.В.** Показатели развития детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, в возрасте 1 год / **И.В. Виноградова**, Д.О. Иванов // Вопросы практической педиатрии. – 2014. – Т. 9, № 3. – С. 52–55.

Учебные пособия и патенты:

1. **Виноградова, И.В.** Выхаживание недоношенных детей с низкой и экстремально низкой массой тела / **И.В. Виноградова,** М.В. Краснов, Н.Н. Емельянова. – Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2014. – 136 с.

2. Пат. 2504395 Российская Федерация, МПК A61K 38/17 (2006.01). Способ профилактики бронхолегочной дисплазии у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении / **Виноградова И.В.**, Белова А.Н., Виноградов Д.А., Волчков В.А., Сейлиев А.А., Розенберг О.А.; заявители и патентообладатели Российский научный центр радиологии и хирургических технологий и ООО «Биосурф». – № 2012129772/15; заяв. 13.07.2012; опубл. 20.01.2014, Бюл. № 2. – 10 с.

Статьи, опубликованные в других научных изданиях:

1. **Виноградова, И.В.** Постгипоксическая дезадаптация сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей / **И.В. Виноградова**, А.В. Самойлова, Г.И. Павлова // Охрана здоровья населения: материал конф., посвященной 5-летию ГОУ «Институт усовершенствования врачей». – Чебоксары, 2005. – С. 130.

2. **Виноградова, И.В.** Опыт выхаживания детей с экстремально низкой массой тела / **И.В. Виноградова**, Л.А. Горячкина, О.Г. Новоселова, Г.Ф. Султанова // Актуальные проблемы педиатрии: материалы X Конгресса педиатров России. – М., 2006. – С. 105.

3. Ильина, З.А. Эффективность терапии сурфактантом в лечении респираторного дистресс синдрома у новорожденных детей / З.А. Ильина, Н.Г. Скворцова, **И.В. Виноградова** // Научное обозрение. – 2006. – № 5. – С. 37–42.

4. **Виноградова, И.В.** Клинические особенности и факторы риска рождения детей с экстремально низкой массой тела / **И.В. Виноградова**, М.В. Крас-

нов, А.В. Самойлова, О.Г. Трохачева, Л.В. Баталова, Т.В. Баринова, В.И. Петрова // Здравоохранение Чувашии. – 2008. – № 4. – С. 12–17.

5. **Виноградова, И.В.** Применение высоких технологий в выхаживании новорожденных детей / **И.В. Виноградова**, М.В. Краснов, А.В. Самойлова // Здравоохранение Чувашии. – 2009. – №1. – С. 5–10.

6. Паштаев, Н.П. Тактика ведения детей с ретинопатией недоношенных в Президентском перинатальном центре г. Чебоксары / Н.П. Паштаев, А.В. Самойлова, А.М. Долгова, Н.А. Поздеева, О.В. Тимакова, И.В. Мутиков, Л.В. Глазова, **И.В. Виноградова**, Л.Г. Ногтева, Л.А. Горячкина // Здравоохранение Чувашии. – 2009. – № 2. – С. 44–46.

7. **Виноградова, И.В.** Организация помощи новорожденным с экстремально низкой массой тела / **И.В. Виноградова**, М.В. Краснов, З.А. Ильина, Н.Г. Скворцова // Актуальные проблемы педиатрии: сб. материалов XVI съезда педиатров России. – М., 2009. – С. 69–70.

8. **Виноградова, И.В.** Состояние здоровья детей с экстремально низкой массой тела при рождении тезисы / **И.В. Виноградова**, М.В. Краснов, А.В. Самойлова // Актуальные проблемы педиатрии: сб. материалов XVI съезда педиатров России. – М., 2009. – С. 70.

9. **Виноградова, И.В.** Опыт выхаживания недоношенных детей с экстремально низкой массой тела / **И.В. Виноградова**, М.В. Краснов, А.М. Долгова, Г.И. Никифорова, Е.Г. Степанова // Актуальные проблемы педиатрии: сб. материалов XVI съезда педиатров России. – М., 2009. – С. 71.

10. Паштаев, Н.П. Организация офтальмологической помощи детям с ретинопатией недоношенных в президентском перинатальном центре г. Чебоксары / Н.П. Паштаев, А.В. Самойлова, А.М. Долгова, Н.А. Поздеева, О.В. Тимакова, И.В. Мутиков, Л.В. Глазова, **И.В. Виноградова**, Л.Г. Ногтева, Л.А. Горячкина // Развитие системы здравоохранения аспекты здорового образа жизни: сб. материалов 44-й науч.-практ. межрегион. медицинской конф. – Ульяновск, 2009. – С. 463.

11. Лисенкова, И.Ю. Диагностика нарушений слуховой функции у детей первого года жизни: метод. указания / И.Ю. Лисенкова, Н.Н. Емельянова, З.А. Григорьева, **И.В. Виноградова**.– Чебоксары, 2009. – С. 14.

12. **Виноградова, И.В.** Особенности течения транзиторной ишемии миокарда у недоношенных новорожденных / **И.В. Виноградова**, М.В. Крас-

нов, И.Н. Евдокимова // Вестник Чувашского университета. – 2010. – № 3. – С. 70–74.

13. **Виноградова, И.В.** Морфофункциональное созревания сердечно-сосудистой системы у плодов в антенатальном периоде / **И.В. Виноградова**, М.В. Краснов, Е.Н. Игнатьева // Здравоохранение Чувашии. – 2010. – № 2. – С. 11–14.

14. **Виноградова, И.В.** Опыт ведения недоношенных пациентов с перстирующим фетальным кровообращением / **И.В. Виноградова**, М.В. Краснов, Н.Н. Иванова // Практическая медицина. – 2011. – № 6(54). – С. 69–71.

15. **Виноградова, И.В.** Особенности нарушений дыхания у детей с гемодинамическими нарушениями / **И.В. Виноградова** // Вестник Чувашского университета. – 2011. – № 3. – С. 293–297.

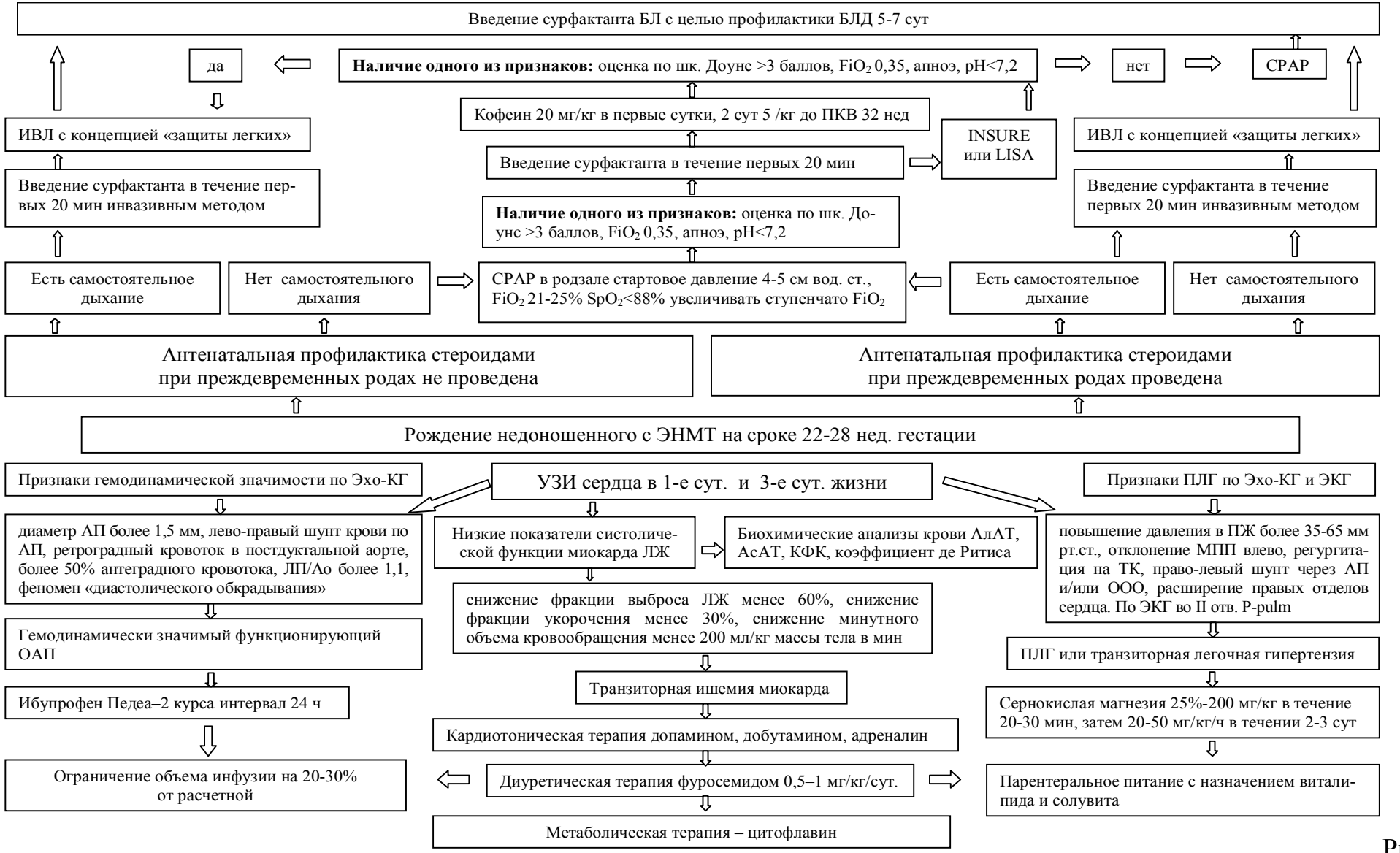
16. **Виноградова, И.В.** Становление кардиальной и респираторной функции и их коррекция / **И.В. Виноградова** // Ремедиум приволжье. – 2011. – С. 21–24.

17. **Виноградова, И.В.** Адаптивные реакции сердечно-сосудистой системы у новорожденных с ОНМТ при рождении / **И.В. Виноградова**, М.В. Краснов // Практикум Мед. Педиатрия. – 2011. – №2(02). – С. 7–9.

18. **Виноградова, И.В.** Динамика неонатальной смертности в Чувашской Республике и ее анализ / **И.В. Виноградова** // Практикум Мед. Педиатрия. – 2011. – № 2(02). – С. 13–16.

19. **Виноградова, И.В.** Когда начинать профилактику БЛД у новорожденных с помощью сурфактант-терапии? / **И.В. Виноградова**, А.Н. Белова, Д.А. Виноградов, В.А. Волчков, А.А. Сейлиев, О.А. Розенберг // Тезисы к конгрессу «Анестезиология, реанимация и интенсивная терапия в акушерстве, гинекологии и неонатологии». – М., 2012. – С. 27–29.

20. **Виноградова, И.В.** Современные подходы к метаболической терапии недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии / **И.В. Виноградова**, М.В. Краснов //Вестник Чувашского университета. – 2012. – № 3. – С. 341–347.



Ри

с. 14. Протокол кардиореспираторной поддержки недоношенных новорожденных

Подписано в печать 24.06.2015
Формат 60×84/16. Объем 2 п.л. Бумага офсетная
Печать оперативная. Тираж 120 экз. Заказ №

Оттиражировано в типографии
Чувашского государственного университета
ИНН/КПП: 2129009412/ 213001001
Адрес: 428015 Чебоксары, Московский пр., 15
Телефон: (8352) 58-19-70
Адрес электронной почты: tipchgu@mail.ru