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

На правах рукописи

КРЮЧКО
ДАРЬЯ СЕРГЕЕВНА

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

14.01.08 - педиатрия

Диссертация на соискание учёной степени доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Елена Николаевна Байбарина

МОСКВА 2016 г

Оглавление

Введение……4

Глава 1. **Обзор литературы……...…..……15**

Глава 2. **Материалы и методы……61**

Глава 3**. Влияние гестационного возраста и и массы тела новорожденных на показатели артериального давления ……...…….93**

Глава 4. **Факторы риска развития АГ, клинические особенности, и исходы у новорожденных различного гестационного возраста при артериальной гипотонии……...…… 114**

Глава 5**. Терапия артериальной гипотонии у новорожденных различного гестационного возраста……..130**

5.1 Рандомизированное исследование оценки эффективности и безопасности применения физиологического раствора и гидроксиэтилкрахмала в терапии артериальной гипотонии у новорожденных**…….……...…130**

5.2 Сравнение методик терапии артериальной гипотонии у новорожденных с экстремально низкой массой тела. Рандомизированное исследование **……...…179**

5.3 Результаты внедрения протокола терапии артериальной гипотонии и шока и компьютерной программы выбора оптимальной тактики терапии гемодинамических расстройств у новорожденных**……...……188**

Глава 6. **Молекулярно-генетические предикторы развития артериальной гипотонии и маркеры прогнозирования устойчивости к инотропной терапии у новорожденных с артериальной гипотонией……..……...…194**

Глава 7 **Обсуждение полученных результатов……..…..204**

Выводы……..214

Практические рекомендации……217

Приложение: Артериальная гипотония и шок у новорожденных.Протокол**……...……...….219**

Список сокращений и условных обозначений……..……....……...247

Список литературы…….....249

ВВЕДЕНИЕ

Стремительное развитие реанимации и 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).

Гемодинамические нарушения являются одной из наиболее частых проблем раннего неонатального периода у новорожденных различного гестационного возраста. В патогенезе развития и прогрессирования критических состояний новорожденных одну из ведущих ролей играет артериальная гипотония (АГ). Известно, например, что у 40% недоношенных гестационного возраста менее 30 недель на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) отмечается АГ в первые 24 часа жизни (Fanaroff J.M., Fanaroff A.A., 2012). Клинические проявления артериальной гипотонии разнообразны: от практически бессимптомного течения до клиники шока. Артериальная гипотония и, связанная с ней, сниженная церебральная перфузия на фоне нарушенной ауторегуляции мозгового кровотока приводят к церебральной ишемии, поражению вещества головного мозга и развитию перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ). Ряд авторов связывают развитие тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) с артериальной гипотонией в первые часы жизни. Описанные заболевания являются наиболее частой причиной тяжелой инвалидности (Barrington K.J., 2008; Borch K., 2010; Groves A.M, 2008).

Артериальная гипотония и развивающаяся на ее фоне гипоперфузия и ишемия органов ведет не только к тяжелейшим неврологическим последствиям, но и к таким грозным осложнениям, как некротизирующий энтероколит, нарушение функции почек вплоть до ишемической нефропатии и развития

почечной недостаточности, что значительно увеличивает продолжительность пребывания новорожденных в отделении реанимации и увеличивает затраты на лечение, а нередко может быть причиной летального исхода. По сути, артериальная гипотония лежит в основе полиорганной недостаточности (Borch K., 2010; Groves A.M, 2008; Doyle L.W., 2008; Hofstetter A.O., 2007)

Генез артериальной гипотонии у новорожденных многообразен. Как правило, имеется сочетание различных факторов, нередко трудно диагностируемых в клинической практике. 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 гемодинамики, функционированияфетальных коммуникаций эндокринного статуса новорожденного в общую картину может помочь 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 мировой практике отсутствуют единые терапевтические подходы к лечению артериальной гипотонии у новорожденных в отношении четких показаний к назначению объемной нагрузки, дифференцированных подходов к использованию различных коллоидных и кристаллоидных растворов, использованию кортикостероидов при относительной адреналовой недостаточности у недоношенных новорожденных (Osborn D.A., 2001; Liet J.M., 2006; Filippi L., 2007, Noori S., 2006). Противоречивые мнения существует о коррекции артериальной гипотонии: от весьма агрессивного подхода, например,

болюсного введения препаратов, до концепции так называемой пермиссивной гипотонии. 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 все больше высказывается сомнений в целесообразности такого подхода в отношении детей с функционирующими фетальными коммуникациями (артериальным протоком и овальным окном). Однако четкие 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). Оценка регионарного кровотока позволит оценить необходимость и объем терапии артериальной гипотонии у критически больных новорожденных. Разработка четких показаний к началу терапии, индивидуализация тактики в отношении используемых препаратов повысит эффективность лечения и снизит затраты на использование дорогостоящих препаратов.

Таким образом, 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.

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 исследования: 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 исследования:

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 (АД) 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 ЭНМТ.

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 исследования 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, Областного перинатального центра ГБУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница №1», Перинатального центра ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», а также используется при аудите историй развития и историй болезни новорожденных. 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:

1. Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных. Диагностика и современные принципы терапии с учетом особенностей гемодинамики. Научно-практическая Конфереция «Актуальные вопросы неонатологии» г. Омск, 2010 год.

2. Volume expansion by hydroxyethyl starch (6% HES 200/0.5) in comparison with normal saline for hypotensive neonate, XXII European Congress of Perinatal Medicine, Гранада, 2010 год

3. Need for US imaging in NICU, XXII European Congress of Perinatal Medicine, Гранада, 2010 год

4. Диагностика и коррекция нарушений гемодинамики у новорожденных. Междисциплинарная Конференция для неонатологов Тульской, Рязанской и Калужской областей. г. Тула 7.04.2010

5. Диагностика и коррекция нарушений гемодинамики у новорожденных 15.04.2010. г. Уфа

6. Открытый артериальный проток у недоношенных детей и гемодинамические нарушения. Современные принципы терапии. Международная междисциплинарная конференция по акушерству, перинатологии и неонатологии: «Преждевременные роды», Санкт-Петербург, 2 июня 2010

7. Современные подходы к диагностике и терапии ОАП новорожденных. Областная научно-практическая конференции «Актуальные вопросы неонатологии», 6 октября, 2010 год. Воронеж

9. Функциональная Эхокардиография в практике врача-неонатолога. III Всероссийский образовательный конгресс «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии», 2010 год

10. Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных. III Всероссийский образовательный конгресс «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии», 2010 год

11. Диагностика и терапия гемодинамичеких нарушений у недоношенных новорожденных. Областная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы неонатологии и педиатрии», г. Мурманск, 04 марта 2011

12. Современные подходы к диагностике и терапии открытого артериального протока и артериальной гипотонии у недоношенных новорожденных. I Международный конгресс по перинатальной медицине, посвященный 85-летию академика РАМН В.А. Таболина, г. Москва 16 июня 2011 года

13. Современные подходы к диагностике и терапии открытого артериального протока у недоношенных новорожденных. Терапия артериальной гипотонии и шока. Региональная конференция врачей-неонатологов, г. Тверь 28 сентября 2011 года

14. Диагностика и терапия нарушений гемодинамики у критически больных новорожденных. V региональный научный форум «Мать и дитя», 2011 год, Геленджик

15. Функциональная эхокардиография в практике врача неонатолога. Что мы можем делать сами? IV Всероссийский образовательный конгресс Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии, Москва, 2011г

16. Первичная гемодинамическая стабилизция новорожденного. Особенности недоношенных.» Областная научно-практическая конференция «Совершенствование оказания помощи новорожденным», Мурманск, 2 ноября 2011

17. Early arterial hypotension in critically ill newborns. Постерная презентация. XXIII European Congress Perinatal Medicine, Париж, 13-16 июня 2012

18. Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных. Пути решения проблемы. Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Современные проблемы неонатологии»,15 мая 2012г. г.Казань

19. Артериальная гиотония и шок у новорожденных VI Региональный форум "Мать и Дитя", 27 июня 2012г, Ростов-на-Дону.

20. «ОАП у недоношенных. Пути решения проблемы» VII Международная научно-практическая конференция "Инновационные медицинские технологии в детской челюстно-лицевой хирургии, нейрохирургии, неонатологии, онкологии, анестезиологии и реанимации", Москва, 20.09.12

21. «Открытый артериальный проток у недоношенных», Артериальная гипотония и шок у новорожденных». Научно-практический обучающий семинар по неонатологии «Пути снижения младенческой смертности» 10 – 22 сентября 2012 г Москва

22. «Hemodynamics in critically ill newborns» XI World Congress of Perinatal Medicine, Москва, июнь 2013 год

23. «Клинический протокол неонатального шока» VI Всероссийский образовательный Конгресс «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии, ноябрь, 2013 год, Москва

24. «Шок у новорожденного. Что влияет на тактику?» VIII Всероссийский образовательный Конгресс «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии», ноябрь 2015 год, Москва.

25. Dopamine and normal saline in treatment of arterial hypotension in extremely low birth weight newborns, XXIV European Congress of Perinatal Medicine, Маастрихт, 2016 год

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 20 печатных работ (статей), в том числе 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.

Глава 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 **Введение**

Артериальная гипотония (АГ) является одним из наиболее часто встречающихся патологических состояний периода новорожденности. АГ может протекать как бессимптомно, так и сопровождаться клинически значимым нарушением перфузии органов. На основании ряда исследований предполагается причинно-следственная связь между системной гипотензией и рядом тяжелых заболеваний, включая внутрижелудочковые кровоизлияния и поражение белого вещества головного мозга (Fanaroff J.M., Fanaroff A.A., 2012; Dempsey E.M., 2006; Laughon M., 2007; Al Tawil K.I., 2012; Corrdero L, 2002; Fanaroff A.A., 2006; Kleinman C.S, 2012).

Несмотря на большое количество исследований, посвященных последствиям и методам лечения АГ, до настоящего времени отсутствует стандартное определение артериальной гипотонии, отсутствует определение нижней границы, порога, артериального давления при котором необходимо начинать лечение. Весьма разнообразны подходы к диагностике и терапии артериальной гипотонии у новорожденных в различных клиниках мира.

1.2 **Частота и определение артериальной гипотонии**.

Распространенность АГ у новорожденных составляет от 20% до 45% (Fanaroff J.M., Fanaroff A.A., 2012; Al-Aweel I., 2001). Более всего это состояние характерно для недоношенных новорожденных. По данным разных авторов частота встречаемости АГ у детей с ЭНМТ составляет от 29% до 98% (Laughon M., 2007; Barrington K.J., 2008). Несмотря на то, что определенную роль в таком выраженном разбросе показателей играют расовые и популяционные характеристики, основная причина кроется в различии традиционных подходов к определению артериальной гипотонии.

Наиболее эффективным, на первый взгляд, представляется создание статистических таблиц «нормальных» показателей АД с учетом гестационного

возраста, массы тела и возраста после рождения (Kent A.L., 2009). Однако использование процентильных таблиц для определения нижнего порога АД, особенно у недоношенных новорожденных, ограничено рядом факторов: большинство исследований ретроспективные, имеют малую выборку, неунифицированное время исследования, включают одновременно и новорожденных низкого гестационного возраста и имеющих задержку внутриутробного развития (ЗВУР), а также инвазивное и неинвазивное измерение артериального давления. Как правило, в исследования включались дети, уже получающие терапию вазопрессорами. Кроме того, крайне сложно в группе глубоконедоношенных новорожденных выявить «условно здоровых» пациентов (Short B.L., и др., 2006).

В настоящее время наиболее широко распространенным является способ определения нижнего порога артериального давления, предложенный Объединенной рабочей группой Британской ассоциации перинатальной медицины (Joint Working Group of the British Association of Perinatal Medicine) в 1992 г (Joint Working Group of the British Association of Perinatal Medicine and the Research Unit of the Royal College of Physicians, 1992; Taeusch H.W.,2005). Соответственно, среднее артериальное давление новорожденного в мм ртутного столба должно быть равным или превышать гестационный возраст пациента в неделях. Несмотря на отсутствие достоверных данных о правильности этого утверждения, большинство рандомизированных клинических исследований, посвященных изучению АГ, основываются именно на этом критерии. Dempsey E.M. и Barrington K.J. была предпринята попытка определить нижний порог артериального давления, при котором статистически достоверно возрастает частота осложнений. В исследование были включены новорожденные с очень низкой массой тела. Было выявлено, что частота тяжелых ВЖК возрастала с 21% до 31% при уменьшении нижнего порога среднего артериального давления с 20ммHg до 15 ммHg у новорожденных ГВ ниже 28 недель. Однако, такое среднее АД (20ммHg и 15 ммHg) отмечалось только у 7,1% и 1,2%

соответственно от всей популяции новорожденных ГВ менее 28 недель, что не позволяет использовать такое определение «безопасного порога» АГ. Кроме того, не было выявлено влияния проводимой терапии артериальной гипотонии на улучшение исходов. (Dempsey E.M., 2009) .

Артериальное давление зависит не только от ГВ пациента, но, в значительной степени, от постнатального возраста. Вне зависимости от степени незрелости уровень артериального давления значительно возрастает в течение первых 72 часов жизни (Wu T.W., 2016;Dempsey E.M., 2009; Barrington KJ, 2008; Fanaroff JM, Fanaroff A.A., 2012). Анализа зависимости АД от массы тела у доношенных новорожденных в доступной литературе мы не встретили. Высказывались предположения, что значение АД в первые сутки жизни зависит от пола ребенка. Мальчики с ЭНМТ демонстрируют значительно более низкое АД, чем девочки (Fanaroff J.M., Fanaroff A.A., 2012).

Вероятно, идеальным вариантом определения артериальной гипотонии у новорожденного могло бы стать определение нижнего порога АД, при котором предпринятое лечение может улучшить исход. Кроме того, такое определение должно учитывать гестационный и постнатальный возраст пациента, массу тела при рождении и причину артериальной гипотонии, то есть быть максимально индивидуализированным. Неоднократно предпринимались попытки определения минимально «безопасного» уровня АД.

Пороговое значение среднего артериального давления для начала терапии артериальной гипотонии в 30 мм рт ст достаточно часто встречается в литературе (Fanaroff J.M., Fanaroff A.A., 2012), это 50-я процентиль для новорожденного гестационного возраста 25 недель в возрасте 3 часов жизни (Barrington K.J., 2008). Основанием для этого вероятно являлись результаты одного из обсервационных исследований 1987 года, в котором была выявлена статистически значимая связь между снижением АД ниже 30 мм рт ст и поражением головного мозга (тяжелые степени ВЖК и ПВЛ) у глубоко недоношенных новорожденных. Однако такой взаимосвязи в последующем не

было отмечено у детей более старшего гестационного возраста. Это может быть связано с тем, что и поражение головного мозга, и снижение артериального давления встречается тем чаще, чем меньше ГВ пациента (Miall-Allen V.M., 1987), Показатель 30-33 ммрт ст как условно нормальный для детей ГВ 28 нед и ниже был подтвержден позднее (Vesoulis Z.A., 2015)

В 2010 году Borch с соавторами опубликовали исследование, основной целью которого был ответ на вопрос насколько серьезно страдает кровоток в белом веществе головного мозга(ГМ) относительно общего снижения кровотока в ГМ на фоне артериальной гипотонии. В исследование были включены новорожденные гестационного возраста менее 33 недель (ГВ 26-32 недели, масса при рождении 550-2680г), не находящиеся на момент исследования в состоянии гипоксии (насыщение гемоглобина кислородом более 88%) и не имеющие ультразвуковых признаков поражения головного мозга. Авторам не удалось получить прямой корреляционной связи между уровнем кровотока в белом веществе головного мозга и такими показателями как гестационный возраст, масса тела при рождении, уровень pCO_2. Однако при использовании нелинейной регресии было достоверно выявлено пороговое значение среднего артериального давления, по достижении которого отмечалось снижение процентной доли кровотока в белом веществе головного мозга от общего мозгового кровотока. Пороговое значение составило 29±2,0 мм рт ст (95%ДИ 24-34 мм рт ст). Несмотря на то, что данная работа имела ряд ограничений, самой серьезное из которых – небольшое число обследованных, результаты этого исследования позволяют с уверенностью говорить, что значительная (менее 29 мм рт ст) артериальная гипотония приводит к обеднению мозгового кровотока, что самостоятельно или в сочетании с другими факторами (низкое значение pCO_2, анемия, гипогликемия) с большой вероятностью может привести к повреждению белого вещества головного мозга. (Børch K., 2010)

Степень зрелости сосудистой ауторегуляции определяется гестационным возрастом ребенка (Anderson P.A., 1989), поэтому определение понятия

артериальной гипотонии как порогового значения для необходимости начала лечения особенно важно у категории пациентов с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ). Уникальное ретроспективное исследование было проведено в 2002 году в США. В исследование был включен 101 новорожденный с массой тела при рождении 600г и менее. Основной задачей исследования было определения среднего артериального давления для «стабильных» и «нестабильных» пациентов. В исследовании были четко определены критерии «стабильности» и «нестабильности». Оценивалось среднее артериальное давление в зависмости от ряда перинатальных факторов (введения антенатальных стероидов, наличия преэклампсии у матери, применения адреналина (эндотрахеально) при первичной реанимации, уровня гемоглобина в пуповинной крови, способа родоразрешения, кожной температуры). Ни один из перечисленных факторов не был признан независимым предиктором снижения артериального давления. Причем это касалось измерения АД обоими способами – инвазивным и неинвазивным. С низким артериальным давлением, тем не менее, были достоверно связаны ВЖК, развившиеся в течение первой недели жизни, а также низкая оценка по шкале Апгар на 1 минуте (менее 3 баллов). Непосредственно после рождения артериальное давление было одинаковым вне зависимости от того, относился ребенок к «стабильной» или «нестабильной» группе, снижение АД отмечалось между 3 и 6 часом жизни. Среднее артериальное давление, измеренное инвазивным способом, равное 28 мм рт ст и ниже в возрасте 3 часов жизни было предиктором дальнейшей потребности в антигипотензивной терапии вследствие последующего прогрессивного его снижения. Таким образом, уровень артериального давления – 28 мм рт ст в возрасте 3 часов жизни для новорожденных с массой тела $\leq$ 600г может гипотетически рассматриваться как пороговый для необходимости начала терапии. (Corrdero L., 2002).

Таким, образом, в настоящее время отсутствует четкое определение артериальной гипотонии. С другой стороны, можно предположить, что такое определение было бы в значительной степени индивидуализированным, так как

должно было бы учитывать не только абсолютное значение среднего артериального давления, но и особенности конкретного пациента – гестационный возраст, массу тела, постнатальный возраст, индивиуальную степень зрелости регуляторных механизмов сердечно-сосудистой системы и, вероятно, саму причину гипотензии.

1.3 **Сравнительня характеристика способов оценки артериального давления у новорожденных**.

Обычно оценивается три показателя артериального давления – систолическое, диастолическое и среднее АД. Систолическое и диастолическое АД, соответственно – это давление на высшей и низшей точке артериальной волны. Среднее артериальное давление – усредненное давление в течение сердечного цикла. Это интегральная величина, объединяющая значения области под кривой артериальной волны. Величина среднего АД зависит от формы и размера кривой. Хотя определение только среднего АД недостаточно, эта величина важна тем, что определяет собственно давление перфузии тканей.

Существует также понятие пульсовое АД – численная разница между систолическим и диастолическим АД. Из всех показателей АД, пульсовое давление имеет самую высокую положительную корреляцию с массой тела новорожденного (Stebor A.D., 2005).

Мониторинг артериального давления может быть инвазивным и неинвазивным. Инвазивный мониторинг артериального давления является наиболее точной методикой его регистрации. Однако такой способ измерения сопряжен с техническими сложностями и потенциальной опасностью для новорожденного. Требуется катетеризации артерии пуповины или постановка периферической артериальной линии, что сопряжено с целым рядом осложнений, таких как инфицирование, вазоспазм или тромбоз артерии (Fanaroff J.M., Fanaroff A.A., 2012).

В то же время неинвазивный способ оценки АД может быть достаточно точным при условии стандартизации условий измерения. К неинвазивным

способам оценки относятся – осциллометрия, измерение с помощью пульсоксиметра, допплерографическая техника и метод потока.

Измерение АД с помощью допплеровского исследования осуществляется путем использования специального электронного устройства, соединенного с сфигмоманометром. Этот метод демонстрирует достаточно высокую точность у новорожденных в сравнении с инвазивной методикой (Ribeiro M.A., 2011).

Осциллометрический метод наиболее широко распространен в практике. Как правило, электронное устройство автоматически накачивает манжету и по мере ослабления манжеты, учитывает осцилляции пульсовой волны и ее амплитуду. Таким образом, получают данные о систолическом и среднем АД, величина диастолического артериального давления вычисляется автоматически. Ряд исследований показывает, что этот метод измерения АД недостаточно точен. Методика осциллометрии завышает цифры АД, а в случае регистрации низкого АД этим способом, вероятно, что АД, измеренное более достоверным, инвазивным, способом, будет еще ниже (Fanaroff J.M., Fanaroff A.A., 2012).

Метод потока технически основан на визуализации возврата потока крови к конечности при ослаблении манжеты сфингоманометра. Такая методика особенно удобна у активно двигающихся новорожденных. Большинство исследований на эту тему публиковались более чем 20 лет назад. Использование этой методики лимитировано, по мнению авторов, наличием анемии, гипотермии, отечного синдрома и недостоверно при АД ниже 20 мм рт ст. Однако в 2011 году было опубликовано исследование, целью которого было сравнение трех неинвазивных методик – осциллометрии, метода потока и допплерометрии. Был сделан вывод о возможности использования этой методики, так же как и методики пульсоксиметрии (Ribeiro M.A., 2011). При использовании метода пульсоксиметрии данные о систолическом артериальном давлении получают по исчезновению и возникновению на мониторе графической волны пульсоксиметрии в момент нагнетания воздуха в манжету или ослабления ее.

Несмотря на отсутствие рандомизированных исследований на тему сравнения различных методик измерения АД, а также существующие сложности при оценке достоверности таких сравнений, с учетом соотношения риска и пользы, наиболее приемлемой в рутинной практике остается методика осциллометрического измерения АД. Использование этого метода дает достаточно достоверные результаты при условии соблюдения правил регистрации - подбора размера манжеты, правильного ее расположения, использования серии результатов для получения достоверного и т. д. (Fanaroff JM, Fanaroff A.A., 2012) Однако у критически больных новорожденных, нуждающихся в катетеризации артерии, оправдано более достоверное мониторирование АД с помощью инвазивной методики.

1.4 **Особенности сердечно-сосудистой системы новорожденного, предпосылки для развития артериальной гипотонии**.

Структурно сердце ребенка уже сформировано к 6 неделям гестации, а созревание миофибрил и волокон миокарда продолжается в течение всего первого года жизни. На внутриклеточном уровне миокард новорожденного отличается от взрослого зрелого миокарда меньшим содержанием саркоплазматического ретикулума и плохо сформированной или вовсе отсутствующей системой т-трубочек. В связи с этим, сократимость миокарда значительно зависит от уровня ионизированного кальция плазмы, так как сокращение миоцита в большей степени обеспечивается потоком кальция через сарколемму. Миофибрилы короче и больше закручены, имеют большее количество митохондрий и относительно хуже организованы. Миокард содержит больше фиброзной, не способной к сокращению, ткани, хуже развита симпатическая иннервация. Относительное преобладание парасимпатической нервной системы постепенно нивелируется по мере роста ребенка, но у новорожденного отчетливо преобладают вагусные реакции. Баланс симпатической и парасимпатической нервной системы, характерный для

взрослого человека, устанавливается приблизительно к возрасту 2 мес. (Davis P.J., 2011; Белозеров Ю.М., 2004)

Метаболизм взрослого миокарда очень зависим от оксигенации, причем эта зависимость выражена более, чем в других органах. Для взрослой сердечной мышцы анаэробный метаболизм практически невозможен. Гипоксия и ишемия, даже кратковременные, быстро меняют энергетический метаболизм и меняют механическую функцию сердца, а, следовательно, и способность миокарда увеличивать силу сокращения. Совершенно по-другому строится обмен веществ в миокарде плода и новорожденного. Для внутриутробного существования характерна относительная гипоксия, что делает сердце плода достаточно устойчивым к ней. Обеспечивает такую толерантность вероятно высокая концентрация гликогена в ткани сердечной мышцы плода и тот факт, что ишемизированный фетальный миокард продуцирует лактат, наличие которого предполагает анаэробный метаболизм. Кроме того, фетальный гемоглобин гораздо более эффективен в условиях гипоксии, чем гемоглобин взрослого человека. Эти механизмы делают миокард новорожденного (как и миокард плода) устойчивым к разрушительному действию гипоксии, обеспечивая перфузию и оксигенацию в течение достаточно продолжительного периода времени.

По мере роста ребенка миокард активно созревает, особенно меняясь в течение первого месяца жизни. Прежде всего, резко возрастает потребление кислорода. Вероятно, это связано с увеличением потребностей на терморегуляцию. Потребление кислорода у здорового доношенного ребенка в термонейтральной среде составляет в среднем 5 мл/кг/мин и возрастает до 7 мл/кг/мин в возрасте 10 дней и 8 мл/кг/мин в возрасте 1 мес (Fanaroff J.M., Fanaroff A.A., 2011)

Несмотря на это, миокард новорожденного весьма функционален и имеет больший сердечный выброс относительно массы тела, чем зрелый миокард. Это связано с тем, что он работает на максимальной мощности, практически не имея

резерва. Именно поэтому у новорожденных, а особенно недоношенных, ограничены возможности увеличить сердечный выброс в ответ на действие лекарственных препаратов или изменение гемодинамической ситуации. Например, повысить сердечный выброс в ответ на увеличение объемной нагрузки.

Механизм действия многих препаратов, используемых для терапии артериальной гипотонии и низкого сердечного выброса, основан на повышении постнагрузки, которая при зрелом миокарде приводит к положительному инотропному эффекту. У новорожденных, в особенности у недоношенных, значительное повышение постнагрузки может привести к резкому снижению сократительной способности миокарда, даже несмотря на воздействие инотропных препаратов. Такую особенность новорожденнных в англоязычной литературе называют «инотропно-постнагрузочный дисбаланс» (“inotropic/afterload disbalance”) (Barrington K.J., 2008). Кроме того, увеличение сердечного выброса за счет закона Франка-Старлинга (больше растяжение – больше сила сокращения) менее эффективен у новорожденных, в особенности у недоношенных. Вероятно этим фактом можно обьяснить низкую эффективность волюмэспандерной терапии артериальной гипотензии у новорожденных низкого гестационного возраста. (Fanaroff J.M., Fanaroff A.A., 2011)

1.5 **Факторы риска развития артериальной гипотонии.**

Факторы риска развития артериальной гипотонии изучены недостаточно. Высказывалось мнение о том, что хорионамнионит у матери является фактором риска снижения АД у новорожденного, а использование антенатальных стероидов снижает риск артериальной гипотонии у недоношенных новорожденных. Кроме того, была выявлена прямая зависимость величины АД от гестационного возраста и pH пуповинной крови. Снижение АД ассоциировано с гемолизом, повышением печеночных ферментов, тромбоцитопенией и недоношенностью (Been J.V., 2009).

В исследовании Corredo с соавт не было выявлено антенатальных факторов риска развития артериальной гипотонии, но после рождения фактором риска явилась оценка по шкале Апгар менее 3 баллов на 1 минуте (Corrdero L., 2002) В исследовании Kuint с соавт., напротив, отрицается наличие перинатальных факторов риска развития АГ (Kuint J., 2009).

1.6 **Причины развития артериальной гипотонии у новорожденных**. Безусловно, для адекватной коррекции артериальной гипотонии желательно воздействовать на ее первопричину. Следует отметить, что гиповолемия - достаточно редкая, в сравнении с другими, причина развития артериальной гипотонии, в особенности у детей с ЭНМТ и ОНМТ (Barrington K.J., 2008). В основе патогенеза гиповолемии у новорожденного, как правило, лежит кровопотеря вследствие кровотечения из плаценты или пуповины, фето-материнской или фето-фетальной трансфузии, массивного кровотечения (родовая травма, легочное кровотечение, ДВС-синдром) или возможно развитие относительной кровопотери (ее также называют функциональная гиповолемия) вследствие перераспределения жидкости при септическом шоке.

Отдельную группу составляют кардиогенные причины, связанные с нарушением сократительной способности миокарда или нарушения внутрисердечной гемодинамики. К ним относятся перенесенная тяжелая асфиксия, кардиомиопатии (гипертрофическая, дилатационная), миокардит, тяжелая тахиаритмия со снижением сердечного выброса или брадиаритмия, а также врожденные пороки сердца (Seri I., 2006).

К эндокринным причинам можно отнести кровоизлияния в надпочечник и адреногенитальный синдром. Одной из причин поздней артериальной гипотонии может быть транзиторная гипотироксинемия недоношенных, которая характеризуется низкими уровнями тироксина и нормальными показателями тиреотропного гормона в крови (Okada J., 2011). Кроме того АГ является следствием применения ряда лекарственных препаратов, таких как диуретики, наркотические анальгетики (Fanaroff J.M., Fanaroff A.A., 2012).

Отдельно можно представить ятрогенные причины – снижение артериального давления при развитии напряженного пневмоторакса, а также неадекватное проведение ИВЛ, при котором избыточное положительное давление в конце выдоха (ПДКВ) сокращает приток венозной крови к сердцу, тем самым снижая сердечный выброс (Polglase G.R., 2014).

Кроме того, к причинам артериальной гипотонии можно отнести особенности недоношенных новорожденных – низкий уровень кортизола, неспособность сосудистой стенки адекватно реагировать на резкое увеличение периферического сосудистого сопротивления после рождения, а также ограниченная способность волокон миокарда увеличивать сердечный выброс за счет силы сокращения. Не имея возможности увеличить силу сокращения, новорожденный увеличивает частоту сердечных сокращений (ЧСС) для обеспечения нормальной перфузии. При декомпенсации или нарушенной ауторегуляции (незрелость, инфекционный процесс) возможно, напротив, развитие брадикардии (Dempsey E.M., 2009; Fanaroff J.M., Fanaroff A.A., 2012).

В одном из исследований предполагается, что причиной снижения уровня кортизола и, как следствие, развития артериальной гипотонии является не абсолютный дефицит кортизола у недоношенных новорожденных, а их ограниченная способность синтезировать кортизол дополнительно в условиях стресса (Masumoto K., 2008).

Функционирующий открытый артериальный проток (ОАП) у недоношенных новорожденных рассматривается как отдельная причина развития артериальной гипотонии. (Bouissou A., 2008)

Сердечный выброс зависит от преднагрузки (закон Франка-Старлинга и наполнение желудочков), постнагрузки (периферическое и легочное сосудистое сопротивление) и способности волокон миокарда сокращаться. Любое терапевтическое вмешательство при гипотонии, по сути, воздействие на эти три компонента (Sehgal A., 2011).

1.7 **Клинические проявления и диагностика**.

Чем ниже ГВ пациента, тем сложнее определить адекватность тканевой перфузии и соответственно оценить наличие шока или проявлений артериальной гипотонии у новорожденного, ориентируясь на клинические признаки. Обычно, исследуется цвет и температура кожи, симптом «белого пятна», частота сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление. Ни один из этих симптомов изолированно не специфичен для определения нарушенной тканевой перфузии.

Симптом «белого пятна» или время наполнения капилляров остается одним из наиболее распространенных и быстрых способов оценки адекватности тканевой перфузии, несмотря на то, что его чувствительность невелика, в особенности у недоношенных новорожденных. Osborn с соавт выявили некоторую специфичность длительности заполнения капилляров более 5 сек у недоношенных с ОНМТ как признака снижения системного кровотока (Osborn D., 2004). Существует исследование, в котором выявлена связь между симптомом «белого пятна» и кровотоком в верхней полой вене (Miletin J., 2009). В целом, большинство исследований, посвященных изучению достоверности симптома «белого пятна» относятся к более давнему времени. Несмотря на это, по данным проведенного в 2014 году опроса неонатологов крупных перинатальных центров 38 стран мира, 94% из них используют данные о времени наполнения капилляров для решения о необходимости начала терапии артериальной гипотонии. Причем большинство респондентов считает его патологическим, начиная с 3 сек (Stranak Z., 2014).

Частота сердечных сокращений (ЧСС) значительно зависит от ряда экстракардиальных причин, параметров ИВЛ, температуры тела, тонуса периферической нервной системы. Кроме того, она зависит от гестационного возраста, от постнатального возраста. Ни абсолютные значения ЧСС, ни изменения ЧСС изолированно не могут использоваться как объективный

параметр для оценки системной перфузии и состояния сердечно-сосудистой системы (Dempsey E.M., 2009)

Есть основания полагать, что низкий диурез коррелирует с нарушением системного кровотока. Скорость гломерулярной фильтрации быстро растет после рождения ребенка. Однако использование данных о диурезе как показателя, характеризующего системный кровоток, затруднена в первые 24 часа после рождения. Это связано с физиологической олигурией, при этом именно в этот период, как правило, и возникает необходимость лечения артериальной гипотонии. Кроме того, часто у новорожденных отмечается так называемый осмотический диурез, связанный с повышением осмотического давления, например при гипергликемии (Barrington K.J., 2006).

В педиатрической и взрослой практике широко используется методика определения центрального венозного давления (ЦВД) (Peron J.M., 2005). Разброс нормальных показателей ЦВД у новорожденных очень велик (2,8-13,9 ммHg) , отсутствуют достоверные данные о корреляции ЦВД с объемом циркулирующей крови (ОЦК) у недоношенных. Кроме того, большинство недоношенных новорожденных с низким артериальным давлением в первые дни жизни имеют нормальный ОЦК (Dempsey E.M., 2009). Значительные технические трудности, сопряженные с измерением центрального венозного давления, в особенности у недоношенных новорожденных, привели к появлению исследований, которые предлагают оценивать преднагрузку с помощью эхокардиографии (Sato Y., 2013). Все вышеперечисленное ограничивает использование методики определения ЦВД в ОРИТН, в особенности у недоношенных.

К дополнительным критериям оценки тканевой перфузии при артериальной гипотонии можно отнести исследование уровня лактата и допплерэхографические характеристики кровотока.

Мониторирование уровня лактата во взрослой и педиатрической практике используется как достоверный маркер тканевой гипоксии вследствие нарушения тканевой перфузии в течение нескольких лет. В неонатальной практике изучено

его повышение при сепсисе и некротизирующем энтероколите, уровень лактата в первые сутки жизни по некоторым данным может считаться предиктором неблагоприятного исхода. Диагностическую ценность имеет не столько абсолютное значение уровня лактата, сколько его изменения. У доношенных новорожденных подтверждена связь этих факторов с неблагоприятными неврологическими исходами и летальностью. По данным Gronendaal с соавт положительная предсказательная ценность (PPV) в отношении летальности и неблагоприятного неврологического исхода для уровня лактата 5,7 ммоль/л в первые 3 часа жизни составляет 47%, негативная предсказательная ценность (NPV) 92%. (Groenendaal F., 2003) .

Определению диагностической ценности лактата при оценке нарушений тканевой перфузии при артериальной гипотонии у новорожденных посвящено небольшое число работ. Wardle с соавт в 1999г не обнаружили достоверной разницы между уровнем лактата у новорожденных с нормальным и низким АД. У детей с ОНМТ была выявлена слабая отрицательная корреляция между уровнем лактата и кровотоком в верхней полой вене (ВПВ) (Miletin J., 2008). При одновременном повышении лактата более 4 ммоль/л и удлинении симптома белого пятна более 4с на стопе положительная предсказательная ценность для снижения кровотока в ВПВ составляет 80%, отрицательная предсказательная ценность – 88%.

Эти данные лишний раз подчеркивают необходимость индивидуального подхода для новорожденных различного гестационного возраста и комбинации нескольких клинико-лабораторных признаков при принятии решения о терапии (Miletin J., 2008). По мнению Dempsey с соавт, несмотря на то, что положительная предсказательная ценность (PPV- positive predictive value) в отношении определения нарушения тканевой перфузии каждого из перечисленных признаков в отдельности невелика, комплексная оценка этих показателей с достаточной достоверностью позволяет выявить пациентов с риском неблагоприятных исходов. (Dempsey E.M., 2009)

Таким образом, подчеркивается необходимость максимально индивидуализированного подхода к интерпретации клинической картины при принятии решения о начале терапии (Dempsey E.M., 2009).

Другим методом оценки тканевой перфузии является коротковолновая инфракрасная спектроскопия (NIRS). Это относительно новый перспективный для неонатологии неинвазивный метод исследования, который позволяет непрерывно мониторировать церебральную перфузию «у постели больного». В основе метода лежит неинвазивное измерение регионального церебрального тканевого насыщения гемоглобина кислородом (rStO2), по которой вычисляется тканевая фракция экстракции кислорода. Отношение концентраций окисленного гемоглобина к общему гемоглобину в ткани варьирует от 0% до 100%. Таким образом, можно определить баланс между поступлением кислорода к ткани и потреблением кислорода в ткани. Датчик ставится над интересующим органом. Прежде всего, оценивается насыщение венозной крови кислородом в объеме ткани на глубине около 2 см. Тонкая кожа новорожденных позволяет использовать этот метод оценки перфузии в неонатологии, в особенности при оценке мозговой перфузии. (Hyttel-Sorensen S., 2015) При условии, что уровень потребления кислорода мозгом относительно постоянный, по колебаниям фракции экстракции кислорода можно судить о степени доставки кислорода к ткани мозга, то есть об истинной мозговой перфузии (Dempsey E.M., 2014). Достоверных данных о связи ухудшения показателей rStO2 и долгосрочных прогнозов пока мало. В одном из исследований доказано нарушение нервно-психического развития в возрасте двух лет (Alderliesten T., 2014), в двух других увеличение частоты тяжелых ВЖК при наличии низких показателей rStO2 у недоношенных новорожденных в первые дни жизни (Sorensen L.C., 2006; Noori S., 2014)

1.8 **Допплерэхография при артериальной гипотонии**. Допплерография играет важную роль в оценке циркуляторного статуса новорожденного. По данным ДЭКГ можно судить о сократительной способности миокарда, уровне

легочного и системного кровотока и эффективности проводимой терапии. Причем оценка центральной гемодинамики новорожденного имеет ряд особенностей, обусловленных функционированием внутрисердечных шунтов.

Выброс левого желудочка сердца (СВ), в отличие от педиатрической практики, у новорожденных в условиях функционировани фетальных коммуникаций, характеризует в большей степени легочный кровоток за вычетом лево-правого сброса через овальное окно и/или ОАП. Выброс правого желудочка характеризует системный кровоток плюс лево-правое шунтирование. В последнее время широко обсуждается ведение новорожденных с артериальной гипотонией на основании данных кровотока в верхней полой вене (ВПВ), так как при этом не нужно учитывать внутрисердечное шунтирование. Кровоток в ВПВ коррелирует с показателями СВ левого желудочка (Kluckow M., 2000) Нарушение кровотока в ВПВ ассоциировано с увеличением летальности и нарушениями нервно-психического развития в возрасте 3 лет (Osborn D.A., 2007) (Miletin J., 2008). Однако положительная предсказательная ценность низкого кровотока в ВПВ в отношении неблагоприятных исходов в исследовании Barrington с соавт оказалась невелика, неэффективна также терапия, основанная на предотвращении снижения кровотока в ВПВ (Dempsey E.M., 2009).

Артериальная гипотония у новорожденных, как правило, если речь не идет о шоке, сочетается с нормальным системным кровотоком и снижением системного сосудистого сопротивления (Kluckow M., 2001).

По данным опроса неонатологов 38 стран мира, 44% из них используют данные о центральной гемодинамике для оценки состояния новорожденного при принятии решения о начале терапии артериальной гипотонии. Чаще всего оценивается выброс левого желудочка (65%) и фракция укорочения левого желудочка (50%), значительно реже – выброс правого желудочка (34%) и кровоток в ВПВ (38%) (Stranak Z., и др., 2014).

Вопрос о состоянии церебральной гемодинамики при артериальной гипотонии остается спорным. По данным одних авторов у детей с ЭНМТ и

артериальной гипотонией снижен мозговой кровоток, применение допамина увеличивает и АД, и уровень мозгового кровотока. Другие авторы считают, что артериальная гипотония критически не влияет на кровоток.

В литературе неоднократно высказывались сомнения в том, что само по себе артериальное давление является маркером снижения церебральной перфузии (Groves A.M., 2008). Кроме того, данные о развитии ишемического повреждения головного мозга и других органов (почки, кишечник) в ответ на продолжительное или кратковременное снижение артериального давления также противоречивы. Наиболее очевидной является связь между снижением артериального давления и повреждением головного мозга у наиболее незрелых новорожденных (Wong F.Y., 2008). Однако авторы исследований склоняются к мнению, что артериальное давление является в данном случае не единственным повреждающим фактором (Inder T.E., 2003; Martens S.E., 2003). Ряд исследований доказывает, что церебральный кровоток не зависит от артериального давления у новорождённых (Weindling A.M., 2001; Kissack C.M., 2004; McLean C.W., 2008).

С другой стороны, многолетние исследования показывают, что головной мозг новорожденных, в особенности недоношенных новорожденных, значительно страдает при снижении перфузии на фоне артериальной гипотонии (Munro M.J., 2004) и имеет ограниченные возможности для ауторегуляции кровотока (Wong F.Y., 2008). Особенности васкуляризации белого вещества головного мозга недоношенного новорожденного, в частности более низкий уровень кровотока в белом веществе, в сравнении с кортикальным слоем, делают этот участок наиболее уязвимым при снижении мозговой перфузии на фоне артериальной гипотонии (Borch K., 2010).

Исследований, изучающих особенности почечного и мезентериального кровотока у новорожденных значительно меньше, чем изучающих мозговой кровоток. Олигурия сопровождает снижение артериального давления и это доказано как в эксперименте, так и в клинических исследованиях. НЭК и

почечная недостаточность являются осложнениями шоковых состояний как у новорожденных, так и у детей более старшего возраста (Seely K.A., 2011). Однако, исследований, изучающих изменения регионального кровотока на фоне артериальной гипотонии у новорожденных, мы не обнаружили.

По данным последних исследований даже особенности проведения ИВЛ могут значительно влиять на гемодинамику, снижая СВ и обедняя кровотоки. Прежде всего, это опасно для мозгового кровотока. После рождения значительно меняется гемодинамическая ситуация. Антенатально циркуляцию можно охарактеризовать двумя признаками – большой объем и низкая резистентность. После рождения и перевязки пуповины ситуация кардинально меняется на низкий объем и высокую резистентность. СВ и системная перфузия зависят поддержания на высоком уровне преднагрузки. В свою очередь преднагрузка ЛЖ и его выброс, которые собственно определяют системный кровоток, напрямую зависят от венозного возврата. Следовательно, факторы снижающие легочный кровоток (например, высокое давление в конце выдоха), снижают и системный кровоток, а значит кровоток в головном мозге, почках, кишечнике (de Waal K.A., 2007) .

При снижении давления в дыхательных путях эффект может быть противоположным. Так, при размыкании дыхательного контура для санации в родильном зале вскоре после рождения происходит резкое повышение легочного кровотока, выброса левого желудочка, системного АД и мозгового кровотока (Galinsky R., 2013). С другой стороны, целый ряд работ разных лет подтверждает, что снижение положительного давления в конце выдоха у недоношенных новорожденных с ОАП снижает скорость мозгового кровотока за счет увеличения обкрадывания вследствие функционирования ОАП, вплоть до появления «маятникообразного» кровотока в диастолу. При этом показатели кровотока в сонных артериях ассиметричны, с наибольшими изменениями в левой сонной артерии, возможно из-за близости к артериальному протоку (Polglase G.R., 2014).

Таким образом, актуальным остается вопрос влияния снижения артериального давления у новорожденных на региональную гемодинамику.

1.9 **Осложнения артериальной гипотонии**.

Известно, что артериальная гипотония достоверно ассоциирована с последствиями низкого системного кровотока у новорожденных. К ним относятся поздние ВЖК, последующие нарушения нервно-психического развития, включая моторные нарушения и ДЦП, риск смерти. Есть данные о развитии НЭК на фоне низкого системного кровотока, косвенная достоверная связь существует между гипотонией и нарушением функции почек и гиперкалиемией. (Faust K, et al., 2015) По данным Fanaroff достоверно более часто – снижение слуха, глухота, снижение моторного развития к возрасту 2 лет, ВЖК III/IV степени. Не было выявлено достоверных различий в отношении ОАП, НЭК, сепсиса. Связь между артериальной гипотонией и ПВЛ в этом исследовании не была достоверна (Fanaroff AA, 2006).

Однако, в ряде других работ, включая исследования, в которых оценивалась связь ПВЛ не только с ранней артериальной гипотонией (Al Tawil K.I., 2012), но также с эпизодами снижения АД в более поздние периоды, была выявлена достоверная связь с последующим развитием ПВЛ (Kobayashi S., 2008)

В исследовании Vann Chau с соавт (2009) была поставлена цель выявить взаимосвязь хорионамнионита и поражения белого вещества головного мозга. Однако, прямой связи между этими факторами выявлено не было. При этом достоверная связь была определна между артериальной гипотонией, инфекцией и поражением головного белого вещества мозга. Более того, было определено, что артериальная гипотония является одним из наиболее значимых факторов риска формирования ПВЛ. Важно отметить, что риск развития ПВЛ напрямую не зависит от тяжести инфекционного процесса у матери (Chau V., 2009).

Своевременность назначения терапии также играет роль в снижении частоты неблагоприятных исходов (Fanaroff A.A., 2006).

В исследовании Dempsey с соавт сравнивались исходы новорожденных с артериальной гипотонией, получавших и не получавших терапию, включавшую объемзамещающий раствор и кардиотонические препараты. В исследование были включены 108 новорожденных с ЭНМТ и хорошей перфузией, 53% детей имели среднее АД ниже ГВ в неделях. На основании полученных результатов, был сделан вывод о том, что АД может увеличиваться у новорожденных с ЭНМТ в течение первых 24 часов жизни спонтанно без ухудшения исходов. Более того, было высказано интересное предположение о том, что дети, получившие терапию, имели более высокий уровень летальности (Dempsey E.M., 2009). Однако, в данном исследовании дети, получившие терапию, были достоверно меньшего гестационного возраста, имели достоверно более низкий уровень начального АД в 6, 12, 18 и 24 часа жизни и достоверно чаще у них регистрировался ОАП, что не позволяет делать однозначных выводов о неэффективности терапии АГ и рекомендовать выжидательную тактику.

Результаты другого крупного мультицентрового когортного исследования, проведенного в США, были опубликованы в 2011. Материал набирался в течение 2002-2004 годов, включены были дети ГВ менее 28 недель. Основной целью исследования была проверка гипотезы о том, что артериальная гипотония, возникшая в перые 24 часа жизни, и ее терапия влияют на неврологические исходы, оцениваемые в возрасте 24 месяцев. Авторами был сделан вывод о том, что низкое АД не влияет на ухудшение неврологических исходов у глубоконедоношенных детей. Однако у этого исследования есть ряд ограничений. Во-первых, авторы признают, что измерение артериального давления не было унифицировано и осуществлялось различными методами. Во-вторых, не было унифицировано лечение артериальной гипотонии и врачи, в зависимости от локального протокола, принимали решение о терапии артериальной гипотонии самостоятельно. В частности, 75% включенных в исследование получили объемную нагрузку. Особенности терапии артериальной

гипотонии, как известно, значительно влияют на дальнейшие исходы (Logan J.W., 2011).

Другая группа авторов в 2009 году также провела ретроспективное исследование, целью которого было сравнение нервно-психического развития трех групп новорожденных с ЭНМТ: с нормальным артериальным давлением (которым не проводилось лечение), с артериальной гипотонией (которым не проводилось лечение) и с артериальной гипотонией, которых лечили. Лечение включало объемную нагрузку, инотропные препараты и кортикостероиды. В исследование включались дети ГВ 23-25 недель. Дети с низким артериальным давлением, не получившие лечения, в сравнении с детьми с нормальным АД имели такой же процент выживаемости, однако достоверно чаще у них отмечался ДЦП, глухота и нарушения двигательного развития. Дети, получившие лечение по поводу низкого АД имели более высокую летальность, у них чаще отмечались двигательные нарушения в сравнении с детьми с нормальным АД. Таким образом, вне зависимости от лечения, у новорожденных с артериальной гипотонией отмечается значительное ухудшение неврологических исходов (Batton B., 2009).

В другом исследовании 2009 года, в которое включались новорожденные ГВ 24-30 недель с артериальной гипотонией, требовавшей проведения терапии, была показана достоверная связь этого состояния с последующим развитием БЛД и ретинопатии недоношенных. Была также доказана достоверная связь с ПВЛ (OR 2,61 95% CI 1,00-7,12 p=0,049) и ВЖК 2-4 степени (OR 1,3 95% CI 1,12-1,51 p<0,01), а также с неврологическими осложнениями (Kuint J, 2009). Кроме того, в одном из недавних исследований, проведенных в 2013 году, была выявлена роль артериальной гипотонии в сочетании с низким уровнем кортизола как фактора риска развития ретинопатии недоношенных (Catenacci M., 2013).

1.10 **Стратегии терапии артериальной гипотонии**.

Существует несколько терапевтических алгоритмов терапии артериальной гипотонии у новорожденных. Ни один из них не имеет достоверных доказанных

преимуществ до настоящего времени (Rios D.R., 2014) (Sehgal A., 2012) (Vain N., 2012.).

Хотя практика лечения артериальной гипотонии с помощью объемной нагрузки у недоношенных новорожденных в первые часы после рождения, применяется широко, но все больше высказывается сомнений в целесообразности такого подхода в отношении недоношенных детей без признаков ухудшения перфузии тканей, в особенности у детей с функционирующими фетальными коммуникациями (артериальным протоком и овальным окном) (Bell E.F., 2014) (Maitland K., 2011). Ряд авторов высказывает предположение о том, что существует артериальная гипотония, связанная исключительно с незрелостью сердечно-сосудистой системы и новорожденные дети, не имеющие клинических признаков ухудшения перфузии, могут не получать терапии. Введен даже термин «пермиссивная гипотензия» (permissive hypothension) (Dempsey E.M., 2009). Тем не менее, четкие показания и противопоказания в зависимости от гестационного возраста и конкретной клинической ситуации до сих пор не сформулированы.

В 2014 году были опубликованы данные опроса неонатологов о тактике терапии артериальной гипотонии у недоношенных новорожденных. Опрашивались специалисты, работающие в крупных перинатальных центрах, ежегодно оказывающих помощь не менее чем 2600 детей с ОНМТ, из 38 стран мира. В большинстве клиник (85%) в качестве первой линии используется волюмэспандерная терапия, чаще всего – это физиологический раствор (93%), значительно реже другие препараты – 5% альбумин, гидроксиэтилкрахмалы. (Stranak Z., 2014).

Следующим препаратом обычно назначается допамин (80% опрошенных), иногда используется его комбинация с добутамином или добутамин назначается изолированно, при неэффективности допамина (Stranak Z., 2014). Средние дозы препарата составляют от 5 мкг/кг/мин до 20 мкг/кг/мин. Кроме того, в составе терапии может быть адреналин, норадренаин, милринон и кортикостероиды.

Существуют данные об использовании вазопрессина для терапии гипотензии, рефрактерной к введению объемной нагрузки и высоким дозам катехоламинов.

По данным опроса, 15% респондентов при лечении артериальной гипотонии, не сопровождающейся нарушением перфузии и признаками шока, начинают лечение с допамина, не используя предварительно объемную нагрузку. Наиболее распространена эта практика в странах Южной и Северной Европы, где ее используют соответственно 48,1% и 33,3% опрошенных неонатологов этих регионов (Stranak Z., 2014). В пересмотренном в 2009 году метаанализе, посвященном сравнению объемной нагрузки и допамина в терапии артериальной гипотонии, не было выявлено достаточной доказательной базы для рекомендации объемной нагрузки в сравнении с применением допамина. Допамин был признан более эффективным в отношении увеличения ситемного кровотока у недоношенных новорожденных. Однако это не повлияло на исходы (Osborn D.A., 2001).

1.11 **Методы терапии артериальной гипотонии у новорожденных**.

Рассмотрим литературные данные по каждому из наиболее часто встречающихся практических подходов к терапии артериальной гипотониии.

1.11.1. **Объемная нагрузка**.

Использование объемной нагрузки является наиболее распространенным способом терапии артериальной гипотонии, в том числе и у недоношенных новорожденных. Вероятно, такой подход пришел в неонатологию из взрослой и педиатрической практики, в которой введение объемной нагрузки приводит увеличению сократимости миокарда и тонуса периферических сосудов. Учитывая ограниченные функциональные возможности недоношенных, незрелость возможностей миокарда и сосудистой стенки по увеличению сократимости и тонуса в ответ на введение объемной нагрузки, основной целью такой терапии в неонатологии является увеличение или поддержание тканевой перфузии, особенно перфузии головного мозга, и предотвращение ишемического повреждения органов (Osborn D.A., 2003). Эффективность использования

объемной нагрузки для терапии артериальной гипотонии у недоношенных новорожденных не имеет отчетливой доказательной базы. Кроме того, у подавляющего большинства новорожденных с низким артериальным давлениям отсутствуют признаки снижения ОЦК (Barrington K.J., 2008).

В ряде исследований отмечается транзиторное увеличение артериального давления в ответ на введение волюм-эспандера, однако влияния на летальность и отдаленные исходы такое лечение не оказывает. Мета-анализ, обновлённый в 2014 году, не показал преимуществ от введения дополнительной объемной нагрузки. Более того, доказано, что использование больших объемов жидкости у недоношенных новорожденных с ОНМТ в первые дни жизни достоверно увеличивает риск персистирования ОАП, некротизирующего энтероколита, а также имеется тенденция к увеличению риска развития БЛД, ВЖК и смерти. Рекомендуется таким образом подбирать объем вводимой недоношенному ребенку жидкости таким образом, чтобы, избегая дегидратации, не превышать физиологическую потребность (Bell E.F., 2014; Ewer A.K., 2003). Фактически, клинические исходы у новорожденных с артериальной гипотонией, не имеющих признаков нарушенной перфузии, которым не проводилась объемная нагрузка, идентичны исходам детей с нормальным артериальным давлением. При этом рандомизированных исследований, в которых терапия артериальной гипотонии не начиналась бы с объемной нагрузки, до настоящего времени не опубликовано.

В одном из исследований был поставлен вопрос, действительно ли введение объемной нагрузки и увеличение в ответ на нее системного артериального давления, оказывает влияние на перфузию, увеличивая оксигенацию тканей. Уникальность исследования состоит в том, что включенные в него новорожденные с артериальной гипотонией в качестве терапии получали только объемную нагрузку, не получали кардиотоников и вазопрессоров. Оценивались традиционные клинические признаки гипотонии, а также церебральная перфузия методом NIRS. В исследование были включены

новорожденные ГВ менее 30 недель с артериальной гипотонией (данные получены путем инвазивного мониторинга АД), которые в качестве терапии получили только объемную нагрузку. У всех новорожденных, включенных в исследование, отмечено увеличение АД как минимум на 2 мм рт ст. В то же время достоверного улучшения перфузии головного мозга на фоне этого не было зарегистрировано. (Kooi E.M.W., 2013)

Несмотря на рутинную практику, вопрос о необходимости назначения объемной нагрузки обсуждается даже при терапии шока, тем более при артериальной гипотонии без признаков ухудшения перфузии (Batton B., 2012) . Использование болюсных введений объемзамещающих растворов представляется абсолютно логичным, например, при септическом шоке, когда даже при отсутствии признаков снижения преднагрузки отмечается так называемая функциональная гиповолемия вследствие перераспределения крови. Однако в одном из последних исследований у детей более старшего возраста отмечено повышение смертности в группе детей с ранним септическим шоком, которым вводились болюсы растворов, в сравнении с контрольной группой. Очевидно, что эффект от введения коллоидных растворов, в сравнении с физиологическим раствором наступает быстрее и длится дольше, однако остается неизвестным влияет ли это на исходы. В исследованиях с участием взрослых пациентов убедительно доказано, что эффективность коллоидных растворов выше и их использование предпочтительно, при этом доказательная база говорит о том, что исходы лучше у пациентов, получивших кристаллоиды. Таким образом, остается открытым также вопрос о выборе препарата для объемзаместительной терапии. Наиболее часто с этой целью используют физиологический раствор, альбумин и гидроксиэтилкрахмалы (Barrington K.J., 2013). До настоящего времени нет достоверных данных о том, какой вид объемной нагрузки предпочтительнее. В одном из исследований говорится о преимуществах альбумина перед физиологическим раствором (Lynch S.K., 2008), однако проведенный метаанализ не выявил таких преимуществ. При сравнении

терапии артериальной гипотонии коллоидными и кристаллоидными растворами не было выявлено достоверной разницы в осложнениях. Это касается ВЖК, ПВЛ, последующих нарушений нервно-психического развития, БЛД, ОАП, НЭК и сепсиса, данных о ретинопатии недоношенных недостаточно (Osborn D.A., 2001).

1.11.2 Препараты, используемые для терапии артериальной гипотонии

При терапии артериальной гипотонии у новорожденных в качестве препаратов для объемной нагрузки чаще всего используется физиологический раствор (раствор натрия хлорида 0,9%). Значительно реже используется альбумин и гидроксиэтилкрахмалы.

Существуют данные о том, что использование коллоидных растворов в первые дни жизни у недоношенных новорожденных ухудшает неврологические исходы (Niermeyer S., 2006). Отсутствие необходимости назначения объемной нагрузки недоношенным с артериальной гипотонией подтверждается также тем фактом, что гиповолемия редко сопутствует артериальной гипотонии у недоношенных (Kluckow M., 2001).

Альбумин. Использование Альбумина в качестве объемной нагрузки было обусловлено рядом исследований, проведенных в конце прошлого века, показывающих, что этот препарат эффективен в отношении нормализации артериального давления, эффективно увеличивает объем циркулирующей крови и не нарушает, а по данным ряда авторов даже улучшает, почечную функцию. Однако, уже в те годы отмечалось, что инфузия альбумина, в сравнении с инфузией физиологического раствора вызывает задержку жидкости и формирование отеков (Oca M.J., 2003). Большинство исследований, доказывающих равную эффективность использования физиологического раствора и других препаратов, в качестве аргумента в пользу использования ФР указывает, что он значительно дешевле любого препарата, который используется для терапии артериальной гипотонии. Однако, в ряде исследований

доказывается, что эффективность ФР в нормализации АД кратковременна и в дальнейшем требуются или дополнительные болюсы, или использование кардиотоничесчких препаратов, что увеличивает стоимость терапии. Кроме того, в одном из исследований была отмечена большая частота ВЖК у новорожденных, получивших ФР в сравнении с альбумином (Lynch S.K., 2008).

Существует метанализ, сравнивающий применение альбумина и допамина при артериальной гипотонии в первые дни после рождения у новорожденных с ОНМТ. Отмечается большая эффективность допамина в коррекции АД с учетом того, что большая часть новорожденных предварительно получили объемную инфузию. Ни одна из перечисленных методик не показала достоверного преимущества в отношении системного кровотока и улучшения исходов (Osborn D.A., 2001). Применение альбумина для коррекции гипоальбуминемии также не приводит к улучшению исходов.

Вопрос об использовании альбумина в неонатологии остается до настоящего времени весьма спорным. Отсутствие убедительных данных о его преимуществах перед ФР, большое число осложнений, связанных с применением альбумина, привели к тому, что в последние годы альбумин не используется в мировой неонатальной практике в качестве объемзамещающего раствора.

Гидроксиэтилкрахмалы. Для коррекции подтвержденной гиповолемии и шока в педиатрической и взрослой практике успешно используются гидроксиэтилкрахмалы (ГЭК) (van Haren F., 2014) . ГЭК доказали свою эффективность и безопасность в экспериментальных работах, они широко используются в педиатрической и взрослой практике, в особенности у хирургических пациентов (Sümpelmann R., 2012). Одним из наиболее современных препаратов этого класса, разрешенных в Российской Федерации для применения в неонатологии, является среднемолекулярный гидроксиэтилкрахмал 6% 130/0,4. Препарат является раствором ГЭК, который получают из амилопектина, средний молекулярный вес составляет 130 000 Да, а

степень замещения – 0,38-0,45 (130/0,4), что означает, что на 10 глюкозных остатков амилопектина приходится около 4 гидроксиэтиловых групп. Этот ГЭК структурно родственен гликогену, что объясняет его высокую толерантность и низкий риск анафилактических реакций. Фармакокинетика ГЭК зависит от молекулярного веса и степени молекулярного замещения вещества. После внутривенного введения гидроксиэтилкрахмалов молекулы размером менее 60 000 - 70 000 Да (порога почечной фильтрации) быстро выводятся с мочой, а более крупные молекулы расщепляются α-амилазой плазмы крови, после чего тоже выводятся через почки. Средний молекулярный вес ГЭК в первые минуты после инфузии составляет в плазме крови in vivo 70 000 – 80 000 Да и остается выше порога почечной фильтрации в течение всего периода лечения (Bailey A.G., 2010).

По сравнению с другими ГЭК, имеющими средний молекулярный вес - 200Да и степень замещения-0,5, ГЭК 130/0,4 обладает оптимизированной фармакокинетикой, при сопоставимом плазмозамещающем эффекте. Кроме того, ГЭК 130/0,4 в меньшей степени влияет на систему гемостаза, чем ГЭК 200/0,5.

В нашей стране накоплен большой опыт применения препаратов ГЭК для терапии артериальной гипотонии и шока у новорожденнных. В иностранной литературе нам не удалось встретить исследований, в которых бы указывалось, что применение препаратов ГЭК нежелательно у новорожденных. Существуют единичные работы, подтверждающие эффективность и безопасность применения ГЭК в неонатологии для увеличения сердечного выброса у пациентов с артериальной гипотонией. В проспективном рандомизированном слепом исследовании Liet с соавт было показано, что ГЭК эффективно увеличивает сердечный выброс. Сравнение проводилось с физиологическим раствором и 5 % Альбумином. В исследование были включены недоношенные новорожденные ГВ 29+/-3 недели (Liet JM, 2006). С целью изучения профиля безопасности использования ГЭК было проведено рандомизированное двойное слепое исследование среднемолекулярного ГЭК, в которое были включены 26

новорожденных с артериальной гипотонией без патологии сердца, почек и гемостаза. Исследование показало отсутствие негативного влияния ГЭК в дозе 10 мл/кг на уровень креатинина в сыворотке (Liet J.M., 2003).

Опубликованные после окончания нашего исследования данные систематических обзоров и метаанализа говорят о тенденции к увеличению уровня смертности, увеличению риска острой почечной недостаточности и потребности в заместительной почечной терапии при использовании препаратов ГЭК у взрослых пациентов. Эти данные в июне 2013 года стали поводом для обсуждения в Европейском агентстве лекарственных средств (European Medicines Agency) вопроса об изъятии препаратов ГЭК из продажи до предоставления убедительных данных о том, что имеются группы пациентов, у которых преимущества использования ГЭК перевешивают риски. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA, США) в настоящее время рекомендует не использовать препараты ГЭК у пациентов с сепсисом, у пациентов в критических состояниях, у больных с операциями на открытом сердце с использованием аппарата искусственного кровообращения из-за риска кровотечения. Препарат ГЭК должен быть отменен при первых признаках нарушения функции почек и коагулопатии (FDA Safety Communication, 2013). Также в июне 2013 года было приостановлено использование препаратов ГЭК у пациентов в критических состояниях и после хирургических вмешательств в Великобритании. Следует отметить, что в исследованиях, показавших неудовлетворительный профиль безопасности, использовались различные препараты ГЭК, в том числе и высокомолекулярные, а дозы препаратов в пересчете на массу тела пациентов, значительно превышали дозировки, использовавшиеся в неонатальных исследованиях.

В Российской федерации препараты ГЭК разрешены к применению, в том числе и у новорожденных. Учитывая данные немногочисленных клинических испытаний, свидетельствующих в целом о хорошей переносимости препаратов

ГЭК у детей с периода новорожденности, а также данные последних систематических обзоров и метаанализов, свидетельствующих о тенденции к увеличению уровня смертности и увеличения риска острой почечной недостаточности и потребности в проведении заместительной терапии, а также увеличению риска кровотечения у больных кардиохирургического профиля при использовании препаратов ГЭК, в настоящее время использование препаратов ГЭК рекомендуется в средних дозах при отсутствии нарушения функции почек и системы гемостаза. При первых признаках нарушения функции почек и коагулопатии препараты ГЭК должны быть отменены (Серебрякова, 2013). Таким образом, эффективность и отдаленные последствия назначения ГЭК новорожденным разного гестационного возраста требуют уточнения.

1.11.3 **Инотропные и вазопрессорные препараты и особенности их использования у новорожденных различного гестационного возраста**

Большинство инотропных препаратов, которые используются в неонатологии, относятся к катехоламинам, соответственно возможность ответа на эти препараты зависит от количества и функционального состояния соответствующих рецепторов. К этим рецепторам , как известно, относятся α- и β-рецепторы, среди которых выделяют α1-, α2- , β1-, β2-адренорецепторы и другие подтипы. α1-рецепторы расположены постсинаптически, как в миокарде, так и в сосудистой стенке, и связаны с фосфолипазой С через G-протеин. Стимуляция α1-рецепторов приводит к положительному инотропному эффекту в миокарде и повышению сосудистого тонуса, приводя, соответственно к повышению сосудистого тонуса и увеличению постнагрузки. α2-рецепторы расположены пресинаптически и отвечают за высвобождение норадреналина, отвечая за повышение тонуса сосудов. β1-рецепторы представлены преимущественно в сердце, связаны с увеличением ц-АМФ посредством воздействия G-протеина, их стимуляция приводит к увеличению силы и частоты сокращений. Стимуляция β2-рецепторов в большей степени приводит к вазодилятации и бронходилятации. Кроме того, они могут незначительно

увеличивать частоту сердечных сокращений, частично засчет рефлекторного ее увеличения в ответ на прямое действие, частично засчет небольшого воздействия непосредственно на миокард.

В целом, адренергическая иннервация созревает полностью между 18 и 28 неделями. Однако, чем меньше гестационный возраст ребенка, тем меньше у него запасов норадреналина, поэтому адренергический ответ новорожденного зависит от степени его зрелости.

Специфические допаминергические рецепторы состоят из пяти генетически различных групп рецепторов, которые можно подразделить на два основных типа – d1-подобные (состоящие из d1 и d5 групп) и d2-подобные (состоящие из d2, d3 и d4 групп). d1-подобные рецепторы в большей степени расположены пост-синаптически, зависимы от протеина G, сопряжены с аденилатциклазой и фосфолипазой С. Они отвечают за дилатацию сосудов и микроциркуляцию почек, кишечника, миокарда и головного мозга. d2-подобные рецепторы расположены как пресинаптически, так и постсинаптически и подавляют активность аденилатциклазы, описан небольшой физиологический эффект на канальцевую функцию почек (Barrington KJ, 2008).

К моменту рождения α-рецепторы в миокарде представлены мало, как и симпатическая иннервация миокарда. Однако эти немногочисленные рецепторы обладают повышенной чувствительностью, что объясняется так называемой «гиперчувствительностью вследствие денервации». Соответственно они демонстрируют максимальную работу при минимальных концентрациях катехоламинов. При этом, гемодинамический эффект от этой стимуляции минимален вследствие упомянутой выше ограниченной способности миокарда новорожденного увеличить силу сокращения.

С другой стороны плотность β-адренорецепторов у новорожденных значительно выше, чем даже у более старших детей, но это касается только детей, родившихся в срок. У детей, родившихся глубоконедоношенными, с ЭНМТ, количество β-адренорецепторов очень невелико, потому что их прирост

происходит на последних неделях беременности. Ответ на β-адренергическую стимуляцию также невелик из-за ограниченной возможности увеличить сократимость.

Развивающаяся периферичекая сосудистая система также имеет ряд особенностей. В ней мало β2-адренорецепторов, при этом много активных α1-рецепторов. Соответственно, вазоконстрикция, вызванная α1- стимуляцией, может привести к значительному увеличению системной сосудистой резистентности. Проведенные исследования убедительно показывают, что эти рецепторы достаточно эффективны у недоношенных детей. Назначение селективного α1-агониста фенилэфрина приводит у них к значительному повышению системного сосудистого сопротивления, но эффективного повышения АД не происходит, потому что, несмотря на одновременную α1-стимуляцию миокарда, высокая постнагрузка снижает сердечный выброс.

Развитие допаминергических рецепторов происходит более комплексно. d1 –рецепторы представлены в циркуляторном русле почек млекопитающих, однако их селективная стимуляция по экспериментальным данным неэффективна. Возможно это связано с тем, что допаминовые рецепторы не вляют на пострецепторные механизмы. Даже в случае если эти механизмы не повреждены, возможна недостаточно прочная связь между d1-рецептором и стимулятором-G-протеином. В противоположность кровотоку в почках, в экспериментах на новорожденных животных (поросята) отмечается отчетливое снижение сосудистого тонуса мезентериальных сосудов в ответ на введение селективного d1-агониста (фенолдопам, fenoldopam). Зрелость этих рецепторов в других региональных кровотоках новорожденных, например коронарном или церебральном кровотоке, до настоящего времени не установлены (Barrington K.J., 2008).

В качестве инотропной терапии наиболее часто используются: допамин, добутамин, адреналин, реже – норадреналин (Stranak Z., et al., 2014). За рубежом с этой целью также применяется милринон (ингибитор фосфодиэстеразы III).

Существует целый ряд исследований и систематических обзоров, касающихся сравнения эффекта различных препаратов при системной гипотензии, наибольшее число исследований посвящено катехоламинам. Допамин эффективнее добутамина в коррекции артериальной гипотонии. Однако в одном из исследований, изучавшем этот эффект, доказано, что добутамин в максимальных дозах эффективнее увеличивает сердечный выброс в сравнении с допамином. При сравнении применения обоих препаратов отсутствует разница в частоте неблагоприятных ближайших исходов (летальность, тяжелые ВЖК 3-4 степени, ПВЛ, НЭК), в возрасте 3 лет отсутствуют различия в частоте ДЦП, нарушений слуха, снижения коэффициента интеллекта), а также в частоте развития тахикардии (Subhedar N.V., 2003)

Таким образом, добутамин имеет преимущество в сравнении с допамином у недоношенных новорожденных, так как он более эффективно увеличивает системный кровоток. Однако, это не улучшает ближайшие и отдаленные исходы. Таким образом, в настоящее время нет оснований рекомендовать один из препаратов как наиболее эффективный (Osborn D.A., 2010).

Низкие и средние дозы адреналина также эффективны как низкие и средние дозы допамина, но отмечено большее число побочных эффектов (тахикардия, увеличение уровня лактата, гипергликемия). У детей с артериальной гипотонией сравнивалась перфузия головного мозга при применении допамина и адреналина. Низкие и средние дозы допамина были также эффективны, как и низкие дозы адреналина.

Таким образом, в выборе препарата для лечения артериальной гипотонии у новорожденного важно ориентироваться на патофизиологическую причину, вызвавшую артериальную гипотонию и фармакокинетические и фармакодинамические свойства препарата.

Допамин. Допамин – стимулирует α1 и α2 -рецепторы, β1 –рецепторы и специальные допаминовые рецепторы. Распространенное представление о том,

что низкие дозы допамина у новорожденных приводят селективной дилатации сосудов почек, средние дозы к системной вазодилатации и положительному инотропному эффекту, а высокие дозы к вазоконстрикции не имеет достаточной доказательной базы. Исследование, на основании которого был сделан этот вывод проводилось на взрослых собаках и не может быть экстраполировано на критически больных новорожденных (Barrington K.J., 2008). Допамин практически не имеет β2 –активности у новорожденных, поэтому не вызывает вазодилатации. В отношении β1 –рецепторов активностть допамина в 30-40 раз ниже, чем у адреналина или норадреналина. Таким образом допамин эффективен в отношении α1 –рецепторов, допаминергических рецепторов и в меньшей степени α2 –рецепторов.

Фармакокинетика допамина у новорожденных очень вариабельна. Описана более, чем 100-кратная разница в сывороточной концентрации допамина после назначения в одинаковой дозе (Padbury J.F., 1990). Такая разница может быть связана с тем, что метаболизм допамина обеспечивается тремя различными ферментными системами, степень зрелости которых может быть различной. Кроме того, это зависит от плотности и зрелости рецепторов. Такие различия в ответ на введение препарата характерны для всех инотропных препаратов.

Допамин относится к важным нейромедиаторам. Несмотря на то, что внутривенно нзначенный допамин не проникает через гемато-энцефалический барьер, но передняя, средняя области гипоталамуса и гипофиз находятся за пределами этого барьера. d2 –рецепторы обеспечивают нейроэндокринную регуляцию, соответственно внутривенно назначенный допамин, даже в небольших дозах, способен влиять и влияет на эндокринную систему. Так, в период лечения допамином останавливается продукция пролактина, нарушается ритм выделения соматотропина, прекращается продукция тиреотропин-рилизинг фактора (тиролиберина), что приводит к снижению содержания тироксина и трийодтиронина (Т3) (Filippi L., 2004). Низкие уровни тироксина и Т3 ассоциированы с нарушением нервно-психического развития у недоношенных.

Часто допамин назначается длительно и как раз в тот период, когда активно идет созревание головного мозга. Учитывая супрессию выделения тиреоидных гормонов, можно предположить, что длительное назначение допамина новорожденному потенциально опасно для нервно-психического развития и исследования, позволяющие сократить продолжительность терапии допамином, весьма актуальны. Другие катехоламины не оказывают влияния на допаминовые рецепторы.

Есть также исследование, у котором предполагается, что допамин также стимулирует некоторые рецепторы каротидного синуса, что приводит к снижению вентилляции легких и дыхательных движений.

Добутамин Добутамин был синтезирован как селективный агонист β1 – рецепторов. Однако, в итоге функционально препарат представляет собой комплекс двух стереоизомеров добутамина, имеющих различную степень активности в отношении и α- , и β-рецепторов. В результате, добутамин – эффективный инотропный препарат, который также вызывает вазодилатацию и приводит к небольшому увеличению ЧСС. При высоких дозах добутамина проявляется его непостредственный эффект на повышение АД засчет повышения системного сосудистого сопротивления при воздействии на α-рецепторы. Добутамин обладает свойством влиять на метаболизм. Исследования на животных показали, что потенциальная польза от увеличения доставки кислорода тканям нивелировалась от увеличения скорости метаболизма в тканях (Penny DJ, 2001). До настоящего времени не было опубликовано работ, в которых бы сравнивалось доставка кислорода и потребление кислороода тканями при инотропной терапии у новорожденных.

Адреналин. Адреналин стимулирует α1 -, α2 -, β1 – и β2 –рецепторы. В очень низких дозах вызывает вазодилатацию, инотропный эффект возрастает по мере повышения дозы, в высоких дозах вызывает значительную вазоконстрикцию. В очень высоких дозах эффект вазоконстрикции подавляет инотропный эффект и сердечный выброс может даже снизиться (Barrington KJ,

2008). Таким образом можно сказать, что в низких дозах адреналин повышает сердечный выброс, в средних – еще и повышает артериальное давление, в экстремально высоких – снижает сердечный выброс. Исследования на животных моделях показали, что в высоких дозах адреналин в большей степени увеличивает системное сосудистое сопротивление, чем давление в системе легочной артерии. Этот эффект может быть использован при терапии персистирующей легочной гипертензии новорожденных (Barrington K.J., 1995).

Адреналин непосредственно влияет на метаболизм лактата, вызывая повышение его продукции и снижение распада, что приводит к увеличению концентрации лактата в сыворотке. В высоких дозах адреналин вызывает снижение кровотока кишечника и его ишемию, что подтверждается рядом исследований с участием взрослых пациентов, а также исследованиями на животных. Это преимущественно α-эффект, который наблюдается только в очень высоких дозах (Barrington K.J., 2008). В 2009 году был пересмотрен систематический обзор, посвященный использованию адреналина у новорожденных различного гестационного возраста с артериальной гипотонией и другими сердечно-сосудистыми нарушениями. В обзоре было отмечено, что до настоящего времени отсутствуют исследования необходимого качества, которые позволили бы сделать вывод о целесообразности использования адреналина. В частности отстутствуют рандомизированные исследования, в которых сравнивались бы адреналин и другие инотропные препараты при терапии сердечно-сосудистых нарушений у глубоконедоношенных новорожденных. Все проведенные иследования изучали либо почти доношенных новорожденных, либо детей с массой при рождении более 1750 г (Paradisis M., 2004)

Норадреналин имеет и альфа и бета-адренергический эффект, преимущественно воздействуя на альфа-рецепторы, соответственно увеличивая периферическое сосудистое сопротивление. Препарат мало изучен у новорожденных, возможно из-за меньшей чувствительности к нему β2-рецепторов. Норадреналин обладает более выраженной вазоконстрикторной

способностью, чем адреналин, поэтому часто используется при сепсисе, вызванном Гр- микроорганизмами во взрослой и педиатрической практике. При шоке у новорожденных используется редко, вероятно по причине того, что изолированная вазодилатация в отсутствие нарушенной сократительной способности миокарда не характерна для новорожденных. По данным исследований у взрослых и детей старшего возраста норадреналин эффективнее допамина повышает АД и, в последнее время, рекомендуется как препарат первой линии при терапии гипотензии, в особенности при вазоплегическом шоке у детей. Норадреналин способен увеличить системный кровоток и доставку кислорода, не снижая органный кровоток. Более того, в последнее время высказывается мнение о том, что использование норадреналина в педиатрической практике улучшает исходы шоковых пациентов. В исследованиях, посвященных новорожденным отмечается увеличение системного кровотока, АД, диуреза и снижение уровня лактата в ответ на введение норадреналина при артериальной гипотонии и шоке, рефрактерных к инфузии допамина, добутамина и объемной нагрузке (Tourneux P., 2008).

Милринон – селективный ингибитор фосфодиэстеразы (ФДЭ) III в миокарде и стенке сосудов. Милринон является одновременно инотропом и вазодилататором, в одном из исследований его называют «инодилятор» («inodilator»). Наиболее широко препарат используется в кардиохирургии (Duggal B., 2005), в неонатологии - при операции клипирования ОАП с целью предотвращения снижения сердечного выброса вследствие низкой сократительной способности миокарда (Paradisis M., 2009). Однако одним из ограничений применения этого препарата в терапии артериальной гипотонии, в особенности у недоношенных детей, являются осложнения, связанные сразвитием гипотонии (Paradisis M., 2009), причиной этого могут быть особенности миокарда новорожденных. В экспериментальных исследованиях на новорожденных млекопитающих препарат не был эффективен, что связывают с незрелостью саркоплазматического ретикулума миоцитов, которое выражается

в дисбалансе между ФДЭ-III и ФДЭ-IV (Barrington K.J., 2006), а также низкой активностью ц-АМФ в миокарде новорожденного. С другой стороны, ряд исследований демонстрирует эффективность милринона у более зрелых новорожденных (Paradisis M., 2007).

Вазопрессин. Возможно развитие так называемой рефрактерной гипотензии, которая определяется при отсутствии адекватной перфузии несмотря на проведенное ранее лечение (объемная нагрузка, инотропные препараты, кортикостероиды). Смертность новорожденных от рефрактерной гипотензии составляет 50% (Bidegain M., 2010). В качестве препарата для лечения рефрактерной гипотензии в литературе рассматривается вазопрессин. Вазопрессин - нейропептид, который вырабатывается задней долей гипофиза и регулирует циркуляцию натрия и осмолярность плазмы. Его выброс в кровь происходит в ответ на повышение осмолярности плазмы или при регистрации гиповолемии и/или падения АД барорецепторами организма. Синтетический аналог вазопрессина называется терлипрессин и входит в состав некоторых лекарственных препаратов. Имеется несколько описаний успешного использования препарата у новорожденных при рефрактерной гипотензии, в том числе у глубоконедоношенных новорожденных (Meyer S., 2006) (Rodríguez-Núñez A., 2010) (Filippi L., 2011) (Meyer S., 2011), а также рандомизированные исследования, посвященные сравнению вазопрессина и допамина (Meyer S., 2015) (Rios DR, 2015). Однако, проведенный исследовательской группой Кохран обзор не выявил ни одного законченного или продолжающегося исследования, посвященного изучению вазорессина, полностью удовлетворявшего критериям включения. Таким образом, данных, позволяющих рекомендовать или запретить использование вазопрессина или его аналогов в терапии рефрактерной гипотензии у новорожденных, недостаточно. Необходимо проведение хорошо спланированных и обладающих достаточной мощностью рандомизированных контролируемых исследований, посвященных вопросам эффективности вазопрессина или его аналогов, оптимального дозирования, безопасности и их

отдаленного влияния на нервно-психическое развитие и состояние дыхательной системы (Shivanna B., 2013)

Глюкокортикоиды. В последние годы с различной степенью достоверности все более подтверждается эффективность терапии артериальной гипотонии недоношенных новорожденных кортикостероидами. В особенности это касается новорожденных с ЭНМТ, у которых часто развивается рефрактерная артериальная гипотония, не корригируемая введением объемной нагрузки и увеличением дозы кардиотоников (Mizobuchi M., 2011). Относительная или абсолютная адренокортикальная недостаточность рассматривается и как самостоятельная причина артериальной гипотонии недоношенных (Fernandez E.F., et al., 2009) (Hebbar K.B., 2011) (Ng P.C., 2004). Известно, что глубоконедоношенные дети имеют достоверно более низкий уровень кортизола в пуповинной крови и его концентрация тем ниже, чем ниже ГВ пациента. Дети с артериальной гипотонией, которые требовали инотропной поддержки, имели более низкий уровень кортизола, чем дети того же гестационного возраста без гипотензии. (Rutkowska M., 2008)

Кроме того, глюкокортикоиды увеличивают уровень экспрессии бета-адренергических рецепторов сердечно-сосудистой системы, повышая их чувствительность к циркулирующим катехоламинам и соответственно, опосредованно, могут повышать периферический сосудистый тонус и сократимость миокарда (Johnson P.J., 2015).

Известно, что антенатальная кортикостероидная терапия достоверно снижает потребность недоношенных новорожденных в кардиотонической поддержке. Существует также ряд исследований, которые подтверждают эффективность применения кортикостероидов при артериальной гипотонии, резистентной к инотропной терапии (Hebbar K.B., 2011). Обычно для терапии артериальной гипотонии используется гидрокортизон, существует одно исследование, в котором говорится об эффективности и безопасности применения с этой целью дексаметазона (Noori S., 2006) .

При этом не следует забывать, что прямой токсический эффект на ЦНС недоношенного ребенка при раннем (менее 8 суток) применении кортикостероидов продолжает вызывать опасения. К другим не менее опасным последствиям применения кортикостероидов можно отнести достоверное повышение риска развития желудочно-кишечных кровотечений и перфорации, гипергликемии, артериальной гипертензии, гипертрофической кардиомиопатии и задержки роста. Несмотря на отмечающиеся в мета-анализе методологические погрешности исследований, посвященных долгосрочным отрицательным эффектам кортикостероидов (гидрокортизона), в настоящее время его использование в раннем неонатальном периоде сопряжено с высоким риском развития осложнений (Doyle L.W., 2014). С целью оценки эффективности и безопасности применения кортикостероида (гидрокортизона) как антигипотензивного препарата и как препарата для лечения инотроп-резистентной терапии Ibrahim H, Sinha IP, Subhedar N в 2011 году был проведен метанализ, в который были включены четыре исследования (123 ребенка). В одном из исследований персистирующая гипотония отмечалась чаще в группе, получавшей гидрокортизон в сравнении с теми, кому лечение было начато с допамина (RR 8,2, 95% CI 0,47 to 142,6; RD 0,19, 95% CI 0,01 to 0,37). В двух других исследованиях кортикостероиды сравнивались с плацебо. Персистирующая гипотония (которая оценивалась как потребность в введении допамина) чаще отмечалась в группе, получавшей плацебо, чем стероиды (RR 0,35, 95% CI 0,19 to 0,65; RD -0,47, 95% CI – 0,68 to – 0,26; NNT = 2,1, 95% CI 1,47, 3,8). В результате авторами обзора был сделан вывод о том, что гидрокортизон может быть также эффективен, как допамин в качестве лечения артериальной гипотонии, но отсутствуют данные об отдаленных последствиях применения такой методики. Стероиды эффективны при терапии резистентной к инотропам гипотензии, без увеличения частоты побочных эффектов, однако, также отсутствуют данные об отдаленных последствиях. Учитывая недостаток сведений о долгосрочной безопасности применения стероидов, они пока не

могут быть рекомендованы как рутинная практика терапии артериальной гипотонии у недоношенных новорожденных (Ibrahim H., 2011).

Таким образом, не смотря на очевидную актуальность проблемы, до настоящего времени в определении и последующем лечении артериальной гипотонии у новорожденных очень мало достоверности, очень велики различия в подходах к терапии этого состояния. Нельзя исключить, что определенная часть новорожденных получает потенциально токсичные препараты на основании снижения артериального давления ниже эмпирически установленного порога. С другой стороны без учета органной перфузии, клинических и биохимических критериев часть новорожденных с «нормальным» артериальным давлением адекватную и своевременную терапию не получают. По мнению Dempsey с соавт при применении индивидуального комплексного подхода к диагностике артериальной гипотонии (не только на основании значений АД) можно сократить кардиотоническую поддержку у детей с ОНМТ на 11% (Dempsey E.M., 2009).

В настоящее время опубликован протокол проводимого международного мультицентрового рандомизированного контролируемого исследования, изучающего ведение артериальной гипотонии у экстремально недоношенных новорожденных (The HIP Trial). Основной вопрос исследования - приведет ли к улучшению неонатальных и отдаленных результатов методика ограничения использования допамина при терапии артериальной гипотонии. Показания к ограничению использования допамина основаны на изменении показаний к терапии с использованием не только пороговых значений АД, но и клинических и эхокардиографических критериев нарушения перфузии. В исследование включаются новорожденные гестационного возраста от 23 до 28 полных недель, в возрасте до 72 часов, продемонстрировавшие снижение АД на 1 ммHg и более ниже критического показателя (ГВ в неделях) в течение более чем 15 минут и не имеющие ВЖК III-IV степени. За исключением детей с ВПС, врожденными аномалиями развития, с хирургической патологией. Для лечения используются

две стратегии: (1) Болюсное введение физиологического раствора, а затем терапия допамином, начиная с 5 мкг/кг/мин и (2) болюсное введение физиологического раствора, а затем введение плацебо в соответствующем объеме.

В качестве критериев хорошего неонатального исхода используются следующие: отсутствие любого повреждения головного мозга в возрасте 36 недель постменструального возраста, отсутствие задержки нервно-психического развития в 2 года скорректированного возраста, оцененного при помощи шкал, отсутствия нарушения слуха, требующего специальной терапии, отсутствие нарушения зрения.

Доза допамина (или соответствующий объем плацебо) увеличивается пошагово до 20 мкг/кг/мин. Экстренная терапия назначается в двух случаях – при снижении среднего АД более, чем на 5 ммHg от нормального значения или комбинация двух и более критериев, свидетельствующих об ухудшении перфузии, среди которых – снижение среднего АД на 3 мм ниже критического значения, лактат более 4 ммоль/л, симптом белого пятна более 4 сек.

Окончательные результаты исследования пока не опубликованы. Однако, с нашей точки зрения, его дизайн имеет существенные ограничения. Несмотря на то, что авторы признают, что гиповолемия не является причиной артериальной гипотонии у новорожденных с ЭНМТ, а также тот факт, что болюсное введение физиологического раствора незначительно влияет на сократимость миокарда и сосудистый тонус у этой категории пациентов, что избыточное введение жидкости способно вызвать усугубление гемодинамической нестабильности, вызванной внутрисердечными шунтами – в стратегиях терапии отсутствует вариант без предварительного введения болюса физиологического раствора (Dempsey EM, и др., 2014). Таким образом, наше исследование, в котором бы оценивались различные подходы к терапии артериальной гипотензии у новорожденных, основанные на данных о патогенезе гипотонии и учитывающие ГВ и клиническое состояние пациента, является актуальным и востребованным.

В настоящее время во взрослой и педиатрической практике широко используются компьютерные программы поддержки принятия решения (Clinical decision support systems), которые могут интегрировать данные о пациенте, предлагая максимально индивидуализированный результат. Использование таких программ в неонатологии до настоящего времени встречается редко. Одной из задач нашего исследования является создание подобной программы для принятия оптимального решения по терапии артериальной гипотонии у новорожденного (Tan K., 2005)

Кроме того, при клиническом наблюдении обращает на себя внимание группа недоношенных новорожденных, которые требуют более продолжительной и более высокодозированной инотропной терапии для достижения нормальных цифр артериального давления в сравнении с новорожденными такого же ГВ. Степень восприимчивости новорожденных к терапии АГ инотропными препаратами различна в отношении минимально эффективной для повышения артериального давления (АД) дозы, а также в отношении продолжительности потребности в инфузии инотропного препарата для поддержания АД. Прогнозирование возможного ответа на инотропную терапию новорожденных с артериальной гипотонией может позволить оптимизировать Протокол терапии артериальной гипотонии у новорожденных в части расширения показаний к более быстрому наращиванию дозы вводимых инотропных препаратов у категории пациентов с предрасположенностью к резистентной артериальной гипотонии. Можно предположить, что имеются некие молекулярно-генетические предикторы, определение которых позволит оптимизировать подходы к терапии артериальной гипотонии, а в дальнейшем объяснить причину резистентной АГ, характерной для недоношенных новорожденных. В данных литературы нами не были обнаружены исследования полиморфизма молекулярно-генетических маркеров для прогнозирования устойчивости к проведению антигипотензивной терапии.

При анализе литературных данных мы обратили внимание на тот факт, что недоношенные новорожденные демонстрируют более высокие показатели АД в более старшем возрасте и во взрослой жизни. Pharoah с соавт провели исследование, в котором осциллометрическим методом оценивалось АД у 128 детей, родившихся с ОНМТ, в возрасте 15 лет. У них было описано достоверно более высокое систолическое АД (Pharoah P.O., 1998). В другом исследовании также оценивалось АД у 156 пациентов с ОНМТ при рождении (средний ГВ 28 нед) в сравнении с 38 доношенными новорожденными (средний ГВ 40 нед) в возрасте 18 лет и старше. Взрослые, родившиеся недоношенными, имели более высокие показатели систолического и диастолического артериального давления (Doyle LW, 2003). Hack с соавт сравнили данные об АД 195 участников, родившихся с ОНМТ, в возрасте 20 лет с 208 представителями контрольной группы, родившихся доношенными. Сравнение проводилось с поправкой на пол, расовую принадлежность, образование матери и параметры тела. Большие показатели АД были в группе, родившихся с ОНМТ, причем разница была несколько больше среди девочек, в сравнении с мальчиками. В этом исследовании, кроме того, было показано, что внутри группы ОНМТ прямой зависимости АД от массы тела не было (Cook N.R., 1995) .

Таким образом, для недоношенных новорожденных характерна не только артериальная гипотония в раннем неонатальном периоде, но и тенденция к артериальной гипертензии во взрослом возрасте. Молекулярно-генетические предикторы развития артериальной гипертензии во взрослом возрасте изучены хорошо (Yamada Y., 2007; Yamada Y., 2015). С учетом того, что недоношенные новорожденные демонстрируют более высокие показатели АД в более старшем возрасте и во взрослой жизни, актуальным является исследование экспрессии генов, отвечающих за регуляцию артериального давления, характерных для высокого риска развития гипертонической болезни в более старшем возрасте. Исследование позволит выявить генетические детерминанты новорожденных, которые развивают артериальную гипотонию в раннем неонатальном периоде,

оценить причины различной потребности в кардиотонических препаратах, что позволит оптимизировать подходы к терапии артериальной гипотонии, возможно в дальнейшем объяснить причину резистентной артериальной гипотонии, характерной для недоношенных новорожденных.

Глава 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ (ФГБУ НЦАГиП МЗ РФ), директор акад. РАН Г.Т. Сухих, и Областного перинатального центра ГБУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница №1», главный врач С.Р. Беломестнов. В исследование включены новорожденные, поступившие в Отделение реанимации и интенсивной терапии отдела неонатологии и педиатрии (заведующий О.В. Ионов), отделение новорожденных отдела неонатологии и педиатрии (заведующая отделением Л.А. Тимофеева) ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ и Отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей Областного перинатального центра ГБУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница №1» (заведующий отделением М.Е. Пруткин) в течение первых 72 ч жизни.

Численность включенных пациентов представлена на Рисунке 2.1.

Рисунок 2.1. **Распределение новорожденных, включенных в исследование, по клиническим базам**.



Исследование проводилось в несколько этапов:

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.

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.

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»

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».

V этап. Создание Протокола терапии артериальной гипотонии и шока на основании полученных данных и анализа литературных данных. 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». Для решения поставленных задач на разных этапах исследования включались разные группы пациентов. В Таблице 2.1 представлены данные о пациентах, включенных в исследование на различных его этапах. Рисунок 2.2 демонстрирует распределение пациентов по группам в зависимости от поставленных на этапе исследования задач.

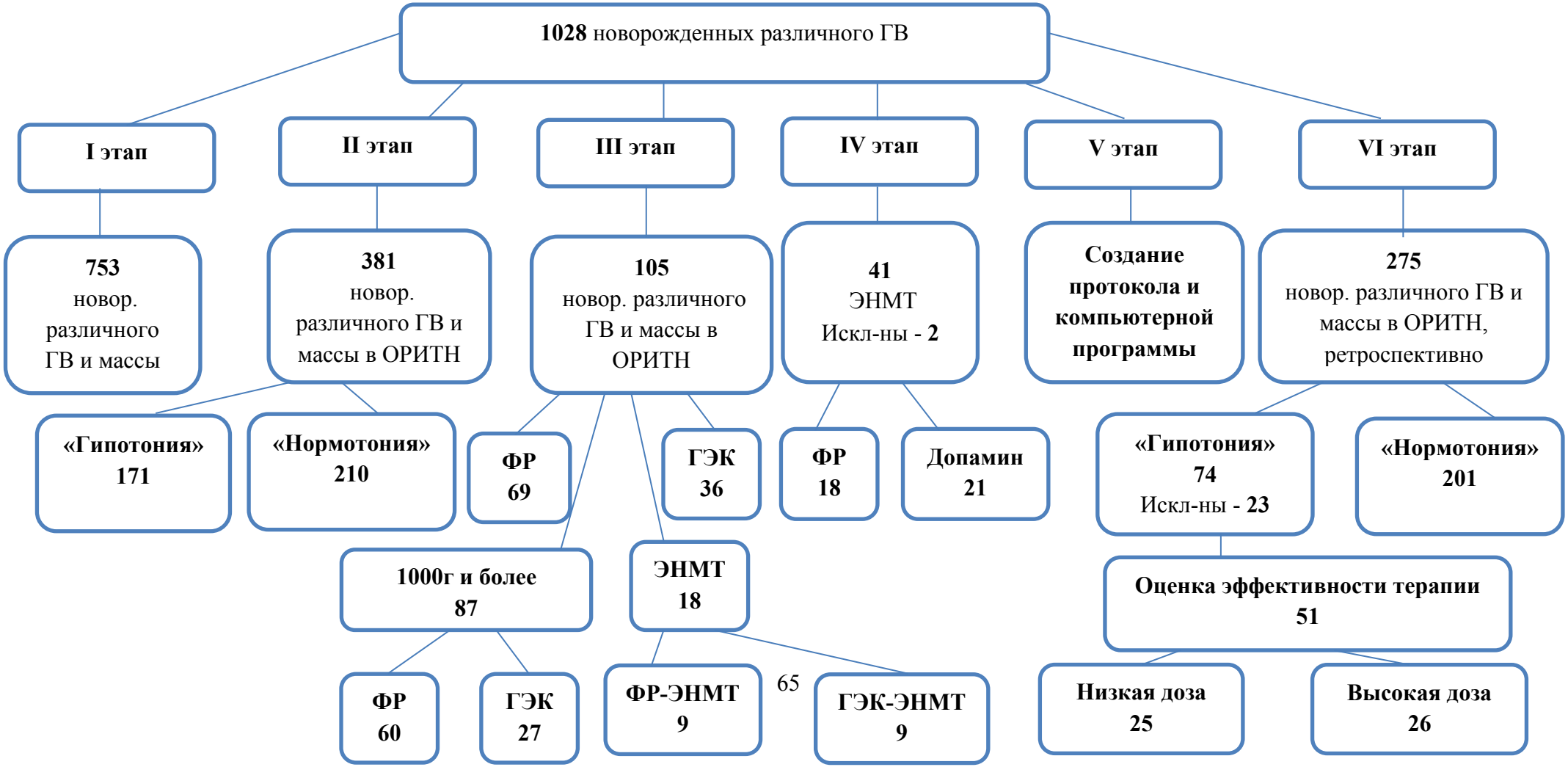
Таблица 2.1 **Данные о пациентах, включенных в исследование на различных этапах.**

Этапы исследования	**Число новор.**	**Харктеристика новорожденных**
I этап Оценка влияния гестационного возраста и массы тела новорожденных на показатели АД в первые 72 ч после рождения	753	381 новорожденный, поступивший в блок реанимации НЦАГиП и соответствоваший критериям 100 новорожденных, поступивших в блок интенсивной терапии НЦАГиП и соответствоваших критериям 150 новорожденных, поступивших в отделение новорожденных НЦАГиП и соответствоваших критериям 122 новорожденных, поступивших в Отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей Областного перинатального центра ГБУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница №1»
II этап Оценка частоты развития артериальной гипотонии в ОРИТН, факторов риска развития АГ,	381	381 новорожденный, поступивший в блок реанимации НЦАГиП и соответствовавший

исследование клинических особенностей, лабораторных и инструментальных исследований, а также клинических исходов у новорожденных при АГ		критериям включения обсервационного обследования
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»	105	105 новорожденных, поступивших в блок реанимации НЦАГиП и соответствовавших критериям включения исследования
IV этап Проспективное рандомизированное исследование. «Сравнение двух методик терапии артериальной гипотонии у новорожденных с экстремально низкой массой тела	41	41 новорожденный с ЭНМТ, поступивший в блок реанимации НЦАГиП и соответствоваший критериям включения в исследование
V этап Создание Протокола терапии артериальной гипотонии и компьютерной программы поддержки принятия решения на основании полученных данных и анализа данных литературных источников		
VI этап. Оценка молекулярно-генетических предикторов развития артериальной гипотонии и выявление генетических маркеров для	275	275 новорожденных, поступивших в блок реанимации НЦАГиП

прогнозирования устойчивости к инотропной терапии у новорожденных с артериальной гипотонией		

Рисунок 2.2 **Распределение пациентов, включенных в исследование.**



2.1 **Характеристика пациентов, включенных в исследование**

В исследование включались новорожденные, поступавшие в перечисленные отделения. В отделение новорожденных поступали условно здоровые дети. В блок интенсивной терапии поступали новорожденные в состоянии средней тяжести, не требовавшие проведения ИВЛ, а также дети из группы риска для интенсивного наблюдения. В блоки реанимации поступали новорожденные в критическом состоянии, а также недоношенные новорожденные массой тела менее 2500г. В Таблицах 2.3 и 2.4 представлены данные об условно здоровых новорожденных, поступивших в отделение новорожденных ФГБУ НЦ АГиП, а также данные анамнеза их матерей.

Таблица 2.3 **Характеристика здоровых новорожденных, поступивших в отделение новорожденных ФГБУ НЦ АГиП.**

Характеристика новорожденного	**Абс число ±ст.откл (% от общего числа детей, поступивших в отделение)**
Число детей	150
Мальчики, чел	69(46%)
Девочки, чел	81(54%)
Масса тела при рождении, г	3402±362
Рост при рождении, см	51,67±1,9
Апгар на 1 мин, баллы	7,8±0,4
Апгар на 5 мин, баллы	8,7±0,4
Гестационный возраст, нед	38,7±1,02
Родились в результате самопроизвольных родов, чел	81(54%)
Родились в результате кесарева сечения, чел	69(46%)
Время извлечения, мин	3,35±5,05
Эндотрахеальный наркоз у матери, чел *	4(5,8%)

* % от родившихся путем операции кесарева сечения

Все новорожденные, поступившие в отделение новорожденных, были доношенные. Средний гестационный возраст составил 38,7 нед, средняя масса тела при рождении – 3402 г. Подавляющее число детей имело высокую оценку по шкале Апгар (на 1 минуте 7,8 балла, на 5 минуте 8,7 балла), 54% новорожденных родились в результате самопроизвольных родов. При кесаревом сечении ЭТН проводился в только в 4% случаев, среднее время извлечения – 3,35 мин. Респираторная терапия не проводилась, заболеваний у детей не было, артериальная гипотония не отмечалась.

Средний возраст матерей составил 29,4 года. В анамнезе матерей чаще всего отмечены хронические воспалительные заболевания (8,6%) и миопия (9,3%). Осложнения беременности отмечались в минимальном количестве – угроза прерывания, тромбозы, обострение хронической инфекции, фетоплацентарная недостаточность – каждое в 1,3% случаев.

Таблица 2.4 **Анамнез матерей здоровых новорожденных, поступивших в отделение новорожденных ФГБУ НЦ АГиП** .

Данные анамнеза матери	**Абс число ±ст.откл (% встречаемости от общего числа матерей детей, поступивших в отделение)**
Возраст матери, лет	29,4±5,21
Хронические заболевания матери	
Хронические воспалительные заболевания, чел	28(18,6%)
Сахарный диабет, чел	2(1,3%)
Миопия, чел	14(9,3%)
Тромбофилии, чел	2(1,3%)
Варикозная болезнь, чел	2(1,3%)
Патология щитовидной железы, чел	2(1,3%)
ВИЧ инфицирование, чел	1(0,7%)
Осложнения течения настоящей беременности:	
Угроза прер чел ывания, чел	2(1,3%)
Тромбозы,	2(1,3%)
Обострение хронической инфекции, чел	2(1,3%)
Фетоплацентарная недостаточность, чел	2(1,3%)

В таблицах 2.5 и 2.6 представлена характеристика новорожденных, потупавших в блок интенсивной терапии и данные об анамнезе матерей этих новорожденных.

Среди новорожденных, поступивших в блок интенсивной терапии, преобладали доношенные дети. Средний гестационный возраст составил 37,3 нед, масса тела при рождении – 2767 г. Подавляющее число детей имело высокую оценку по шкале Апгар (на 1 минуте 7,08 балла, на 5 минуте 8,15

балла), 75% новорожденных родились путем операции кесарева сечения, в 19% случаев проводился ЭТН, среднее время извлечения 4,04 мин. Наиболее частым диагнозом было транзиторное тахипное (24%), врожденная пневмония (8%), ОАП (7%), ГБН (6%). Респираторная терапия методом CPAP проводилось у 26% пациентов. Артериальная гипотония отмечалась у 3 пациентов.

В Таблице 2.6 представлен анамнез матерей новорожденных, поступавших в блок интенсивной терапии. Средний возраст матерей составил 30,6 лет. Среди хронических заболеваний чаще всего встречались хронические воспалительные заболевания (хронический пиелонефрит, хронический тонзиллит, хронический гайморит и др.) – 36%, тромбофилии – 10%, миопия – 12%, аутоиммунные заболевания (рассеянный склероз, системная красная волчанка, ревматоидный артрит) отмечались у 20% матерей. Изучались также осложнения течения настоящей беременности – наиболее характерными (7%) осложнениями были – истмикоцервикальная недостаточность и обострение хронической инфекции.

Таблица 2.5 **Характеристика новорожденных, поступивших в блок интенсивной терапии новорожденных ФГБУ НЦАГиП МЗ РФ.**

Характеристика новорожденного	**Абс число ±ст.откл (% от общего числа детей, поступивших в отделение)**
Число детей	100
Мальчики, чел	32(32%)
Девочки, чел	68(68%)
Масса тела при рождении, г	2767±628,2
Рост при рождении, см	48,53±3,15
Апгар на 1 мин, баллы	7,08±0,8
Апгар на 5 мин, баллы	8,15±0,5
Гестационный возраст, нед	36,73±1,8
Родились в результате самопроизвольных родов, чел	25(25%)
Родились в результате кесарева сечения, чел	75(75%)
Время извлечения, мин	4,04±1,7
Эндотрахеальный наркоз у матери, чел*	14 (19%)
Артериальная гипотония, чел	3(3%)
Основной диагноз:	
Врожденная пневмония, чел	8(8%)
РДС, чел	-
Транзиторное тахипное, чел	24(24%)
ОАП, чел	7(7%)
ГБН, чел	6(6%)
ИВЛ, чел	-
СРАР, чел	26(26%)

* - % от родившихся путем операции кесарева сечения

Таблица 2.6 **Анамнез матерей новорожденных, поступивших в блок интенсивной терапии ФГБУ НЦ АГиП МЗ РФ**

Данные анамнеза матери	**Абс число ±ст.откл (% встречаемости от общего числа матерей детей, поступивших в отделение)**
Возраст матери, лет	30,6±4,8
Хронические заболевания матери	
Миома матки, чел	3 (3%)
Хронические воспалительные заболевания, чел	36 (36%)
Трансплантации, чел	2 (2%)
Миастения, чел	3(3%)
Гипотиреоз, чел	3(3%)
Сахарный диабет, чел	3(3%)
Тромбофилии, чел	10(10%)
Миопия, чел	12(12%)
Аутоимунные заболевания, чел	20(20%)
Антифосфолипидный синдром, чел	2(2%)
Осложнения течения настоящей беременности:	
Угроза прерывания, чел	5 (5%)
Артериальная гипертония, чел	2(2%)
Тромбозы, чел	3(3%)
Истмикоцервикальная недостаточность, чел	7(7%)
Преэклампсия, чел	2(%)
Обострение хронической инфекции, чел	7(7%)
Кольпит, чел	2(2%)
Анемия, чел	3(3%)
Гестационный сахарный диабет, чел	2(2%)

В исследование включен 381 новорожденный, поступивший в блок реанимации ФГБУ НЦ АГиП. В Таблицах 2.7 и 2.8 представлены данные о новорожденных, поступивших в блок реанимации ФГБУ НЦ АГиП, а также анамнез их матерей. Из Таблицы 2.7 видно, что большинство новорожденных были недоношенными, средний ГВ составил 31,53±3,26 нед, средняя масса тела при рождении – 1644±668,44г. Подавляющее большинство (88,9%) новорожденных родились путем операции кесарева сечения, при этом ЭТН применялся в 24,8 % случаев. Средняя оценка по шкале Апгар на 1 мин составила 5,5 баллов, на 5 минуте – 6,9 балла. Наиболее частым основным диагнозом были респираторный дистресс синдром (45,9%) и врожденная пневмония (39,8%), врожденный сепсис отмечался у 4,2% новорожденных с гипотонией. ОАП отмечался у 24,7% новорожденных. Половине пациентов требовалось проведение ИВЛ – 51,2%, назальный CPAP проводился более, чем 59% пациентов.

Таблица 2.6 **Характеристика новорожденных, поступивших в блок реанимации ФГБУ НЦ АГиП.**

Характеристика новорожденного	**Абс число ±ст.откл (% от общего числа детей)**
Число детей	381
Мальчики, чел	189(49,6%)
Девочки, чел	192 (50,4%)
Масса тела при рождении, г	1644±668,44
Рост при рождении, см	42,21±4,98
Апгар на 1 мин, баллы	5,47±1,64
Апгар на 5 мин, баллы	6,88±1,3
Гестационный возраст, нед	31,53±3,26
Родились в результате самопроизвольных родов, чел	43(11,2%)
Родились в результате кесарева сечения, чел	338(88,9%)
Эндотрахеальный наркоз, чел *	84(24,8%)
Основной диагноз:	
РДС, чел	175(45,9%)
Врожденная пневмония, чел	152(39,8%)
Врожденный сепсис, чел	16(4,2%)
Транзиторное тахипное, чел	26(6,8%)
Гемолитическая болезнь новорожденных, чел	5(1,3%)
ОАП, чел	94(24,7%)
Респираторная терапия:	
ИВЛ, чел	195(51,2%)
СРАР, чел	226(59,3%)

Таблица 2.8 **Анамнез матерей новорожденных, поступивших в блок реанимации НЦАГиП**

Данные анамнеза матерей.	**Абс число ±ст.откл (% встречаемости от общего числа матерей детей, поступивших в отделение)**
Число матерей	374
Возраст матери, лет	31,1±6,49
Хронические заболевания матери	
Хронические воспалительные заболевания мочевыводящих путей, чел	74 (20,0%)
Хронические воспалительные заболевания репродуктивной сферы, чел	39(10,4%)
Другие хронические воспалительные заболевания, чел	28(7,5%)
Нарушения свертывающей системы, чел	17(4,5%)
Эндометриоз и миомы матки, чел	34(9,0%)
Сахарный диабет, чел	4(10,1%)
Пролапс митрального клапана, чел	41(10%)
Артериальная гипертензия, чел	17(4,5%)
Аутоимунные заболевания, чел	7(1,9%)
Онкологические заболевания, чел	2(0,5%)
Осложнения течения настоящей беременности:	
Угроза прерывания, чел	183 (48,9%)
ОРВИ, чел	53(14,1%)
Отслойка нормально расположенной плаценты, чел	18(4,8%)
Аритмии, чел	1(0,3%)
Артериальная гипертензия, чел	20(5,3%)
Тромбозы, чел	31(8,3%)
Истмикоцервикальная недостаточность, чел	23(6,1%)

Данные анамнеза матерей (продолжение)	Абс число ±ст.откл (% встречаемости от общего числа матерей детей, поступивших в отделение)
Преэклампсия, чел	25(6,7%)
Обострение хронической инфекции, чел	78(20,1%)
Кольпит, чел	6(0,42%)
Фетоплацентраная недостаточность, чел	79(21,1%)
Анемия, чел	19(5,1%)
Преждевременный разрыв плодных оболочек, чел	11(2,9%)
Фетофетальный синдром, чел	5(1,3%)
Хроническая почечная недостаточность , чел	6(1,6%)
Онкологические заболевания, чел	3(0,8%)
Гестационный сахарный диабет, чел	1(0,3%)

Средний возраст матерей 31,1 года. Хронические воспалительные заболевания в анамнезе матерей встречались в 37,7% случаев, при этом заболевания репродуктивной сферы – 10,4%, заболевания мочевыводящих путей – 20,0%. На втором месте по частоте – пролапс митрального клапана и сахарный диабет (10%). Течение настоящей беременности осложнялось чаще всего угрозой прерывания (48,9%), обострение хронических инфекционных заболеваний отмечено у 20,1 % матерей, фетоплацентарная недостаточность у 21,1%, истмикоцервикальная недостаточность – у 6,0%. У 14% в период беременности отмечались ОРВИ.

В Таблице 2.9 представлены данные о 122 новорожденных, поступивших в Отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей Областного перинатального центра ГБУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая

больница №1», у которых также оценивалось артериальное давление. Данные об анамнезе матерей у этой группы пациентов не собирались.

Таблица 2.9. **Характеристика новорожденных, поступивших в Отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей Областного перинатального центра ГБУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница №1»**

Характеристика новорожденного	**Абс число ±ст.откл (% от общего числа детей, поступивших в отделение)**
Число детей	122
Мальчики, чел	49 (40%)
Девочки, чел	73(60%)
Масса тела при рождении, г	1587,19±428,9
Гестационный возраст, нед	30,3±1,82
Артериальная гипотония, чел	32(26%)
Основной диагноз	
Врожденная пневмония, чел	2 (1,6%)
РДС, чел	106 (87%)
Врожденный сепсис, чел	1 (0,8%)
Некротизирующий энтероколит, чел	4 (3,2%)
ОАП, чел	2 (1,6%)
ИВЛ, чел	48 (39%)
СРАР, чел	112 (91,8%)

Большинство поступавших в вышеназванное отделение, новорожденных были недоношенными. Средний гестационный возраст – 30,3 нед, средняя масса тела при рождении 1587г, рост – 30,3см. Частота

диагностики РДС составила – 87%, врожденной пневмонии – 2%, сепсис отмечался в 0,8% случаев. Потребность в ИВЛ составила 47%, большинству новорожденных проводилась респираторная терапия методом CPAP (91,8%). Артериальная гипотония отмечалась у 26% пациентов.

2. 2 **Методы исследования**

В зависимости от поставленных задач на различных этапах исследования оценивались следующие показатели:

I. **Антропометрические данные**: пол, масса тела и рост при рождении.

II. **Анамнестические данные**: гестационный возраст, количество плодов при настоящей беременности, заболевания матери, течение настоящей беременности, возраст матери, характер родоразрешения, показания к кесареву сечению, способ обезболивания, наличие профилактики РДС, воспалительные изменения в плаценте (по данным исследования последа).

III. **Клинические данные**: оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минутах, клинический диагноз, наличие ОАП, длительность функционирования ОАП, возраст регистрации артериальной гипотонии с указанием продолжительности эпизода снижения артериального давления, продолжительность наблюдения в ОРИТН, респираторная поддержка. При физикальном исследовании особое внимание уделялось наличию и выраженности отечного синдрома, времени заполнения капилляров (симптому «белого пятна»), наличию микроциркуляторных нарушений, динамике изменений диуреза при артериальной гипотонии и проведении терапии, а также данные о прибавке массы и потере массы тела в 1-3 сутки жизни.

- Анализ проведенного лечения: терапия в родильном зале, потребность в терапии сурфактантом, потребность в ИВЛ, продолжительность ИВЛ, потребность в NCPAP и

продолжительность терапии CPAP, объемы вводимой жидкости в первые 3 суток жизни.

- Особенности терапии артериальной гипотонии: выбор препарата, потребность в кардиотонической поддержке и ее продолжительность,

- Анализ исходов: БЛД, НЭК, ВЖК, легочные кровотечения, кровотечения из ЖКТ, ПВЛ, РН. Для анализа исходов использовались следующие характеристики:

- Легкая степень БЛД (БЛД 28 сут) – потребность в дополнительной оксигенации и/или респираторной терапии в возрасте 28 суток жизни
- Тяжелая степень БЛД (БЛД 36 нед) – потребность в дополнительной оксигенации и/или респираторной терапии в 36 недель постконцептуального возраста (Антонов А.Г., 2014)
- При анализе НЭК использовалась классификация по Bell в модификации Walsh (Н.Н. Володин (под редакцией), 2013)
- В качестве критерия использовалось понятие тяжелое ВЖК – ВЖК II и более степени (Н.Н. Володин (под редакцией), 2013)

IV. **Данные инструментальных методов** обследования

1. Данные инструментального мониторинга: систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление, ЧСС, диурез, уровень насыщения гемоглобина кислородом.
2. Данные Допплерэхокардиографии:
   a) Центральная гемодинамика:
      - диаметр ОАП, гемодинамическая значимость ОАП, сердечный выброс, фракция выброса, фракция укорочения, ударный объем. Гемодинамическая значимость ОАП оценивалась в соответствии с клиническими рекомендациями (Байбарина Е.Н., 2016)

b) Регионарная гемодинамика:

•Передняя мозговая артерия - индекс сосудистой резистентности, пульсативный индекс и усредненная по времени максимальная линейная скорость кровотока передней мозговой артерии

•Почечная аретрия - индекс сосудистой резистентности, пульсативный индекс и усредненная по времени максимальная линейная скорость кровотока передней мозговой артерии

•Верхняя мезентериальная артерия - индекс сосудистой резистентности, пульсативный индекс, конечная диастолическая скорость

V. **Данные лабораторных исследований**:

1. Исследование гемостаза: Фибриноген, АЧТВ, ПТИ, Антитромбин III, протеин С, продукты деградации фибриногена
2. Биохимический анализ крови: общий белок, С-реактивный белок, альбумин, креатинин, мочевина, АСТ, АЛТ, калий, натрий, кальций, глюкоза, лактат
3. Клинический анализ крови: гемоглобин, эритроциты, тромбоциты, лейкоциты, лейкоцитарная формула
4. Кислотно-основное состояние и газы крови: pH, pCO_2, pO_2, BE, HCO_3
5. Оценка молекулярно-генетических маркеров:

- Панель 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);

- 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)

VI. **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. Числовые данные в таблицах указаны по единому принципу - M±SD, где M-среднее значение, SD – стандартное отклонение. 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.

2.3. **Терапия пациентов, включенных в исследование**

Искусственная вентиляция легких проводилась на дыхательных аппаратах AVEA (General Electric, США), при необходимости проводилась высокочастотная вентиляция на аппарате ВЧОВЛ (Sensor Medics, США), неинвазивная вентиляция и респираторная терапия методом NCPAP на аппаратах Infant Flow (General Electric, США). В зависимости от поставленных задач на различных этапах исследования оценивались следующие показатели:

I. **Антропометрические данные**: пол, масса тела и рост при рождении.

II. **Анамнестические данные**: гестационный возраст, количество плодов при настоящей беременности, заболевания матери, течение настоящей беременности, возраст матери, характер родоразрешения, показания к кесареву сечению, способ обезболивания, наличие профилактики РДС, воспалительные изменения в плаценте (по данным исследования последа).

III. **Клинические данные**: оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минутах, клинический диагноз, наличие ОАП, длительность функционирования ОАП, возраст регистрации артериальной гипотонии с указанием продолжительности эпизода снижения артериального давления, продолжительность наблюдения в ОРИТН, респираторная поддержка. При физикальном исследовании особое внимание уделялось наличию и выраженности отечного синдрома, времени заполнения капилляров (симптому «белого пятна»), наличию микроциркуляторных нарушений, динамике изменений диуреза при артериальной гипотонии и проведении терапии, а также данные о прибавке массы и потере массы тела в 1-3 сутки жизни.

- Анализ проведенного лечения: респираторная

Заместительная терапия сурфактантом производилась в соответствии с национальным протоколом препаратом Куросурф (Chiesi, Италия) (Н.Н.

Володин (под редакцией), 2013). Детям с ГЗФАП проводилась терапия закрытия ОАП препаратом Педеа (Orphan Europe) в соответствии с клиническими рекомендациями (Байбарина Е.Н., 2016) (Н.Н. Володин (под редакцией), 2013).

В качестве объемзамещающей терапии использовались:

1) Физиологический раствор (раствор натрия хлорида 0,9%, производство НПО «Микроген», Россия).

2) Волювен 6% (производство Fresenius-Kabi, Германия)

В качестве кардиотонической терапии использовались:

1) Допамин 40 мг/мл (производство ОАО Биохимик, Россия)

2) Добутамин лиофилизат для приготовления раствора для инфузии 150мг/1 фл (производство Hexal AG, Германия).

3) Адреналин, раствор для инъекций – 1мг/ мл (производство Московский Эндокринный завод, Россия)

2.3 **Характеристика методов исследования**

2.3.1 **Методика измерения артериального давления:**

У условно здоровых новорожденных, наблюдавшихся в отделении физиологии новорожденных Центра, АД измерялось ежедневно в течение срока пребывания в отделении. Измерение проводилось осциллометрическим методом на левом плече манжетой соответствующего размера (занимающей 2/3 плеча) в первой половине дня, через час после кормления, в покое. Проводилось три последовательных измерения систолического, диастолического и среднего артериального давления. В дальнейшем оценивалась средняя величина этих показателей. Измерение АД проводилось с помощью монитора PHILIPS IntelliVue MP5 Neonate.

В отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных проводился непрерывный мониторинг АД также осциллометрическим методом на правом или левом плече манжетой соответствующего размера.

Измерение артериального давления проводилось сразу после поступления в отделение, далее регулярно со следующими временными промежутками:

- Во время эпизода гипотонии - один раз в 15 мин до момента стабилизации АД
- Далее один раз в 30 мин в течение времени применения кардиотонической поддержки
- Один раз в час при условии стабильного артериального давления

Для анализа АД на I этапе исследования использовалось измерение систолического, диастолического и среднего артериального давления, произведенное в первой половине дня через 1 час после кормления, в покое. Измерение проводилось с помощью неонатального полифункционального монитора Philips IntelliVue MP20 Neonatal.

2.3.2 **Методика эхокардиографического и допплерографического исследования.**

Эхокардиографическое и допплерографическое исследование проводилось на ультразвуковом сканере Vivid q (General Electric, США) с использованием трансторакального неонатального датчика 4,7-11,0 МГц для исследования сердца, датчика 5,0-11,0 МГц для исследования структур головного мозга, мозгового, почечного и мезентериального кровотока. Исследование включало в себя:

1. Комплексное эхокардиографическое исследование проводилось в 1 сутки жизни и позволяло решить вопрос о включении в исследование.
2. Оценка структур головного мозга в 1 сутки, 3 сутки, далее в соответствии с протоколом отделения с обязательным осмотром перед выпиской из стационара
3. Оценка систолической функции левого желудочка проводилась в одномерном М-режиме. Рассчитывалась по формуле Тейхольц. Исследуемые показатели рассчитывались компьютером ультразвукового сканера.

ФВ - Фракция выброса левого желудочка (Ejection fraction – EF) – интергральный показатель систолической (насосной) функции сердца, характеризующий, какая часть конечного диастолического объема выбрасывается сердцем в систолу (доля крови, выброшенной за одно сокращение в систолу от количества крови, поступившей в диастолу).

$$ФВ = \frac{КДО - КСО}{КДО} \times 100\%$$

КДО – конечный диастолический объем ЛЖ

КСО – конечный систолический объем ЛЖ

ФУ – фракция укорочения (Fraction shortening - FS) – показатель, характеризующий сократительную способность миокарда, оценивается по относительному изменению размера полости левого желудочка в течение сердечного цикла.

$$ФУ = \frac{КДР - КСР}{КДР} \times 100\%$$

КДО – конечный диастолический размер ЛЖ

КСО – конечный систолический размер ЛЖ

СВ – сердечный выброс (Cardiac output – CO) – объем крови, который сердце прокачивает за минуту. У новорожденных имеряется в мл/кг массы тела. Синоним – минутный объем кровообращения.

$$СВ = (КДО\text{-}КСО) \times ЧСС$$

КДО – конечный диастолический объем ЛЖ

КСО – конечный систолический объем ЛЖ

ЧСС – частота сердечных сокращений

4. Оценка диаметра овального окна проводилась в В-режиме из апикального доступа с применением цветного допплеровского картирования.

5. Оценка диаметра открытого артериального протока проводилась из супрастернального доступа с применением цветного допплеровского картирования. Диагноз гемодинамической значимости

открытого артериального протока устанавливался в соответствии критерями значимости (Н.Н. Володин (под редакцией), 2013).

6. Исследование кровотока в передней мозговой артерии проводилось последовательно в правой и левой передней мозговой артерии в покое в горизонтальном положении. Визуализация проводилась с помощью цветного допплера из сагиттального среза через передний родничок с записью кривой кровотока в восходящей части сосуда, который находится кпереди от третьего желудочка мозга и книзу от колена мозолистого тела. Запись производилась на участке сосуда, где ультразвуковой луч совпадал с направлением кровотока или угол отклонения не превышал 15°.

7. Исследование кровотока в почечной артерии проводилось также в горизонтальном положении, при необходимости под поясницу подкладывался валик. Датчик помещался справа под реберной дугой по линии axilaris media. Визуализации почечной артерии осуществлялась при помощи цветного допплера. Измерение производилось в соответствии с общепринятой методикой на расстоянии 3-5 мм от брюшной аорты. Измерение производилось таким образом, чтобы ультразвуковой луч совпадал с направлением кровотока или угол отклонения не превышал 15°

8. Исследование кровотока в верхней брыжеечной артерии проводили в положении на спине. Датчик устанавливался по срединной линии на середине расстояния между мечевидным отростком и пупочным кольцом. Анатомическими ориентирами служили брюшная аорта и чревный ствол (место отхождения верхней брыжеечной артерии от брюшной аорты находится в нескольких миллиметрах дистальнее места отхождения чревного ствола). Визуализация сосуда осуществлялась при помощи цветного допплера. Измерение осуществлялось на расстоянии 3-5 мм от истока артерии. В большинстве

случаев угол луча совпадал с направлением артерии, при отхождении артерии под острым углом проводилась коррекция направления луча, угол коррекции не превышал 15°.

Все допплерометрические измерения проводились в не менее, чем пяти стабильных циклах. Исследуемые показатели рассчитывались компьютером ультразвукового сканера. Для анализа использовались линейные показатели скоростей кровотока (MD, TAMX), а также расчетные индексы, отражающие резистентность сосудов (Ri, Pi).

1. MD (см/с) – конечная диастолическая скорость – минимальная линейная скорость кровотока вдоль оси сосуда.

2. TAMX (см/с) – средневзвешенная по времени линейная скорость кровтока – среднескоростной интеграл

3. Ri – индекс сосудистой резистентности (индекс сосудистого сопротивления)

$$\mathrm{Ri} = \frac{\mathrm{PS}-\mathrm{MD}}{\mathrm{PS}}$$

PS – пиковая систолическая скорость - максимальная линейная скорость кровотока вдоль оси сосуда

MD – конечная диастолическая скорость – минимальная линейная скорость кровотока вдоль оси сосуда

4. Pi – пульсативный (пульсационный) индекс – индекс относительного сосудистого сопротивления

$$\mathrm{Pi}=\frac{\mathrm{PS}-\mathrm{MD}}{\mathrm{TAMX}}$$

PS – пиковая систолическая скорость - максимальная линейная скорость кровотока вдоль оси сосуда

MD – конечная диастолическая скорость – минимальная линейная скорость кровотока вдоль оси сосуда

TAMX (см/с) – средневзвешенная по времени линейная скорость кровотока – среднескоростной интеграл

2.3.3 **Лабораторные исследования**

Клинический анализ крови, биохимический анализ крови и исследование гемостаза производилось на базе Научно-диагностической лаборатории ФГБУ НЦАГиП МЗ РФ (заведующая к.м.н. Иванец Т.Ю.). Биохимические показатели определяли фотометрическими и турбидиметрическими методами на автоматических анализаторах A-15, A-25 (Biosystems, Испания) с использованием реагентов производства Biosystems (Испания). Клинический анализ крови выполнялся методом проточной цитометрии на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XS-800i (Sysmex, Япония) с использованием реагентов той же фирмы. Исследование гемостаза проводилось клоттинговыми и хромогенными методами на автоматическом анализаторе STA Compact (Diagnostica Stago, Франция) с использованием реагентов той же фирмы.

Мониторинг газов крови, кислотно-основного состояния, уровня лактата, глюкозы и электролитов производился на базе лаборатории отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных ФГБУ НЦАГиП МЗ РФ на газовом анализаторе AVL-995 (AVL, Швейцария).

Генотипирование проводилось на базе Лаборатории молекулярно-генетических методов (Заведующий профессор Трофимов Д.Ю.) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с анализом кривых плавления модифицированным методом «примыкающих проб» (adjacent probes, kissing probes), или аналогичным методом. ДНК для генотипирования выделялась из образцов периферической крови, взятой из периферической вены, с добавлением этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA) в качестве антикоагулянта

2.3.4 **Клиническое исследование** проводилось на основании записей в истории болезни и листов наблюдений за пациентами. Данные о времени и объеме назначений лекарственных препаратов получены из листов назначений истории болезни новорожденного.

2.4 **Характеристика этапов исследования**.

I. Обсервационное исследование оценки влияния гестационного возраста и массы тела новорожденных на показатели АД в первые 72 ч после рождения. В исследование были включены 753 новорожденных. Из них 381 новорожденный, поступившие в блок реанимации НЦАГиП, 100 новорожденных, поступивших в блок интенсивной терапии новорожденных НЦ АГиП и 150 условно здоровых новорожденных, поступивших в отделение новорожденных ФГБУ НЦАГиП МЗ РФ (заведующий отделением Л.А. Тимофеева), а также 122 новорожденных, поступивших в Отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей Областного перинатального центра ГБУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница №1» (заведующий отделением М.Е. Пруткин).

Критерии включения: Новорожденные вне зависимости от гестационного возраста и массы тела.

Критерии исключения:

- Врожденные пороки сердца
- Врожденные пороки развития, несовместимые с жизнью
- Новорожденные, поступившие в блок реанимации и интенсивной терапии, наблюдавшиеся там менее 24ч.

II. Оценка частоты развития артериальной гипотонии в ОРИТН, факторов риска развития АГ, исследование клинических особенностей, лабораторных и инструментальных исследований, а также клинических исходов у новорожденных при АГ. В исследовании использовались данные о 381 новорожденном, поступившем в блок реанимации отдела неонатологии и педиатрии ФГБУ «Ц АГиП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ.

Критерии включения: Новорожденные вне зависимости от гестационного возраста и массы тела.

Критерии исключения:

- Врожденные пороки сердца

- Врожденные пороки развития, несовместимые с жизнью

- Новорожденные, поступившие в блок реанимации и интенсивной терапии, наблюдавшиеся там менее 24ч.

III. Рандомизированное исследование оценки эффективности и безопасности применения различных инфузионных растворов в терапии артериальной гипотонии

Проведение исследования одобрено Этическим комитетом ФГБУ «НЦ АГиП им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ.

В исследование включены 105 новорожденных.

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

Исключение из исследования новорожденных с геморрагическим синдромом обусловлено отсутствием достоверных данных о безопасности применения гидроксиэтилкрахмалов у новорожденных при нарушениях гемостаза.

Рандомизация:

Рандомизация проводилась с помощью календаря на основании даты включения в исследование:

- Четные числа (2,4,6…и т.д.) - вводился Гидроксиэтилкрахмал 130/0,4 6% в объеме 10 мл/кг в течение 1 часа
- Нечетные числа (1,3,5 ….и т.д.) - вводился физиологический раствор (ФР) в объеме 10 мл/кг в течение 1 часа.

Протокол ведения пациентов:

Последующее ведение пациентов строго соответствовало принятому протоколу. Если через 30 минут после начала введения объемзамещающего раствора (ГЭК 130/0,4 6% или ФР) не происходило нормализации среднего АД, в терапию включался допамин в дозе 2 мкг/кг/мин (для новорожденных с ЭНМТ – с 1 мкг/кг/мин) с увеличением дозы на 1-2 мкг/кг/в минуту каждые 15 минут до нормализации АД.

IV. Сравнение двух методик терапии артериальной гипотонии у новорожденных с экстремально низкой массой тела -волемической нагрузки физиологическим раствором и назначения допамина без предварительной волемической нагрузки.

Проведение исследования одобрено Этическим комитетом ФГБУ «НЦ АГиП им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ.

Критерии включения:

В исследование включались новорожденные с массой тела при рождении менее 1000г, у которых после трехкратного измерения АД осциллометрическим методом регистрировалась артериальная гипотония. Критерием артериальной гипотонии было среднее артериальное давление в

мм рт ст ниже гестационного возраста пациента в неделях. На момент включения в исследование все новорожденные получали адекватную респираторную терапию

Критерии исключения:

Из исследования исключались новорожденные с врожденными аномалиями развития, а также новорожденные с явными признаками гиповолемии и шока (нарушенная микроциркуляция, нарушения ритма сердца, неврологические нарушения).

Рандомизация: проводилась путем последовательного включения в исследование. Дети, получившие четный номер – включались в группу Физиологический раствор, получившие нечетный номер – включались в группу Допамин.

Протокол ведения пациентов:

Группы различались по тактике стартовой терапии. Терапия считалась эффективной после достижения цифр среднего артериального давления равных или превышающих ГВ в неделях.

Группа «Допамин». После включения в исследование новорожденному 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.

Группа «Физиологический раствор». После включения в исследование новорожденному 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.

V. Создание протокола терапии артериальной гипотонии и шока и компьютерной программы поддержки принятия решения.

Для создания Протокола и компьютерной программы использовались данные, полученные в результате предыдущих этапов исследования, а также анализ имеющихся литературных данных.

VI. Ретроспективное исследование «Оценка молекулярно-генетических предикторов развития АГ и выявление генетических маркеров для прогнозирования устойчивости к инотропной терапии у новорожденных с АГ». В исследование включены 275 новорожденных, последовательно поступивших в блок реанимации ФГБУ «НЦ АГиП им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ, которым производился забор крови из центральной вены в первые сутки жизни (совместно с забором крови на обязательные исследования) с последующим определением полиморфизма молекулярно-генетических маркеров. На основании медицинской документации производилась сравнительная оценка анамнеза и клинического состояния новорожденных в раннем неонатальном периоде в зависимости от наличия/отсутствия АГ, а также от степени устойчивости АГ к проводимой терапии.

Глава 3

ВЛИЯНИЕ ГЕСТАЦИОННОГО ВОЗРАСТА И МАССЫ ТЕЛА НОВОРОЖДЕННЫХ НА ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ.

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 «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» 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 условно-здоровых детей. В том случае, если ребенку требовалось назначение инфузии допамина в этот возрастной промежуток, учитывалось значение АД до инфузии допамина.

Известным является тот факт, что величина артериального давления тем ниже, чем ниже гестационный возраст новорожденного. Однако

открытым является вопрос, существует ли зависимость между артериальным давлением и массой тела доношенного новорожденного. С целью ответа на этот вопрос из массива данных были выделены результаты измерений артериального давления у доношенных новорожденных в возрасте 12-24 часа, гестационный возраст которых был 37 полных недель и более. Таким образом, для оценки были выбраны 242 новорожденных. Минимальная масса тела при рождении - 2230 г, максимальная – 4385 г. Для ответа на вопрос, влияет ли масса тела доношенного новорожденного на величину его систолического, диастолического и среднего артериального давления были составлены диаграммы, которые представлены на Рисунках 3.1, 3.2, и 3.3.

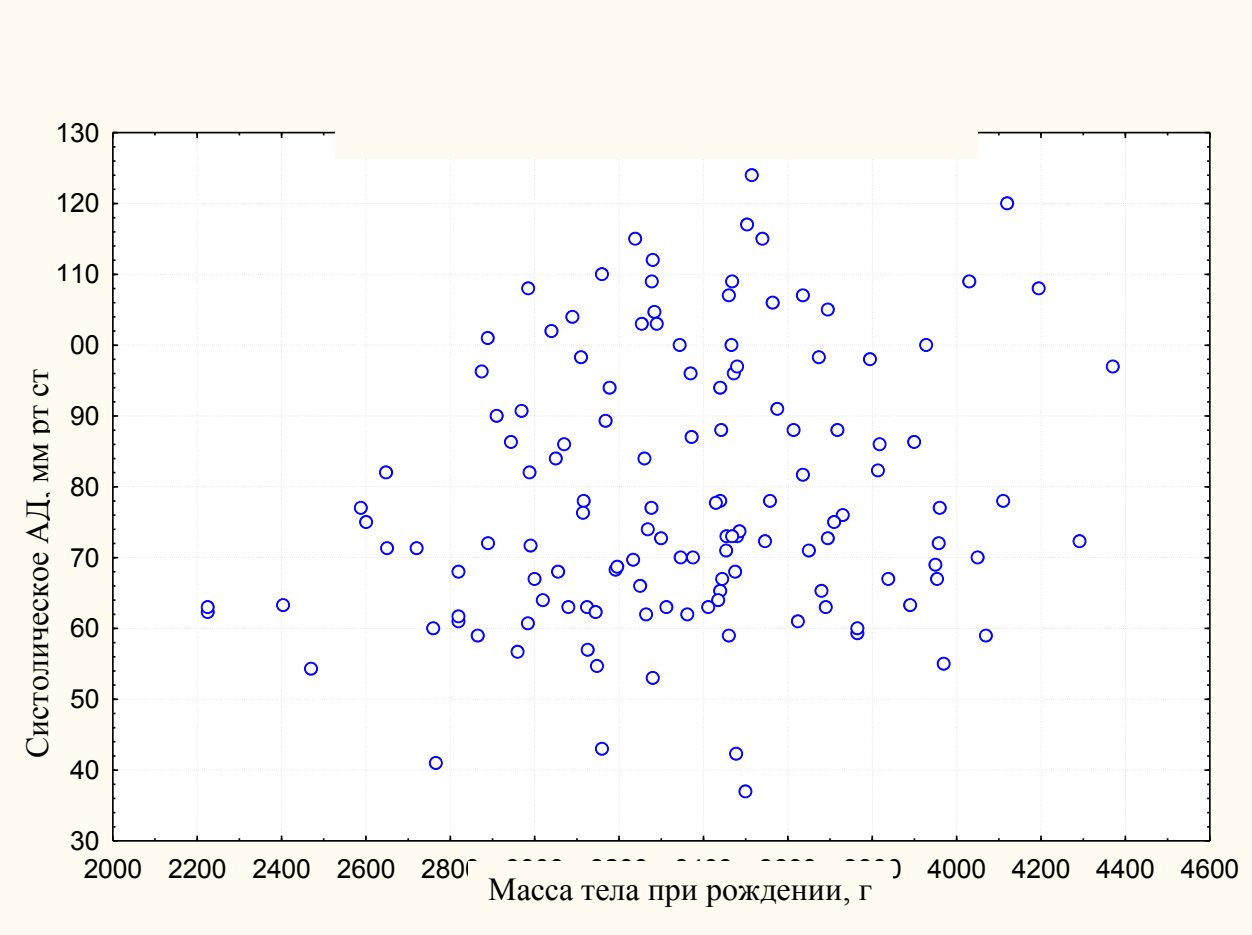


Рисунок 3.1 Зависимость величины систолического артериального давления новорожденного и массы тела при рождении в первые сутки жизни.

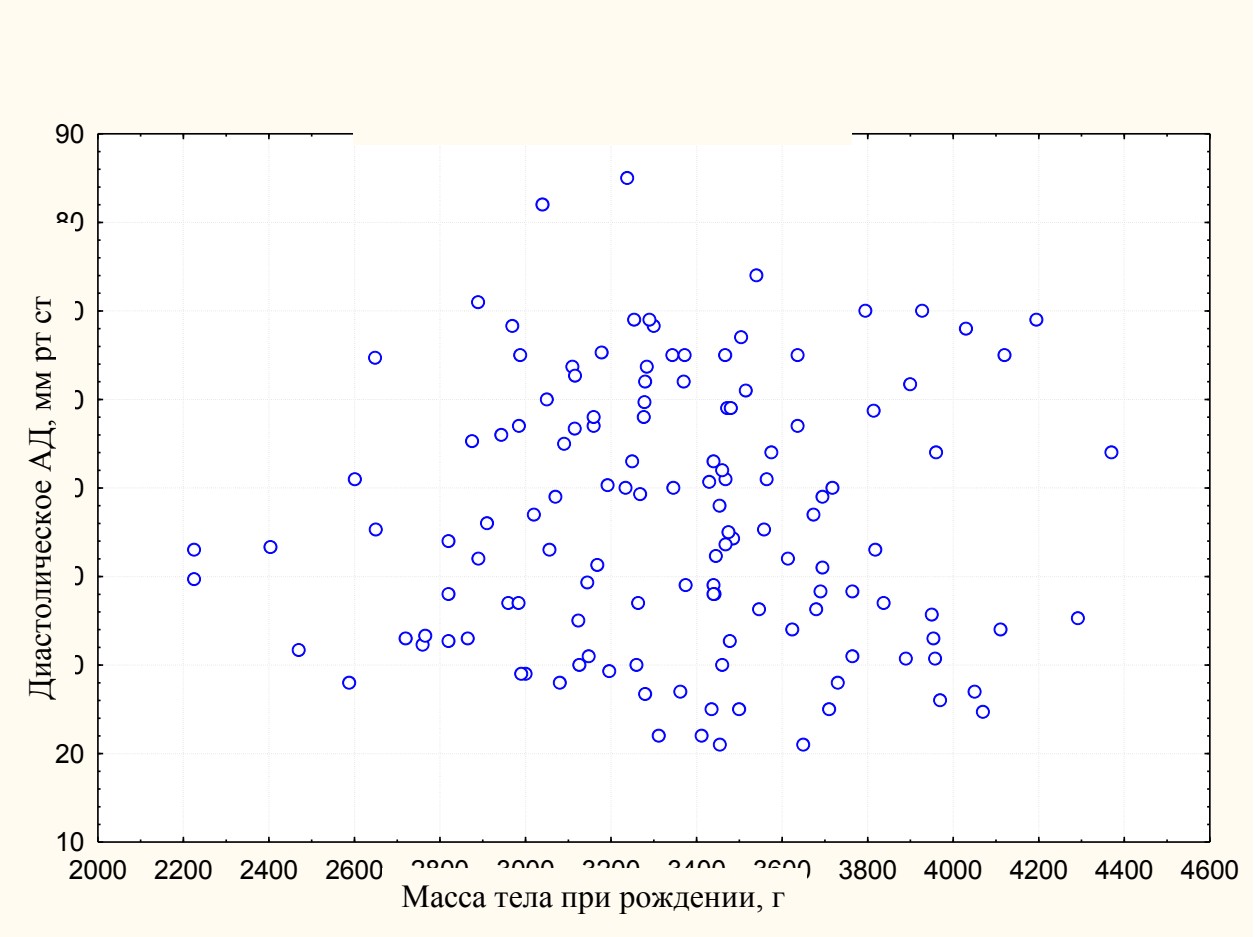


Рисунок 3.2 Зависимость величины диастолического артериального давления новорожденного и массы тела при рождении в первые сутки жизни.

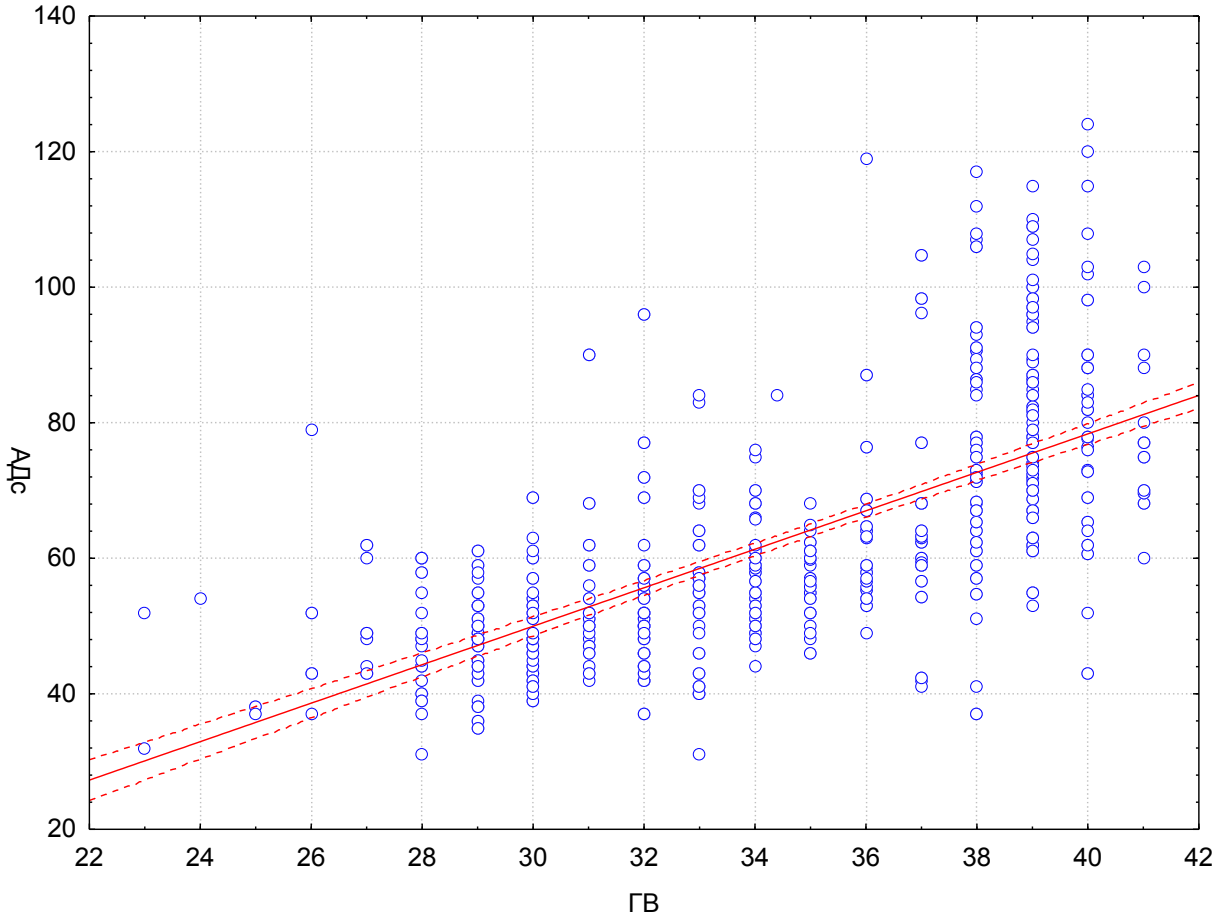


Рисунок 3.3 Зависимость величины среднего артериального давления новорожденного и массы тела при рождении в первые сутки жизни

Как можно видеть по представленным данным, связь между массой тела при рождении и показателями среднего, систолического и диастолического артериального давления выявлена не была.

На следующем этапе исследовалась зависимость величины артериального давления от гестационного возраста в первые трое суток жизни. Известно, что минимально допустимой величиной снижения среднего артериального давления, которая является сигналом для начала лечения, является ГВ пациента в неделях. Однако это значение получено эмпирически. В связи с этим мы исследовали значения АД у пациентов различного гестационного возраста в первые 3 суток жизни, сравнивая его с этим эмпирическим показателем как с «условной нормой».

Полученные данные отражены на следующих диаграммах. На Рисунках 3.4, 3.5 и 3.6 представлены данные о зависимости соответственно систолического, диастолического и среднего артериального давления от ГВ пациента в первые сутки жизни. Для наглядности сравнения величины среднего артериального давления со значением гестационного возраста на диаграммы нанесена зеленая линия, которой обозначена величина среднего АД, равного ГВ пациента в неделях, которую эмпирически принято считать «нормой» среднего АД для данного гестационного возраста.



АДс – систолическое АД, мм рт ст

ГВ – гетационный возраст, нед

Рисунок 3.4 Зависимость величины систолического артериального давления новорожденного от гестационного возраста в первые сутки жизни

Прослеживается четкая прямая зависимость величины систолического артериального давления от гестационного возраста новорожденного в первые сутки жизни, которая описывается уравнением линейной регрессии:

САД(1) = 2,8×ГВ – 35,2

(R^2=0,46, ДИ 0,95)

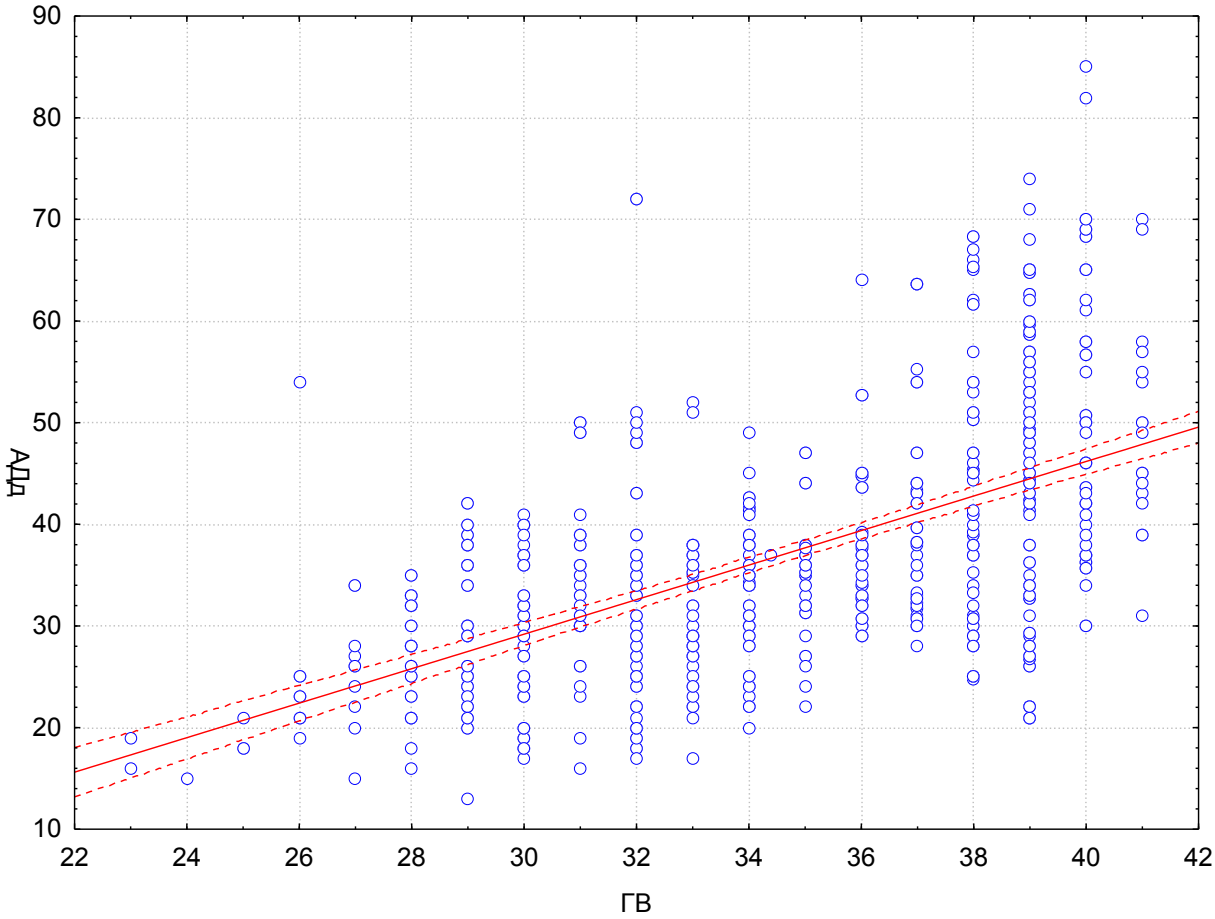
САД(1) – Систолическое артериальное давление в первые сутки в мм рт ст

ГВ – гестационный возраст в неделях

При этом, если сравнивать систолическое давление с гестационным возрастом пациента, то этот показатель превышает ГВ в среднем на 66%. Чем ниже гестационный возраст пациента, тем меньше разница меду величиной систолического давления и значением гестационного возраста. (Таблица 3.1)

Таблица 3.1 **Процентное отношение величины систолического АД к гестационному возрасту новорожденного в 1-е сутки жизни**

ГВ, нед	24	26	28	30	32	34	36	38	40
Сист АД, мм рт ст	28	35	40	50	55	60	68	75	80
СистАД/ГВ, %	116,7	134,6	142,9	166,7	171,9	176,5	188,9	197,4	200,0



АДд – диастолическое АД, мм рт ст

ГВ – гетационный возраст, нед

Рисунок 3.5 Зависимость величины диастолического артериального давления новорожденного от гестационного возраста в первые сутки жизни

Диастолическое давление в первые сутки жизни также увеличивается по мере увеличения гестационного возраста пациента.

Прямая зависимость описывается уравнением линейной регрессии:

ДАД(1)= 1,7×ГВ-21,7

(R^2=0,32, ДИ 95%)

ДАД(1) – диастолическое артериальное давление в первые сутки в мм рт ст

ГВ – гестационный возраст в неделях

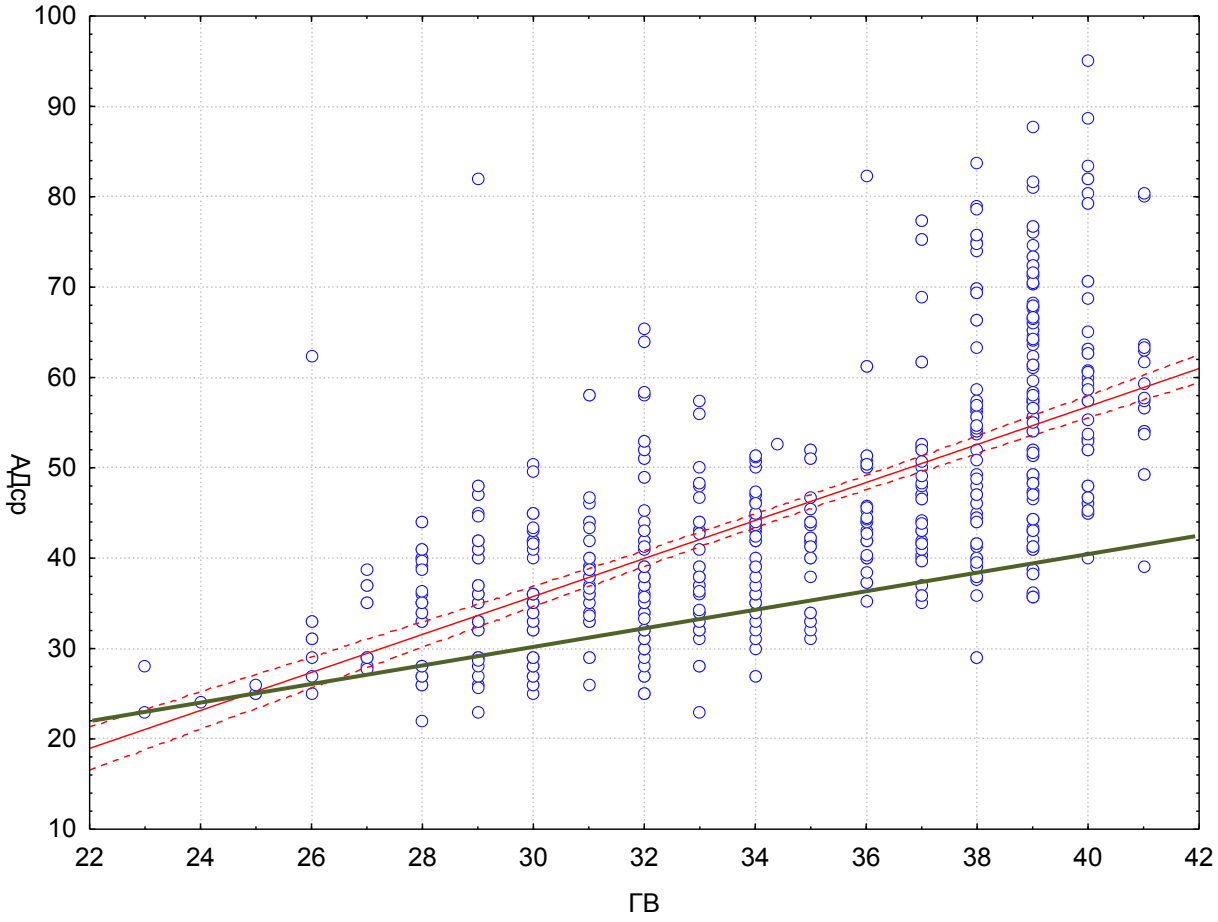
При этом до ГВ 32 недели диастолическое АД меньше ГВ, в дальнейшем диастолическое АД превышает ГВ. Среднее отношение диастАД

к ГВ составило 94,3%. Этот показатель оказался ближе к эмпирическому значению «нормы» АД, чем показатель среднего АД, который принято считать «в норме» равным ГВ в неделях. Таблица 3.2

Таблица 3.2 **Отношение величины диастолического АД к гестационному возрасту новорожденного в 1-е сутки жизни**

ГВ, нед	24	26	28	30	32	34	36	38	40
Диаст АД, мм рт ст	15	19	23	26	31	36	39	43	48
ДиастАД/ГВ, %	62,5	73,1	82,1	86,7	96,9	105,9	108,3	113,2	120,0

На Рисунке 3.6 изображена зависимость среднего артериального давления новорожденного 1 суток жизни от гестационного возраста в неделях. Зеленой линией отмечена величина среднего артериального давления, равная ГВ в неделях.



АДср – среднее АД, мм рт ст

ГВ – гетационный возраст, нед

Зеленая линия – соответствие ГВ (в нед) величине среднего АД.

Рисунок 3.6 Зависимость величины среднего артериального давления новорожденного от гестационного возраста в первые сутки жизни

Прямая зависимость величины среднего артериального давления новорожденного от гестационного возраста в первые сутки жизни описывается уравнением линейной регрессии:

СрАД(1) = 2,1×ГВ-27,3

(R^2=0,43, ДИ=95%)

СрАД – среднее артериальное давление в первые сутки в мм рт ст

ГВ – гестационный возраст в неделях

Таблица 3.3 **Отношение величины среднего АД к гестационному возрасту новорожденного в 1-е сутки жизни**

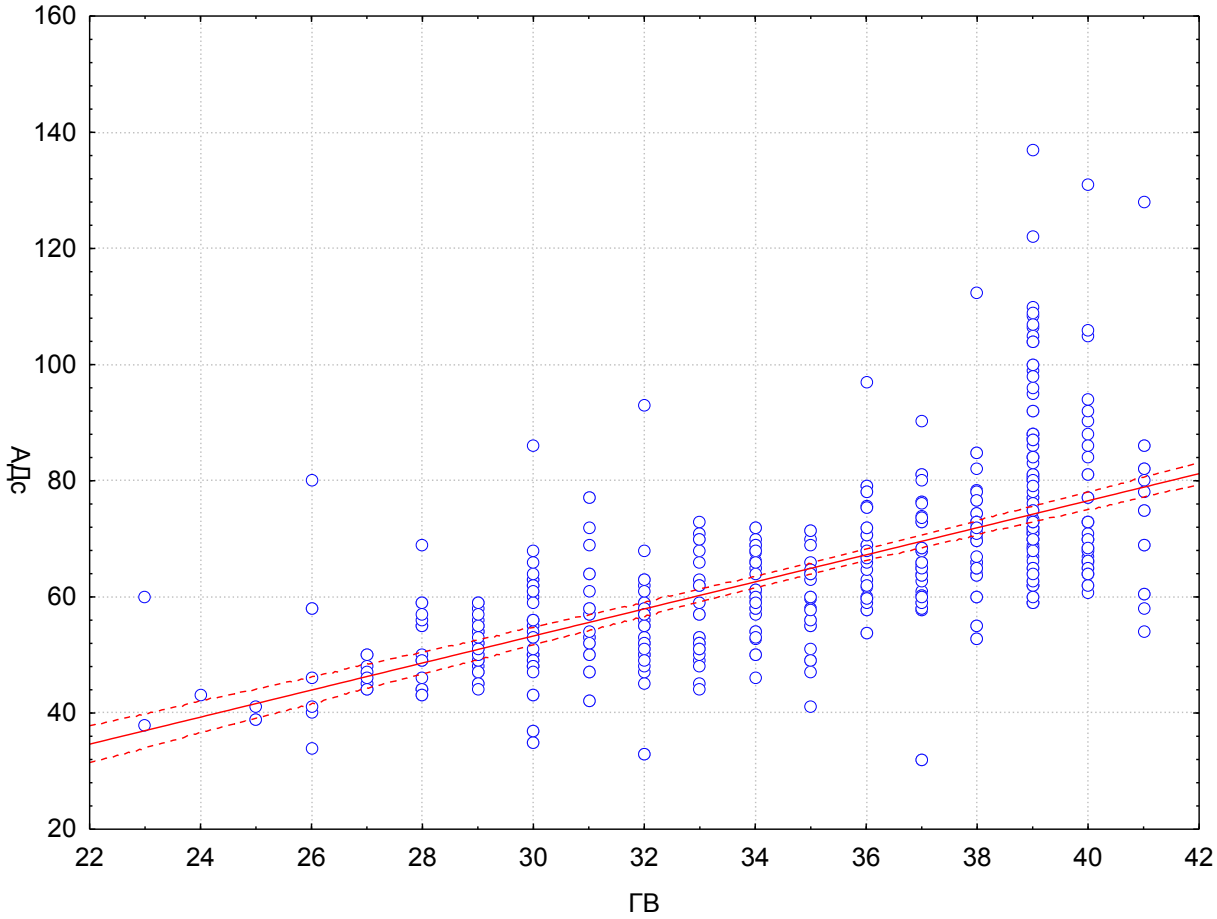
ГВ, нед	24	26	28	30	32	34	36	38	40
Ср АД, мм рт ст	18	23	29	34	39	44	49	54	60
Ср АД/ГВ, %	75,0	88,5	103,6	113,3	121,9	129,4	136,1	142,1	150,0

Как можно видеть из Таблицы 3.3 и диаграммы на Рисунке 3.6 по полученным данным у новорождённых ГВ до 28 недель величина среднего АД ниже значения гестационного возраста, в то же время у детей старше 28 недель значительно выше.

Таким образом, по нашим данным средний показатель значения срАД в первые сутки жизни не соответствует ГВ в неделях. Однако имеется прямая зависимость величины систолического, диастолического и среднего артериального давления от ГВ. Наше наблюдение позволяет предположить, что среднее значение АД, равное гестационному возрасту, не является условной нормой для новорожденных. В то же время, наши данные не позволяют пересмотреть показания к началу терапии АГ, так как все исследования, посвященные безопасности и эффективности терапии АГ у новорожденных, проводимые до настоящего времени были основаны на значении срАД, равного ГВ, как критерию начала терапии. Вопрос о том, является ли величина среднего АД, равная ГВ в неделях, минимальным безопасным значением АД, при котором следует начинать лечение остается открытым.

Начиная со 2 суток жизни, измерения АД проводились по идентичной схеме. Однако следует учитывать тот факт, что часть пациентов (262 новорожденных), а именно 34,7% получала кардиотонические препараты.

На Рисунках 3.7, 3.8 и 3.9 представлена зависимость величины систолического артериального давления от гестационного возраста на вторые сутки жизни.



АДс – систолическое АД, мм рт ст

ГВ – гестационный возраст, нед

Рисунок 3.7 Зависимость величины систолического артериального давления новорожденного от гестационного возраста на вторые сутки жизни

Зависимость величины систолического артериального давления от ГВ пациента на 2 сутки описывается уравнением линейной регрессии :

САД(2) = 2,3×ГВ – 16,6

(R^2=0,42, ДИ 0,95)

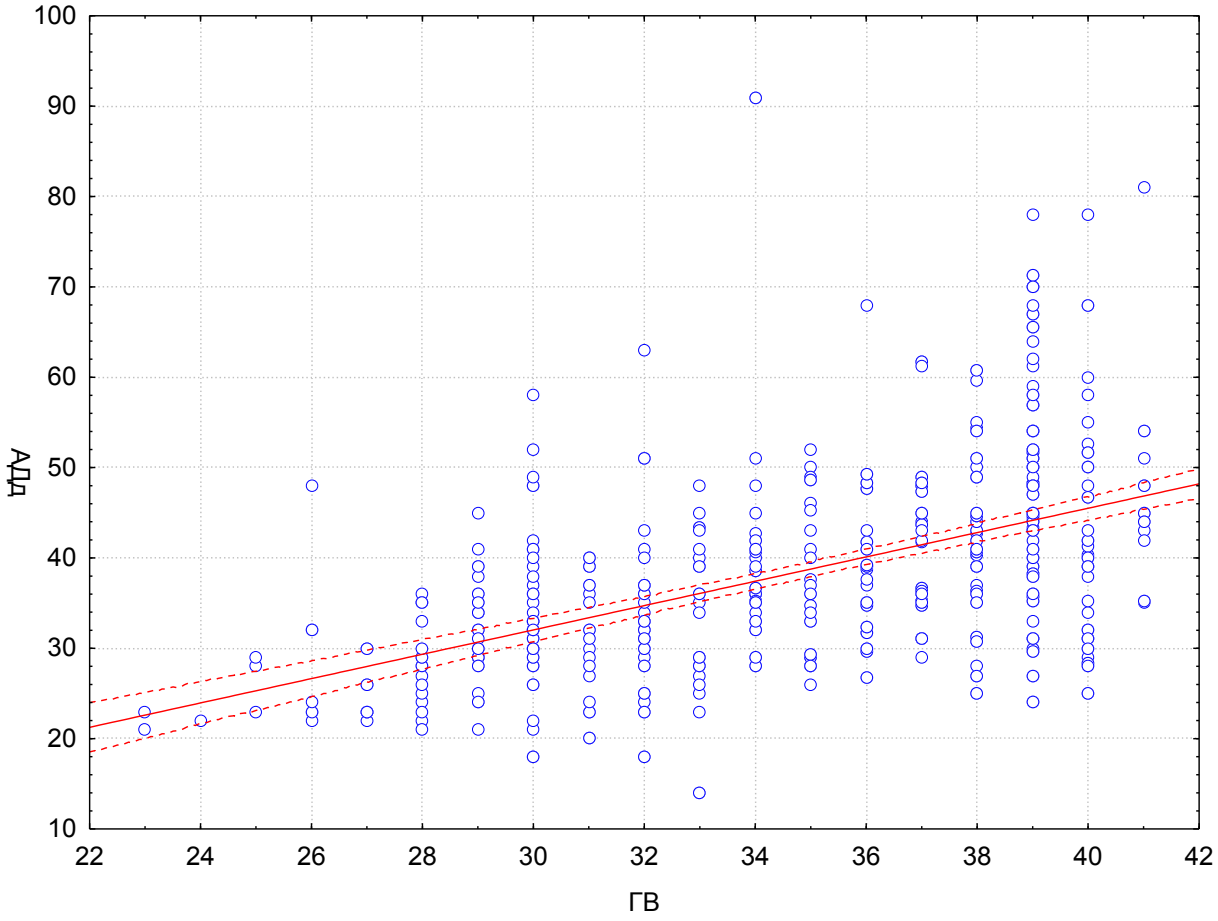
САД(2) – Систолическое артериальное давление на 2-е сутки в мм рт ст

ГВ – гестационный возраст в неделях

Таблица 3.4 Отношение величины систолического АД к гестационному возрасту новорожденного на 2-е сутки жизни

ГВ, нед	24	26	28	30	32	34	36	38	40
Сист АД, мм рт ст	35	40	47	52	58	63	68	73	78
СистАД/ГВ, %	145,8	153,8	167,9	173,3	181,3	185,3	188,9	192,1	195,0

Величина систолического АД на 2 сутки уже превышает ГВ пациента в среднем на 76%.



АДд – диастолическое АД, мм рт ст

ГВ – гестационный возраст, нед

Рисунок 3.8 Зависимость величины диастолического артериального давления новорожденного от гестационного возраста на вторые сутки жизни

Прямая зависимость величины диастолического артериального давления новорожденного от гестационного возраста на вторые сутки описывается уравнением линейной регрессии:

ДАД(2)= 1,3×ГВ-8,4

(R^2=0,24, ДИ 95%)

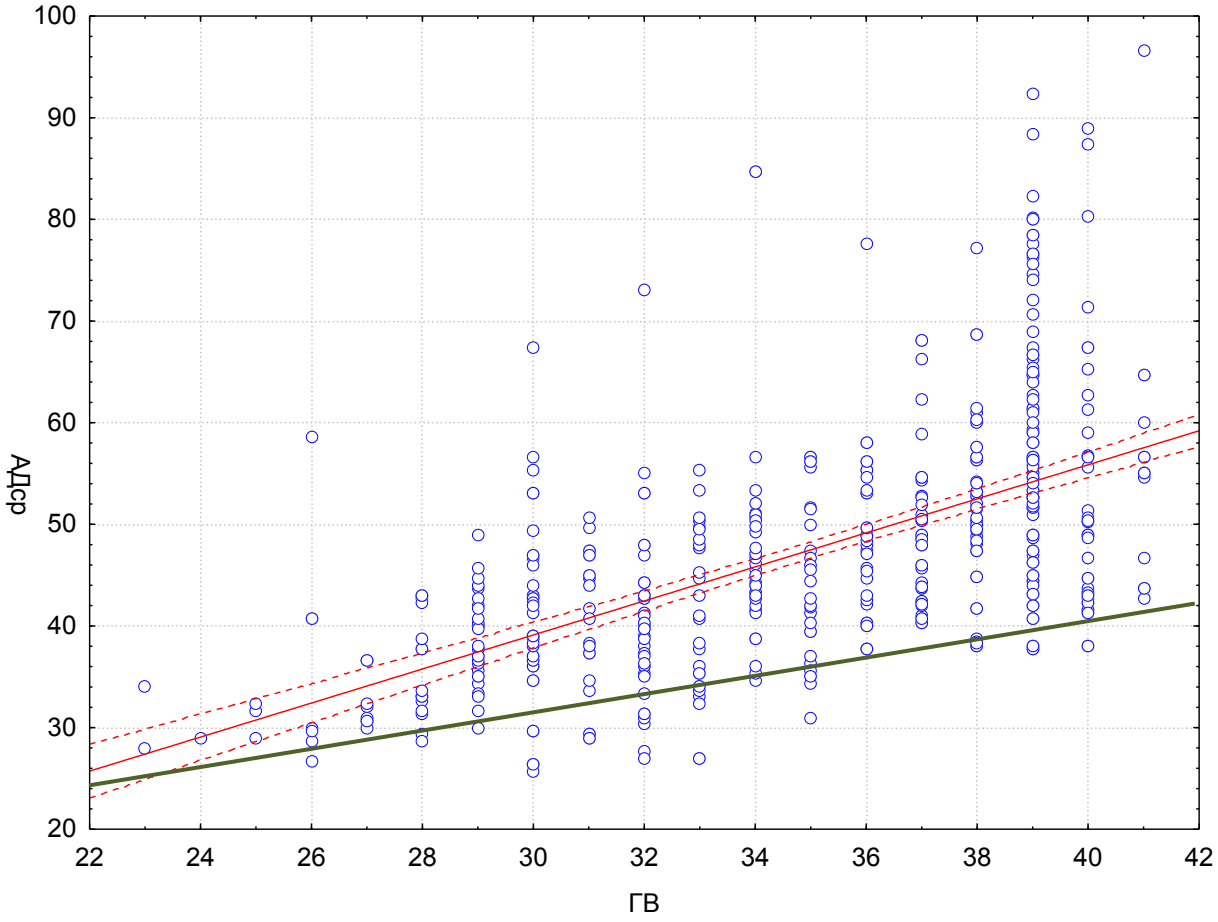
ДАД(2) – диастолическое артериальное давление на 2-е сутки в мм рт ст

ГВ – гестационный возраст в неделях

Таблица 3.5 Отношение величины диастолического АД к гестационному возрасту новорожденного на 2-е сутки жизни

ГВ, нед	24	26	28	30	32	34	36	38	40
Диаст АД, мм рт ст	22	26	28	31	35	37	41	44	47
ДиастАД/ГВ, %	91,7	100,0	100,0	103,3	109,4	108,8	113,9	115,8	117,5

По нашим данным величина диастолического артериального давления на 2 сутки жизни равна или незначительно превышает (в среднем на 6,7%) гестационный возраст пациента в неделях.



АДср – среднее АД, мм рт ст

ГВ – гетационный возраст, нед

Зеленая линия – соответствие ГВ (в нед) величине среднего АД.

Рисунок 3.9 Зависимость величины среднего артериального давления новорожденного от гестационного возраста на вторые сутки жизни

Прямая зависимость величины среднего артериального давления новорожденного от гестационного возраста на вторые сутки жизни описывается уравнением линейной регрессии:

СрАД(2) = 1,7×ГВ-11,1

(R^2=0,34, ДИ 95%)

СрАД – среднее артериальное давление на 2-е сутки в мм рт ст

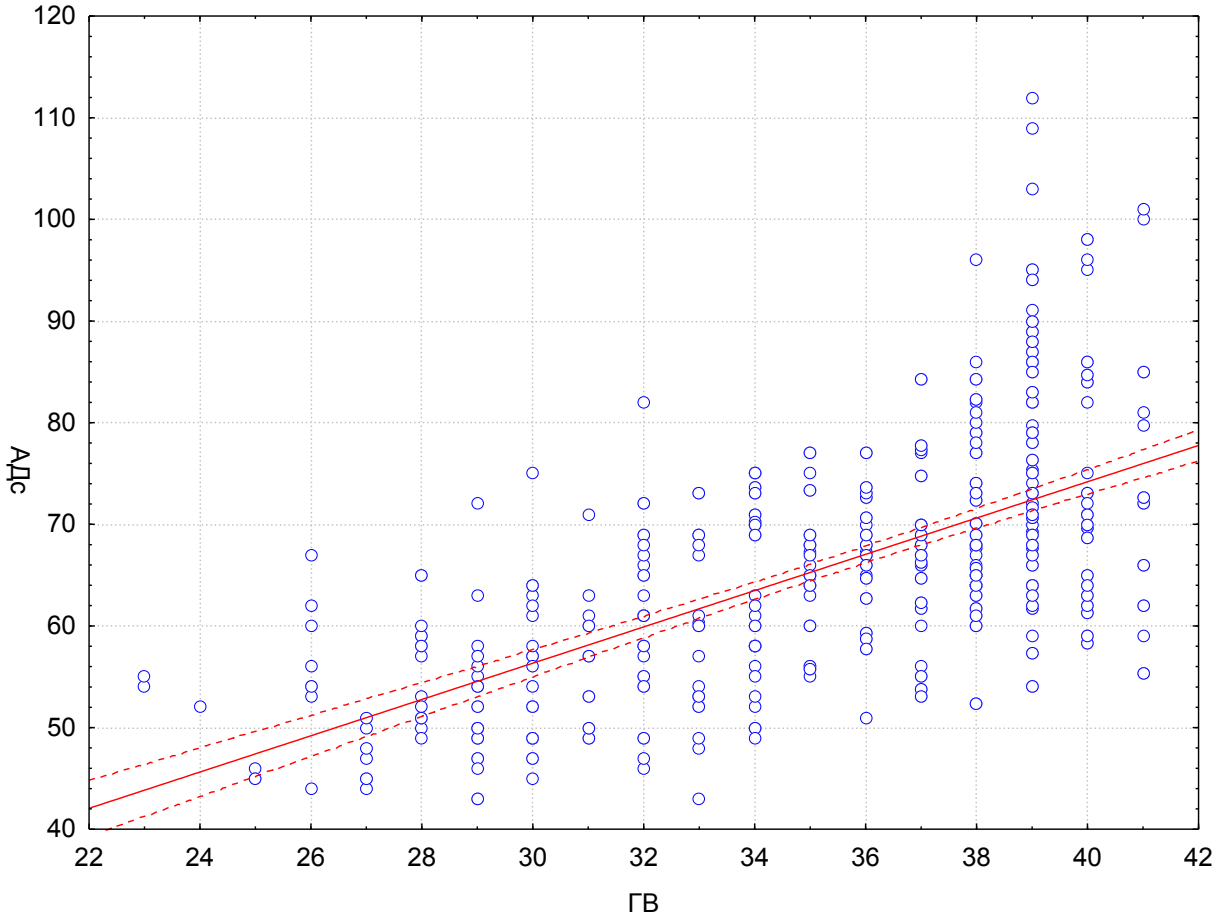
ГВ – гестационный возраст в неделях

Таблица 3.6 **Отношение величины среднего АД к гестационному возрасту новорожденного на 2-е сутки жизни**

ГВ, нед	24	26	28	30	32	34	36	38	40
Диаст АД, мм рт ст	26	29	34	38	41	45	48	53	55
ДиастАД/ГВ, %	108,3	111,5	121,4	126,7	128,1	132,4	133,3	139,5	137,5

Среднее артериальное давление новорожденного на 2 сутки жизни превышает значения, равные гестационному возрасту в среднем на 26,5%.

На рисунках 3.10, 3.11 и 3.12 представлена зависимость величины систолического, диастолического и среднего артериального давления соответственно от гестационного возраста на третьи сутки жизни.



АДс – систолическое АД, мм рт ст

ГВ – гетационный возраст, нед

Рисунок 3.10 Зависимость величины систолического артериального давления новорожденного от гестационного возраста на третьи сутки жизни

Зависимость величины систолического артериального давления от ГВ пациента на 3 сутки описывается уравнением линейной регрессии:

САД(3) = 1,8×ГВ + 2,8

(R^2=0,40, ДИ 0,95)

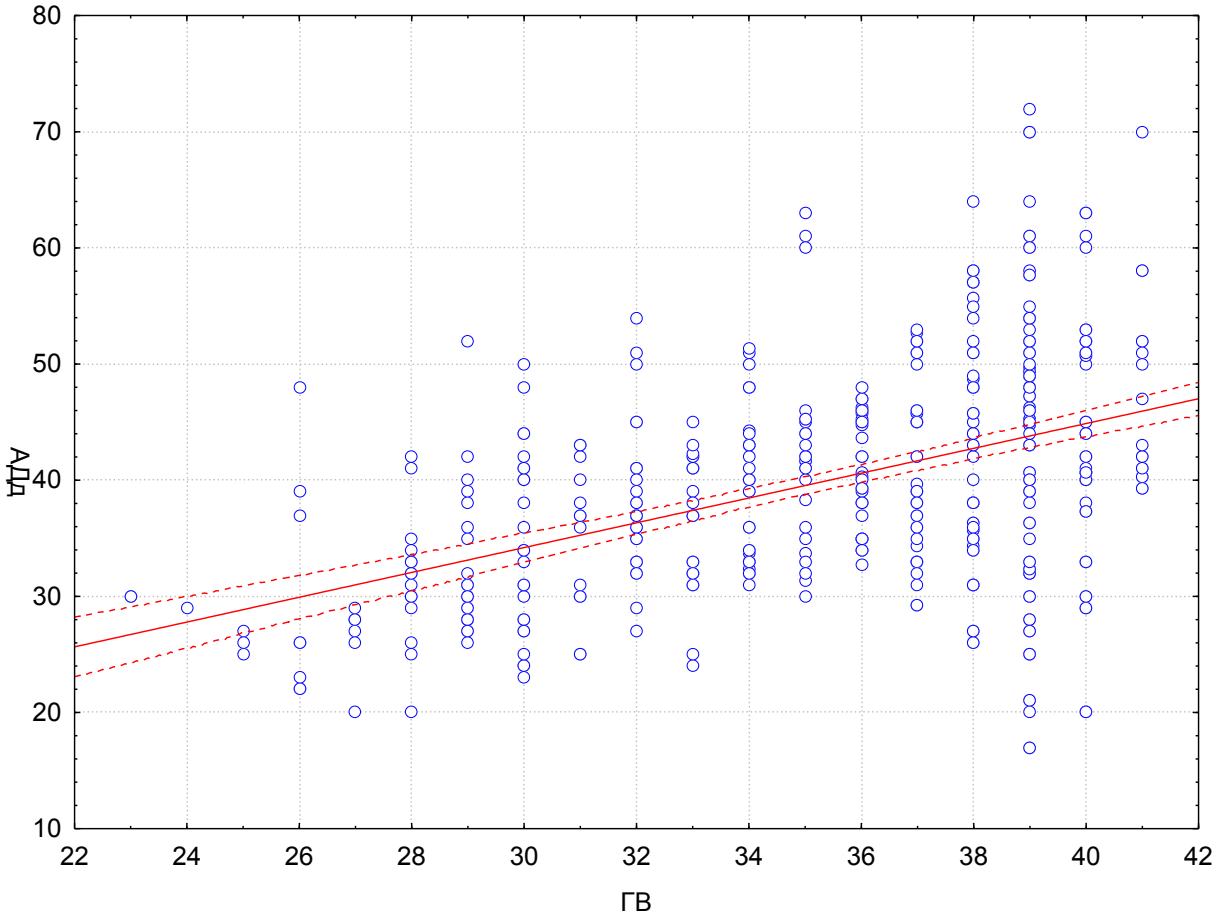
САД(3) – Систолическое артериальное давление на 3-е сутки в мм рт ст

ГВ – гестационный возраст в неделях

Таблица 3.7 **Отношение величины систолического АД к гестационному возрасту новорожденного на 3-и сутки жизни**

ГВ, нед	24	26	28	30	32	34	36	38	40
Сист АД, мм рт ст	47	51	53	56	60	63	66	70	73
СистАД/ГВ, %	195,8	196,2	189,3	186,7	187,5	185,3	183,3	184,2	182,5

Величина систолического артериального давления на 3 сутки жизни значительно превышает (на 87,9%) значение, равное ГВ пациента в неделях.



АДд – диастолическое АД, мм рт ст

ГВ – гетационный возраст, нед

Рисунок 3.11 Зависимость величины диастолического артериального давления новорожденного от гестационного возраста на третьи сутки жизни

Прямая зависимость величины диастолического артериального давления новорожденного от гестационного возраста на третьи сутки описывается уравнением линейной регрессии:

ДАД(3)= 1,1×ГВ+2,2

(R^2=0,21, ДИ 95%)

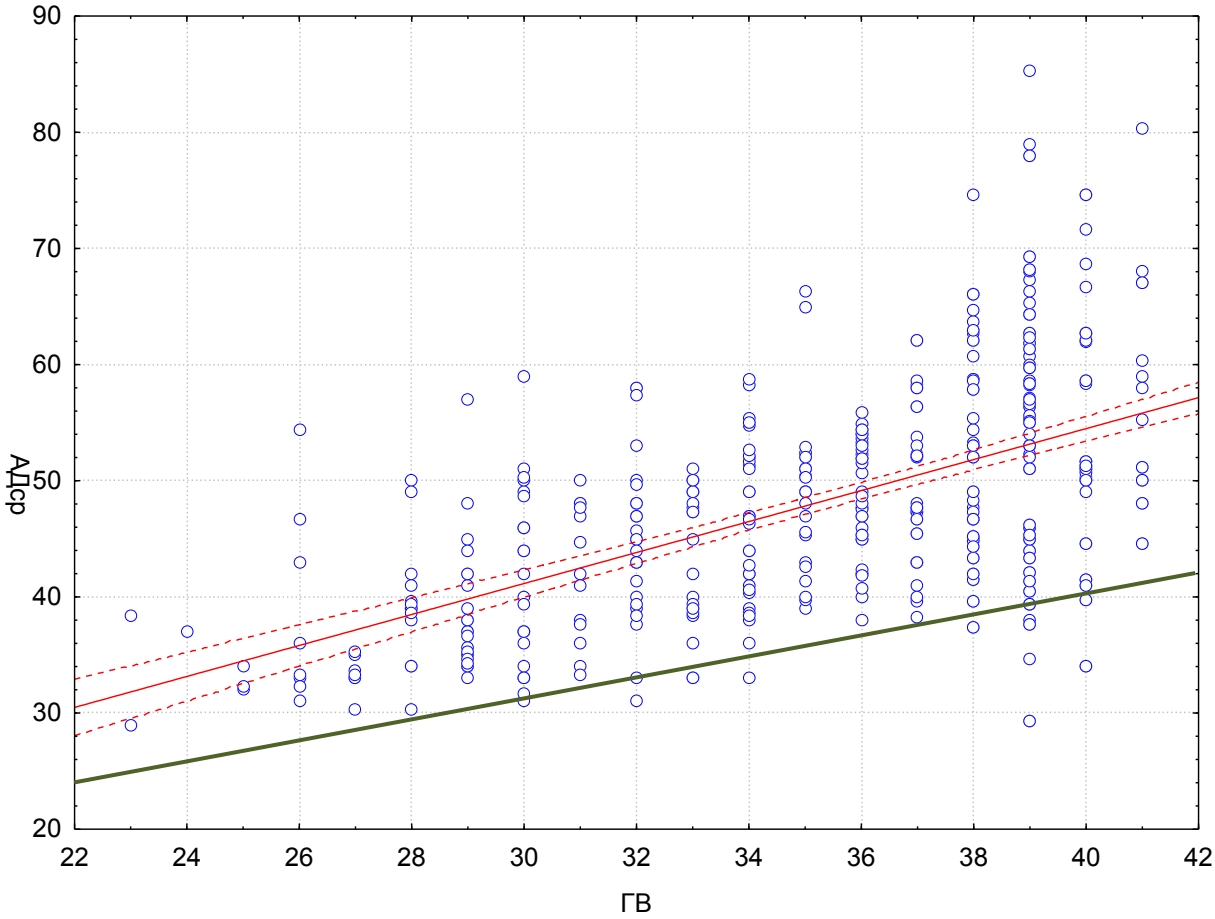
ДАД(3) – диастолическое артериальное давление на 3-е сутки в мм рт ст

ГВ – гестационный возраст в неделях

Таблица 3.8 **Отношение величины диастолического АД к гестационному возрасту новорожденного на 3-и сутки жизни**

ГВ, нед	24	26	28	30	32	34	36	38	40
Диаст АД, мм рт ст	30	32	34	36	37	39	41	43	45
ДиастАД/ГВ,%	125,0	123,1	121,4	120,0	115,6	114,7	113,9	113,2	112,5

Как видно из представленных данных к третьим суткам жизни диастолическое давление у новорожденных превышает значение ГВ в среднем на 17,7%.



АДс – систолическое АД, мм рт ст

ГВ – гетационный возраст, нед

Зеленая линия – соответствие ГВ (в нед) величине среднего АД.

Рисунок 3.12 Зависимость величины среднего артериального давления новорожденного от гестационного возраста на третьи сутки жизни.

Прямая зависимость величины среднего артериального давления новорожденного от гестационного возраста на третьи сутки жизни описывается уравнением линейной регрессии:

СрАД(3) = 1,3×ГВ+1,2

(R^2=0,31, ДИ 95%)

СрАД(3) – среднее артериальное давление на 3-е сутки в мм рт ст

ГВ – гестационный возраст в неделях

Таблица 3.9 **Отношение величины среднего АД к гестационному возрасту новорожденного на 3-и сутки жизни**

ГВ, нед	24	26	28	30	32	34	36	38	40
Ср АД, мм рт ст	36	38	40	42	44	46	48	50	53
Ср АД/ГВ, %	150,0	146,2	142,9	140,0	137,5	135,3	133,3	131,6	132,5

Среднее артериальное давление на третьи сутки по нашим данным также превышает значения, приняты за «норму» и равные гестационному возрасту в неделях в среднем на 38,8%.

Таким образом, на основании полученных данных можно сказать, что показатели систолического, диастолического и среднего артериального давления, измеренные осциллометрическим методом, у доношенных новорожденных не зависят от массы тела ребенка. При этом отмечается четкая зависимость от гестационного возраста. В то же время, принятое эмпирически значение «нормального среднего артериального давления» как равное ГВ в неделях вероятно требует уточнения. По нашим данным зависимость среднего артериального давления от гестационного возраста можно представить в виде уравнений :

1 сутки: СрАД = 2,8×ГВ – 35,2

2 сутки: СрАД = 1,7×ГВ-11,1

3 сутки: СрАД = 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%.

Глава 4

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТОНИИ, КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ИСХОДЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ РАЗЛИЧНОГО ГЕСТАЦИОННОГО ВОЗРАСТА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТОНИИ

4.1 **Выявление факторов риска развития артериальной гипотонии у новорожденного в первые 72 часа жизни.**

С целью выявления факторов риска развития артериальной гипотензии у новорожденных нами были проанализированы следующие факторы.

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;

Постнатальные факторы: Оценки по шкале Апгар на 1 и 5 минутах, наличие нарушенной микроциркуляции или симптома «белого пятна» в первые часы после рождения, потребность в респираторной терапии сразу после рождения, наличие ОАП, наличие гемодинамически значимого открытого артериального протока, наличие ЗВУР, сепсиса, пневмонии, РДС. Кроме того, отдельно учитывались особенности респираторной терапии – необходимость проведения в род блоке ИВЛ, СРАР или назначение СРАР после транспортировки в отделение.

В результате методом логистической регрессии были выявлены факторы, влияющие на увеличение частоты регистрации артериальной гипотензии. Результаты логистической регрессии, а также отношение шансов, представлены в Таблице 4.1

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 4.1**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	10,79 – 681,45
Потребность в проведении CPAP в родзале	2,81	0,002	16,46	2,77 – 97,66
Потребность в проведении CPAP после транспортировки в ОРИТН	2,70	0,036	14,89	1,20 – 184,94
Нарушение микроциркуляции	2,26	<0,001	9,571	2,815 – 32,54
ЭТН у матери	1,81	0, 006	6,13	1,69 – 22,16
ГЗ ОАП	1,57	0,015	4,81	1,348 - 17,14

4.2 **Оценка влияния артериальной гипотонии на клиническое состояние и исходы у новорожденных различного гестационного возраста.**

4.2.1 **Сравнительная характеристика новорожденных в зависимости от наличия или отсутствия гипотонии**

На описываемом этапе исследования анализировали клинические и анамнестические данные о 381 новорожденном, поступившем в ОРИТН. Разделение на группы производилось на основании данных о среднем АД. В группу «гипотония» включены 171 новорожденный со стойким снижением АД в мм рт ст менее ГВ в неделях. В группу «нормотония» включены 210 новорожденных, также поступивших в ОРИТН, но не развивших гипотонии.

Сравнительная характеристика новорожденных обеих групп представлены в таблице 4.2.

Из представленной таблицы видно, 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.

Таблица 4.2 **Сравнительная характеристика новорожденных в ОРИТН с артериальной гипотонией и без артериальной гипотонии**

Характеристики новорожденных	**Группа «гипотония» N=171**	**Группа «нормотония» N=210**	**p**
Масса, г	1563,93±671,7	1735±668	**0,014**
Рост, см	39,82±5,17	41,7±4,77	0,599
ГВ, нед	30,87±3,64	32,26±2,9	**<0,0001**
Мальчики, чел	90	96	0,486
Девочки, чел	81	114	0,499
Из двойни, чел	32	40	0,956
Из тройни, чел	16	16	0,709
Оценка по шкале Апгар на 1 мин	5,0±1,9	5,97±1,31	**<0,0001**
Оценка по шкале Апгар на 5 мин	6,44±1,6	7,34±0,96	**<0,0001**
Потребность в ИВЛ, чел	102	57	**<0,0001**
Потребность в CPAP, чел	162	175	0,435
Потребность терапии сурфактантом, чел	99	60	**<0,0001**
Продолжительность ИВЛ, ч*	172,47±18,95	69,05±96,7	**<0,0001**
Продолжительность CPAP, ч*	196,4±90,1	187,38±111,88	0,952
Продолжительность наблюдения в ОРИТН, сут*	20,91±19,42	12,43±10,4	**<0,0001**

* - Исключены умершие

Детальный анализ наиболее часто выявляемых диагнозов новорожденных обеих групп представлен в Таблице 4.3

Таблица 4.3 **Диагнозы новорожденных в ОРИТН с артериальной гипотонией и без артериальной гипотонии**

Диагнозы	**Группа «гипотония» N=171**	**Группа «нормотония» N=210**	**p**
РДС, чел	87	87	0,303
Врожденная пневмония, чел	54	87	0,212
Врожденный сепсис, чел	12	3	**0,016**
Транзиторное тахипное, чел	6	18	0,09
Малая масса тела к сроку, чел	21	42	0,115
ГЗФАП, требовавший медикаментозного закрытия, чел	57	27	**<0,0001**

Как видно из Таблицы 4.3, 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. Детально исследовалась продолжительность регистрации открытого артериального протока в зависимости от наличия или отсутствия у ребенка артериальной гипотонии. Как видно из Таблицы 4.4 достоверных различий выявлено не было.

Таблица 4.4 **Продолжительность функционирования ОАП у новорожденных в ОРИТН с артериальной гипотонией и без артериальной гипотонии**

Продолжительность функционирования ОАП	**Группа «гипотония» N=171**	**Группа «нормотония» N=210**	**p**
Функционирование ОАП менее 7 сут, чел	48	60	0,977
Функционирование ОАП 7-20 суток, чел	20	15	0,224
Функционирование ОАП более 20 сут, чел	14	12	0,494

В Таблице 4.6 представлены лабораторные данные – клинический, биохимический анализы крови и исследование гемостаза. Забор крови на все описанные анализы проводился в 1 сутки жизни.

Таким образом, у новорожденных, развивших артериальную гипотонию, отмечается достоверно более низкий уровень лейкоцитов, тромбоцитов, что в сочетании с сравнительно более высоким уровнем СРБ и приведенными выше данными о высокой частоте врожденного сепсиса не позволяет исключить роль инфекционного процесса как фактора, способствующего развитию 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.

Таблица 4.5 **Данные лабораторных исследований новорожденных в ОРИТН с артериальной гипотонией и без артериальной гипотонии**

Лабораторные показатели	**Группа «гипотония» N=171**	**Группа «нормотония» N=210**	**p**
Лейкоциты, $\times 10^9$/л	11,8±8,1	14,07±6,9	**0,003**
Нейтрофилы, %	53,11±17,6	55,23±19,05	0,264
Тромбоциты, $\times 10^9$/л	246,04±37,71	259,63±75,57	**0,033**
Гемоглобин, г/л	158,68±37,71	169,65±24,4	**<0,0001**
Эритроциты, $\times 10^{12}$/л	4,7±1,02	5,48±2,04	**<0,0001**
С-реактивный белок, мг/л	6,25±4,1	5,36±3,74	**0,026**
Общий белок, г/л	41,32±7,27	48,01±8,56	**<0,0001**
Альбумин, г/л	27,25±3,9	29,84±4,88	**<0,0001**
Креатинин, мкмоль/л	86,22±33,6	76,96±26,07	**0,003**
Мочевина, моль/л	6,96±6,7	6,7±6,1	0,692
АСТ, МЕ	57,33±30,48	48,18±22,43	**0,001**
АЛТ, МЕ	18,19±5,12	15,6±9,2	0,074
Фибриноген, г/л	2,65±1,2	2,78±0,82	0,211
АЧТВ, сек	70,22±18,6	66,98±13,8	0,052
ПТИ	64,46±15,9	69,64±16,6	**0,03**
Антитромбин III, %	44,7±16,4	41,77±12,7	**0,03**
Протеин С, %	22,33±7,16	23,47±8,04	0,139
Наличие продуктов деградации фибриногена, чел	39	45	0,691

В Таблице 4.6 представлены данные о возрасте и способе родоразрешения матерей новорожденных обеих групп.

Таблица 4.6 **Возраст и способ родоразрешения матерей новорожденных в ОРИТН с артериальной гипотонией и без артериальной гипотонии**

Особенности анамнеза	**Группа «гипотония» N=171**	**Группа «нормотония» N=210**	**p**
Возраст матери, лет	31,25±7,16	31,29±5,8	0,394
Оперативное родоразрешение, чел	153	182	0,691

Таким образом, возраст матерей и способ родоразрешения достоверно не различались в изучаемых группах. В группе «гипотония» родоразрешение было оперативным в 89,5% случаев, в группе «нормотония» в 86,7% случаев.

В Таблице 4.7 представлен спектр показаний к операции кесарева сечения и способ анестезии в обеих группах. Нами были выбраны следующие наиболее часто встречающиеся показания к кесареву сечению, потенциально способные повлиять на дальнейшее состояние новорожденного: преэклампсия, ухудшение состояния плода, отслойка нормально расположенной плаценты (ОНРП). Остальные показания (наличие рубца на матке, экстрагенитальная патология матери, особенности положения плода без его страдания и др) были отнесены к группе «другие показания».

Таблица 4.7 **Показания к оперативному родоразрешению и способ анестезии при операции кесарева сечения у матерей новорожденных в ОРИТН с артериальной гипотонией и без артериальной гипотонии**

Особенности оперативного родоразрешения		**Группа «гипотония» N=153**	**Группа «нормотония» N=182**	**p**
Показания к операции, чел	Преэклампсия	39	30	0,13
	Ухудшение состояния плода	34	63	0,061
	ОНРП	36	6	**<0,0001**
	Другие	44	82	
Эндотрахеальный наркоз, чел		61	24	**<0,0001**

Полученные данные свидетельствуют 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 4.8).

Таблица 4. 8 **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.

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 предположить, что антенатальное введение кортикостероидов с целью профилактики РДС может снижать частоту артериальной гипотонии у недоношенных новорожденных.

4.2.2 Сравнительная характеристика клинических и инструментальных данных о новорожденных в период регистрации артериальной гипотонии.

По нашим данным артериальная гипотония регистрировалась у новорожденных группы «гипотония» в среднем в возрасте 4,1±2,9ч после рождения. Для сравнения использовались аналогичные данные новорожденных группы «нормотония» в возрасте 3-4 ч после рождения. Средняя продолжительность эпизода гипотонии составила 3,82±2,1 ч. При этом средняя продолжительность эпизода гипотонии до начала лечения - 1,94±1,1 ч.

В Таблице 4.9 представлены клинические данные о ЧСС и диурезе новорожденных в момент регистрации гипотонии, а в Таблице 4.10 - субъективное описание клинического осмотра новорожденных с артериальной гипотонией. Данные о новорожденных группы «нормотония» взяты из записей истории болезни в возрасте 3-4 часа жизни.

Таблица 4.9 **ЧСС и диурез новорожденных в момент регистрации гипотонии**

ЧСС и диурез	**Группа «гипотония» N=171**	**Группа «нормотония» N=210**	**p**
ЧСС, в мин	144,1±0,26	142,49±11,13	0,208
Диурез, мл/кг/час	0,26±0,07	1,41±1,26	**<0,0001**

Из таблицы видно, что изменения ЧСС, как правило, не сопровождают артериальную гипотонию новорожденных. В то же время при артериальной гипотонии достоверно снижается диурез.

Таблица 4.10 **Данные клинического осмотра новорожденных в момент регистрации гипотонии**

	Группа «гипотония» N=171	**Группа «нормотония» N=210**	**p**
Отечный синдром/пастозность, чел	51	24	**<0,0001**
Дыхательные нарушения, чел	168	150	**0,044**
Нарушения микроциркуляции, чел	87	18	**<0,0001**
Положительный с-м «белого пятна», чел	36	6	**<0,0001**

Таким образом, описание нарушений микроциркуляции и положительного симптома «белого пятна» (время заполнения капилляров более 4 сек) достоверно чаще отмечались при артериальной гипотонии в

сравнении с группой контроля. Кроме того, достоверно чаще при регистрации артериальной гипотонии описывалась пастозность подкожно-жировой клетчатки. Дыхательные нарушения (втяжение подреберий, раздувание крыльев носа и тд) достоверно чаще отмечались у новорожденных с артериальной гипотонией.

В Таблице 4.11 представлены данные о потребности в респираторной терапии непосредственно на фоне артериальной гипотонии.

Таблица 4.11 **Респираторная терапия новорожденных в момент регистрации гипотонии**

		Группа «гипотония» N=171	**Группа «нормотония» N=210**	**p**
CPAP		93(54%)	126(60%)	0,625
Самостоятельное дыхание		6 (4%)	60 (28,6%)	**<0,0001**
ИВЛ		72 (42%)	24 (11,4%)	**<0,0001**
Параметры ИВЛ*	Концентрация кислорода, %	26,68±11,8	22,26±4,56	**<0,0001**
	Среднее давление на вдохе, мм водн.ст.	18,21±3,95	15,62±6,6	**<0,0001**
	Среднее давление на выдохе, мм водн.ст.	4,52±0,92	4,49±0,98	0,064

* У новорожденных на ИВЛ.

Из таблицы видно, что большинство новорожденных из обеих групп (54% и 60%) в возрасте 3-4 часов после рождения находились на NCPAP. ИВЛ достоверно чаще требовалась новорожденным из группы «гипотония» и параметры ИВЛ в этой группе были более жесткими. Соответственно достоверно чаще дети из группы «нормотония» вообще не требовали респираторной поддержки, что позволяет высказать предположение, что снижение артериального давления в первые часы после рождения может носить вторичный характер к респираторным проблемам.

В период артериальной гипотонии до начала лечения регистрировались данные исследования микропроб венозной крови, включавшие данные о кислотноосновном состоянии, электролитах крови и уровне лактата, которые представлены в Таблице 4.12

Таблица 4.12 **Данные экспресс-исследования крови новорожденных в момент регистрации артериальной гипотонии**

Данные исследования крови	**Группа «гипотония» N=171**	**Группа «нормотония» N=210**	**p**
pH	7,29±0,07	7,34±0,67	0,332
pCO2, мм рт ст	45,91±12,5	39,5±9,7	**<0,0001**
pO2, мм рт ст	44,14±11,6	44,39±8,7	0,610
Буферные основания (BE), ммоль/л	-4,37±2,7	-4,02±2,7	0,209
Натрий, ммоль/л	134,8±15,1	136,38±3,9	0,204
Кальций, ммоль/л	1,14±0,3	1,13±0,27	0,733
Калий, ммоль/л	4,25±0,6	3,9±1,6	0,007
Глюкоза, моль/л	4,24±2,18	3,9±1,6	0,07
Лактат, ммоль/л	2,6±0,9	2,1±1,1	**<0,0001**

Таким образом, на фоне артериальной гипотонии по нашим данным отсутствовали достоверные нарушения кислотно-основного состояния, однако при артериальной гипотонии 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.

Одновременно на фоне гипотонии в группе «гипотония» и в аналогичном (3-4 часа жизни) возрасте после рождения в группе

«нормотония» исследовались данные эхокардиографии и регионального кровотока. Они представлены в Таблицах 4.13 и 4.14.

Таблица 4.13 **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**

Сравнение эхокардиографических данных 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.

Таблица 4.14 **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**

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.

4.2.3 Сравнительная характеристика исходов новорожденных с артериальной гипотонией и без артериальной гипотонии.

Одной из задач нашего исследования была оценка влияния перенесенной артериальной гипотонии на исходы новорожденных. Ретроспективно после выписки из стационара были оценены исходы новорожденных. Оценивалась летальность на момент выписки из стационара, 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 4.15

Таблица 4.15 **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.

Глава 5
ТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТОНИИ У НВОРОЖДЕННЫХ РАЗЛИЧНОГО ГЕСТАЦИОННОГО ВОЗРАСТА

5.1 Рандомизированное исследование оценки эффективности и безопасности применения физиологического раствора (ФР) и гидроксиэтилкрахмала 130/0,4 6% (ГЭК) в терапии артериальной гипотонии у новорожденных.

В рандомизированное исследование были включены 105 новорожденных. В соответствии с дизайном, 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). Включение в исследование осуществлялось следующим образом. Всем новорожденным, поступавшим в отделение ренимации и интенсивной терапии, в соответствии с внутренним протоколом, измерялось артериальное давление с промежутком 30 мин - 1 час. Если срАД новорожденного в мм ртст было меньше ГВ в неделях, ставился вопрос о включении пациента в исследование. В том случае, если пациент соответствовал критериям включения и не имелось критериев исключения, новорожденный включался в исследование, при этом фиксировалось систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление в момент включения в исследование, а также возраст включения в часах жизни.

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. Скорость введения рассчитывалась таким образом, чтобы препарат был введен за час. 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, также в течение часа. Если через 30 минут после начала введения объемзамещающего раствора (ГЭК или физиологический раствор) не происходило нормализации среднего АД, в терапию включался допамин в дозе 2 мкг/кг/мин (для новорожденных с ЭНМТ – с 1 мкг/кг/мин) с увеличением дозы на 1-2 мкг/кг/в минуту каждые 15 минут до нормализации срАД.

5.1.1 Характеристика новорожденных, получивших физиологический раствор в качестве стартовой терапии артериальной гипотонии (группа А).

В исследование включены 69 новорожденных, средний возраст включения составил 2,98±1,7 часа. Группу составили 39 мальчиков и 30 девочек, 10 новорожденных родились в результате многоплодной беременности: 8 – из двоен, 2 – из тройни. Подавляющее большинство новорожденных (89,8%) составили недоношенные дети (n=62), средняя масса тела пациентов в группе - 1688±644,5г, средний рост 40,6±4,7 см, средний гестационный возраст 31,9±3,3 нед.

Оценка по шкале Апгар на 1 минуте составила в среднем 5,65±1,6 балла, что в соответствии с МКБ 10 пересмотра соответствует асфиксии средней степени тяжести, оценка по шкале Апгар на 5 мин 6,9±1,2 балла. Чаще всего в качестве основного диагноза отмечался РДС (55%), реже врожденная пневмония (34,7%). 13% детей этой группы родились малыми к гестационному сроку. ОАП регистрировался у 29 пациентов (43,4%). У 18 новорожденных ОАП функционировал менее 7 суток, у 8 (11,5%) – от 7 до 20 суток, у 3 (4,3%) пациентов - более 20 суток, 12-ти пациентам (17,3%) с целью закрытия ОАП вводился препарат Педея. Средний диаметр ОАП (у новорожденных с ОАП) – 1,97±1,3 мм. Потребность в дополнительной оксигенации или респираторной терапии к 28 дню жизни (легкая форма БЛД) отмечалась у 6 (8,7%) пациентов. Сохраняющаяся до 36 недели постконцептуального возраста потребность в кислороде или респираторной

терапии отмечалась у 5 пациентов (7,2%). Признаки НЭК отмечались у 3 пациентов, не более II степени, оперативных вмешательств по поводу НЭК в этой группе не было. Тяжелых ВЖК в группе ФР не отмечалось, однако у 6 новорожденных (8,7%) отмечались ВЖК I степени. Кровотечения из ЖКТ отмечались у 12 пациентов (17,4%), из них у 9 кровоизлияния отмечены в 1 сутки жизни. ПВЛ отмечена у 3 новорожденных с врожденным сепсисом. Легочное кровотечение отмечено у 1 пациента на 10 сутки жизни на фоне неонатальной пневмонии, что не может быть связано ни с перенесенной в первые часы жизни гипотонией, ни с проведенной по ее поводу терапией. Летальность до выписки из стационара составила 11,6% в группе ФР. Длительность пребывания в блоке реанимации составила 15,2±14,9 суток, из расчета удалены умершие. Более половины новорожденных группы ФР требовали проведения ИВЛ (56,5%), а 4,3% ВЧОВЛ. Респираторная терапия с этапа родильного зала потребовалась 89,7% новорожденных, причем 55% детей проводилась ИВЛ, 34,7% назальный CPAP. Повторные интубации требовались 12 пациентам (17,3%). Продолжительность ИВЛ в среднем составляла 63,7±42,5 часа. Все новорожденные в группе ФР получали респираторную терапию методом CPAP, средняя продолжительность CPAP составила 125,35 часа. Сурфактантная терапия проводилась 44 новорожденным, 42 из них получили одно введение сурфактанта, 2 пациента – 2 введения.

В Таблицах 5.1 и 5.2 представлены данные анамнеза и течения беременности матерей новорожденных, получивших в качестве стартовой терапии артериальной гипотонии ФР. С учетом многоплодных беременностей в данной группе представлены данные о 65 матерях.

Таблица 5.1 **Анамнез матерей новорожденных, получивших в качестве стартовой терапии артериальной гипотонии ФР.**

Общее количество – 65	**Абс. количество/средняя величина**	**%**
Возраст матери	31,06±8,35	
Хронические заболевания матери:		
Хронические заболевания мочевыводящих путей	8	12,3
Хронические воспалительные заболевания репродуктивной сферы	15	23,0
Другие хронические воспалительные заболевания	2	3,1
Эндометриоз, миомы матки	4	6,2
Нарушения свертывающей системы крови	5	7,7
Пролапс митрального клапана	6	9,2
Артериальная гипертензия	2	3,1
Аутоимунные заболевания	5	7,7
Онкологические заболевания	1	1,5

Из таблицы видно, что средний возраст матерей был более 30 лет и составил 31,06±8,35 лет, наиболее часто встречающейся хронической патологией были хронические воспалительные заболевания репродуктивной сферы (23%) и мочевыводящих путей (12,3%).

Представленные в Таблице 5.2 осложнения течения беременности разделены по триместрам. Осложнения 1 триместра беременности отмечались у 49% матерей, наиболее часто (41,5%) это была угроза прерывания. Во 2 триместре у 18,2% матерей отмечались истмикоцервикальная недостаточность и угроза прерывания, 10,8% перенесли ОРВИ. В 3 триместре наиболее частой патологией (18,5%) было обострение хронической инфекции.

Таблица 5.2 **Течение беременности матерей новорожденных, получивших в качестве стартовой терапии артериальной гипотонии ФР.**

Общее количество матерей - 65	**Абс. количество/средняя величина**	**%**
Осложнения I триместра беременности		
Угроза прерывания	27	41,5
Тромботические осложнения	2	3,1
Обострение хронической инфекции	3	4,6
Осложнения II триместра беременности		
Угроза прерывания	12	18,5
ОРВИ	7	10,8
Артериальная гипертония	6	9,2
Истмикоцервикальная недостаточность	12	18,5
Фетоплацентарная недостаточность	5	7,7
Преждевременный разрыв плодных оболочек	2	3,1
Осложнения III триместра беременности		
Угроза прерывания	3	4,6
ОРВИ	5	7,7
Артериальная гипертония	3	4,6
Обострение хронической инфекции	12	18,5
Кольпит	2	3,1
Фетоплацентарная недостаточность	6	9,2

При аудите историй болезни было показано, что профилактика респираторного дистресс-синдрома в соответствии с Национальными рекомендациями (Н.Н. Володин (под редакцией), 2013) требовалась при 51 беременности из 65, включенных в исследование. Полностью удалось провести профилактику РДС в 33 случаях, что составляет 64,7%.

Подавляющее большинство (90,8%) родоразрешений проведены путем операции кесарева сечения, показаниями к которому в 22% случаев была отслойка нормально расположенной плаценты, в 21% ухудшение состояния плода и в 17% показанием было ухудшение состояния матери

(преэклампсия). В качестве анестезиологического пособия при операции кесарева сечения в 57,6% случаев использовалась регионарная анестезия, в 42.3% - эндотрахеальный наркоз.

Возраст включения в исследование (время регистрации снижения артериального давления в мм рт ст менее ГВ в неделях) составил 2,98 ±1,7 часа. Большая часть новорожденных (56,5%) в момент включения в исследование получала респираторную терапию методом NCPAP (n=36), 43,5% - находились на ИВЛ (n=30), 3 новорожденных на момент включения дышали самостоятельно. Потребность в дополнительной оксигенации (>21%) требовалась 30 (43,5%) новорожденным, средняя концентрация кислорода во вдыхаемой смеси – 22,77±11,5% (25%-60%).

После инфузии физиологического раствора отмечалась достоверная положительная динамика в виде увеличения диуреза с 0,2±0,07 мл/кг/ч до 2,25±1,9 мл/кг/ч ($p<0,0001$). Также отмечено достоверное снижение ЧСС с 146,6±12,3 уд в мин до 141,2±11,2 уд в мин ($p=0,008$), однако в пределах нормальных значений.

В Таблице 5.3 представлены данные об экспресс-исследовании крови новорожденных до и после объемзамещающей терапии артериальной гипотонии ФР. Забор крови производился микрометодом и включал данные о кислотноосновном состоянии, электролитах крови и уровне лактата.

По данным экспресс-исследования крови до и после окончания инфузии физиологического раствора отмечено достоверное увеличение pH, BE, отсутствует увеличение содержания натрия в сыворотке крови, а также снижение уровня лактата.

Таблица 5.3 **Экспресс-исследование крови до и после терапии артериальной гипотонии ФР.**

Показатель N=69	**До инфузии ФР**	**После инфузии ФР**	**p**
pH	7,3±0,07	7,37±0,09	**<0,0001**
pCO_2	45,9±10,2	36,1±9,8	**<0,0001**
pO_2	46,9±13,2	49,5±28,6	0,494
BE	-4,07±2,5	-1,7±0,8	**<0,0001**
HCO_3	22,2±2,6	21,8±2,3	0,33
Натрий, ммоль/л	138,4±7,4	137±3,5	0,156
Кальций	1,23±0,2	1,32±1,07	0,493
Калий	4,08±0,5	5,08±0,85	**<0,0001**
Глюкоза	4,65±3,0	4,71±1,92	0,889
Лактат	2,68±1,05	2,07±2,7	0,06

Всем новорожденным проводилась допплерэхокардиография до инфузии ФР и после инфузии ФР. Полученные данные представлены в Таблице 5.4

По данным ЭХОКГ отмечено достоверное увеличение сердечного выброса, фракции выброса, фракции укорочения, объемного кровотока в передней мозговой, почечной и мезентеральной артериях, кроме того в перечисленных сосудах достоверно снизился индекс сосудистой резистентности.

Таблица 5.4 **Данные эхокардиографии и допплерографии до и после терапии артериальной гипотонии ФР.**

N=69	**До инфузии**	**После инфузии**	**p**
Фракция выброса, %	60,9±14,3	67,9±9,2	**<0,0001**
Фракция укорочения,%	34,5±12,2	37,4±8,5	0,1
Сердечный выброс, мл/кг/мин	183,4±10,4	200±12,7	**<0,0001**
Кровоток в передней мозговой артерии			
Ri	0,89±0,11	0,77±0,09	**<0,0001**
TAMx	0,15±0,04	0,28±0,19	**<0,0001**
Кровоток в почечной артерии			
Ri	0,93±0,07	0,78±0,21	**<0,0001**
TAMx	0,17±0,07	0,245±0,19	**0,026**
Кровоток в верхней мезентериальной артерии			
Ri	0,98±0,06	0,67±0,19	**<0,0001**
MD	0,2±0,04	0,16±0,02	**<0,0001**
Pi	2,1±0,04	1,7±0,05	**<0,0001**

По окончании терапии анализировалась ее эффективность. В качестве критерия эффективности оценивалась потребность в последующей инфузии допамина, ее объем и длительность кардиотонической поддержки (Таблица 3.33). Инфузия допамина, таким образом, потребовалась 33 новорожденным с артериальной гипотонией, в качестве стартовой терапии получивших физиологический раствор. Эффективность ФР при лечении артериальной гипотонии составила – 52%.

Таблица 5.5 **Потребность в кардиотонической терапии новорожденных, получивших в качестве стартовой терапии артериальной гипотонии ФР**

Потребность в инфузии и суммарная доза N=69	**Среднее значение**
Потребность в последующей инфузии допамина возникла через, ч	2,3±0,6
Суммарная доза допамина в 1 сутки, мкг/кг	3139±2596
Суммарная доза допамина за 7 сут, мкг/кг	14449±1415,9
Общая длительность кардиотонической поддержки, ч	110±15,3

Потребность в дополнительной терапии допамином возникла у 48% новорожденных группы ФР, в среднем через 2,3ч от начала инфузии ФР, суммарная доза допамина составила 3139 мкг/кг за 1 сутки и 14449 мкг/кг за первую неделю жизни, средняя продолжительность кардиотонической поддержки в группе составила 110 часов.

Гемостаз и биохимический анализ крови оценивалась на 2-3 сутки жизни в соответствии с внутренним протоколом отделения. Результаты исследования гемостаза и биохимического анализа крови представлены в Таблице 5.6

Исследование гемостаза и биохимический анализ крови не демонстрируют серьезных отклонений от нормы. Обращает на себя внимание умеренное повышение уровня мочевины, характерное для недоношенных новорожденных, которые составили большинство исследуемой группы.

Таблица 5.6 **Исследования гемостаза и биохимического анализа крови новорожденных, получивших в качестве стартовой терапии артериальной гипотонии ФР**

Показатели	**Среднее значение**
Фибриноген, г/л	2,75±1,6
АЧТВ, с	68,2±18
ПТИ	64,9±17
Протеин С	23,5±6,6
Креатинин	74,5±3,6
Мочевина	7,7±1,09
АСТ, МЕ	53,7±23
АЛТ, МЕ	7,9±4,9

С целью анализа адекватности проводимой гидратационной нагрузки, а также контроля за развитием отечного синдрома анализировались объемы вводимой жидкости. В Таблицах 5.7, 5.8, 5.9 представлены данные об объемах вводимой жидкости (с учетом объемзамещающей терапии и энтерального питания) и средней прибавке и потере массы тела по суткам в первые 72 часа.

Таблица 5.7 **Объем вводимой жидкости, диурез и изменения массы тела новорожденных, получивших в качестве стартовой терапии артериальной гипотонии ФР в 1 сутки жизни (N=69).**

	Абс.число/средняя величина	**%**
Общий объем веденной жидкости, мл/кг	87,8±17,3	
Количество новорожденных с прибавкой массы, чел	21	30,4
Средняя прибавка массы, г	42,01±36,53	
Количество новорожденных с потерей массы, чел	48	69,6
Средняя потеря массы, г	36,9±26,4	
Диурез, мл/кг/час	2,45±1,7	

Средний объем вводимой жидкости составил 87,8 мл/кг, что соответствует национальным рекомендациям (Володинн.н., 2008; Байбарина Е.Н., 2016) с учетом ГВ и массы тела большинства новорожденных в группе, большая часть новорожденных (69,6%) в первые сутки жизни потеряла в массе в среднем 36,9г. Средний диурез также соответствовал нормальным показателям – 2,45 мл/кг/час.

Таблица 5.8 **Объем вводимой жидкости, диурез и изменения массы тела новорожденных, ,получивших в качестве стартовой терапии артериальной гипотонии ФР на 2 сутки жизни (N=69).**

	Абс.число/средняя величина	**%**
Общий объем веденной жидкости, мл/кг	100,8±16,3	
Количество новорожденных с прибавкой массы, чел	3	4,3
Средняя прибавка массы, г	11,7±4,9	
Количество новорожденных с потерей массы, чел	66	95,7
Средняя потеря массы, г	38,6±30,6	
Диурез, мл/кг/час	4,17±1,05	

Общий объем введенной жидкости ко 2 суткам увеличился и в среднем составил 100,8 мл/кг, большая честь новорожденных (95,7%) также потеряли в массе, средний диурез составил 4,17мл/кг/час.

К 3 суткам средний объем вводимой жидкости достиг 120,8 мл/кг, практически все новорожденные (94,2%) на третьи сутки также потеряли в массе, средний диурез 3,81мл/кг/час. Таким образом, дополнительное введение ФР с целью терапии артериальной гипотонии не привело к значительному увеличению объема вводимой жидкости, развитию отечного синдрома и нарушениям диуреза.

Таблица 5.9 **Объем вводимой жидкости, диурез и изменения массы тела новорожденных, получивших в качестве стартовой терапии артериальной гипотонии ФР на 3 сутки жизни (N=69).**

	Абс.число/средняя величина	**%**
Общий объем веденной жидкости, мл/кг	120,85±16,0	
Количество новорожденных с прибавкой массы, чел	4	5,8
Средняя прибавка массы, г	24,33±12,2	
Количество новорожденных с потерей массы, чел	65	94,2
Средняя потеря массы, г	64,2±45,8	
Диурез, мл/кг/час	3,81±0,64	

5.1.2 Характеристика новорожденных, получивших ГЭК 130/0,4 6% в качестве стартовой терапии артериальной гипотонии (группа В).

В исследование включены 36 новорожденных, средний возраст включения составил 2,68±1,7 часа. Группу составили 18 мальчиков и 18 девочек, 5 новорожденных родились в результате многоплодной беременности: 3 – из двоен, 2 – из троен. Подавляющее большинство новорожденных (91,2%) составили недоношенные дети (n=33), средняя масса тела пациентов в группе - 1464±686г, средний рост 39,8±5,7 см, средний гестационный возраст 31,6±1,8нед. Оценка по шкале Апгар на 1 минуте составила в среднем 5,2±1,8 балла, что в соответствии с МКБ 10 пересмотра также соответствует асфиксии средней степени тяжести, оценка по шкале Апгар на 5 мин 6,7±1,3 балла. Чаще всего в качестве основного диагноза отмечался РДС (58,3%), реже врожденная пневмония (21%). 11,1% детей группы, получавшей ГЭК родились малыми к гестационному сроку. ОАП регистрировался у 15 пациентов (41,6%). У 7 новорожденных ОАП функционировал менее 7 суток (19,4%), у 8 (22,2%) – от 7 до 20 суток, более 20 суток ОАП не регистрировался, 6-ти пациентам (17,3%) с целью закрытия

ОАП вводился препарат Педея, одному пациенту в связи с неэффективностью двух курсов НПВП проведена операция клипирования ОАП. Средний диаметр ОАП (у новорожденных с ОАП) составил 1,5±0,8 мм. Потребность в дополнительной оксигенации или респираторной терапии к 28 дню жизни (легкая форма БЛД) отмечалась у 15 (41,6%) пациентов. Сохраняющаяся до 36 недели постконцептуального возраста потребность в кислороде или респираторной терапии отмечалась у 4 пациентов (11,1%). Признаки НЭК отмечались у 1новорожденного, не более II степени по Bell, операций по поводу НЭК в этой группе также не было. Тяжелые ВЖК в группе В отмечалось у 4 пациентов (11,1%).ВЖК I степени, а также кровотечений из ЖКТ не было. ПВЛ развилась у 4 новорожденных. Легочное кровотечение отмечено, как и в группе ФР, у 1 пациента на 7 сутки жизни. Летальность до выписки из стационара в группе В составила 11,1%. Длительность пребывания в блоке реанимации составила 25,0±21,0 суток, из расчета удалены умершие.

Более, чем половине (58%) новорожденных требовалось проведение ИВЛ, а 5,5% ВЧОВЛ. Респираторная терапия с этапа родильного зала потребовалась всем новорожденным, причем 42% детей проводилась ИВЛ, 58% назальный CPAP. Повторные интубации требовались 20 пациентам (55%). Продолжительность ИВЛ в среднем составляла 155,5±244,5часа. Потребность в назальном CPAP в группе Всоставила 91,6%, средняя продолжительность CPAP была 201,2±304,8 часа. Сурфактантная терапия проводилась 21 новорожденному, 18 из них получили одно введение сурфактанта, 3 пациента – 2 введения.

В Таблицах 5.10 и 5.11 представлены данные анамнеза и течения беременности матерей новорожденных, получивших в качестве стартовой терапии артериальной гипотонии ГЭК. С учетом многоплодных беременностей в данной группе представлены данные о 33 матерях.

Таблица 5.10 **Анамнез матерей новорожденных, получивших в качестве стартовой терапии артериальной гипотонии ГЭК 130/0,4 6%.**

Общее количество – 33	**Абс. количество/средняя величина**	**%**
Возраст матери, лет	31,75±5,21	
Хронические заболевания матери:		
Хронические заболевания мочевыводящих путей	6	18,1
Хронические воспалительные заболевания репродуктивной сферы	7	21,2
Другие хронические воспалительные заболевания	6	18,1
Эндометриоз, миомы матки	1	3,0
Нарушения свертывающей системы крови	5	15,1
Пролапс митрального клапана	3	9,1

Из таблицы видно, что средний возраст матерей был более 30 лет и составил 31,75±5,21лет, наиболее часто встречающейся хронической патологией были хронические воспалительные заболевания мочевыводящих путей (21,2%) и репродуктивной сферы (18,1%).

Представленные в Таблице 5.11 осложнения течения беременности разделены по триместрам. Осложнения 1 триместра беременности отмечались более, чем у половины матерей, наиболее часто (51,5%) это были угроза прерывания и ОРВИ (15,1%). Во 2 триместре сохранялась угроза прерывания у 27,3% матерей, у 21,2% матерей отмечались истмикоцервикальная недостаточность, 18,2% перенесли ОРВИ. В 3 триместре наиболее частой патологией была угроза преждевременных родов – 27,3% и обострение хронической инфекции – 18,5%.

Таблица 5.11 **Течение беременности матерей новорожденных, получивших в качестве стартовой терапии артериальной гипотонии ГЭК 130/0,4 6%.**

Общее количество - 33	**Абс. количество/средняя величина**	**%**
Осложнения I триместра беременности		
Угроза прерывания	17	51,5
ОРВИ	5	15,1
Обострение хронической инфекции	2	6,1
Анемия	2	6,1
Осложнения II триместра беременности		
Угроза прерывания	9	27,3
ОРВИ	6	18,2
Артериальная гипертония	4	12,1
Истмикоцервикальная недостаточность	7	21,2
Преждевременный разрыв плодных оболочек	2	6,1
Преэклампсия	1	3,0
Осложнения III триместра беременности		
Угроза прерывания	9	27,3
ОРВИ	2	6,1
Тромботические осложнения	2	6,1
Обострение хронической инфекции	6	18,2

При аудите историй болезни было показано, что профилактика респираторного дистресс-синдрома в соответствии с национальными рекомендациями требовалась при 19 беременностях из 33, включенных в исследование. Полностью удалось провести профилактику РДС в 11 случаях, что составляет 58%.

Подавляющее большинство (90,9%) родоразрешений проведены путем операции кесарева сечения, показаниями к которому в 26,7% случаев была преэклампсия, в 30% ухудшение состояния плода и также в 30% показанием была отслойка нормально расположенной плаценты. В качестве

анестезиологического пособия при операции кесарева сечения в 60% случаев использовалась регионарная анестезия, в 40,0% - эндотрахеальный наркоз.

Возраст включения в исследование (время регистрации снижения артериального давления в мм ртст менее ГВ в неделях) в среднем составил 2,68 ±1,7 часа. Половина новорожденных (50,0%) в момент включения в исследование получала респираторную терапию методом NCPAP (n=18), 44,4% - находились на ИВЛ (n=16), 2 новорожденных на момент включения дышали самостоятельно. Потребность в дополнительной оксигенации (>21%) требовалась 18 (50,0%) новорожденным – от 25% до 45%, средняя концентрация кислорода во вдыхаемой смеси – 26,3% ±7,2%.

После инфузии ГЭК 130/0,4 6% отмечалась достоверная положительная динамика в виде увеличения диуреза с 0,07±0,02 мл/кг/ч до 1,8±0,8 мл/кг/ч ($p<0,0001$), значительного изменения ЧСС отмечено не было.

В Таблице 5.12 представлены данные об экспресс-исследовании крови новорожденных до и после терапии артериальной гипотонии ГЭК 130/0,4 6%. Забор крови производился микрометодом и включал данные о кислотноосновно состоянии, газах крови, уровне электролитов и лактата.

По данным экспресс-исследования крови до и после окончания инфузии ГЭК 130/0,4 6% отмечено достоверное увеличение pH, BE, снижение уровня HCO_3 и лактата. Кроме того, зарегистрировано некоторое увеличение уровня калия и снижение концентрации глюкозы, а также снижение парциального давления углекислого газа, что сложно связать с терапией ГЭК 130/0,4 6%.

Таблица 5.12 **Экспресс-исследование крови до и после терапии артериальной гипотонии ГЭК 130/0,4 6%.**

Показатель N=36	**До инфузии**	**После инфузии**	**p**
pH	7,3±0,06	7,39±0,03	**<0,0001**
pCO_2	46,8±9,8	33,8±1,53	**<0,0001**
pO_2	40,8±6,7	39,7±6,5	0,462
BE	-4,2±1,8	-3,0±2,6	**0,026**
HCO_3	23,5±1,6	20,1±1,8	**<0,0001**
Натрий, ммоль/л	135,2±4,9	138,4±4,45	0,005
Кальций	1,04±0,37	1,13±0,14	0,17
Калий	4,3±0,32	4,56±0,55	**0,017**
Глюкоза	4,3±0,53	3,8±0,78	**0,002**
Лактат	2,5±1,4	1,9±0,35	**0,015**

Всем новорожденным проводилась допплерэхокардиография до инфузии ГЭК 130/0,4 6% и после инфузии ГЭК 130/0,4 6%. Полученные данные представлены в Таблице 5.13.

По данным ЭХОКГ отмечено достоверное увеличение сердечного выброса, фракции выброса, фракции укорочения, объемного кровотока в передней почечной и мезентеральной артериях, кроме того в передней мозговой, почечной и мезентериальной артериях достоверно снизился индекс сосудистой резистентности, а в мезентериальной артерии также пульсативный индекс.

Таблица 5.13 **Данные эхокардиографии и допплерографии до и после терапии артериальной гипотонии ГЭК 130/0,4 6%.**

Показатель	**До инфузии**	**После инфузии**	**p**
Фракция выброса, %	60,7±14,3	67,5±10,5	**0,024**
Фракция укорочения,%	34,3±8,2	48,4±5,2	**<0,0001**
Сердечный выброс, мл/кг/мин	152±55	296±70,2	**<0,0001**
Кровоток в передней мозговой артерии			
Ri	0,91±0,09	0,71±0,05	**<0,0001**
TAMx	0,13±0,03	0,14±0,04	0,23
Кровоток в почечной артерии			
Ri	0,93±0,09	0,8±0,88	**<0,0001**
TAMx	0,13±0,05	0,19±0,06	**<0,0001**
Кровоток в верхней мезентериальной артерии			
Ri	0,98±0,06	0,88±0,04	**<0,0001**
MD	0,2±0,05	0,17±0,03	**0,003**
Pi	2,17±0,17	1,48±0,02	**<0,0001**

По окончании терапии артериальной гипотонии, также как в группе ФР, анализировалась ее эффективность. В качестве критерия эффективности применения ГЭК 130/0,4 6% оценивалась потребность в последующей инфузии допамина, ее объем и длительность кардиотонической поддержки (Таблица 5.14) Инфузия допамина, таким образом, потребовалась 11 новорожденным с артериальной гипотонией, в качестве стартовой терапии получивших ГЭК 130/0,4 6%. Эффективность ГЭК при лечении артериальной гипотонии составила – 69,4%.

Таблица 5.14 **Потребность в кардиотонической терапии новорожденных, получивших в качестве стартовой терапии артериальной гипотонии ГЭК 130/0,4 6%**

Потребность в инфузии допамина N=36	**Среднее значение**
Потребность в инфузии допамина возникла через, ч	6,6±5,7
Суммарная доза допамина в 1 сутки, мкг/кг	740±98,9
Суммарная доза допамина за 7 сут, мкг/кг	9866±1052
Общая длительность кардиотонической поддержки, ч	65±58

Потребность в дополнительной терапии допамином возникла только у 30,6% новорожденных группы В, в среднем через 6,6ч от начала инфузии ГЭК 130/0,4 6%, суммарная доза допамина составила 740 мкг/кг за 1 сутки и 9866 мкг/кг за первую неделю жизни, средняя продолжительность кардиотонической поддержки в группе составила 65 часов.

Как описывалось ранее, гемостаз и биохимический анализ крови оценивалась на 2-3 сутки жизни в соответствии с внутренним протоколом отделения. Результаты исследования гемостаза и биохимического анализа крови представлены в Таблице 5.15.

Таблица 5.15 **Исследования гемостаза и биохимического анализа крови новорожденных, получивших в качестве стартовой терапии артериальной гипотонии ГЭК 130/0,4 6%**

Показатели N=36	**Среднее значение**
Фибриноген	2,15±0,75
АЧТВ	77,9±22,9
ПТИ	61,8±10,4
Протеин С	21,5±5,5
Креатинин	107,3±22,2
Мочевина	6,16±3,05
АСТ, МЕ	53,86±24,8
АЛТ, МЕ	6,12±1,46

Исследование гемостаза и биохимический анализ крови не демонстрируют значительных отклонений от нормы за исключением некоторого повышения уровня креатинина и мочевины, характерного для недоношенных новорожденных, которые составили большинство исследуемой группы.

С целью анализа адекватности проводимой гидратационной нагрузки, а также контроля за развитием отечного синдрома анализировались объемы вводимой жидкости. В Таблицах 5.16, 5.17 и 5.18 представлены данные об объемах вводимой жидкости (с учетом объемзамещающей терапии и энтерального питания) и средней прибавке и потере массы тела по суткам в первые 72 часа.

Таблица 5.16 **Объем вводимой жидкости, диурез и изменения массы тела новорожденных, получивших в качестве стартовой терапии артериальной гипотонии ГЭК 130/0,4 6% в 1 сутки жизни (N=36).**

	Абс.число/средняя величина	**%**
Общий объем веденной жидкости, мл/кг	97,9±20,6	
Количество новорожденных с прибавкой массы, чел	12	33,3
Средняя прибавка массы, г	22,0±10,0	
Количество новорожденных с потерей массы, чел	24	66,7
Средняя потеря массы, г	38,2±34,3	
Диурез, мл/кг/час	2,13±0,09	

Средний объем вводимой жидкости составил 97,9 мл/кг, что незначительно превышает национальные рекомендации (Володин, 2008; Байбарина Е.Н., 2016) с учетом ГВ и массы тела большинства новорожденных в группе, однако большая часть новорожденных (66,7%) в первые сутки жизни потеряла в массе в среднем 22,0 г. Средний диурез соответствовал нормальным показателям – 2,13 мл/кг/час.

Таблица 5.17 **Объем вводимой жидкости, диурез и изменения массы тела новорожденных, получивших в качестве стартовой терапии артериальной гипотонии ГЭК 130/0,4 6% на 2 сутки жизни (N=36).**

	Абс.число/средняя величина	**%**
Общий объем веденной жидкости, мл/кг	96,7±10,5	
Количество новорожденных с прибавкой массы, чел	4	11,1
Средняя прибавка массы, г	23,±14,7	
Количество новорожденных с потерей массы, чел	32	88,9
Средняя потеря массы, г	38,5±27,7	
Диурез, мл/кг/час	3,0±1,6	

Общий объем введенной жидкости ко 2 суткам в группе, получившей ГЭК 130/0,4 6% в среднем составил 96,7 мл/кг, большая часть новорожденных (88,9%) потеряли в массе, средний диурез составил 3,0 мл/кг/час, что соответствует нормальным показателям.

Таблица 5.18 **Объем вводимой жидкости, диурез и изменения массы тела новорожденных, получивших в качестве стартовой терапии артериальной гипотонии ГЭК 130/0,4 6% на 3 сутки жизни (N=36).**

	Абс.число/средняя величина	**%**
Общий объем веденной жидкости, мл/кг	116,25±5,6	
Количество новорожденных с прибавкой массы, чел	2	5,5
Средняя прибавка массы, г	22,5±14,8	
Количество новорожденных с потерей массы, чел	34	94,5
Средняя потеря массы, г	29,7±26,65	
Диурез, мл/кг/час	4,3±1,16	

К 3 суткам средний объем вводимой жидкости в группе, получившей ГЭК 130/0,4 6%, достиг 116,25 мл/кг, практически все новорожденные (94,5%) на третьи сутки также потеряли в массе, средний диурез 4,3мл/кг/час. Таким образом, дополнительное введение ГЭК 130/0,4 6% с целью терапии артериальной гипотонии привело к незначительному увеличению объема вводимой жидкости, однако, не смотря на этот факт, не привело к развитию отечного синдрома и нарушения диуреза.

5.1.3 Сравнительный анализ эффективности и безопасности применения ФР и ГЭК 130/0,4 6% в терапии артериальной гипотонии у новорожденных

В результате рандомизации были получены две группы новорожденных, различающиеся по стартовой терапии артериальной гипотонии. Группа, получившая физиологический раствор («группа А»), и

группа, получившая ГЭК 130/0,4 6% («группа В). В Таблице 5.19 представлен сравнительный анализ клинических характеристик групп.

Как видно из представленных в таблице данных, группы были сопоставимы по массе тела, росту, гестационному возрасту, распределению по полу, оценке по шкале Апгар, количеству новорожденных с задержкой внутриутробного развития, а также возрасту включения в исследование (возрасту регистрации артериальной гипотонии). Распределение основных диагнозов в группах также достоверно не отличались

Таблица 5.19 **Сравнительная характеристика новорожденных, получивших в качестве стартовой терапии ФР (группа А) и ГЭК 130/0,4 6% (группа В).**

Характеристика новорожденных		**Группа А N=69**	**Группа В N=36**	**p**
Возраст включения, ч		2,98±1,7	2,68±1,7	0,390
Мальчиков, чел		39	18	0,861
Девочек, чел		30	18	0,639
Масса, г		1688±644,5	1464±686	0,362
Рост, г		40,6±4,7	39,8±5,7	0,444
Срок, нед		31,9±3,3	31,6±1,8	0,330
Апгар 1 мин, баллы		5,65±1,6	5,2±1,8	0,190
Апгар 5 мин, баллы		6,9±1,2	6,7±1,3	0,433
Основной диагноз, чел	РДС	38	21	0,998
	Врожденная пневмония	24	9	0,591
	Транзиторное тахипное	1	3	0,256
	Врожденный сепсис	6	3	0,758
Малый к ГВ, чел		9	4	0,747
ОАП, чел		30	15	0,940

В таблице 5.20 представлены данные о способе родоразрешения матерей новорожденных, получивших в качестве стартовой терапии артериальной гипотонии ФР и ГЭК 130/0,4 6%.

Таблица 5.20 **Способ родоразрешения матерей новорожденных, получивших в качестве стартовой терапии артериальной гипотонии ФР (группа А) и ГЭК 130/0,4 6% (группа В).**

	Группа А N=65	**Группа В N=33**	**p**
Самопроизвольные роды	6	3	0,726
Кесарево сечение	59	30	0,881
Показания к кесареву сечению:			
Преэклампсия	10	8	0,542
Ухудшение состояния плода	12	9	0,564
Отслойка нормально расположенной плаценты	13	9	0,692
Другие показания	24	4	0,641
ЭТН	25	12	0,946
Регионарная анестезия	34	18	0,948

Группы не различались по способу родоразрешения, показаниям к проведению операции кесарева сечения и способу анестезии. В Таблице 5.21 представлена респираторная и сурфактантная терапия новорожденных обеих групп.

Таблица 5.22 **Респираторная и сурфактантная терапия новорожденных, получивших в качестве стартовой терапии ФР (группа А) и ГЭК 130/0,4 6% (группа В).**

		Группа А N=69	**Группа В N=36**	**p**
Респираторная терапия в род.зале	ИВЛ	38	15	0,562
	CPAP	24	21	0,212
Потребность в ИВЛ, чел		39	21	0,936
Потребность в ВЧОВЛ, чел		3	2	0,77
Продолжительность ИВЛ*, ч		63,7±42,5	155,5±244,5	**0,003**
Потребность в CPAP		69	33	0,883
Продолжительность CPAP*, ч		125,4±254,7	201,2±304,8	0,179
Сурфактантная терапия	1 доза	42	18	0,695
	2 дозы	2	3	0,486

* Исключены умершие

Как видно из таблицы, 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, по продолжительности респираторной поддержки методом назального CPAP. Отмечена достоверно большая продолжительность ИВЛ в группе В.

В представленных ниже Таблицах 5.23 и 5.24 показаны объемы вводимой жидкости, суточный диурез и данные об изменениях массы тела в первые 72 ч жизни у новорожденных с артериальной гипотонией, терапия которой проводилась ФР или ГЭК 130/0,4 6%.

Таблица 5.23 **Объём введенной жидкости в первые 72 ч жизни у новорожденных с артериальной гипотонией, терапия которой проводилась ФР (группа А) или ГЭК 130/0,4 6% (группа В).**

	Группа А N=69	**Группа В N=36**	**p**
Общий объем введенной жидкости 1 сут, мл/кг	87,8±17,3	97,9±20,6	**0,009**
Общий объем введенной жидкости 2 сут, мл/кг	100,8±16,3	96,7±10,5	0,175
Общий объем введенной жидкости 3 сут, мл/кг	120,85±16,0	116,25±5,6	0,098

Таблица 5.24 **Диурез в первые 72 ч жизни у новорожденных с артериальной гипотонией, терапия которой проводилась ФР (группа А) или ГЭК 130/0,4 6% (группа В)**

	Группа А N=69	**Группа В N=36**	**p**
Суточный диурез 1 сутки, мл/кг/ч	2,45±1,7	4,3±1,16	**<0,0001**
Суточный диурез 2 сутки, мл/кг/ч	4,17±1,05	3,0±1,6	**<0,0001**
Суточный диурез 3 сутки, мл/кг/ч	3,81±0,64	2,13±0,09	**<0,0001**

Из представленных выше таблиц видно, что в первые сутки жизни детям, получившим в качестве стартовой терапии ГЭК 130/0,4 6%, потребовался достоверно больший объем жидкости в пределах средних нормативных для этого возраста и массы тела значений. Вероятно, это было обусловлено более высоким, в сравнении с группой, получившей ФР, диурезом (4,3 мл/кг/час против 2,45 мл/кг/час).

Учитывая, что для новорожденных первых 72 часов жизни характерна потеря массы тела, мы проанализировали долю новорожденных, прибавивших в массе в каждой группе (Рисунок 5.1).

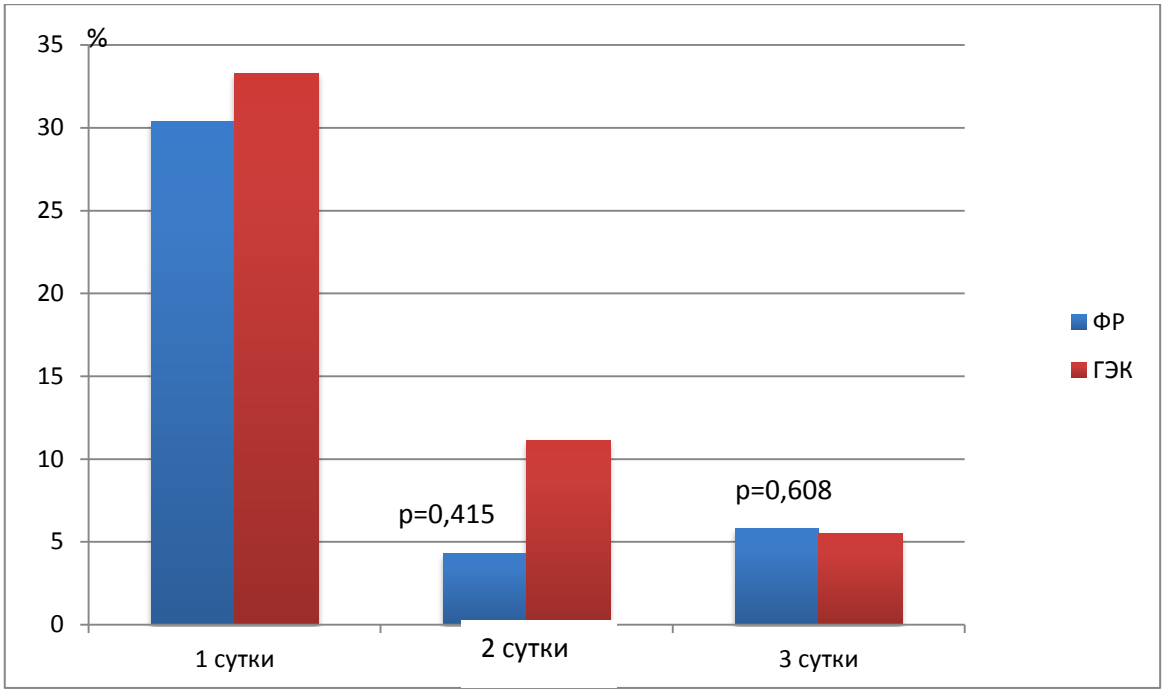


Рисунок 5.1 Доля новорожденных, получивших лечение по поводу артериальной гипотонии, масса которых увеличился в 1-3 сутки жизни.

Как видно из диаграммы, более 30% новорожденных с артериальной гипотонией, получивших терапию ГЭК 130/0,4 6% и ФР, прибавили в массе в 1 сутки жизни. Количество прибавивших в массе достоверно не различалось в обеих группах.

С целью оценки выраженности прибавки массы и косвенной оценки развития отечного синдрома и задержки жидкости был проведен сравнительный анализ прибавки массы тела по группам. Результаты представлены в Таблице 5.25

Таблица 5.25 **Средняя прибавка в первые 72 ч жизни у новорожденных с артериальной гипотонией, терапия которой проводилась ФР (группа А) или ГЭК 130/0,4 6% (группа В)**

	Группа А N=69	**Группа В N=36**	**p**
Средняя прибавка массы 1 сутки, г	42,01±36,53	22,0±10,0	**0,002**
Средняя прибавка массы 2 сутки, г	11,7±4,9	23,0±14,7	**<0,0001**
Средняя прибавка массы 3 сутки, г	24,33±12,2	22,5±14,8	0,5

Как видно из представленной Таблицы 5.25, несмотря на больший объем жидкости, введенный новорожденным, получившим ГЭК, прибавка массы у этой группы пациентов была достоверно ниже, чем в группе ФР. На основании полученной информации можно говорить о том, что при применении ГЭК в качестве препарата для терапии артериальной гипотонии не происходит патологической задержки жидкости и достоверно увеличивается диурез.

В Таблице 5.26 представлены клинические исходы новорожденных обеих групп.

Таблица 5.26 **Клинические исходы новорожденных, получивших в качестве стартовой терапии ФР (группа А) и ГЭК 130/0,4 6% (группа В).**

	Группа А N=69	**Группа В N=36**	**p**
БЛД (О2 в 28 сут),чел	6	15	**0,03**
БЛД (О2 в 36 нед ПКВ), чел	5	4	0,603
НЭК, чел	3	1	0,676
ВЖК II и более степени, чел	0	4	-
ВЖК I, чел	6	0	-
Легочное кровотечение, чел	1	1	-
ЖК кровотечение, чел	12	0	-
ЖК в первые сутки, чел	9	0	-
ПВЛ, чел	3	4	0,676
Умерли до выписки из стационара	8	4	0,796
Длительность пребывания в ОРИТН*, сут	15,2±14,9	25,0±21,0	**0,011**

* Исключены умершие

При анализе исходов выяснилось, что при отсутствии различий в частоте развития тяжелой степени БЛД, ПВЛ, НЭК, а также летальности до выписки из стационара, отмечалась достоверно большая продолжительность госпитализации в ОРИТН и длительно сохраняющаяся (до 28 сут жизни) потребность в дополнительной оксигенации и/или положительном давлении в дыхательных путях (легкая форма БЛД) у новорожденных группы В.

Кроме того, тяжелые ВЖК (II и более степени) отмечались только в группе В, с другой стороны изолированные ВЖК I степени и кровотечения из ЖКТ отмечались только в группе А.

Потребность в инфузии допамина (Таблица 5.27) возникала достоверно позже в группе В, кроме того в группе В достоверно меньше была потребность в допамине и суммарная продолжительность кардиотонической поддержки.

Таблица 5.27 **Потребность в кардиотонической терапии новорожденных, получивших в качестве стартовой терапии ФР (группа А) и ГЭК 130/0,4 6% (группа В).**

	Группа А N=69	**Группа В N=36**	**p**
Потребность в последующей инфузии допамина возникла через, ч	2,3±0,6	6,6±7,67	**<0,0001**
Суммарная доза допамина за 1-е сутки, мкг/кг	3139±2596	740±98,9	**<0,0001**
Суммарная доза допамина за 7 сут, мкг/кг	14449±1415,9	9866±1052	**<0,0001**
Общая длительность кардиотонической поддержки, ч	110±15,3	65±58	**<0,0001**

Данные Таблицы 5.27 демонстрируют значительное преимущество применения ГЭК 130/0,4 6% в качестве стартовой терапии новорожденных в отношении снижения потребности в кардиотонической поддержке.

Сравнительные данные об исследовании гемостаза и биохимического исследования крови представлены в Таблице 5.28.

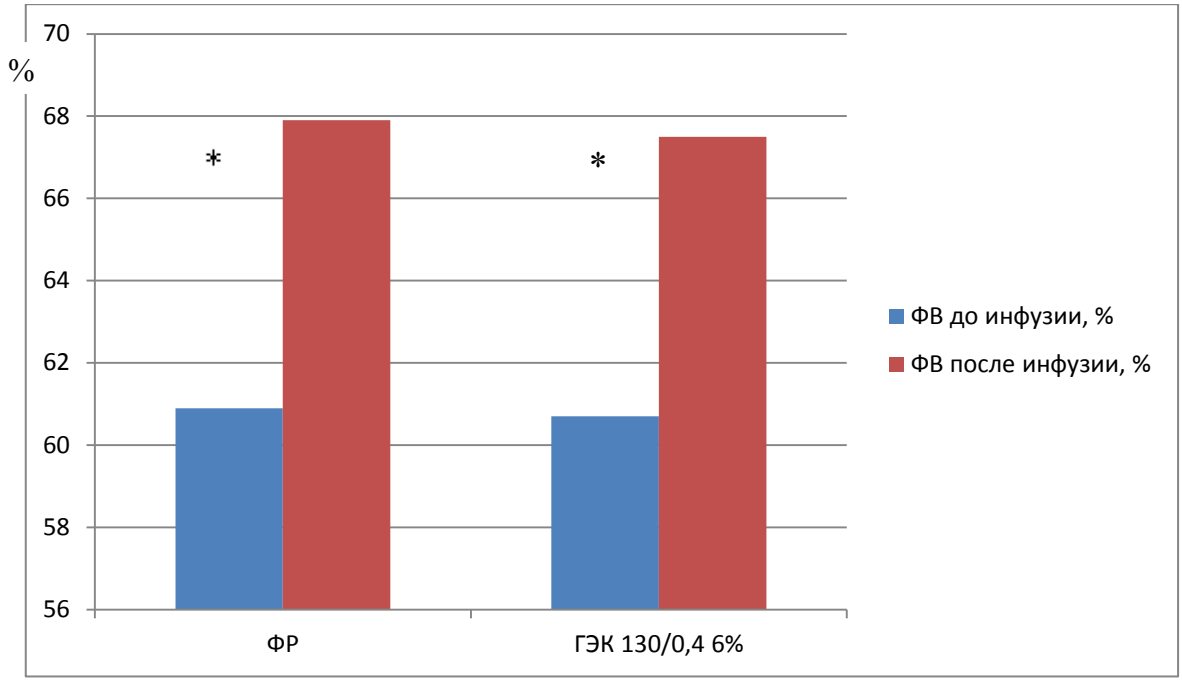
При исследовании гемостаза после применения препаратов (ФР и ГЭК 130/0,4 6%) у новорожденных группы В отмечен достоверно более высокий уровень фибриногена в пределах нормальных значений и умеренное удлинение АЧТВ. Также выше у новорожденных группы В был уровень креатинина. Достоверных отличий в содержании печеночных ферментов,

уровня протеина С и показателях проторомбинового индекса выявлено не было.

Таблица 5.28 **Исследования гемостаза и биохимического анализа крови новорожденных, получивших в качестве стартовой терапии артериальной гипотонии ФР и ГЭК 130/0,4 6%**

	Группа А N=69	**Группа В N=36**	**p**
Фибриноген, г/л	2,75±1,6	2,15±0,75	**0,036**
АЧТВ, с	68,2±18	77,9±22,9	**0,019**
ПТИ,%	64,9±17	61,8±10,4	0,32
Протеин С,%	23,5±6,6	21,5±5,5	0,1
Креатинин	74,5±3,6	107,3±22,2	**<0,0001**
Мочевина	7,7±1,09	6,16±3,05	**<0,0001**
АСТ, МЕ	53,7±23	53,86±24,8	0,974
АЛТ, МЕ	7,9±4,9	6,12±1,46	0,36

Сравнительная характеристика показателей центральной гемодинамики у новорожденных, получивших в качестве стартовой терапии артериальной гипотонии ГЭК 130/0,4 6% и ФР представлены в следующих диаграммах (Рисунки 3.14, 3.15 и 3.16)

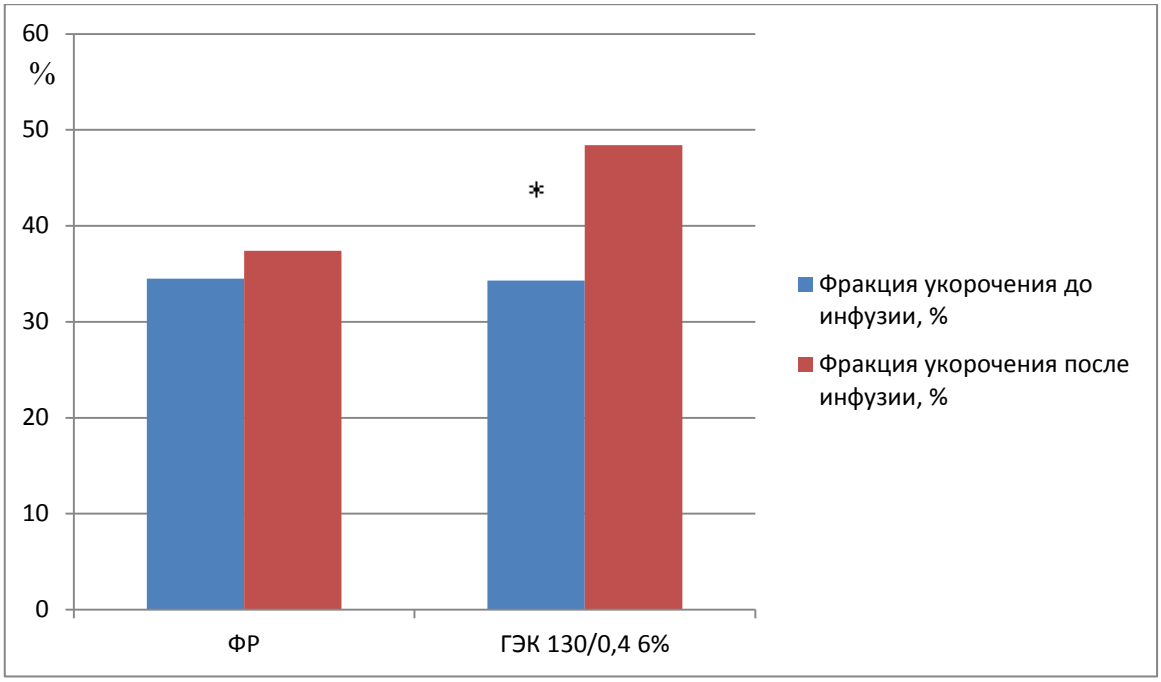


*p < 0,05

Рисунок 5.2 Сравнительная характеристика изменений фракции выброса на фоне терапии артериальной гипотонии у новорожденных в зависимости от выбора стартового препарата.

Как видно из представленной диаграммы на фоне инфузии обоих растворов отмечается достоверное увеличение фракции выброса.

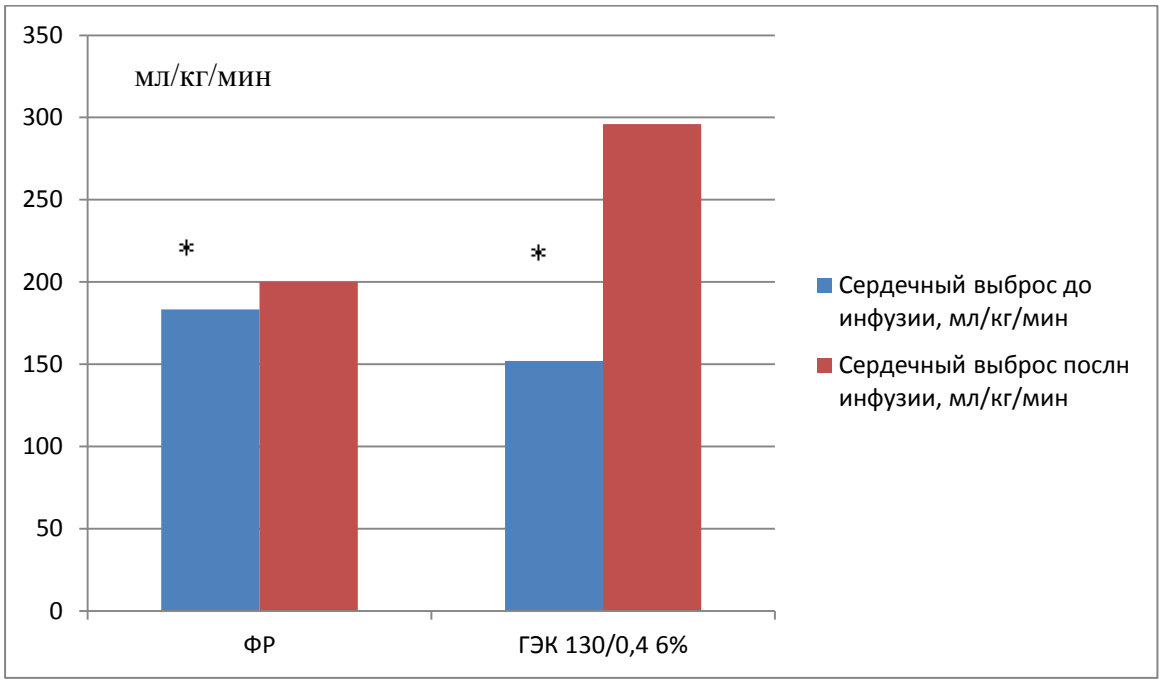
Достоверное увеличение фракции укорочения на фоне инфузии отмечено только при использовании ГЭК 130/0,4 6% в отличие от использования ФР . Данные представлены на Рисунке 5.3



* p<00001

Рисунок 5.3 Сравнительная характеристика изменений фракции укорочения на фоне терапии артериальной гипотонии у новорожденных в зависимости от выбора стартового препарата.

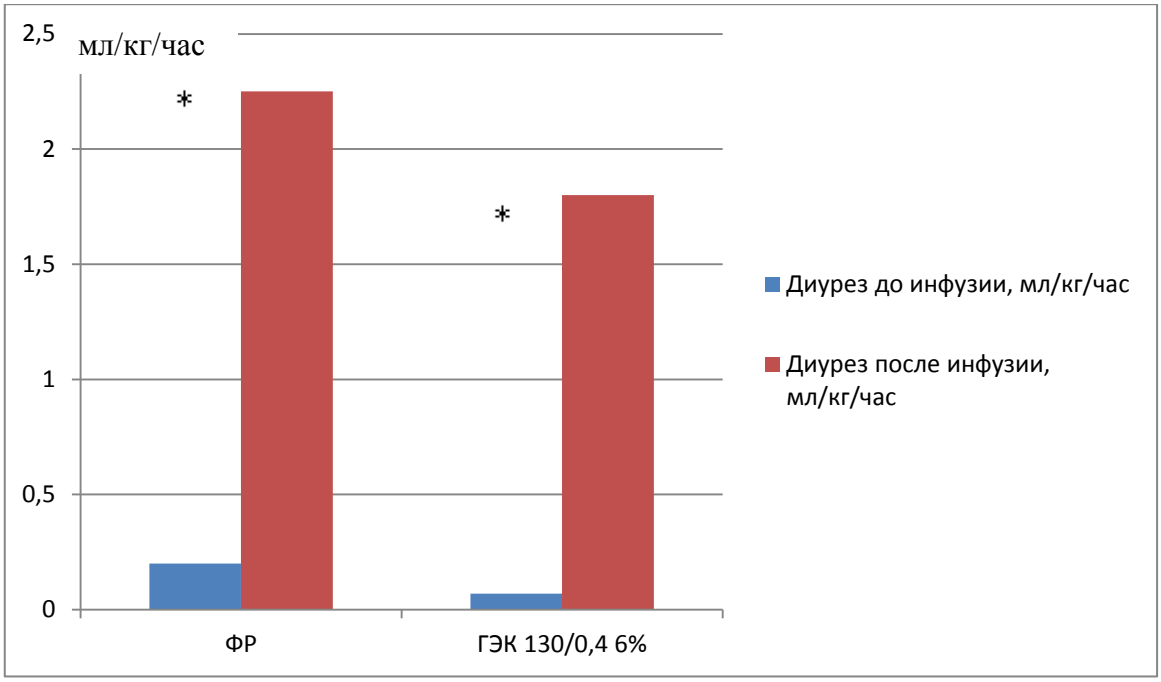
Как видно из представленной на Рисунке 5.4 диаграммы, при инфузии обоих препаратов в течение часа отмечается достоверное увеличение сердечного выброса. Однако, увеличение сердечного выброса при инфузии ГЭК 130/0,4 6% значительно выше в сравнении с ФР, что может иметь решающее значение при шоке.



*p<0,05

Рисунок 5.4 Сравнительная характеристика изменений сердечного выброса на фоне терапии артериальной гипотонии у новорожденных в зависимости от выбора стартового препарата.

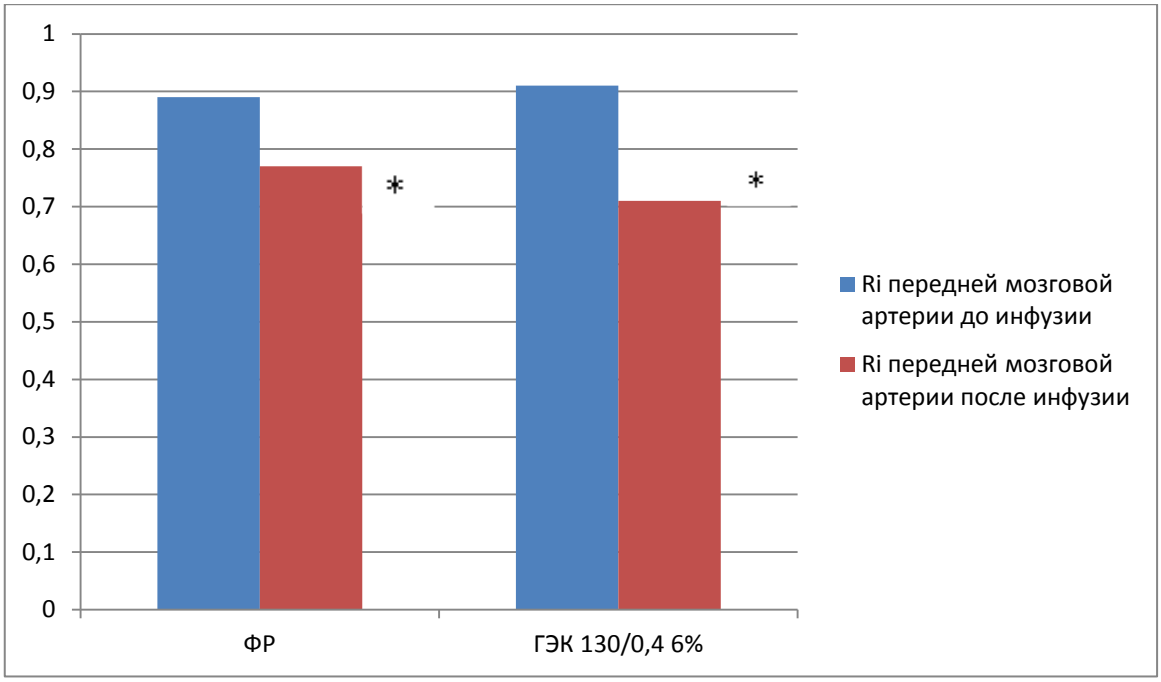
На нижеприведенной диаграмме представлены данные по изменению диуреза на фоне терапии артериальной гипотонии у новорожденных в зависимости от выбора стартового препарата (Рисунок 5. 6). При инфузии ГЭК 130/0,4 6% и ФР отмечается достоверное увеличение диуреза.



* p<00001

Рисунок 5.5 Сравнительная характеристика изменений диуреза на фоне терапии артериальной гипотонии у новорожденных в зависимости от выбора стартового препарата.

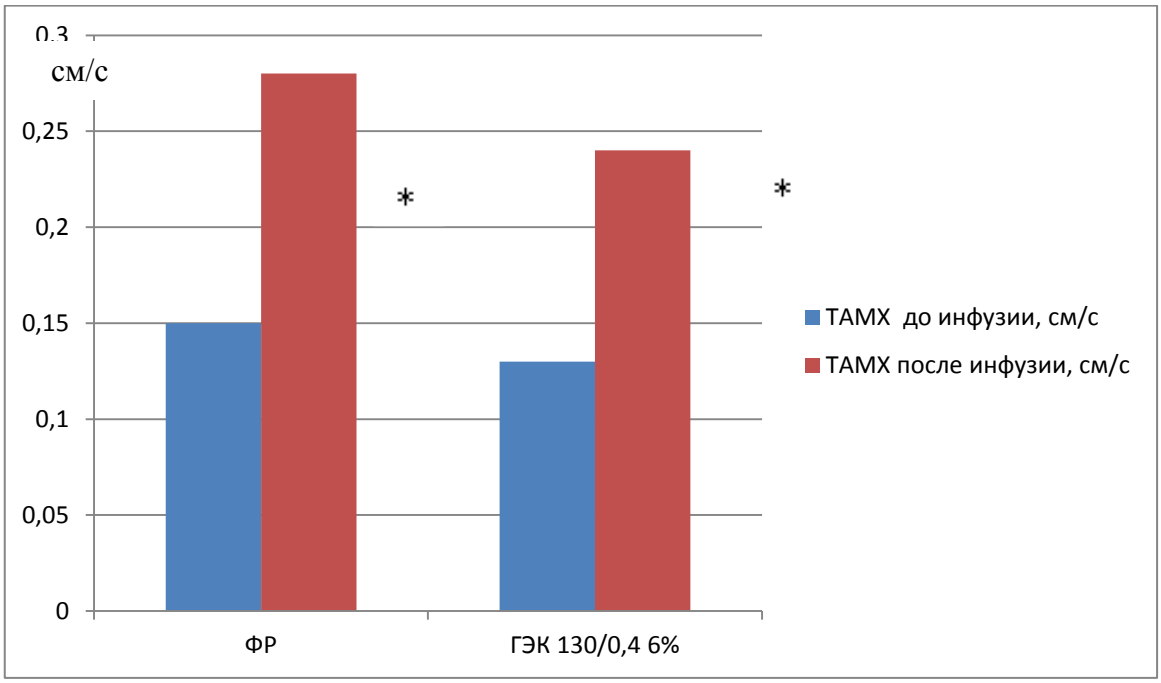
На представленных ниже диаграммах показан сравнительный анализ изменений регионарной гемодинамики при терапии артериальной гипотонии у новорожденных в зависимости от выбора стартового препарата (Рисунки 5.6 – 5.12)



*p<00001

Рисунок 5.6 Сравнительная характеристика изменений индекса сосудистой резистентности в передней мозговой артерии на фоне терапии артериальной гипотонии у новорожденных в зависимости от выбора стартового препарата.

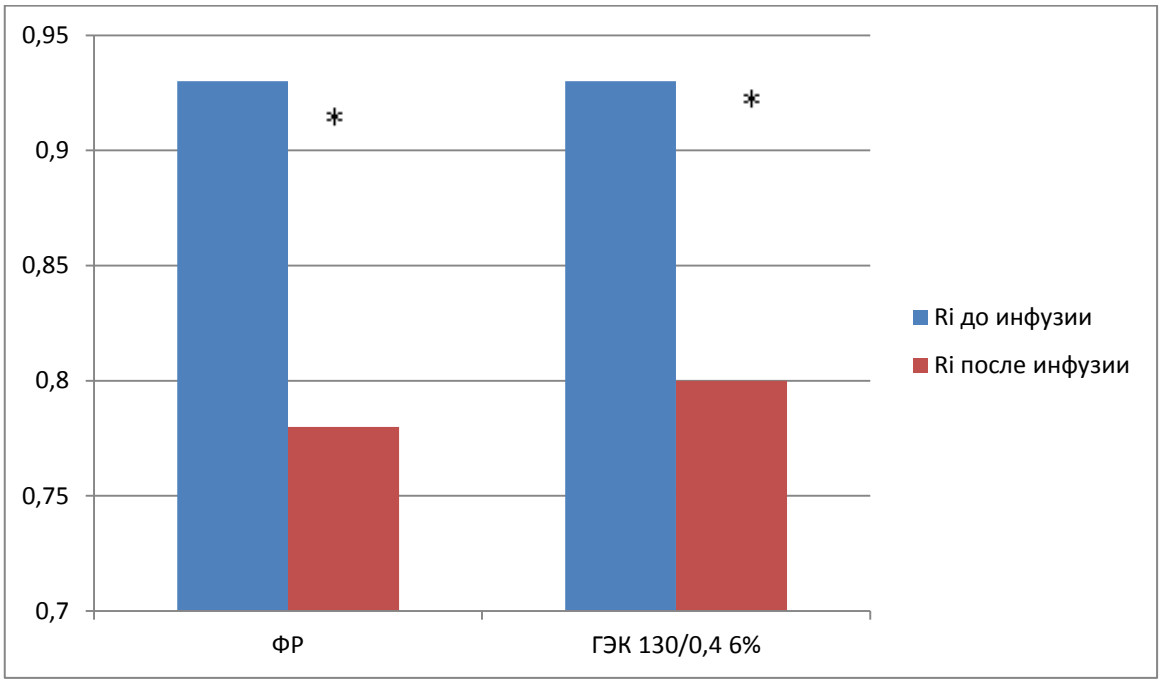
Индекс сосудистой резистентности в передней мозговой артерии достоверно снижается при терапии артериальной гипотонии обоими препаратами.



*p<00001

Рисунок 5.7 Сравнительная характеристика изменений средневзвешенной по времени скорости кровотока в передней мозговой артерии на фоне терапии артериальной гипотонии у новорожденных в зависимости от выбора стартового препарата

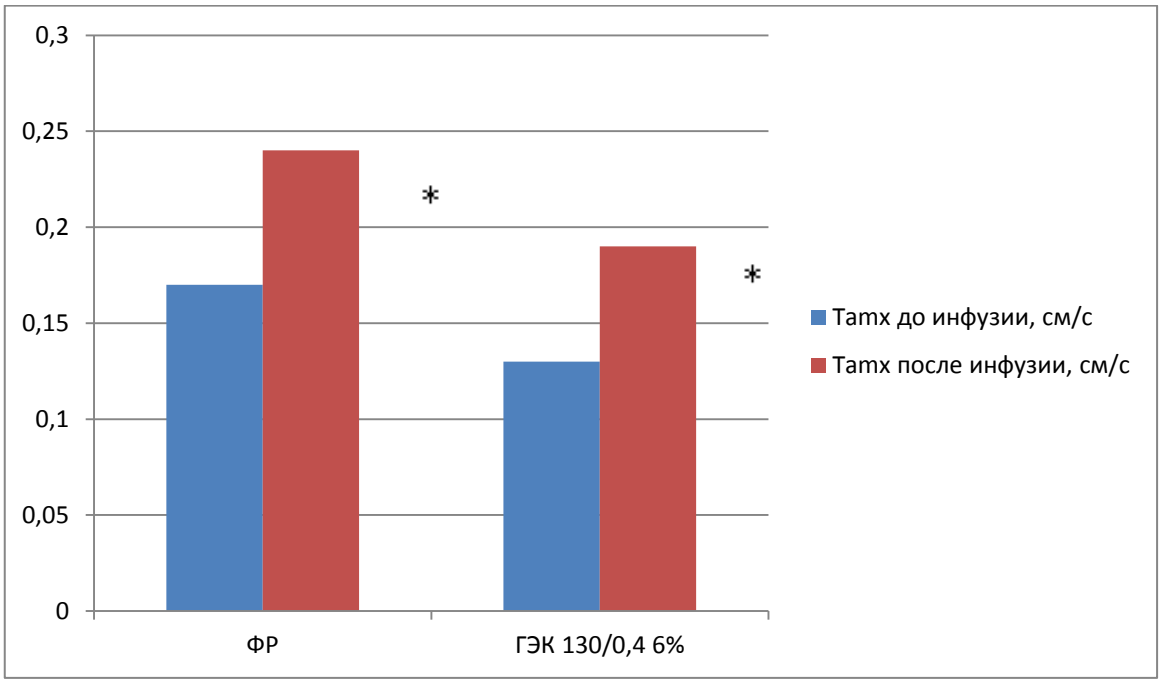
При терапии обоими препаратами достоверно увеличивается объемная скорость кровотока в передней мозговой артерии.



*p<00001

Рисунок 5.8 Сравнительная характеристика изменений индекса сосудистой резистентности в почечной артерии на фоне терапии артериальной гипотонии у новорожденных в зависимости от выбора стартового препарата.

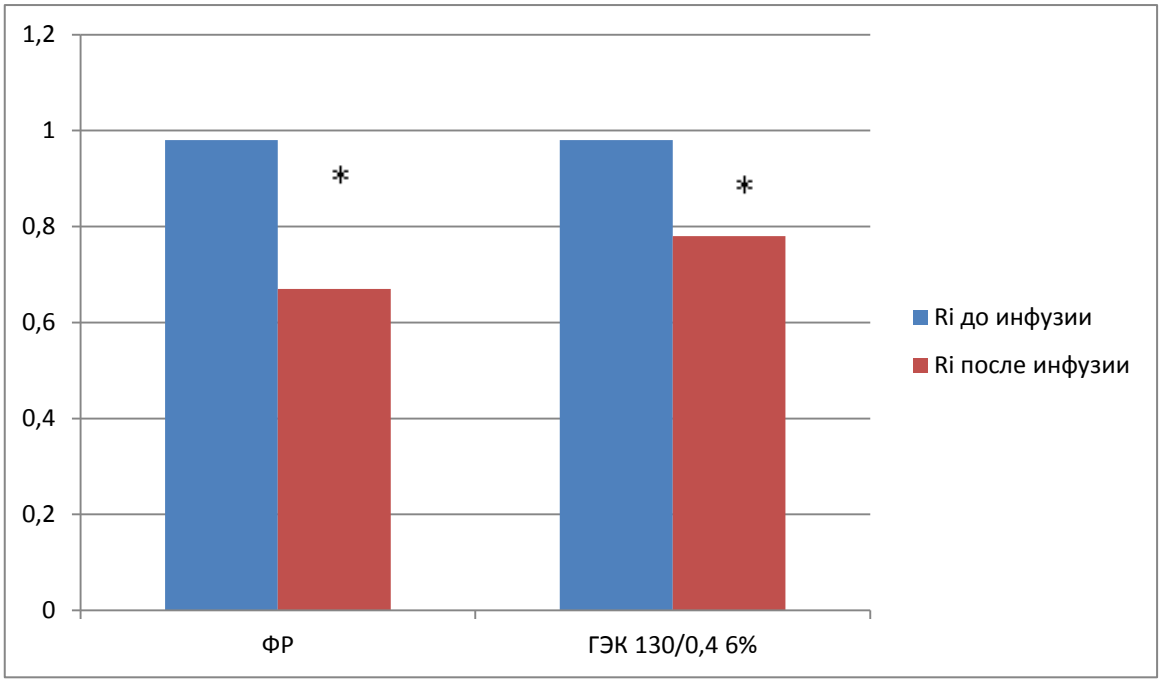
Индекс сосудистой резистентности в почечной артерии достоверно снижается при терапии артериальной гипотонии обоими препаратами.



* p<00001

Рисунок 5.9 Сравнительная характеристика изменений средневзвешенной по времени скорости кровотока в почечной артерии на фоне терапии артериальной гипотонии у новорожденных в зависимости от выбора стартового препарата

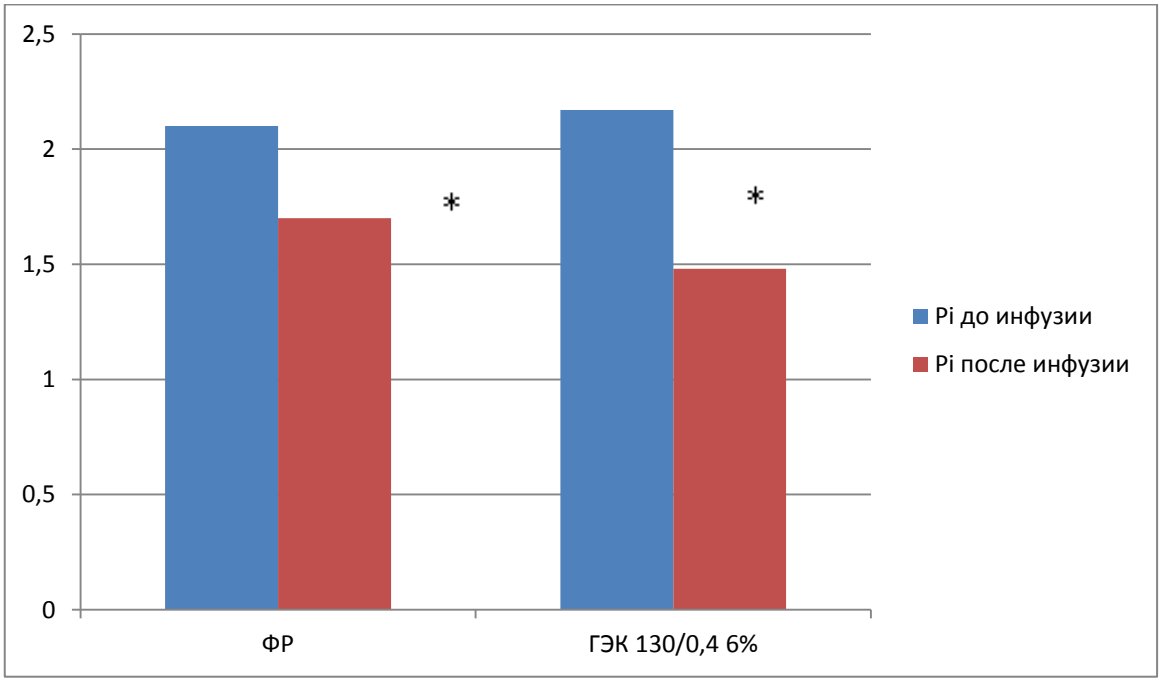
Достоверное увеличение объемной скорости кровотока в почечной артерии происходит при терапии обоими препаратами.



* p<00001

Рисунок 5.10 Сравнительная характеристика изменений индекса сосудистой резистентности в верхней мезентериальной артерии на фоне терапии артериальной гипотонии у новорожденных в зависимости от выбора стартового препарата.

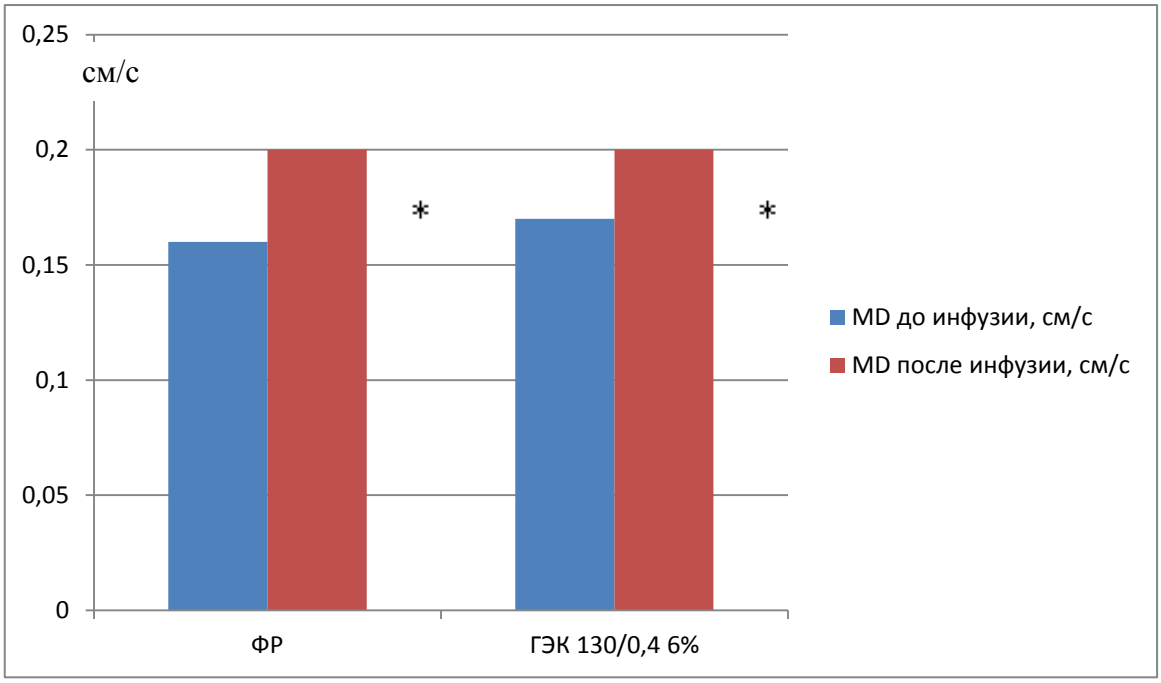
Индекс сосудистой резистентности в верхней мезентериальной артерии достоверно снижается при терапии артериальной гипотонии обоими препаратами



* p<00001

Рисунок 5. 11 Сравнительная характеристика пульсативного индекса в верхней мезентериальной артерии на фоне терапии артериальной гипотонии у новорожденных в зависимости от выбора стартового препарата.

При терапии артериальной гипотонии обоими препаратами достоверно снижается пульсативный индекс в верхней мезентериальной артерии.

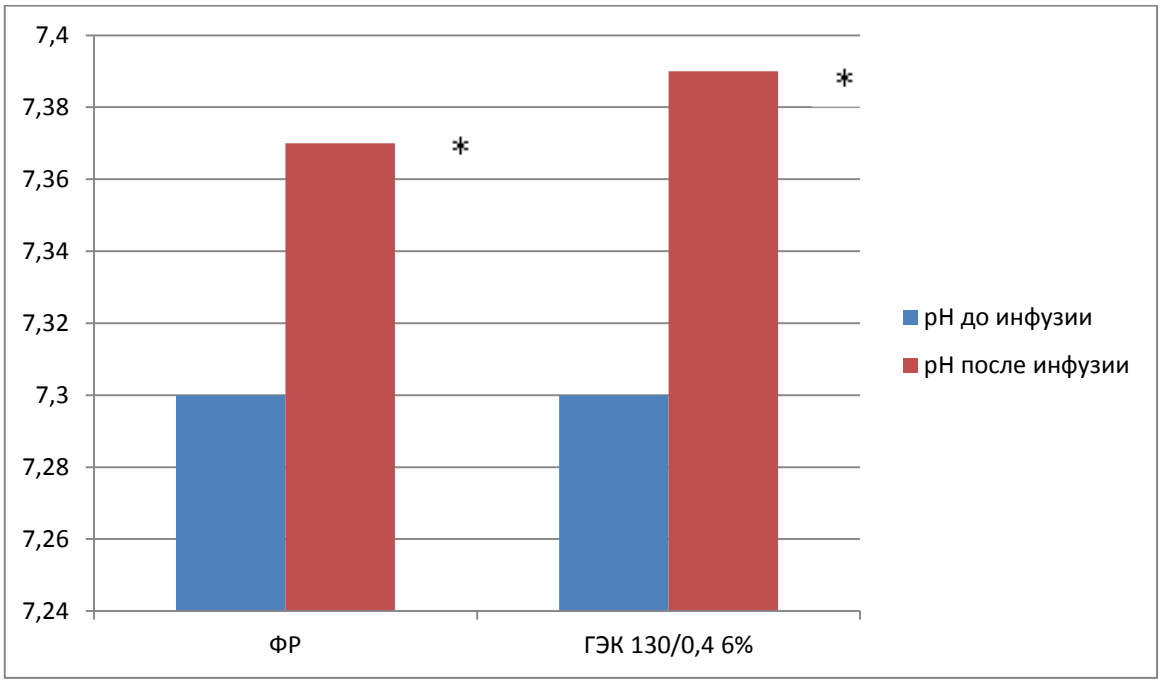


* p<0,05

Рисунок 5.12 Сравнительная характеристика изменений конечной диастолической скорости кровотока в верхней мезентериальной артерии на фоне терапии артериальной гипотонии у новорожденных в зависимости от выбора стартового препарата

При терапии артериальной гипотонии обоими препаратами происходит достоверное увеличение конечной диастолической скорости кровотокав верхней мезентериальной артерии.

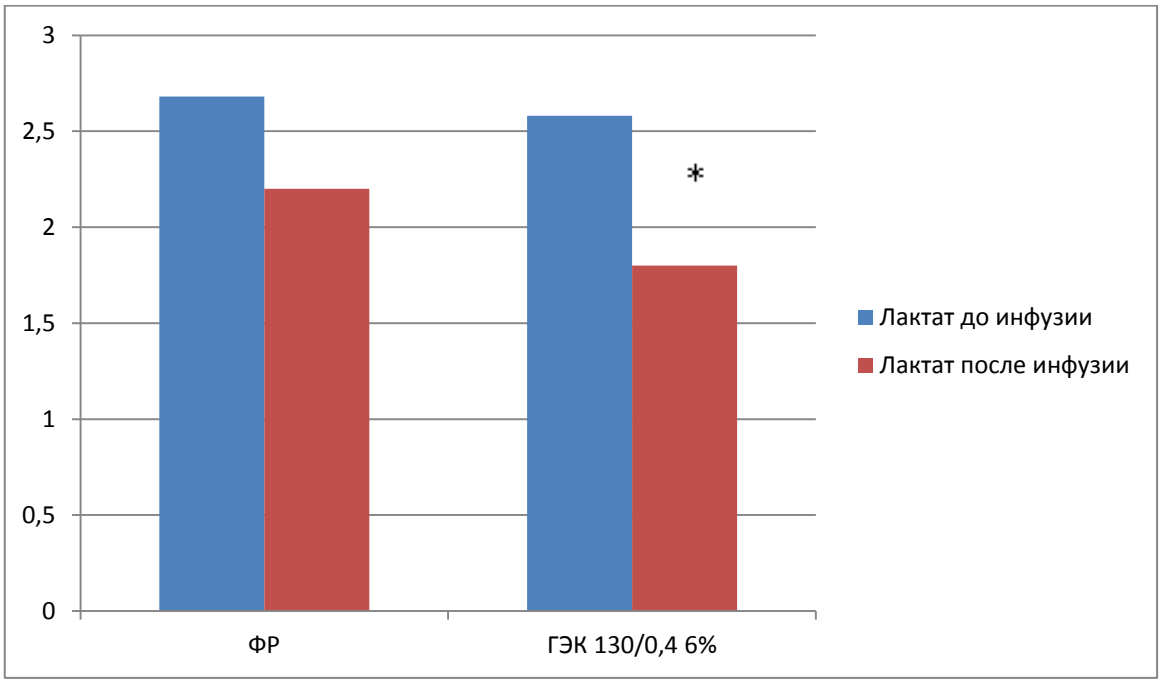
В приведенных ниже диаграммах Рисунок 5.13 и 5.14 представлены сравнительные данные о уровне pH и лактата на фоне инфузии ГЭК 130/0,4 6% и ФР как стартовых препаратов терапии артериальной гипотонии.



* p<00001

Рисунок 5.13 Уровень pH на фоне на фоне терапии артериальной гипотонии у новорожденных в зависимости от выбора стартового препарата.

На фоне терапии обоими препаратами отмечалось достоверное повышение уровня pH.



*p=0,015

Рисунок 5.14 Уровень лактата на фоне терапии артериальной гипотонии у новорожденных в зависимости от выбора стартового препарата

После инфузии ГЭК 130/0,4 6% в качестве стартового препарата терапии артериальной гипотонии отмечается достоверное снижение уровня лактата до нормальных значений, что может играть решающую роль при выборе препарата при терапии артериальной гипотонии, сопровождающейся снижением перфузии тканей (шоке).

Таким образом, выяснилось, что инфузия ФР и ГЭК 130/0,4 6% у новорожденных с артериальной гипотонией достоверно увеличивает диурез, объемные скорости мозгового, почечного и кишечного кровотоков, снижает индекс сосудистой резистентности в описанных артериях. На фоне терапии обоими препаратами достоверно увеличивается фракция выброса и сердечный выброс. 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 требовало дополнительной оксигенации и/или положительного давления в дыхательных путях к 28 дню жизни (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.

5.1.4 Сравнительная характеристика безопасности и эффективности применения ФР и ГЭК 130/0,4 6% в терапии артериальной гипотонии в зависимости от массы тела при рождении.

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»).

В представленных ниже Таблицах 5.29 и 5.30 даны характеристики и исходы двух групп новорожденных - с ЭНМТ и с массой 1000г и более, получивших ФР или ГЭК 130/0,4 6%.

Таблица 5.29 **Характеристика и исходы новорожденных с ЭНМТ, получивших с целью терапии артериальной гипотонии ФР или ГЭК 130/0,4 6%.**

	ФР-ЭНМТ	**ГЭК-ЭНМТ**	**p**
Количество пациентов	9	9	
Масса, г	842±174	811±33	0,631
Рост, г	33,7±2,8	32,8±3,75	0,572
Гестационный возраст, нед	27,3±2,3	26,6±0,5	0,396
Апгар 1 мин, баллы	4,3±2,3	5,33±1,5	0,27
Апгар 5 мин, баллы	5,6±2,08	6,33±1,15	0,464
Умерли до выписки из стационара	1	2	1,0
ВЖК 2 и более степени	0	4	-
БЛД (О2 в 28 суток)	2	9	0,187
Продолжительность ИВЛ, ч	298±168	597±110	**<0,0001**

Из представленной Таблицы 5.29 видно, что группы новорожденных с ЭНМТ, получившие ФР и ГЭК 130/0,4 6%, были сопоставимы по массе тела, росту и ГВ, они достоверно не различались по летальности до выписки из стационара и по исходам, за исключением тяжелых ВЖК, которые отмечались только у новорожденных, получивших ГЭК 130/0,4 6%. Однако, продолжительность ИВЛ была значительно выше в группе новорожденных с ЭНМТ, получивших ГЭК 130/0,4 6%.

Таблица 5.30 **Характеристика и исходы новорожденных массой тела 1000г и более, получивших с целью терапии артериальной гипотонии ФР или ГЭК 130/0,4 6%.**

	ФР	**ГЭК**	**p**
Количество пациентов	60	27	
Масса, г	1805±604	1682±657	0,395
Рост, г	41,35±4,6	42,2±4,14	0,414
Гестационный возраст, нед	32,3±3,24	32,0±3,08	0,696
Апгар 1 мин, баллы	5,85±1,42	5,22±1,986	0,09
Апгар 5 мин, баллы	6,1±0,9	6,33±1,15	0,316
Умерли до выписки из стационара, чел	7	2	0,868
ВЖК 2 и более степени, чел	0	0	-
БЛД (О2 в 28 суток), чел	4	6	0,065
Продолжительность ИВЛ, ч	71,0±43,0	94,2±57,1	**0,039**

Из представленной Таблицы 5.30 видно, что группы новорожденных массой 1000г и более, получившие ФР и ГЭК 130/0,4 6%, были сопоставимы по массе тела, росту и ГВ, они достоверно не различались по летальности до выписки из стационара и по исходам, однако отмечено увеличение продолжительности ИВЛ при применении ГЭК, менее выраженное чем в группе новорожденных с ЭНМТ.

На диаграммах (Рисунки 5.15 и 5.16) представлены сравнительные показатели, характеризующие безопасность применения ГЭК 130/0,4 6% и ФР у новорожденных с ЭНМТ и детей с массой тела 1000г и более, получивших препараты с целью терапии артериальной гипотонии.

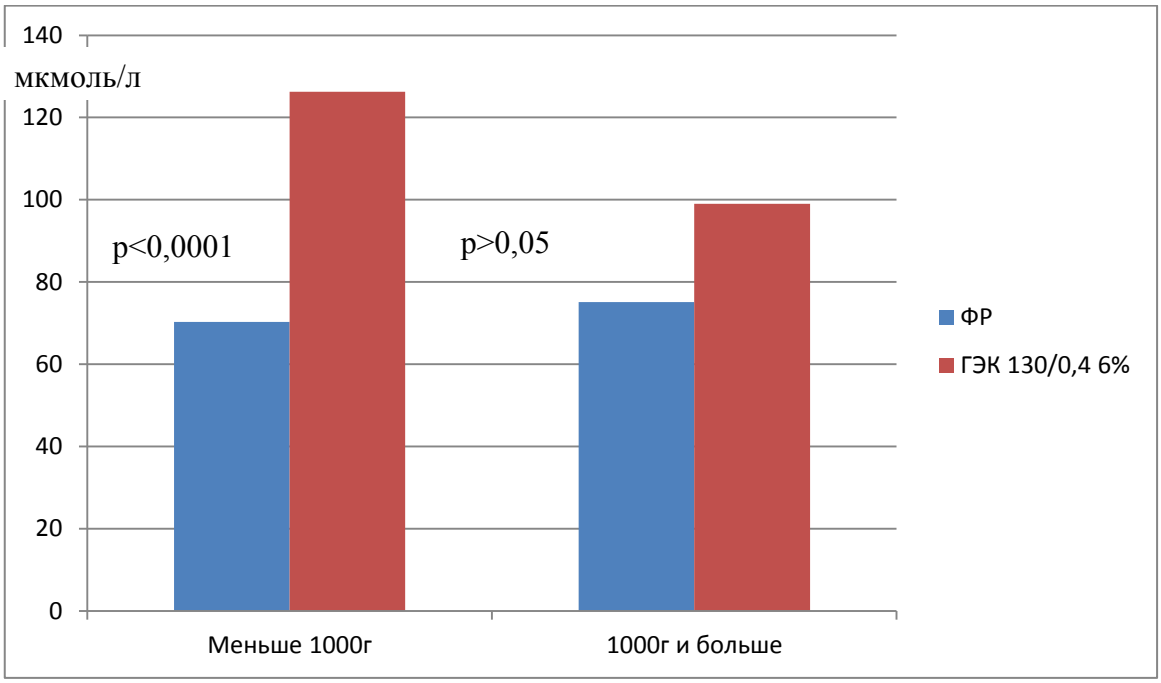


Рисунок 5.15 Сравнительная характеристика уровня креатинина у новорожденных с ЭНМТ и новорожденных с массой тела 1000г и более после применения ФР и ГЭК 130/0,4 6%.

Как видно из диаграммы, в группе детей с массой 1000г и более достоверных различий в уровне креатинина после инфузии ГЭК 130/0,4 6% в сравнении с ФР не было выявлено. С другой стороны, в группе пациентов с ЭНМТ отмечался достоверно более высокий уровень креатинина плазмы после применения ГЭК.

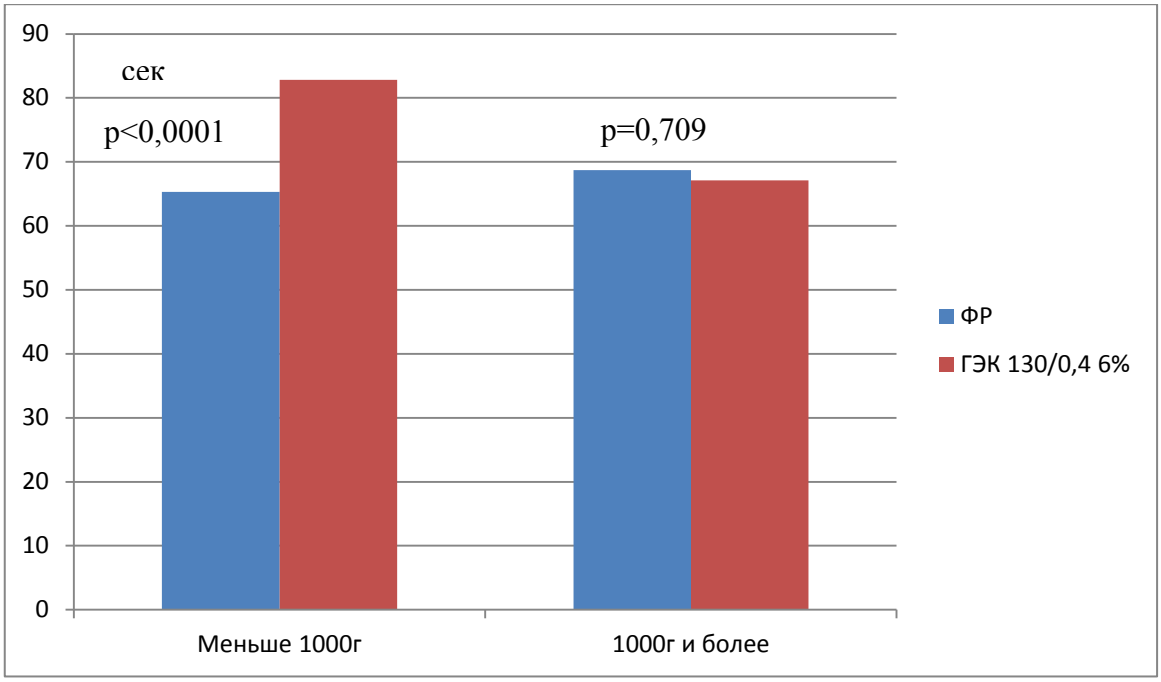


Рисунок 5.16 Сравнительная характеристика продолжительности АЧТВ у новорожденных с ЭНМТ и новорожденных с массой тела 1000г и более после применения ФР и ГЭК 130/0,4 6%.

Из представленной диаграммы видно, что достоверное увеличение АЧТВ при применении ГЭК 130/0,4 6% отмечается только в группе новорожденных с ЭНМТ.

В то же время у новорожденных с массой 1000г и более отсутствует достоверная разница в продолжительности АЧТВ и более при применении ФР или ГЭК 130/0,4 6%.

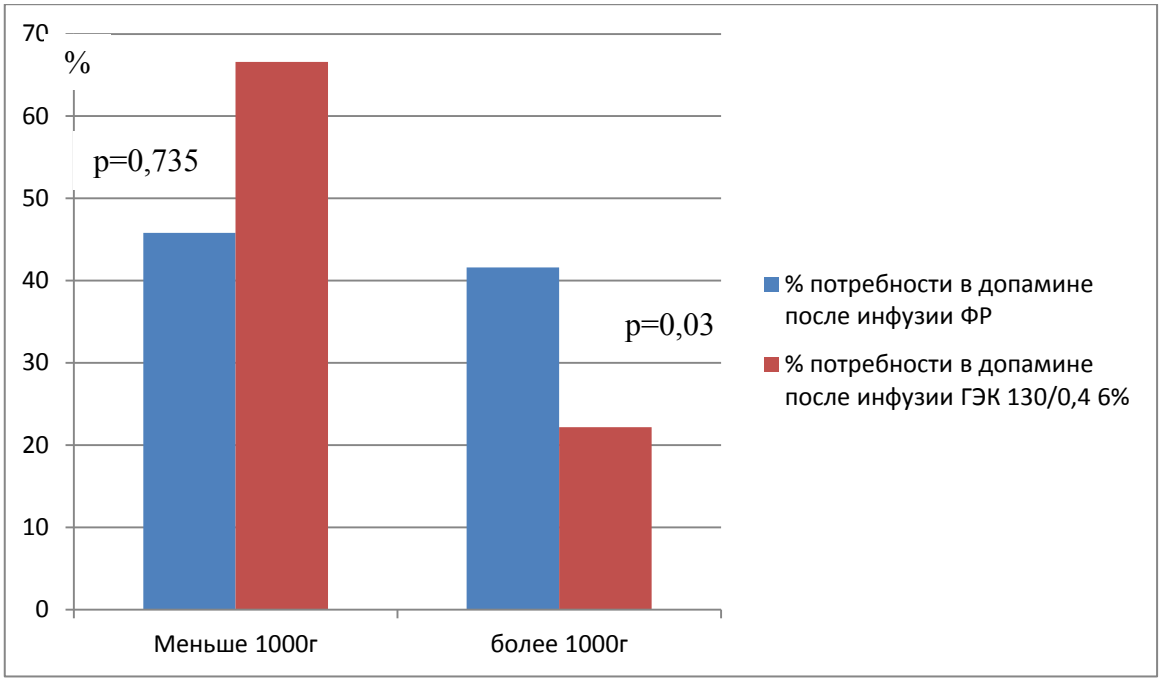


Рисунок 5.17 Сравнительная характеристика потребности в дополнительной инфузии допамина у новорожденных с ЭНМТ и новорожденных с массой тела 1000г и более после применения ФР и ГЭК 130/0,4 6%

Как видно из представленной диаграммы (Рисунок 5.17) 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.

Таким образом, осложнения, которые можно связать с применением ГЭК 130/0,4 6% (увеличение частоты тяжелых ВЖК, высокий уровень креатинина и АЧТВ) отмечаются 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 (увеличение фракции выброса, сердечного выброса, диуреза, улучшение мозгового, почечного мезентериального кровотоков), эффективнее ФР в отношении величины сердечного выброса,

повышении сократительной способности миокарда (увеличение фракции укорочения), увеличении суточного диуреза и поддержания нормального баланса жидкости, в отношении улучшения микроциркуляции (нормализация уровня лактата), 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.

5.2 Сравнение 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.

На этом этапе исследования сравнивались две методики терапии артериальной гипотонии у новорожденных с ЭНМТ – волемической нагрузки физиологическим раствором и назначения допамина без предварительной волемической нагрузки.

В исследование включались новорожденные с массой тела при рождении менее 1000г, у которых после трехкратного измерения АД осциллометрическим методом регистрировалась артериальная гипотония. Критерием артериальной гипотонии было среднее артериальное давление в мм рт ст ниже гестационного возраста пациента в неделях.

Из исследования исключались новорожденные с врожденными аномалиями развития, а также новорожденные с явными признаками гиповолемии и шока (нарушенная микроциркуляция, нарушения ритма сердца, неврологические нарушения). На момент включения в исследование все новорожденные получали адекватную респираторную терапию.

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

Группы различались по тактике стартовой терапии. Терапия считалась эффективной после достижения цифр среднего артериального давления равных или превышающих ГВ в неделях.

Группа «Допамин». После включения в исследование новорожденному 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.

Группа Физиологический раствор («ФР»). После включения в исследование новорожденному 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.

В дальнейшем оценивались следующие показатели: эффективность препарата в нормализации АД (достижение цифр среднего артериального давления равных или превышающих ГВ в неделях), диурез до и после вмешательства, суточный диурез, потребность в допамине и его эффективная доза, суммарная доза в течение недели, суммарная продолжительность инотропной поддержки.

Всем новорожденным проводилось ЭХОкардиографическое исследование с допплеровским картированием до вмешательства и через 30 мин после начала терапии. Исследование включало оценку центральной и региональной гемодинамики. Исследовалась величина сердечного выброса, фракция выброса, фракция укорочения, наличие и диаметр открытого артериального протока (ОАП) а также частота сердечных сокращений. Оценка регионарной гемодинамики включала в себя исследование кровотока в передней мозговой и почечной артерии – индекс сосудистой резистентности (Ri), Tamx, пульсативный индекс (Pi), в верхней мезентеральной артерии - индекс сосудистой резистентности (Ri), пульсативный индекс (Pi), максимальная диастолическая скорость кровотока (MD).

Путем экспресс-анализа микропробы крови до и после вмешательства оценивались следующие показатели: уровень кислотно-основного состояния (pH), лактат, дефицит/избыток оснований (BE) и стандартный бикарбонат (HCO_3).

В качестве исходов оценивалась частота открытого артериального протока, бронхолегочной дисплазии, некротизирующего энтероколита, перивентрикулярной лйкомаляции, смертность до выписки из стационара, продолжительность ИВЛ и продолжительность наблюдения в ОРИТН.

Таким образом, в исследование был включен 41 новорожденный, соответствовавший критериям включения, 2 из них впоследствии были из исследования исключены вследствие диагностированной при Эхокардиографии врождённой аномалии сердца (дефект межжелудочковой перегородки). После рандомизации в группу «Физиологический раствор» были включены 18 новорожденных, в группу «Допамин» - 21 новорожденный.

Характеристики групп представлены в Таблице 5.31

Таблица 5.31 **Характеристика новорожденных, включенных в исследование.**

	Группа «Допамин»	**Группа «Физиологический раствор»**	**p**
Общее число новорожденных, чел	21	18	
Масса тела при рождении, г	751±173	826±120	0,13
Длина при рождении, см	33±3,7	34±3,2	0,372
Гестационный возраст, нед	25,5±2,4	27,9±2,12	0,372
Основные диагнозы:			
- РДС	57% (12)	50%(9)	1,0
-Врожденная пневмония	43% (9)	50% (9)	0,315

Группы «Допамин» и «Физиологический раствор» не различались по гестационному возрасту, массе тела, длине при рождении. Более чем у половины пациентов в качестве основного диагноза фигурировал РДС. Доля пациентов малой массы по отношению к гестационному возрасту также достоверно не отличалась в обеих группах- 43%(N=9) в группе «Допамин» 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 Допамин и у 61,2% пациентов группы Физраствор.

У новорожденных исследовался диурез и ЧСС до и после вмешательства. Исследование скорости диуреза проводилось в пересчете на массу тела ребенка. Данные представлены в таблице 5.32

Таблица 5.32 **Влияние способа терапии артериальной гипотонии на ЧСС и диурез.**

	Группа «Допамин»			**Группа «Физиологический раствор»**		
	До инфузии	**После инфузии**	**p**	**До инфузии**	**После инфузии**	**p**
ЧСС, уд/мин	141,8±17,5	147,7±15,7	0,26	142,0±14,7	142,8±14,9	0,9
Диурез, мл/кг/ч	0,8±0,3	2,52±1,2	**<0,0001**	0,6±0,1	2,5±1,4	**0,0001**

Увеличение диуреза было отмечено как после применения допамина, так и после инфузии физиологического раствора. Значимых изменений ЧСС после проводимой терапии не отмечено в обеих группах.

В качестве сравнительных критериев эффективности тактики были использованы следующие: эффективная (приведшая к нормализации АД) доза допамина, суммарная доза допамина в течение недели и суммарная продолжительность инотропной поддержки, а также уровень суточного диуреза. Результаты представлены в Таблице 5.33.

Таблица 5.33 **Сравнительные критерии эффективности терапии артериальной гипотонии в зависимости от выбранной тактики**

	Группа «Допамин»	**Группа «Физиологический раствор»**	**p**
Общее число новорожденных, чел	21	18	
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 доза допамина за неделю, мкг/кг	12338,3±8209	15379±5927,3	0,2
Суммарная продолжительность инотропной поддержки за неделю, ч	102±87,3	78,8±33,4	0,323

При сравнении двух методик терапии артериальной гипотонии выяснилось, что суммарная доза допамина, 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.

Обследование новорожденных до вмешательства и через 30 минут после него включало Эхокардиографическое обследование. Его результаты представлены в Таблице 5.34

Таблица 5.34 **Показатели центральной и регионарной гемодинамики до и после терапии артериальной гипотонии в зависимости от выбранной тактики**

	Группа «Допамин»			**Группа «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, %	34,94±10,4	36,2±2,3	0,569	37,5±15,1	45,0±1,4	**0,043**
Передняя мозговая артерия						
Ri	0,85±0,17	0,69±0,06	**<0,0001**	0,89±0,07	0,69±0,02	**<0,0001**
Tamx, м/с	0,15±0,05	0,14±0,03	1,0	0,15±0,2	0,16±0,03	0,66
Почечная артерия						
Ri	0,86±0,1	0,72±0,02	**<0,0001**	0,95±0,05	0,83±0,04	**<0,0001**
Tamx, м/с	0,15±0,02	0,14±0,02	0,113	0,147±0,2	0,16±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**

Как видно из представленных данных, значительное увеличение сердечного выброса (СВ) было отмечено в группе «Физиологический раствор», что, однако, не сопровождалось таким же значительным увеличением АД. В то же время фракция выброса, характеризующая насосную функцию сердца, значительно улучшилась в группе «Допамин», где отмечена более высокая эффективность подъема артериального давления.

Объяснением такому эффекту 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 были в целом идентичны в обеих группах. Отмечено достоверное снижение индекса сосудистой резистентности в обеих группах. Результаты исследования экспресс-анализа крови до и после вмешательства представлены в Таблице 5.35

Таблица 5.35 **Исследование крови до и после инфузии Допамина и Физиологического раствора**

	Группа «Допамин»			**Группа «Физиологический раствор»**		
	До инфузии	После инфузии	p	До инфузии	После инфузии	p
pH	7,29±0,09	7,35±0,09	**0,037**	7,32±0,46	7,46±0,04	**<0,0001**
Лактат, ммоль/л	3,0±0,68	1,3±0,14	**<0,0001**	3,47±0,74	3,6±1,3	0,715
BE, ммоль/л	-3,66±1,19	-3,4±1,5	0,537	-3,5±1,66	3,05±2,19	0,49
HCO_3, ммоль/л	22,25±5,15	16,95±0,07	**<0,0001**	21,98±1,58	22,55±0,6	0,16

На основании представленных в таблице данных можно сказать, что обе методики терапии сопровождаются повышением уровня pH крови, однако следует отметить, что кислотно-основное состояние не было значимо нарушено до начала терапии. В то же время в обеих группах пациентов отмечалось увеличения уровня лактата на фоне артериальной гипотонии, значимое его снижение отмечено только в группе «Допамин».

Анализ исходов представлен в Таблице 5.36. В качестве исходов оценивались следующие клинические состояния – ОАП, ПВЛ, НЭК. БЛД оценивалась по потребности в дополнительной дотации кислорода и/или

респираторной терапии в возрасте 28 дней жизни (легкая степень БЛД) и в возрасте 36 недель постконцептуального возраста (тяжелая степень БЛД). Кроме того, оценивалась летальность до выписки из стационара, продолжительность ИВЛ и наблюдения в условиях ОРИТН.

Таблица 5.36 **Сравнительная характеристика основных исходов в зависимости от выбранной тактики терапии артериальной гипотонии.**

	Группа «Допамин»	**Группа «Физиологический раствор»**	**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**

Частота регистрации ОАП не имела различий в обеих группах, но диаметр артериального протока 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».

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 боле 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. Дольше эти пациенты находились на ИВЛ и наблюдались в условиях ОРИТН.

3.6 **Результаты внедрения Протокола терапии артериальной гипотонии и шока и компьютерной Программы выбора оптимальной тактики терапии гемодинамических расстройств у новорожденных**

На основании полученных данных и обзора данных литературы был сформирован Протокол терапии артериальной гипотонии и шока (Приложение 1), 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. Полученные в результате исследования данные позволили усовершенствовать терапию артериальной гипотонии с учетом механизмов ее развития и клинических и патогнетических отличий этого патологического состояния от шока. 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 5.37. 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 (p=0,007), в том числе у новорожденных с ЭНМТ (p=0,05). Практически в два раза снизилась частота ВЖК 2 и более степени и БЛД, значительно снизилась частота развития ретинопатии недоношенных и НЭК.

Таблица 5.37 **Частота развития осложнений у новорожденных до начала применения Протокола терапии артериальной гипотонии и шока и после начала следования протоколу.**

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 5.18 и 5.19.

Данные о пациенте полностью анонимны, вводится только дата рождения и номер истории новорожденного.

4 апреля 2013 года было получено Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2013613440.

На Рисунке 5.18 изображена форма для исходных данных, которую заполняет врач. Помимо идентификационных данных, в которых не указывается Фамилия пациента, в форму включены дата и точное время исследования, необходимые исходные данные о пациенте (ГВ, масса тела), данные 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 допплер-ЭХОкардиографии, вводятся следующие данные – СВ, ФВ, ФУ, диаметр ОАП, данные о регионарном кровотоке – ACA Ri, AR Ri, AMS Ri, AMS Pi, AMS MD.

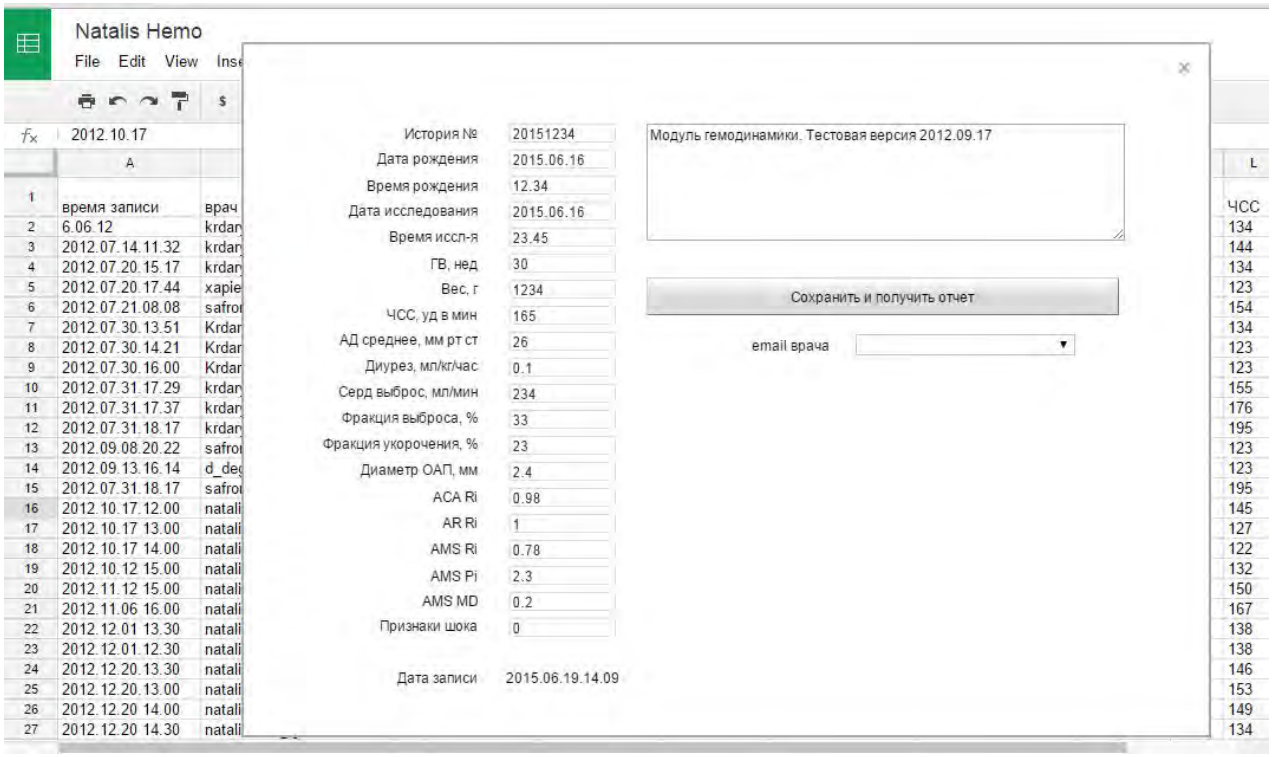
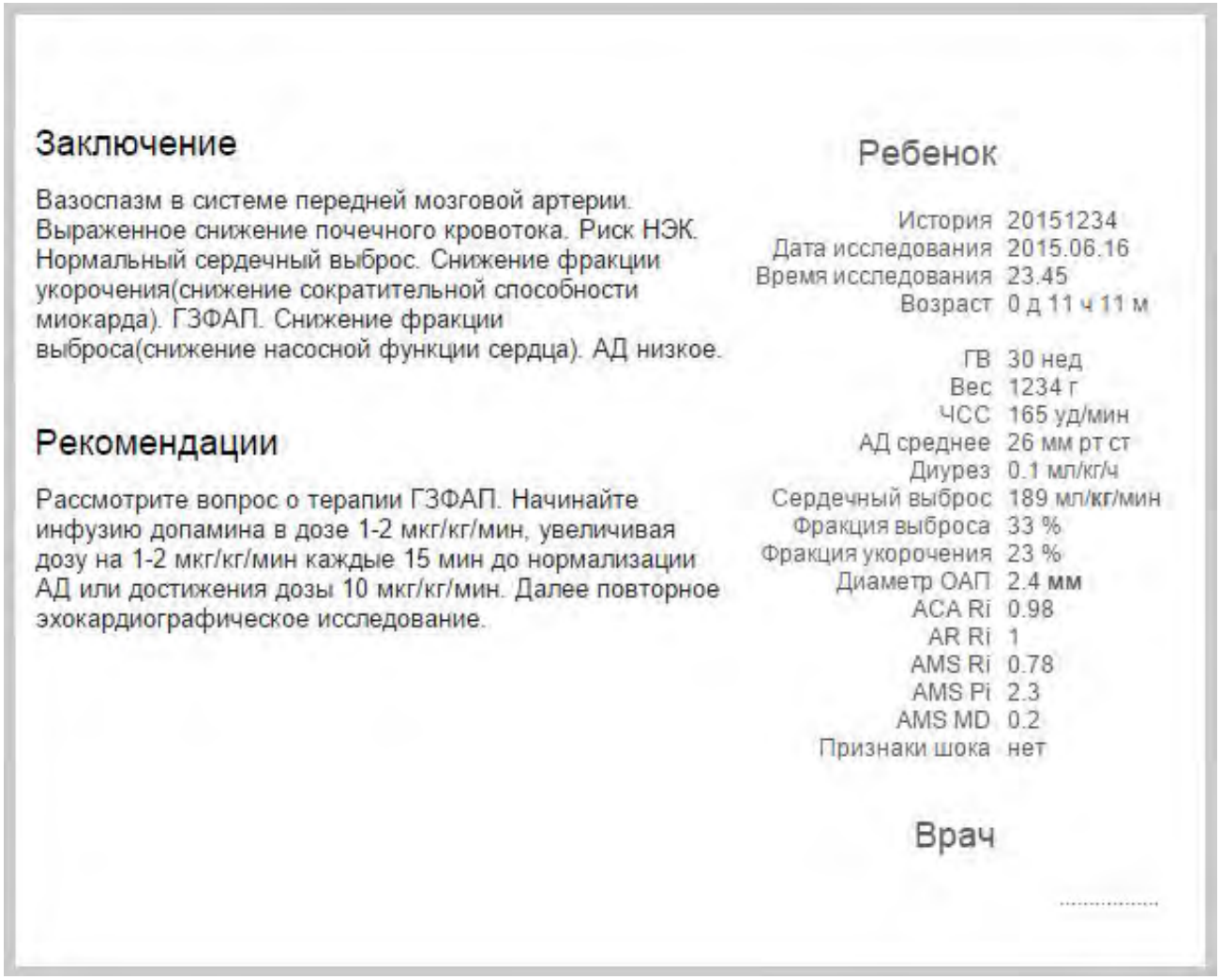


Рисунок 5.18 Форма для ввода исходных данных Программы выбора оптимальной терапии гемодинамических расстройств у новорожденных (Natalis Hemo)

На Рисунке 5.19 изображено примерное заключение, получаемое врачом, в котором указаны особенности центральной и регионарной гемодинамики и даются рекомендации по коррекции терапии.



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 5.19 Форма Заключения и Рекоммендаций по коррекции терапии Программы выбора оптимальной терапии гемодинамических расстройств у новорожденных (Natalis Hemo)

Глава 6

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТОНИИ И МАРКЕРЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ УСТОЙЧИВОСТИ К ИНОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТОНИЕЙ.

В ходе решения задачи был собран первичный материал о 275 новорожденных различного гестационного возраста, наблюдавшихся в ОРИТН в период 2013-2014 гг. У 74 (27,0%) новорожденных была зарегистрирована артериальная гипотония 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 протоколом терапии артериальной гипотонии (см. Приложение).

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), а 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. Новорожденные были разделены на две группы – «Гипотония» и «Нормотония» (Таблица 6.1) 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.

Таблица 6.1 **Сравнение групп в зависимости от наличия или отсутствия артериальной гипотонии в возрасте 72 ч жизни.**

	Гипотония N=74	**Нормотония N=201**	**p**
Срок гестации, нед	31,5 ±4,0	33,8 ±3,1	**<0,0001**
Масса при рождении, г	1736,0 ± 934,6	2112,2 ± 810,7	**0,001**
Длина тела при рождении, см	40,6 ±6,9	44,2 ± 5,4	**<0,0001**
Апгар на 1 мин, баллы	5,6 ± 1,7	6,7 ± 1,2	**<0,0001**
Апгар на 5 мин, баллы	6,9 ± 1,4	7,7±0,9	**<0,0001**

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 и менее (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 (Таблица 3.70) 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 из предыдущего сравнения. (Таблица 6.2)

Таблица 6.2. **Сравнение групп новорожденных с артериальной гипотонией в зависимости от продолжительности инфузии допамина и суммарной дозы допамина**.

Продолжительность инфузии допамина и суммарная доза допамина	Менее 67 часов Менее 13740 мкг/кг «Низкая доза» N=26	Более 67 часов 13740 мкг/кг и более «Высокая доза» N=25	p
Срок гестации, нед	31,3±3,4	30,6±3,8	0,49
Масса при рождении, г	1570±731	1597±770	0,698
Длина тела при рождении, см	39,4±5,47	40,2±5,9	0,618
Апгар на 1 мин, баллы	5,7±1,12	5,1±1,9	0,174
Апгар на 5 мин, баллы	7,0±0,8	6,5±1,66	0,174

В таблице 6.3 представлена частота встречаемости полиморфизма исследуемых генов в группах новорожденных с артериальной гипотонией, которым потребовалась высокая или низкая доза дофамина. 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 3.71). Характеристика полиморфных локусов представлена в Таблице 6.4.

Таблица 6.3 **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 %**	
MTHFR: 677 C>T	C/C	13	81,3%	11	68,8%	0,32
	C/T	2	12,5%	3	18,8%	
	T/T	1	6,3%	2	12,5%	
NOS3: -786 T>C	C/C	2	12,5%	1	6,3%	1,0
	C/T	10	62,5%	12	75,0%	
	T/T	4	25,0%	3	18,8%	
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%	
NOS3: 894 G>T	G/G	9	56,3%	5	31,3%	0,18
	G/T	6	37,5%	9	56,3%	
	T/T	1	6,3%	2	12,5%	
AGT: 704 T>C	C/C	3	18,8%	2	12,5%	0,8
	T/C	9	56,3%	10	62,5%	
	T/T	4	25,0%	4	25,0%	
IL4R: 1902 A>G	A/A	12	75,0%	13	81,3%	0,45
	A/G	3	18,8%	3	18,8%	
	G/G	1	6,3%	0	0,0%	
AGT: 521 C>T	C/C	11	68,8%	10	62,5%	0,52
	C/T	5	31,3%	5	31,3%	
	T/T	0	0,0%	1	6,3%	
IL4: -33 C>T	C/C	15	93,8%	13	81,3%	0,64
	C/T	0	0,0%	3	18,8%	
	T/T	1	6,3%	0	0,0%	
AGTR1: 1166 A>C	A/A	10	62,5%	10	62,5%	0,76
	A/C	6	37,5%	5	31,3%	
	C/C	0	0,0%	1	6,3%	
IL4: -589 C>T	C/C	15	93,8%	12	75,0%	0,39
	C/T	0	0,0%	4	25,0%	
	T/T	1	6,3%	0	0,0%	
AGTR2: 1675 G>A	A/A	6	37,5%	7	43,8%	0,62
	G/A	2	12,5%	2	12,5%	
	G/G	8	50,0%	7	43,8%	
IL1B: 3953 C>T	C/C	11	68,8%	13	81,3%	0,45

	C/T	5	31,3%	3	18,8%	
	T/T	0	0,0%	0	0,0%	
CYP11B2: -344 C>T	C/C	7	43,8%	4	25,0%	0,21
	C/T	5	31,3%	6	37,5%	
	T/T	4	25,0%	6	37,5%	
ESR1: -351 G>A	A/A	7	43,8%	9	56,3%	0,39
	A/G	8	50,0%	7	43,8%	
	G/G	1	6,3%	0	0,0%	
GNB:_825_C>T	C/C	5	31,3%	7	43,8%	1,0
	C/T	9	56,3%	5	31,3%	
	T/T	2	12,5%	4	25,0%	
ESR1: -397 T>C	C/C	2	12,5%	3	18,8%	0,44
	T/C	7	43,8%	8	50,0%	
	T/T	7	43,8%	5	31,3%	
ESR2: G>A[rs4986938]	A/A	1	6,3%	0	0,0%	0,17
	G/A	10	62,5%	7	43,8%	
	G/G	5	31,3%	9	56,3%	
IL1b: -31 T>C	C/C	4	25,0%	3	18,8%	0,20
	T/C	8	50,0%	5	31,3%	
	T/T	4	25,0%	8	50,0%	
TNF: -308 G>A	A/A	2	12,5%	0	0,0%	0,35
	G/A	4	25,0%	5	31,3%	
	G/G	10	62,5%	11	68,8%	
TNF: -238 G>A	A/A	0	0,0%	0	0,0%	1,0
	G/A	2	12,5%	2	12,5%	
	G/G	14	87,5%	14	87,5%	
IL4: -1098 T>G	G/G	0	0,0%	0	0,0%	1,0
	T/G	1	6,3%	1	6,3%	
	T/T	15	93,8%	15	93,8%	
IL8: -251 A>T	A/A	0	0,0%	2	12,5%	0,12
	A/T	9	56,3%	11	68,8%	
	T/T	7	43,8%	3	18,8%	
IL12B: -1188 A>C	A/A	7	43,8%	9	56,3%	0,56
	A/C	9	56,3%	7	43,8%	
	C/C	0	0,0%	0	0,0%	
IL1R1: Pst11970 C>T	C/C	10	62,5%	6	37,5%	0,18
	C/T	4	25,0%	7	43,8%	
	T/T	2	12,5%	3	18,8%	
TLR9: -1486 T>C	C/C	5	31,3%	1	6,3%	0,13
	T/C	8	50,0%	10	62,5%	
	T/T	3	18,8%	5	31,3%	
SOD2: T>C (Val16Ala)	C/C	4	25,0%	5	31,3%	1,0
	T/C	10	62,5%	8	50,0%	
	T/T	2	12,5%	3	18,8%	
GSTP1: 313 A>G (Ile105Val)	A/A	5	31,3%	7	43,8%	0,31
	A/G	6	37,5%	6	37,5%	

	G/G	5	31,3%	3	18,8%	
GSTP1: 341 C>T (Ala114Val)	C/C	12	75,0%	13	81,3%	0,68
	C/T	4	25,0%	3	18,8%	
	T/T	0	0,0%	0	0,0%	
FN1: 1819+7 A>T	A/A	7	43,8%	9	56,3%	0,29
	A/T	5	31,3%	5	31,3%	
	T/T	4	25,0%	2	12,5%	
VEGFA: -2578 A>C	A/A	1	6,3%	1	6,3%	0,60
	A/C	9	56,3%	11	68,8%	
	C/C	6	37,5%	4	25,0%	
VEGFA: 936 C>T	C/C	11	68,8%	10	62,5%	0,74
	C/T	5	31,3%	6	37,5%	
	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%	
ADRB3: T>C (Trp64Arg)	C/C	1	6,3%	0	0,0%	0,49
	T/C	4	25,0%	4	25,0%	
	T/T	11	68,8%	12	75,0%	
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%	
HTR1A: -1019(1016) C>G	C/C	6	37,5%	2	12,5%	1,0
	C/G	4	25,0%	12	75,0%	
	G/G	6	37,5%	2	12,5%	
HTR2A: 102 C>T (S34S)	C/C	6	37,5%	5	31,3%	0,80
	C/T	6	37,5%	9	56,3%	
	T/T	4	25,0%	2	12,5%	
DRD2: C32806T C>T (Glu713Lys)	C/C	13	81,3%	15	93,8%	0,3
	C/T	3	18,8%	1	6,3%	
	T/T	0	0,0%	0	0,0%	
DRD3: C>T (Gly9Ser)	C/C	0	0,0%	2	12,5%	1,0
	C/T	9	56,3%	5	31,3%	
	T/T	7	43,8%	9	56,3%	
DRD4: C-521T C>T	C/C	3	18,8%	2	12,5%	0,44
	C/T	8	50,0%	7	43,8%	
	T/T	5	31,3%	7	43,8%	
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%	
EDNRA: C>T (H323H)	G/G	12	75,0%	10	62,5%	0,32
	G/T	4	25,0%	5	31,3%	
	T/T	0	0,0%	1	6,3%	

Таблица 6.4. **Полиморфные локусы, характерные для новорожденных, демонстрирующих устойчивость к инотропной терапии.**

Ген	**Локали-зация на хромосоме**	**Иденти-фикатор***	**Замена**	**Функции гена и клиническая значимость**
ADD1	4p16.3	rs4961	Нуклеотидная замена 1378G>T приводит к замене Gly460Trp	Кодирует транспорт ионов через клеточную мембрану, нарушение чувствительности к изменениям натриевого баланса (сользависимая форма гипертензии)
ADRA2A	10q25.2	rs1800544	Замена -1291 C>G в промоторной области гена	Регуляция α2a-адренергических рецепторов (умеренное повышение выработки кортизола, гипергликемия и повышением дАД)
SLC6A2	16q12.2	rs2242446	Замена -182 T>C в промоторной области гена	Кодирует транспорт норадреналина, обратный захват норадреналина в пресинаптических нервных окончаниях (артериальная гипертензия, депрессивные расстройства, кардиомиопатия)
ACE	17q23.3	rs4340	Делеция 287 пар оснований (Alu-вставки) в 16 интроне	Увеличение выработки АПФ (артериальная гипертензия, ранняя преэклампсия)

* - Обозначение в базе данных dbSNP национального центра биотехнологической информации США (National Center for Biotechnological Information, NCBI)

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:

$P=1/(1+e^{-z})$ (2), где

p- вероятность устойчивости к терапии

Z - классифицирующая функция (1)

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. Часть дисперсии, объяснимой с помощью данной модели, составила 90% (оценена по методу Надельккеркеса). 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.

Глава 7

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Артериальная гипотония – частое патологическое состояние периода новорожденности, которое играет значительную роль в увеличении частоты неблагоприятных исходов. В нашем исследовании она отмечалась у 45% новорожденных отделения реанимации и интенсивной терапии, средний возраст регистрации АГ составил 4,1±2,9 ч, что, в целом, не отличается от аналогичных данных в других подобных исследованиях (Fanaroff J.M., Fanaroff A.A., 2012; Al-Aweel I., 2001).

При анализе факторов, влияющих на развитие артериальной гипотонии у новорожденных были получены данные о большей частоте развития АГ у детей, родившихся путем операции кесарева сечения, проводившейся под эндотрахеальным наркозом (ЭТН) в отличие от новорожденных, матерям которых проводилась эпидуральная анестезия. Объяснить этот факт можно как непосредственным влиянием самой эндотрахеальной анестезии на новорожденного, так и вероятно большей тяжестью состояния матерей, которым требовался ЭТН. Дети, родившиеся путем кесарева сечения, которое было проведено в связи со страданием плода, несколько чаще развивали гипотонию. Кроме того, нами была выявлена достоверная связь между респираторной патологией, наличием гемодинамически значимого открытого артериального протока и развитием артериальной гипотонии. В связи с этим были в созданный нами Протокол терапии артериальной гипотонии (см. Приложение1) была включена нормализация респираторного статуса как один из важных факторов терапии артериальной гипотонии, с которого следует начинать лечение. На основании полученных данных в Протокол и компьютерную программу также были включены данные об ОАП как значительном факторе риска развития и усугубления тяжести артериальноц гипотонии у новорожденных.

На основании данных нашего исследования не было выявлено зависимости показателей систолического, диастолического и среднего артериального давления от массы тела при рождении у доношенных новорожденных, что подтверждает тот факт, что на АД оказывает значительное влияние зрелость систем ауторегуляции и постнатальный возраст, нежели масса новорожденого. (Rios D.R., 2014; Fanaroff J.M., Fanaroff A.A., 2012). В то же время, принятое эмпирически значение «нормального среднего артериального давления» как равное ГВ в неделях вероятно требует уточнения. По нашим данным средний показатель значения срАД в первые сутки жизни не соответствует ГВ в неделях. Однако имеется прямая зависимость величины систолического, диастолического и среднего артериального давления от ГВ. Наше наблюдение позволяет предположить, что среднее значение АД, равное гестационному возрасту, не является условной нормой для новорожденных, что подтверждается некоторыми подобными исследованиями (Batton B., 2014).

Так в 1 сутки жизни фактические показатели среднего артериального давления были существенно ниже ГВ у детей, родившихся на сроке до 28 недель, и, напротив, значительно выше у детей с гестационным возрастом более 28 недель. Учитывая тот факт, что снижение срАД в мм рт ст ниже цифр, равных ГВ в неделях, в этом возрасте является показанием к началу терапии АГ, можно предположить, что вероятно у детей ГВ 28 недель и менее значение ГВ на 1 сутки превышает усредненные показатели срАД и у этой категории детей терапия може быть необходима при цифрах АД, превышающих ГВ. Кроме того, имеющиеся литературные данные говорят о том, что нарушение кровотока в белом веществе ГМ у новорожденных с ЭНМТ достоверно ухудшается при достижении минимальных значений срАД = 29 и менее мм рт ст (Borch K.., 2010), что позволяет рекомендовать начинать терапию АГ у новорожденных ГВ 30 недель и менее – при

снижении АД ниже 30 мм рт ст. Рекомендации, основанные на этих данных были внесены в Протокол терапии артериальной гипотонии и шока.

В то же время, наши данные не позволяют полностью пересмотреть показания к началу терапии АГ, так как перед нашим исследованием не ставилось задачи оценить безопасность терапии АГ и риск осложнений от отсутствия терапии в зависимости от ГВ. Кроме того, все исследования, посвященные безопасности и эффективности терапии АГ у новорожденных, проводимые до настоящего времени были основаны на значении срАД, равного ГВ, как критерию начала терапии (Batton B., 2015). Вопрос о том, является ли величина среднего АД, равная ГВ в неделях, минимальным безопасным значением АД, при котором следует начинать лечение, остается открытым и, по нашему мнению, требует дальнейшего изучения.

По нашим данным у новорожденных, развивших артериальную гипотонию, отмечается достоверно более низкий уровень лейкоцитов и тромбоцитов, что в сочетании со сравнительно более высоким уровнем СРБ и высокой частотой постановки диагноза «Сепсис» позволяет подтвердить значительную роль инфекционного процесса как фактора, способствующего развитию артериальной гипотонии.

Дыхательные нарушения (втяжение подреберий, раздувание крыльев носа и тд) и потребность в ИВЛ достоверно чаще отмечались у новорожденных при артериальной гипотонии. Параметры ИВЛ в этой группе были более жесткими. При этом достоверно чаще дети из группы «нормотония» вообще не требовали респираторной поддержки, что позволяет высказать предположение, что снижение артериального давления в первые часы после рождения может носить вторичный характер к респираторным проблемам. Кроме того, на основании полученных данных можно полагать, что антенатальное введение кортикостероидов с целью профилактики РДС может снижать частоту артериальной гипотонии у недоношенных новорожденных. Эти данные также были учтены при

разработке клинического протокола терапии артериальной гипотонии и шока.

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, кроме того, связано с усилением работы миокарда.

Клинические проявления АГ являются очень субъективными и мало специфическими. По нашим данным изменения ЧСС, как правило, не сопровождают артериальную гипотонию новорожденных. Эти данные подтверждают исследования, проведенные ранее (Dempsey E.M., 2009). Однако, изменения ЧСС сопровождают состояние шока, таким образом одним из признаков развития шока, в отличие от бессимптомной АГ, может быть наличие изменений ЧСС. В то же время при артериальной гипотонии достоверно снижается диурез. Описание нарушений микроциркуляции и положительного симптома «белого пятна» достоверно чаще отмечались при артериальной гипотонии в сравнении с группой контроля.

На фоне артериальной гипотонии в нашем исследовании отсутствовали достоверные нарушения кислотно-основного состояния, однако при артериальной гипотонии 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. Полученные нами данные подтверждают более ранние исследования, в которых предполагалось, что использование сочетания нескольких признаков, в частности симптома «белого пятна» и снижения диуреза могут являться дополнительными диагностическими критериями при принятии решения о начале терапии.

Сравнение эхокардиографических данных 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. 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.

В нашем исследовании подтвержден тот факт, что с увеличением постнатального возраста артериальное давление растет. Зависимости уровня артериального давления от массы тела при рождении нами обнаружено не было. Кроме того, нами подтверждена четкая прямая зависимость величин систолического, диастолического и среднего АД в первые 72 ч жизни от гестационного возраста новорожденного.

При анализе осложнений выяснилось, что у новорожденных, перенесших артериальную гипотонию, достоверно чаще регистрировались тяжелые ВЖК, ПВЛ и БЛД. В ряде проведенных ранее исследований также предполагалась связь между ПВЛ, БЛД и ВЖК тяжелой степени (Fanaroff A.A., 2006; Kobayashi S., 2008; Catenacci M., 2013). Достоверных различий в частоте развития НЭК и легочных кровотечений в нашем исследовании выявлено не было.

Одним из наиболее сложных и обсуждаемых является вопрос о терапии АГ. При сравнительном анализе эффективности и безопасности двух способов волюмэспандерной терапии (физиологический и гидроксиэтилкрахмал), выяснилось, что инфузия ФР и ГЭК 130/0,4 6% у новорожденных с артериальной гипотонией достоверно увеличивает диурез, объемные скорости мозгового, почечного и кишечного кровотоков, снижает индекс сосудистой резистентности в описанных артериях. На фоне терапии

обоими препаратами достоверно увеличивается фракция выброса и сердечный выброс. При этом влияние на СВ в большей степени выражено при инфузии ГЭК. Кроме того, применение ГЭК, в сравнении с ФР, с целью терапии артериальной гипотонии имеет ряд преимуществ: отмечается улучшение сократительной способности миокарда, (выражающееся в увеличении фракции укорочения), эффективность ГЭК в терапии артериальной гипотонии была выше (52% против 69,4%). При этом потребность в присоединении инфузии допамина у новорожденных, получивших ГЭК, возникала достоверно позже, была достоверно меньше выражена, кроме того достоверно продолжительность кардиотонической поддержки также была меньше.

К преимуществам ГЭК можно также отнести достоверное снижение уровня лактата до нормальных значений на фоне его инфузии, более выраженное влияние на величину сердечного выброса и уровень суточного диуреза, что может иметь решающее значение при терапии шока.

Одновременно было отмечено, что в группе, получившей ГЭК, достоверно дольше была продолжительность ИВЛ, достоверно большее число новорожденных требовало дополнительной оксигенации и/или положительного давления в дыхательных путях к 28 дню жизни (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, чаще отмечались ВЖК 2 и более степени. В лабораторных исследованиях – отмечено повышение креатинина и умеренное удлинение АЧТВ.

Причем, увеличение частоты тяжелых ВЖК, высокий уровень креатинина и АЧТВ отмечены только у новорожденных с ЭНМТ. При сравнении с более зрелыми новорожденными (1000г и более), у детей с ЭНМТ не было отмечено описанных выше преимуществ от введения ГЭК,

что не позволяет рекомендовать ГЭК для терапии артериальной гипотензии у новорожденных с ЭНМТ.

На основании полученных нами данных ГЭК может быть рекомендован для терапии артериальной гипотонии у новорожденных с массой тела более 1000г как препарат выбора наряду с ФР, в особенности в ситуациях, когда помимо нормализации АД необходимо быстрое и эффективное увеличение СВ и нормализация микроциркуляции – при шоковых состояниях. Однако, учитывая потенциальные возможности выявленных в нашем исследовании осложнений, препарат ГЭК должен применяться под контролем диуреза, биохимических показателей крови и гемостаза. Эти данные были учтены при разработке Протокола терапии артериальной гипотонии.

Известно, что изолированная волемическая нагрузка мало эффективна у новорожденных с ЭНМТ в отношении нормализации АД. (Barrington K.J., 2008). Кроме того, даже в том случае, когда мы получаем немедленный эффект от объемной нагрузки, мы не можем быть уверены, что артериальное давление будет поддерживаться в нормальных пределах продолжительное время, потому что низкое системное сосудистое сопротивление у глубоконедоношенных новорожденных обусловлено, как правило, не гиповолемией, а нарушенной ауторегуляцией сосудистого тонуса (Fanaroff J.M., Fanaroff A.A., 2011) В этом случае более предпочтительным представляется использование допамина. При сравнении двух методик терапии артериальной гипотонии у новорожденных с ЭНМТ – волемической нагрузки физиологическим раствором (по результатам предыдущего исследования) и назначения допамина без предварительной волемической нагрузки – выяснилось, что 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, был эффективен в повышении фракции выброса, в то время как Физиологический раствор эффективнее в увеличении сердечного выброса, что не приводило, однако, к более эффективному повышению АД. В отношении нормализации регинарного кровотока обе методики были одинаково эффективны.

Кроме того, выяснилось, что новорожденные, получившие в качестве терапии АГ допамин без предварительной волемической нагрузки достоверно реже развивали тяжелую БЛД, имели меньший диаметр ОАП, требовали менее длительной ИВЛ и госпитализации в условиях ОРИТН. Таким образом, было определено, что у новорожденных с ЭНМТ без признаков гиповолемии и шока предпочтительно начинать терапию артериальной гипотонии с допамина, минуя традиционное введение физиологического раствора. Полученные данные были использованы при разработке Протокола терапии артериальной гипотонии и шока и компьютерной программы.

В рамках нашей работы было проведено исследование полиморфизма генов новорожденных с артериальной гипотонией, получавших терапию допамином. 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. Полиморфизм перечисленных генов является предиктором развития артериальной гипертонии у взрослых. Так, полиморфизм гена, отвечающего за синтез α-аддуктина (ADD1:1378G>T), влияет на транспорт ионов через клеточную мембрану. Замена алкильной кислоты на ароматическую приводит к изменению функциональных свойств

белка, аллель T ассоциирован с более высокой чувствительностью к изменениям натриевого баланса, что предполагает связь с сользависимой формой гипертензии в дальнейшем (Kundu A., 2013). Полиморфизм ACE:287bp Ins>Del ассоциируется с высоким уровнем плазменного ангиотензин-превращающего фермента, что приводит к повышению концентрации ангиотензина II, потенциально вазопрессорного белка, стимулирующего выработку альдостерона, а также участвующего в распаде брадикинина. Для гомозигот Del/Del доказана связь с развитием артериальной гипертонии (Bautista L.E., 2008) и ранней преэклампсии при беременности (Uma R., 2010) . Полиморфизм ADRA2A:1291C>G играет важную роль в регуляции α_{2a}-адренергических рецепторов, отвечающих за нейротрансмиттерную передачу как в симпатических нервных окончаниях, так и в адренергических нейронах ЦНС, описанный полиморфизм ассоциирован с умеренным повышением выработки кортизола, гипергликемией и повышением диастолического АД, а также вазоконстрикторной реакцией на стресс (Kelsey R.M., 2012) . Ген SLC6A2 кодирует транспорт норадреналина, отвечает за обратный захват норадреналина в пресинаптических нервных окончаниях, являясь регулятором норадреналина. Полиморфизм SLC6A2: 182 T>C ассоциирован с артериальной гипертензией, некоторыми депрессивными расстройствами, кардиомиопатией. (Zolk O., 2012).

Полученные данные позволяют предположить, что на основании определения полиморфизма перечисленных генов возможно прогнозирование устойчивости недоношенных новорожденных к терапии артериальной гипотонии. Кроме того, полученные нами данные в дальнейшем могут послужить основой для формирования групп риска развития артериальной гипертонии у взрослых пациентов, у которых отмечалась длительная артериальная гипотония в периоде новорожденности. Артериальная гипертония является одной из частых причин нарушения

качества жизни и работоспособности, а также ведет к увеличению риска развития коронарных заболеваний и инсультов. В частности, в популяции была выявлена следующая закономерность: снижение диастолического АД на 2 мм приводит к снижению распространенности артериальной гипертензии на 17%, снижению риска развития коронарных болезней сердца на 6%, снижению риска инсульта и стенокардии на 15% (Doyle L.W., 2008). Взрослые люди, перенесшие артериальную гипотонию в периоде новорожденности, вероятно, требуют более интенсивного наблюдения в дальнейшем как люди из группы риска по развитию артериальной гипертонии в дальнейшем.

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 РЕКОММЕНДАЦИИ

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 (ммрт ст) меньше гестационного возраста (нед), а имеющиеся литературные данные говорят 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 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» (Приложение1) и Компьютерную программу поддержки принятия решения Natalis Hemo для выбора оптимальной тактики при терапии гемодинамических расстройств у новорожденных.

Приложение 1.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПОТОНИЯ И ШОК У НОВОРОЖДЕННЫХ ПРОТОКОЛ

I. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ

Шок – остро развившееся нарушение функции сердечно-сосудистой системы, сопровождающееся значительным нарушением перфузии тканей.

Артериальная гипотония - стойкое снижение показателей артериального давления ниже нормативных для данного гестационного возраста значений.

МКБ X

Гипотензия	**I 95**
Идиопатическая гипотензия	I95.0
Гипотензия, вызванная лекарственными средствами	I95.2
Др. виды гипотензии	I95.8
Гипотензия неуточненная	I95.9
Шок	**R57**
Кардиогенный шок	R57.0
Гиповолемический шок	R57.1
Др. виды шока	R57.8
Шок неуточненный	R57.9

II. ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ:

Сердечный выброс (синоним - минутный объем кровообращения) – это количество крови, выброшенной сердцем за минуту – величина, характеризующая системный кровоток. Нормальные показатели: недоношенные 221 ± 56 мл/кг/мин; доношенные 236 ± 47 мл/кг/мин. У

недоношенных с ГЗФАП величина СВ не характеризует системный кровоток, его значение может достигать 300 мл/кг/мин и более, характеризуя при этом кровоток в малом круге ковообращения.

Величина СВ зависит от ЧСС. При значительных нарушениях сердечного ритма – тахикардии или брадикардии – данные могут быть недостоверны.

Ударный объем (УО) - объем крови, который выбрасывается сердцем за одно сокращение.

Периферическое сосудистое сопротивление (ПСС) – определяется длиной сосудов, вязкостью крови и диаметром сосудов, который регулируется тонусом сосудов. Изменения ПСС, меняя постнагрузку, влияют на ударный объем.

Фракция выброса (ФВ) - выбрасываемая в систолу доля объема крови, заполняющей левый желудочек в диастолу (норма 60-80%) – величина, характеризующая способность миокарда справиться с нагрузкой

Фракция укорочения (ФУ) - отношение конечного систолического размера ЛЖ к конечному диастолическому (норма 30-40%, недонош.–23-40%) – величина, характеризующая способность миокарда сокращаться

Артериальное давление

Единственный достоверный метод – измерение АД с помощью центрального или периферического артериального катетера. Однако рутинное использование этой методики нецелесообразно в связи инвазивностью. При осциллометрическом измерении АД, низкие его показатели оказываются завышенными в сравнении с инвазивной методикой. В связи с этим при принятии решения о начале терапии следует оценивать минимальное значение среднего АД.

Нормальное артериальное давление. Эмпирически принято считать нижним порогом среднего АД в первые 72 часа - гестационный возраст пациента в неделях. В первые 72 часа, даже если ГВ новорожденного меньше

30 недель, АД *не должно быть ниже 30 ммHg.* У детей менее 600 г - нижний порог - 28 мм Hg.

III. ПАТОГЕНЕЗ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТОНИИ И ШОКА

В основе развития артериальной гипотонии и шока лежит снижение сердечного выброса и/или снижение ПСС. Сердечный выброс определяется:

- преднагрузкой (количеством крови, пришедшей к сердцу)
- постнагрузкой (сопротивлением, которое сердцу нужно преодолеть)
- сократительной способностью миокарда

Любой из факторов (низкая преднагрузка и сократительная способность или высокая постнагрузка) может привести к снижению сердечного выброса.

Патологические состояния, которые приводят к описанным изменениям, перечислены в Таблице 1.

Таблица1. **Причины, приводящие к снижению сердечного выброса у новорожденных.**

Причины низкой преднагрузки	**Причины низкой сократимости миокарда**	**Причины высокой постнагрузки**
1. Гиповолемия -Кровотечение у ребенка - Фето-фетальная, фето-плацентарная трансфузия 2. Несоответствие ОЦК сосудистому пространству (дистрибутивный шок) 3. Низкий венозный возврат -высокое внутригрудное давление при избыточном давлении в дыхательных путях при проведении ИВЛ	1. Снижение наполнения желудочков сердца и соответственно растяжения волокон миокарда в диастолу (закон Франка Старлинга) -Гиповолемия - Аритмия 2. Нарушение способности миокарда сокращаться - Незрелость миокарда (недоношенность) - Инфекционный процесс - Гипоксия	1. Высокий уровень эндогенных катехоламинов (стресс, этап развития шока) 2. Гипотермия 3. Избыточные дозы инотропных/вазопрессорных препаратов

IV. ВИДЫ НЕОНАТАЛЬНОГО ШОКА

Классически выделяют несколько основных видов шока:

– это дистрибутивный шок, кардиогенный шок и гиповолемический шок, который в практике неонатолога, как правило, связан с кровопотерей. В соответствии с этиологической классификацией существует также болевой шок, анафилактический шок, ожоговый шок и другие, однако эти виды шока редко встречаются в неонатальной практике. Особенностью новорожденных является возможность развития некоторых видов шока, нехарактерных для

взрослых и детей более старшего возраста (шок на фоне закрытия ОАП при дуктус-зависимом ВПС, шок при фиброэластозе, шок фето-фетальном синдроме, шок при персистирующей легочной гипертензии и др). Кроме того, некоторые врожденные нарушения метаболизма, сопровождающиеся гипераммониемией или гипергликемией, могут также симулировать клинику септического шока. В Таблице 2 представлены основные виды неонатального шока.

Наиболее тяжёлым, молниеносно развивающимся, имеющим высокую летальность и наибольшую частоту осложнений является септический шок.

В основе диагностического поиска и планирования тактики всегда нужно в первую очередь исключить развитие септического шока!

Таблица2. **Особенности наиболее часто встречающихся видов шока.**

Вид шока	**Патогенез**	**Этиология**	**Особенности клиники**	**Особенности терапии**
Кардиогенный шок	Крайняя степень левожелудочковой недостаточности, характеризующаяся резким снижением сократительной способности миокарда, которое не компенсируется повышением сосудистого сопротивления и приводит к неадекватному кровоснабжению всех органов и тканей	-Тяжелая асфиксия -Структурная патология сердца и/или коронарных сосудов. -Кардио-миопатия -Фиброэластоз Любой вид шока при поражении (ишемическом или токсическом) миокарда может перейти в кардиогенный	1.Могут отмечаться периферические отеки, гепатомегалия, кардиомегалия, систолический шум недостаточности клапанов. 2. При ЭХО – выраженное снижение сократительной способности миокарда. 3. АД может долго оставаться нормальным или даже повышенным	1.Препарат первой линии преимущественно добутамин. Возможно также в качестве препарата старта использование допамина. 2. При сохраняющейся артериальной гипотонии - добавить допамин, при неэффективности перевод на инфузию адреналина. 3. Введение избыточного объема жидкости потенциально опасно.

Дистрибу-тивный шок. Наиболее частый вариант – септический шок. Имеет самую высокую летальность и заболеваемость у выживших.	Потеря жидкости из сосудистого русла во внесосудистое пространство. Течение шока имеет молниеносное течение. При септическом шоке нарушена нормальная регуляция сосудов и отсутствует взаимосвязь между изменениями СВ и сосудистым тонусом.	-Сепсис -Неиммунная водянка -Отечная форма ГБН	1. АД долго может быть нормальным или незначительно сниженным. 2. Для манифестации септического шока характерны нарушения ритма сердца (тахикардия, учащающиеся эпизоды брадикардии), резкое нарушение микроциркуляции.	1. Критическая оценка и смена антибактериальной терапии 2. Быстрое назначение больших объемов волюм-эспандерных растворов для поддержания внутрисосудистого пространства с последующим присоединение инотропных препаратов. Летальность при этом состоянии напрямую зависит от длительности нарушений гемодинамичес-кого статуса.
Гиповоле-мический шок	Сокращение ОЦК и, вследствие этого, снижение сердечного выброса.	-Острая кровопотеря, вследствие внутреннего кровотечения или кровопотери через плаценту -Гидроторакс -Асцит	Бледность кожного покрова Кровопотеря в анамнезе	1. Назначение препаратов крови 2. При отсутствии возможности быстрого назначения препаратов крови целесообразно начать терапию с введения других волюм-эспандерных растворов.

Шок при дуктус-зависимом ВПС	Резкое сокращение (прекращение) легочного или системного кровотока	Дуктус-зависимые врожденные пороки сердца: 1. С обеспечением легочного кровотока через ОАП: -пороки с атрезией легочной артерии или с критическим легочным стенозом - транспозиция магистральных артерий 2. С обеспечением системного кровотока через ОАП -перерыв дуги аорты - резкая коарктация аорты -критический аортальный стеноз -синдром гипоплазии левого сердца.	1. Ухудшение состояние в возрасте 4-14 дня жизни, иногда сразу после рождения 2. Резкая гипоксемия без реакции на дотацию кислорода (при ВПС с нарушением легочного кровотока) 3. Типичная клиника шока с падением АД, нарушением микроциркуляции и анурией (при ВПС с нарушением системного кровотока)	1. Назначение простагландинов 2. Важно помнить, что у детей с гепатомегалией, цианозом или большой разницей в АД между верхними и нижними конечностями всегда можно подозревать наличие ВПС и их терапия должна включать назначение простагландинов в течение 10 (!) минут пока не будет исключен ВПС.
Шок при обструкции выходного тракта ЛЖ	Снижение сердечного выброса вследствие затруднения оттока крови от левого желудочка на фоне его гипертрофии	Гипертрофическая кардиомиопатия 1. У недоношенных, часто на фоне длительного применения кардиотонических препаратов 2. При диабетической фетопатии	Ухудшение состояние отмечается, как правило, после 2 недели жизни. При диабетической фетопатии возможно раньше. В анамнезе – предшествующая терапия инотропными препаратами	Назначение β-ад-реноблокаторов

Шок при персистиру-ющей легочной гипертензии	Рефрактерная артериальная гипоксемия, возникающая вследствие повышенного сопротивления легочных сосудов и шунтирования крови из легочной артерии в системный кровоток через фетальные коммуникации	1. Первичная ПЛГН - аномалия легочных артериол. 2.Вторичная: -гипоксия - гипотермия - ВДГ - пневмония - МАС и др	1. Стойкий центральный цианоз 2. Тахипное, часто не сопровождающе-еся втяжением уступчивых мест грудной клетки 3. Нормальное АД с последующим развитием гипотонии. 4. При аускультации сердца - систолический щелчок на ЛА, расщепленный 2-й тон с глухим легочным компонентом 5. Рефрактерная гипоксемия, метаболический или смешанный ацидоз, градиент PaO2 пре/постдуктальный (более 20 мм рт. ст.) 6. ЭХО: давление в ЛА превышает 2/3 системного АД. Нормальная анатомия, увелич. размеров правого желудочка, уплощенная или смещенная в сторону левого желудочка межжелудочковая перегородка.	1. Строгий охранительный режим 2. Респираторная терапия 3. Применение волемической нагрузки 4. Инотропные препараты (предпочтительно использование инотропных препаратов с вазодилатирующим эффектом – добутамин, левосимендан (в настоящее время off-label) 5. Вазодилата-торы 6. ЭКМО

Классически выделяют **три стадии шока** (Таблица 3) – стадия компенсации, стадия декомпенсации и необратимая стадия. В неонатальной практике четкое выделение стадий шока не всегда возможно. Лечение следует начинать вне зависимости от подозреваемой стадии шока.

Таблица 3. **Стадии шока**

	Патофизиологические изменения	**Клиническая картина**
Компенсация	Перфузия жизненно важных органов сохранена за счет централизации кровообращения. Повышается секреция ангиотензина и вазопрессина, что приводит к задержке жидкости и солей. Выброс катехоламинов поддерживает сократительную способность миокарда и, как правило, увеличивает ЧСС. Для уменьшения расходования кислорода снижается двигательная активность. В тканях растет уровень лактата. По мере того как иссекают компенсационные возможности ребенка, нарастают метаболические нарушения в тканях, развивается стадия декомпенсации	• Бледность • Тахикардия или брадикардия • Ребенок плохо удерживает тепло • Возможно появление с-ма «белого пятна». • АД на этой стадии может быть еще нормальным или даже повышенным
Декомпенсация	Ткани переходят на анаэробный путь метаболизма, накапливается лактат, что приводит к метаболическому ацидозу. В условиях метаболического ацидоза снижается сократительная способность миокарда и чувствительность его к действию катехоламинов. Происходит выброс медиаторов воспаления, при септическом шоке к этому прибавляется также высвобождение бактериальных токсинов. Усугубляется нарушение тканевой перфузии. Нарушается работ натрий-калиевых насосов клеточных мембран, нарушается целостность эндотелия сосудов, в результате происходит потеря жидкости и белка через капиллярное русло. Повреждение стенки сосудов приводит к сладжированию клеток, адгезии тромбоцитов, запуску коагуляционного каскада, повышению риска кровоточивости. Если лечение неадекватно или не начато, прогрессирование шока приводит к необратимой стадии.	• Резкое снижение АД • С-м «белого пятна» • Нарушения сердечного ритма • Холодный кожный покров (разница между периферической (на тыльной поверхности стопы) и центральной (ректальная) температурой $\geq 2°C$) • Одышка • Резкое снижение диуреза или анурия.
Диагноз **Необратимая стадия** шока ставится только ретроспективно		

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ШОКА

В отличие от артериальной гипотонии, которая может протекать бессимптомно, при шоке отмечаются следующие клинические симптомы:

- Акроцианоз, бледность, мраморность, холодные конечности – первые признаки снижения сердечного выброса и централизации кровообращения. Симптом «белого пятна» более 3 сек, снижение периферической пульсации позволяют подозревать развитие шока.
- **Со стороны сердечно-сосудистой системы:** Нарушения сердечного ритма. Наиболее частый признак развивающегося шока – нарастающая тахикардия. Учащая сердечный ритм, ребенок компенсирует падающий сердечный выброс, не имея возможности адекватно увеличить силу сокращения. У недоношенных детей признаком развивающегося шока, напротив, может быть брадикардия. Нарушения частоты сердечных сокращений – ранний признак развития шока у новорожденного.
- **Со стороны дыхательной системы**: Тахипное характерно для септического и кардиогенного шока, в частности на фоне ацидоза и повышения уровня лактата. При наличии патологии легких возможно быстрое прогрессирование дыхательных нарушений. Периодическое дыхание и апноэ являются следствием сниженной перфузии головного мозга, что может отмечаться при всех видах шока.
- **Со стороны ЦНС:** Неврологические нарушения могут быть различными – от резкого угнетения вплоть до отказа от кормления до двигательного возбуждения с быстрым истощением. Как правило, развивается мышечная гипотония в покое, сниженная спонтанная двигательная активность с постепенным нарастанием неврологических нарушений.
- **Артериальная гипотония.** Следует помнить, что артериальная гипотония – это относительно поздний признак шока. В идеальном варианте диагностика и терапия шока должна быть начата раньше развития тяжелой гипотонии. Нижней допустимой границей среднего

артериального давления в мм рт ст эмпирически принято считать ГВ в неделях. Однако нижняя граница артериального давления вне зависимости от ГВ не должна опускаться ниже 30 мм рт ст [1] Только для новорожденных с массой 600г и менее – нижняя допустимая граница среднего артериального давления может быть 28 мм рт ст

- **Со стороны мочевыделительной системы:** Может отмечаться олигурия вплоть до анурии. Однако, при высокой осмолярности (например, в условиях гипергликемии), а также при массивной диуретической терапии нормальные показатели диуреза могут сохраняться достаточно долго.
- Отказ от кормления, срыгивания.

Особенности недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ.

- Низкая корреляция между АД и тканевой перфузией
- Низкая специфичность симптома белого пятна. Для новорожденных ≤ 30 недель гестации выявлена незначительная специфичность только при длительности заполнения капилляров более 5 сек
- На фоне шока часто отмечается брадикардия. Характерна клиническая ситуация, когда эпизоды выраженной брадикардии чередуются нормальным или учащенным сердечным ритмом. Нарушения сердечного ритма практически всегда предшествуют снижению АД.
- У глубоконедоношенных детей следует различать артериальную гипотонию, (связанную с незрелостью регуляторных механизмов, относительной адреналовой недостаточностью) и собственно шок. Терапевтические подходы к этим двум состояниям кардинально отличаются.

Основные диагностические критерии шока, отличающие его от бессимптомной артериальной гипотонии.

На фоне **снижения артериального давления** отмечается:

- Резкое ухудшение состояния,
- Нарушение микроциркуляции
- Нарушение сердечного ритма: тахи- или брадикардия

ТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТОНИИ И ШОКА

Терапия артериальной гипотонии и шока проводится в условиях реанимации и интенсивной терапии. При выявлении ребенка с клинической картиной шока следует незамедительно начать инфузию физиологического раствора.



АЛГОРИТМ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТОНИИ

1 этап

Для доношенных или недоношенных детей с массой >1500Г:

- физиологический раствор (ФР) 10-15 мл/кг за 20 мин внутривенно. Возможно повторное введение ФР, но в целом не более 30 мл/кг .

Другие объемзамещающие растворы:

- Если в анамнезе имеется кровопотеря (кровотечения, отслойка плаценты и т.д) - эритроцитарная масса 10-15 мл/кг, 0(I) Rh отр, подбор крови по индивидуальной совместимости.
- При наличии признаков клинической манифестации кровотечения - свежезамороженная плазма – 10-15 мл/кг.
  - В ожидании готовности препаратов крови проводится инфузия ФР.
- При наличии четких клинических признаков гиповолемического шока, при синдроме потери жидкости через капиллярное русло и отсутствии геморрагического синдрома - Волювен 6% 10-15 мл/кг за 20-30 мин

Для новорожденных с массой <1500г. *При отсутствии косвенных признаков гиповолемии (с-м «белого пятна», указание на кровопотерю в анамнезе), а также при наличии ОАП от объемной нагрузки следует воздержаться в пользу* ***допамина.*** *Если имеются показания для назначения эр.массы или свежезамороженной плазмы, в ожидании готовности препаратов проводится инфузия допамина. После нормализации АД на фоне трансфузии допамин может быть отменен.*

2 этап

При неэффективности объемной нагрузки (отсутствие нормализации АД после половины введенного объема или быстрое снижение АД после кратковременного повышения) назначается

Допамин. Стартовая доза 2 мкг/кг/мин (для ЭНМТ 1-2 мкг/кг/мин). Каждые 15 мин, увеличение дозы на 1-2 мкг/кг/мин до 10 мкг/кг мин.

(!)Для новорожденных с массой <1500г. *: без видимых причин и клинических признаков гиповолемии – допамин – стартовый препарат*.

3 этап

При неэффективности допамина или развитии на его фоне тахикардии – **Добутамин.** Стартовая доза 5 мкг/кг в мин. Каждые 15 мин увеличение дозы на 2 мкг/кг/мин.

При тахикардии на фоне назначения допамина подбор дозы добутамина осуществляется под контролем частоты сердечных сокращений и АД. Поэтапное (по 2 мкг/кг/мин) снижение дозы допамина сопровождается поэтапным (по 2 мкг/кг/мин) увеличением дозы добутамина с временным шагом – 15 мин.

При неэффективности допамина в дозе 10 мкг/кг/мин в терапию добавляется добутамин в стартовой дозе 5 мкг/кг/мин. Каждые 15 мин увеличение дозы на 2 мкг/кг/мин до достижения эффекта.

При неэффективности комбинации допамин/добутамин в суммарной дозе 25 мкг/кг/мин (*например допамин 10+добутамин15 или допамин5+ добутамин20*) назначается адреналин.

4 этап

Адреналин 0,1-0,5 мкг/кг/мин (**для ЭНМТ** стартовая доза 0,05 мкг/кг/мин). Каждые 15 мин увеличение дозы на 0,1 мкг/кг/мин, максимальные дозы при шоке – 3-5 мкг/кг/мин. Комбинация трех препаратов не является обязательной. В дальнейшем желательно поэтапно перевести ребенка на монотерапию адреналином, иногда требуется небольшая инфузия

допамина – 2-3 мкг/кг/мин для поддержания почечного и мезентериального кровотока. Адреналин эффективнее допамина и добутамина в условиях метаболического ацидоза.

Для новорожденных с массой <1500г. *Желательно максимально избегать назначения высоких доз адреналина из-за большой частоты побочных эффектов. У этой категории пациентов оправдано применение комбинации из трех препаратов.*

Отмена препаратов начинается с адреналина.

При отсутствии эффекта от инфузии адреналина на фоне его введения: **гидрокортизон** внутривенно (Солу-кортеф) 1-2 мг/кг, возможно 2-3 введения в сутки или **дексаметазон** 0,3 мг/кг, при неэффективности – повторное введение через 30 мин, далее по 0,1-0,3 мг/кг внутривенно каждые 12 часов.

Для новорожденных с массой <1500г. *Учитывая высокую частоту побочных эффектов при применении адреналина у ЭНМТ, гидрокортизон назначается до применения адреналина на фоне введения высоких доз допамина и добутамина. При неэффективности – адреналин (см. алгоритм в Приложении 1)*

! Кортикостероидная терапия прекращается сразу по достижении эффекта (нормализация АД), даже на фоне введения инотропных препаратов

Эффективное и безопасное применение **норадреналина** возможно после эхокардиографического исследования с оценкой сократительной способности миокарда. Применяется при артериальной гипотонии на фоне сохранной сократительной способности миокарда, только после волемической нагрузки, обычно в комбинации с другими инотропными препаратами. Рекомендована начальная доза и скорость введения от 0,1 до 0,3 мкг/кг/мин. Максимальная доза и скорость введения может достигать 3–5 мкг/кг/мин.

АЛГОРИТМ ТЕРАПИИ ШОКА

1. В первую очередь следует обеспечить адекватную респираторную терапию. Если ребенок дышит самостоятельно - немедленный перевод на ИВЛ.

2. Обеспечение сосудистого доступа (если отсутствует). Желательно катетеризировать две вены (одну центральную и одну периферическую или две центральных) для исключения вероятности изменения скорости введения инотропных препаратов при одновременном назначении других инфузий. В исключительных случаях при наличии жизненных показаний в отсутствие возможности катетеризации центральной вены допустима непродолжительная инфузия вазоактивных препаратов (допамин, адреналин) в периферическую вену. Задержка с назначением инотропных препаратов связана с 20-кратным увеличением риска летальности.

3. Если ребенок получал энтеральное питание, оно должно быть отменено, содержимое желудка эвакуировано. Парентеральное питание должно быть продолжено с учетом клинической картины и особенностей новорожденного (см. протокол проведения парентерального питания).

3. Непосредственно после катетеризации вены, как можно скорее, вводится 10–20 мл/кг волюмэспандерного раствора медленно болюсно или капельно в течение 15-20 мин. На ранней стадии дистрибутивного шока (септического шока) предпочтительно в первую очередь использовать волюм-эспандерный раствор для поддержания внутрисосудистого пространства. Инотропные препараты назначаются одновременно или немногим позднее. При отсутствии эффекта возможны повторные введения еще 10-15 мл/кг за 15-20 мин, с одновременным назначением инотропного препарата. Волюм-эспандерная терапия при септическом (дистрибутивном) шоке может достигать 40 и более мл/кг.

4. Инотропные препараты. Допамин – вазоактивный препарат первой линии в начальной дозе 5 мкг/кг/мин с повышением дозы по мере

необходимости. Повышение дозы производят пошагово, шаг - 2,0-2,5 мкг/кг/мин до 10 мкг/кг/мин каждые 10- 15 мин. Исключение составляет состояние ПЛГ, когда препаратом первой линии может стать добутамин с 5 мкг/кг/мин, увеличивая дозу с шагом 2,0 -5,0 мкг/кг/мин каждые 10-15 мин. Добутамин (как стартовый препарат) может назначаться при ПЛГ как изолированно, так и одновременно с допамином

5. Предварительная оценка вида шока (гиповолемический, дистрибутивный (септический), кардиогенный). Начальные мероприятия направлены на поддержание сосудистого пространства и обеспечение поддержки тонуса миокарда и стенок сосудов, коррекцию гипоперфузии органов и тканей. Дальнейшие действия будут зависеть от полученных результатов обследования.

6. Анализ крови на КОС, электролиты, глюкозу, лактат, посев крови (другие исследования, предусмотренные при ухудшении состояния, в соответствии с внутренним протоколом отделения). Подсчет диуреза за предыдущие часы. В случае необходимости – коррекция анемии, ацидоза, дисэлектолитных нарушений, смена антибактериальной терапии.

7. Эхокардиография* для исключения ВПС с оценкой сократительной способности миокарда, системного кровотока (сердечный выброс ЛЖ, кровоток в ВПВ), гемодинамической значимости фетальных коммуникаций:

- **а.** При нормальной сократительной способности и низком АД - продолжить увеличение допамина до 15-20 мкг/кг/мин.
- **б.** При сниженной сократительной способности миокарда и/или высокой легочной гипертензии – добутамин с 5 мкг/кг/мин до 20 мкг/кг/мин, увеличивая на 2 - 5 мкг/кг/мин каждые 15 мин.

Если у новорожденного сохраняется гиповолемия, высокие дозы инотропных препаратов могут вызвать тахикардию. В этом случае следует увеличить волемическую нагрузку.

8. При неэффективности предшествующей терапии и суммарной дозе инотропных препаратов (допамин +добутамин) 25 мкг/кг/мин:

а. Для детей с ЭНМТ - назначается гидрокортизон (в дозе 1-2 мг/кг каждые 6 ч, при необходимости доза увеличивается до 2-2,5 мг/кг каждые 4 часа). Возможно также использование дексаметазона (0,5 мг/кг, при необходимости повторное введение каждые 2-6 часов). При отсутствии эффекта от введения кортикостероидов или кратковременном эффекте – в терапию включается адреналин 0,05-0,3 мкг/кг/мин. Каждые 15 мин увеличение дозы на 0,1 мкг/кг/мин, максимальные дозы при шоке могут достигать 3-5 мкг/кг/мин.

У детей с ЭНМТ оправдано использование нескольких инотропных препаратов одновременно с целью снижения необходимой дозы адреналина, так как использование адреналина сопряжено с рядом побочных эффектов (повышение тонуса мезентериальных сосудов, гипергликемия, увеличение тонуса легочных сосудов, развитие гипертрофии миокарда, лактат-ацидоз)

б. Для детей с массой более 1000г – назначается адреналин (0,1-0,5 мкг/кг/мин). Каждые 15 мин увеличение дозы на 0,1 мкг/кг/мин. При отсутствии эффекта от увеличения дозы адреналина – назначаются кортикостероиды – гидрокортизон (в дозе 1-2 мг/кг каждые 6 ч, при необходимости доза увеличивается до 2-2,5 мг/кг каждые 4 часа). Возможно также использование дексаметазона (0,5 мг/кг, при необходимости повторное введение каждые 2-6 часов). После назначения адреналина возможен переход на монотерапию адреналином или сочетание нескольких инотропных препаратов.

Кортикостероиды при терапии шока вводятся болюсно, введение кортикостероидов в виде продленной инфузии может рассматриваться в исключительных случаях по жизненным показаниям.

9. При неэффективности описанной терапии и подтвержденной нормальной сократимости миокарда возможно использование норадреналина

Норадреналин в большей степени увеличивает общее периферическое сопротивление сосудов, что приводит к увеличению постнагрузки. При условии здорового миокарда это может привести к увеличению сократимости. При пораженном миокарде повышение постнагрузки сопровождается снижением сердечного выброса. Эффективное и безопасное применение **норадреналина** возможно после эхокардиографического исследования с оценкой сократительной способности миокарда. Применяется при артериальной гипотонии на фоне сохранной сократительной способности миокарда, только после волемической нагрузки, обычно в комбинации с другими инотропными препаратами. Рекомендована начальная доза и скорость введения от 0,1 до 0,3 мкг/кг/мин. Максимальная доза и скорость введения может достигать 3–5 мкг/кг/мин.

1. Решение о необходимости продолжения введения повышенного объема инфузии принимается на основании клинических данных и данных эхокардиографии:

Эхокардиографические находки	**Рекомендации**
СВ, кровоток в ВПВ нормальный или ↑, сократительная способность нормальная	Продолжить подбор инотропных препаратов
СВ, кровоток в ВПВ↓, сократит. способность нормальная	Продолжить введение волюм-эспандеров
СВ↓ кровоток в ВПВ↓, сократит. способность ↓	Добутамин или (при необходимости адреналин/ норадреналин)

Повторное введение волюм-эспандеров возможно на любом из этапов терапии шока.

* Функциональная эхокардиография является основой эффективной терапии шока у новорожденных. В жизнеугрожающей ситуации (например,

септический шок) эхокардиографическая оценка может проводиться обученным неонатологом. В случае отсутствия возможности ЭХО-исследования, после проведения начальных мероприятий по стабилизации больного с шоком, возможен выбор любой тактики в рамках предложенных алгоритмов.

Отмена инотропных препаратов.

При использовании высоких доз адреналина возможна как отмена других инотропных препаратов (допамин, добутамин), так и использование нескольких инотропных препаратов одновременно.

При стабилизации состояния в первую очередь снижают дозу и отменяют норадреналин, затем, по возможности, адреналин, затем добутамин, инфузия допамина в невысоких дозах требуется обычно в течение нескольких суток. Кортикостероиды отменяются сразу после стабилизации АД, в том числе на фоне использования инотропных препаратов.

ОСОБЕННОСТИ МОНИТОРИНГА СОСТОЯНИЯ НОВОРОЖДЕННОГО ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ШОКА

Следствием шокового состояния может быть повреждение и дисфункция многих органов и систем. В связи с этим после стабилизации состояния необходимо:

1. **Ежедневно:**
    a. контроль диуреза
    b. своевременная коррекция объема вводимой жидкости, состава парентерального питания, дозировки нефротоксичных препаратов в зависимости от функции почек.
2. **1 раз в 3-4 дня** в течение первой недели:
    a. биохимия крови - креатинин, электролиты, белок, печеночные ферменты
    b. общий анализ мочи

c. мониторинг сократительной способности миокарда и показателей центральной гемодинамики
d. УЗИ головного мозга

3. **1 раз в неделю**
    a. Гемостазиограмма

Шоковое поражение кишечника может привести к желудочно-кишечным кровотечениям, некротизирующему энтероколиту (особенно у недоношенных новорожденных). Энтеральное питание может быть возобновлено после стабилизации состояния с небольших объемов через 48-72 часа после эпизода шока. В группе высокого риска находятся дети, получавшие в период терапии шока гидрокортизон в сочетании с адреналином и, в особенности, норадреналином.

АЛГОРИТМ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТОНИИ

Артериальная гипотония (без клинических признаков развития шока – см. стр.16))

Масса **более** 1000г

Масса **менее** 1000г

Физ.раствор
10-15 мл/кг за 20 мин
-при кровопотере в анамнезе – эр.масса
-при кровотечении – св.плазма

**При наличии показаний трансфузия препаратов крови начинается сразу по их готовности. В отсутствие препаратов проводится инфузия ФР. Возможна повторная инфузия, но не более 2-х.*

ЕСЛИ :
Кровопотеря в анамнезе – эр.масса
Кровотечение – св. плазма
** В ожидании препаратов крови проводится инфузия допамина. Отмена допамина – после нормализации АД. Трансфузия препаратов крови начинается сразу по их готовности на фоне кардиотоников*

Допамин
2 мкг/кг/мин -> 10 мкг/кг/мин
шаг - по 2 мкг/кг/мин каждые 15

Добавить Добутамин (*)
5 мкг/кг/мин
шаг – 2 мкг/кг/мин каждые 15 мин

Нет эффекта комбинации допамин/добутамин в суммарной дозе 25 мкг/кг/мин в течение 15 мин

Добавить Адреналин
0,1-0,5 мкг/кг/мин
После стабилизации АД, желательно перевести на комбинацию адреналин + допамин (2-3 мкг/кг/мин) для поддержания почечного кровотока. Для этого пошагово снижают дозу допамина и добутамина под контролем АД.

Дексаметазон 0,3 мг/кг или
Солукортеф 1-2 мг/кг

Допамин
1 мкг/кг/мин -> 10 мкг/кг/мин
шаг 1– 2 мкг/кг/мин каждые

Добутамин (*)
5 мкг/кг/мин
шаг – 2 мкг/кг/мин каждые 15 мин

Нет эффекта комбинации допамин/добутамин в суммарной дозе 25 мкг/кг/мин в течение 15 мин

Солукортеф (предпочтительнее в первую неделю жизни) 1-2 мг/кг
или
Дексаметазон 0,3 мг/кг

Добавить Адреналин
0,1-0,5 мкг/кг/мин
Возможна комбинация из трех препаратов с минимально необходимым использованием адреналина

«⬇» - *«при отсутствии эффекта» - отсутствие нормализации АД или быстрое снижение АД после кратковременного повышения*
(*)При тахикардии на фоне назначения допамина подбор дозы добутамина осуществляется под контролем частоты сердечных сокращений и АД. Поэтапное (по 2 мкг/кг/мин) снижение дозы допамина

АЛГОРИТМ ТЕРАПИИ ШОКА

- Клиническая картина шока*
  - резкое ухудшения состояния
  - нарушения микроциркуляции
  - тахи- или брадикардия
  - Снижение АД*

* *(!) Септический шок в первые часы может протекать без снижения АД или на фоне эпизодического снижения АД*

Оценить адекватность респираторной терапии
Перевести на ИВЛ

Сосудистый доступ (если отсутствует)
Физ. раствор – 10-15 мл/кг за 15 мин

При отсутствии эффекта:
При отсутствии геморрагического с-ма, массе ≥1000г – ФР 10-20 мл/кг з 15-20 мин или ГЭК 6% 10 мл/кг за 30 мин
При подозрении или наличии кровотечения – заказать св. плазму
При наличии кровопотери – заказать эр.массу
Начать трансфузию по мере готовности препаратов крови
**При увеличении ЧСС возможно повторное введение физ.раствора или ГЭК 6% на любом этапе терапии шока*

Исследования:
КОС,
электролиты,
глюкоза, лактат,
посев крови
(см.протокол обследования при ухудшении состояния),
подсчет диуреза и предварительная оценка вида шока (гиповолемическ., дистрибутивный (септический), кардиогенный.

Одновременно или сразу после назначения волюм-эспандера – допамин 5 мкг/кг/мин с увеличением дозы на 2 мкг/кг/мин каждые 10 мин до 10 мкг/кг/мин

По возможности ЭХО

АД низкое + СФМ нормальная
продолжить увеличение дозы допамина до 20 мкг/кг/мин

АД низкое + СФМ снижена
Добавить добутамин 5 мкг/кг/мин, увеличивая дозу на 2-5 мкг/кг/мин каждые 10 мин до 15 мкг/кг/мин

При отсутствии возможности проведения ЭХО – выбор за лечащим врачом – продолжить увеличение дозы допамина или добавить в терапию добутамин

При неэффективности увеличения дозы допамина и добутамина (допамин/добутамин в суммарной дозе 25 мкг/кг/мин) – добавить адреналин 0,1 мкг/кг/мин. Макс. доза при шоке до 3-5 мкг/кг/мин
При отсутствии эффекта от повышения дозы адреналина одновременно с повышением дозы адреналина назначить кортикостероиды. Применение трех препаратов одновременно необязательно. Отмена препаратов начинается с адреналина.
(дексаметазон 0,5 мг/кг или гидрокортизон – 1-2 мг/кг)

При отсутствии эффекта: после подтверждения нормальной сократительной способности миокарда по ЭХО - возможно подключение норадреналина (см.противопоказания)
0,1 мкг/кг/мин, возможно увеличение дозы до 3-5 мкг/кг/мин

ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗУЮЩИЕСЯ ПРИ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТОНИИ И ШОКА

Допамин	
Доза и введение	Стартовая доза 2 мкг/кг/мин (для ЭНМТ 1-2 мкг/кг/мин). Каждые 15 мин, увеличение дозы на 1-2 мкг/кг/мин. Максимальная доза – 20 мкг/кг/мин Вводится в виде продленной внутривенной инфузии только в центральную вену.
Действие	В низких дозах стимулирует допаминовые и бета-адренорецепторы, мало влияя на системное сосудистое сопротивление и значительно увеличивая органную перфузию. В высоких дозах действие на альфа-рецепторы приводит к увеличению легочного и системного сосудистого сопротивления. Повышает системное АД засчет повышения общего периферическое сосудистого сопротивления Увеличивает силу сокращения засчет прямого действия на рецепторы миокарда, а также засчет высвобождения норадреналина из симпатических окончаний ССС Увеличивает эффективный ОЦК, снижая емкость венозного русла Увеличивает почечный кровоток, что приводит к увеличению скорости клубочковой фильтрации и повышению экскреции фосфата, бикарбоната, натрия и воды Противоречевые данные о влиянии на скорость мозгового и мезентериального кровотока Гипоксия, гиперкапния и ацидоз снижают эффективность допамина
Показания	Шок различного генеза, острая сердечно-сосудистая недостаточность различного генеза, артериальная гипотензия, низкие дозы- 2-4 мкг/кг/мин для увеличения диуреза
Противопоказания	Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, артериальная гипертензия, феохромоцитома
Побочное действие	Эктопический ритм, тахикардия, гипертензия, вазоконстрикция, гипотензия, редко - нарушение внутрисердечной проводимости, тошнота, рвота
Адреналин	
Доза и введение	0,1-0,5 мкг/кг/мин (дляЭНМТ стартовая доза 0,05 мкг/кг/мин). Каждые 15 мин увеличение дозы на 0,1 мкг/кг/мин, максимальные дозы при шоке – 3-5 мкг/кг/мин Вводится в виде продленной внутривенной инфузии только в центральную вену. Должен вводится через светонепроницаемую систему.
Действие	Воздействует и на альфа - и на бета-адренорецепторы. Влияние на бета-рецепторы (преимущественно в невысоких дозах) приводит к

	увеличению сердечного выброса. При увеличении дозы начинает преобладать альфа-эффект – значительное повышение сосудистого сопротивления и некоторое снижение сердечного выброса, в меньшей степени повышается легочное сосудистое сопротивление. Инотропный эффект значительно выше, чем у допамина
Показания	Асистолия, критическая брадикардия, артериальная гипотония и шок
Противопоказания	Дилятационная кардиомиопатия, глаукома
Побочное действие	Нарушения ритма, диспное, гипертензия, гиервозбудимость, гипергликемия, лактат-ацидоз, тахикардия, вазоконстрикция
Норадреналин	
Доза и введение	Начальная доза и скорость введения от 0,1 до 0,3 мкг/кг/мин. Максимальная доза и скорость введения может достигать 3–5 мкг/кг/мин. Вводится в виде продленной внутривенной инфузии только в центральную вену. Несовместим с натрия гидрокарбонатом!!!!
Действие	Основный эффект – вазоконстрикция. Увеличивает общее периферическое сопротивление сосудов, что приводит к увеличению постнагрузки. При условии здорового миокарда это может привести к увеличению сократимости. При пораженном миокарде повышение постнагрузки сопровождается снижением сердечного выброса. Норадреналин вызывает вазоконстрикцию в системе малого круга кровообращения. Нежелательно применять при легочной гипертензии! В бОльшей степени, чем адреналин, вызывает констрикцию мезентериальных и почечных сосудов. Не применяется как монопрепарат при нарушении сократимости миокарда
Показания	Острая гипотензия
Противопоказания	Противопоказан – при гиповолемии, тромбозе мезентериальных сосудов, потенциально опасно его применение при НЭК
Побочное действие	Может вызвать анурию при передозировке При длительном применении – возможен синдром отмены – гипотония Брадикардия, гипертензия, нарушения ритма, диспное, гипергликемия, тремор, гангрена
Добутамин	
Доза и введение	Стартовая доза с 5 мкг/кг/мин, увеличивая на 2 - 5 мкг/кг/мин каждые 15 мин, максимально до 20 мкг/кг/мин. Вводится в виде продленной внутривенной инфузии только в центральную вену
Действие	Кардиоселективный симпатомиметик с α- и β-адреномиметическим эффектом

	Прямой инотропный эффект (α) Снижает ОПСС (β) - у новорожденных выражен слабо. Чем ниже ГВ, тем ниже эффект. Не поддерживает лактат-ацидоз
Показания	Низкий сердечный выброс, нарушение сократительной функции миокарда
Противопоказания	Идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз, гипертрофическая кардиопатия с угрозой обструкции выходного тракта
Побочное действие	Тахиаритмии, гипертензия, эозинофильный (аллергический) миокардит, экстрасистолия, диспное, лихорадка, тошнота, гипокалиемия
Дексаметазон	
Доза и введение (при шоке)	Внутривенно струйно 0,1-0,5 мг/кг, при неэффективности – повторное введение каждые 2-6 часов.
Действие	Дексаметазон - синтетический кортикостероид с глюкокортикоидной активностью, в 25-30 раз сильнее гидрокортизона. Не обладает минералокортикоидной активностью. Оказывает противовоспалительное и иммунодепрессивное действие. Замедляет фагоцитоз и расширение артериол, препятствует развитию реакций гиперчувствительности. Повышает чувствительность сосудов к прессорным агентам. Усиливает эритропоэз; увеличивает количество нейтрофилов в крови, способствует перераспределению лимфоцитов (относительное уменьшение числа в кровяном русле) и их апоптозу (абсолютное уменьшение). Стимулирует глюконеогенез, снижает утилизацию глюкозы на периферии: повышает запасы гликогена в печени, приводит к гипергликемии, устойчивости к инсулину. Усиливает действия катехоламинов.
Показания	Шок (в составе комплексной терапии). Симптоматическая и патогенетическая терапия ряда заболеваний
Противопоказания	Для кратковременного применения по жизненным показаниям единственным противопоказанием является гиперчувствительность
Побочное действие	Снижение толерантности к глюкозе, гипергликемия, отрицательный азотистый баланс, тромбоэмболия, гипертрофическая кардиомиопатия (у недоношенных), артериальная гипертензия, ретинопатия недоношенных, вторичные грибковые или вирусные инфекции, крапивница, эритема, петехии, риск перфорации, НЭК, язвенный эзофагит, задержка натрия и воды, гипокалиемия, гипокалиемический алкалоз, гипокальциемия, лейкоцитоз. При применении у ОНМТ и ЭНМТ в первую неделю жизни – в отдаленных последствиях – задержка нервно-психического развития.
Гидрокортизон	

Доза и введение (при шоке)	Внутривенно струйно (Солу-кортеф) 1-2 мг/кг, возможно 2-3 введения в сутки
Действие	Оказывает противовоспалительное, противошоковое, десенсибилизирующее, антитоксическое, противоаллергическое, иммунодепрессивное и антиметаболическое действие, обладает минералокортикоидной активностью Повышает чувствительность ССС к действию катехоламинов Снижает продукцию простациклинов, которые являются эндогенными вазодилятаторами Подавляет продукцию эндогенного оксида азота Оптимизирует работу капилляров, увеличивая эффективный ОЦК
Показания	Шок (в составе комплексной терапии). Симптоматическая и патогенетическая терапия ряда заболеваний
Противопоказания	Для кратковременного применения по жизненным показаниям единственным противопоказанием является гиперчувствительность
Побочное действие	Снижение толерантности к глюкозе, гипергликемия, повышение АД, рвота, аритмии, кровотечения и перфорация ЖКТ, редко – повышение печеночных трансаминаз и ЩФ, аритмии, брадикардия (вплоть до остановки сердца), гипокалиемия, гиперкоагуляция, тромбозы, судороги, гипокальциемия, отрицательный азотистый баланс (повышенный распад белков), задержка жидкости и Na+ (периферические отеки), гипернатриемия, судороги при быстром внутривенном введении.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антонов А.Г. Бойцова Е.В., Володин Н.Н., Гребенников В.А., Давыдова И.В., Дегтярев Д.Н., Дегтярева М.В., Иванов Д.О., Ионов О.В., Левадная А.В., Овсянников Д.Ю., Петрова Н.А., Рындин А.Ю., Солдатова И.Г., Чубарова А.И. Протокол по диагностике,профилактике и лечению бронхолегочной дисплазии. Проект. [Журнал] // Неонатология:новости, мнение, обучение. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014 г.. - 3 : Т. 1. - стр. 161-175.
2. Байбарина Е.Н. Дегтярев Д.Н. (под редакцией) Избранные клинические рекоммендации по неонатологии [Книга]. - Москва : Гэотар-Медиа, 2016. - стр. 155-167.
3. Белозеров Ю.М. Детская кардиология [Книга]. - Москва : МЕДпресс-информ, 2004. - ISBN.
4. Володин Н.Н. Неонатология. Национальное руководство. [Книга]. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 978-5-9704-0567-3.
5. Н.Н. Володин (под редакцией) Неонатология. Национальное руководство. Краткое издание [Книга]. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - стр. 548-559. - 978-5-9704-2443-8.
6. Серебрякова Е.Н. К вопросу об использовании препаратов гидроксиэтилкрахмала в педиатрии [Журнал] // Трудный пациент. - Сентябрь 2013 г.. - Т. 8-9. - стр. 36-39.
7. Fanaroff JM, Fanaroff AA Klaus and Fanaroff's Care of the High-Risk Neonate [Книга]. - [б.м.] : Elsevier Health Sciences, 2011. - 6 : стр. 640. - ISBN 1455740373, 9781455740376.
8. Al Tawil KI El Mahdy HS, Al Rifai MT, Tamim HM, Ahmed IA, Al Saif SAr Risk factors for isolated periventricular leukomalacia. [Журнал] // Pediatr Neurol. - 2012 г.. - Т. 46. - стр. 149-53.
9. Al-Aweel I Pursley D, Rubin L Variations in prevalence of hypotension, hypertension, and vasopressor use in NICUs. [Журнал] // J Perinatol 2001; 21: 272–8. - 2001 г.. - Т. 21. - стр. 272-8.
10. Alderliesten T Lemmers PMA, van Haastert IC, de Vries LS, Bonestroo HJC Hypotension in preterm neonates: low blood pressure alone does not affect neurodevelopmental outcome. [Журнал] // J Pediatr . - 2014 г.. - Т. 164. - стр. 986-91.
11. Anderson PA Maturation and cardiac contractility [Журнал] // Cardiol Clin . - 1989 г.. - 7. - стр. 209-225.
12. Bailey A.G. McNaull P.P., Jooste E., Tuchman J.B. Perioperative crystalloid and colloid fluid management in children: where are we and how did we get here?. [Журнал] // Anesth Analg.. - Feb 2010 г.. - Т. 110 (2). - стр. 375–90.
13. Barrington KJ Common Hemodynamic Problems in the Neonate [Журнал] // Neonatology. - 2013 г.. - Т. 103. - стр. 335-340.
14. Barrington KJ Dempsey EM. Cardiovascular support in the preterm: Cardiovascular support in the preterm:treatments in search of indications. [Журнал] // J Pediatr. - 2006 г.. - Т. 148. - стр. 289-91.
15. Barrington KJ Finer NN, Chan WKY. A blind, randomized comparison of the circulatory effects of dopamine and epinephrine infusions in the newborn piglet during normoxia and hypoxia [Журнал] // Critical Care Medicine . - 1995 г.. - Т. 23. - стр. 740-8.

16. Barrington KJ Hypotension and shock in the preterm infant. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine [Журнал] // Pediatrics. - 2008 г.. - 13. - стр. 16-23.
17. Batton B Lei Li, Nancy S, Newman, et al. Early blood pressure, antihypotensive therapy and outcomes at 18–22 months' corrected age in extremely preterm infants. [Журнал] // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed . - 2015 г.. - Т. 0. - стр. 1-6.
18. Batton B Li L, Newman N, et al. Evolving blood pressure dynamics for extremely preterm infants. [Журнал] // J Perinatol . - 2014 г.. - Т. 34. - стр. 301–315.
19. Batton B Li L, Newman N, et al. Feasibility study of early blood pressure management in extremely preterm infants. [Журнал] // J Pediatr. - 2012 г.. - Т. 161. - стр. 65–69.
20. Batton B Zhu X, Fanaroff J, Kirchner HL, Berlin S, Wilson-Costello D, Walsh M Blood pressure, anti-hypotensive therapy, and neurodevelopment in extremely preterm infants [Журнал] // J Pediatr. - Mar 2009 г.. - Т. 154(3). - стр. 351-7.
21. Bautista LE Vargas CI, Oróstegui M, Gamarra G. Population-based case-control study of renin-angiotensin system genes polymorphisms and hypertension among Hispanics [Журнал] // Hypertens Res... - Mar 2008 г.. - Т. 31(3). - стр. 401-408.
22. Been JV Kornelisse RF, Rours IG, Lima Passos V, De Krijger RR, Zimmermann L Early postnatal blood pressure in preterm infants: effects of chorioamnionitis and timing of antenatal steroids. [Журнал] // J.Pediatr Res.. - Nov 2009 г.. - Т. 66(5). - стр. 571-6.
23. Bell EF Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. [Статья] // Cochrane Database of Systematic Reviews . - 2014 г.. - Т. Issue 12. Art. No.: CD000503. DOI: 10.1002/14651858.CD000503.pub3.
24. Bidegain M Greenberg R, Simmons C, Dang C, Cotten CM, Smith PB. Vasopressin for refractory hypotension in extremely low birth weight infants. [Журнал] // Journal of Pediatrics. - 2010 г.. - Т. 157(3). - стр. 502-4.
25. Børch K Lou HC, Greisen G Cerebral white matter blood flow and arterial blood pressure in preterm infants [Журнал] // Acta paediatrica. - 2010 г.. - 99. - стр. 1489-1492.
26. Borch K. Lou H.C., Greisen G. Cerebral white matter blood flow and arterial blood pressure in preterminfants. [Журнал] // Acta Paediatr. - 2010 г.. - 10 : Т. 99. - стр. 1489-92.
27. Bouissou A1 Rakza T, Klosowski S, Tourneux P, Vanderborght M, Storme L . Hypotension in preterm infants with significant patent ductus arteriosus: effects of dopamine. [Журнал] // J Pediatr. - Dec 2008 г.. - Т. 153(6). - стр. 790-4.
28. Catenacci M Miyagi S, Wickremasinghe AC, Lucas SS, de Alba Campomanes AG, Good WV, Clyman RI. Dopamine-resistant hypotension and severe retinopathy of prematurity [Журнал] // J Pediatr. - Aug 2013 г.. - Т. 163(2). - стр. 400-5.
29. Chau V Poskitt KJ, McFadden DE, Bowen-Roberts T, Synnes A, Brant R, Sargent MA, Soulikias W, Miller SP Effect of chorioamnionitis on brain development and injury in premature newborns. [Журнал] // Ann Neurol. . - Aug 2009 г.. - Т. 66(2). - стр. 155-64.
30. Cook NR Cohen J, Hebert PR, et al l: Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. [Журнал] // Arch Intern Med . - 1995 г.. - Т. 155. - стр. 701-9.
31. Corrdero L Timan CJ, Waters HH, et al. Mean arterial pressures during the first 24 hours of life in < or = 600-gram birth weight infants [Журнал] // J Perinatol. - 2002 г.. - 22. - стр. 348-53.

32. Davis PJ Cladis FP, Motoyama EK Smith's Anesthesia for Infants and Children, 8th Edition (Expert Consult Premium Edition) [Книга]. - [б.м.] : Mosby; 8th edition, 2011. - стр. 87-97.
33. de Waal KA Evans N, Osborn DA, Kluckow M. Cardiorespiratory effects of changes in end expiratory pressure in ventilated newborns. [Журнал] // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed . - 2007 г.. - Т. 97. - стр. 444–8.
34. Dempsey EM Al Hazzani F, Barrington KJ n Permissive hypotension in the extremely low birthweight infant with signs of good perfusion [Журнал] // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. - 2009 г.. - Т. 94. - стр. 241-244.
35. Dempsey EM Barrington K. Evaluation and treatment of hypotension in the preterm infant. [Журнал] // Clin Perinatol. - Mar 2009 г.. - 36(1). - стр. 75-85.
36. Dempsey EM Barrington KJ Diagnostic criteria and therapeutic interventions for the hypotensive very low birth weight infant [Журнал] // J Perinatol. - 2006 г.. - 26. - стр. 677–681.
37. Dempsey EM Barrington KJ, Marlow N, O'Donnell CP, Miletin J, Naulaers G, Cheung PY, Corcoran D, Pons G, Stranak Z, Van Laere D и Consortium. HIP Management of hypotension in preterm infants (The HIP Trial): a randomised controlled trial of hypotension management in extremely low gestational age newborns. [Журнал] // Neonatology. - 2014 г.. - Т. 105(4). - стр. 275-81.
38. Doyle LW Cardiopulmonary outcomes of extreme prematurity [Журнал] // Semin Perinatol.. - Feb 2008 г.. - Т. 32(1). - стр. 28-34.
39. Doyle LW Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. [Журнал] // Cochrane Database of Systematic Reviews. - 2014 г.. - Т. Issue 5. Art. No.: CD001146. DOI: 10.1002/14651858.CD001146.pub4.
40. Doyle LW Faber B, Callanan C, et al Blood pressure in late adolescence and very low birth weight. [Журнал] // Pediatrics . - 2003 г.. - 111.
41. Duggal B Pratap U, Slavik Z, Kaplanova J, Macrae D. Milrinone and low cardiac output following cardiac surgery in infants: is there a direct myocardial effect? [Журнал] // Pediatr Cardiol . - 2005 г.. - Т. 26. - стр. 642-5.
42. Ewer AK Tyler W, Francis A, Drinkall D, Gardosi JO. Excessive volume expansion and neonatal death in preterm infants born at 27-28 weeks gestation. [Журнал] // Paediatr Perinat Epidemiol . - 2003 г.. - Т. 17. - стр. 180-6.
43. Fanaroff AA Fanaroff JM. Short- and long-term consequences of hypotension in ELBW infants. [Журнал] // Semin Perinatol. - 2006 г.. - Т. 30. - стр. 151-155.
44. Fanaroff JM, Fanaroff A.A. Blood pressure disorders in the neonate: Hypotension and hypertension [Раздел книги] // Neonatology. A practical approach to neonatal diseases / авт. книги Buonocore G, Bracci R, Weindling M. - Milano : Springer-Verlag Italia, 2012.
45. Faust K Härtel C, Preuß M, Rabe H, Roll C, Emeis M, Wieg C, Szabo M, Herting E, Göpel W и (GNN) Neocirculation project and the German Neonatal Network Short-term outcome of very-low-birthweight infants with arterial hypotension in the first 24 h of life. [Журнал] // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.. - Sep 2015 г.. - Т. 100(5). - стр. 388-392.
46. FDA Safety Communication Boxed Warning on increased mortality and severe renal injury, and additional warning on risk of bleeding, for use of hydroxyethyl starch solutions

in some settings [В Интернете] // http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ucm3. - 2013 г..
47. Fernandez EF Watterberg KL J Relative adrenal insufficiency in the preterm and term infant.Perinatol. 2009 May и 2:S44-9. 29 Suppl Relative adrenal insufficiency in the preterm and term infant. [Журнал] // Perinatol. - May 2009 г.. - Т. 29(2). - стр. 44-49.
48. Filippi L Cecchi A, Tronchin M, et al. Dopamine infusion and hypothyroxinaemia in very low birth weight preterm infants. [Журнал] // Eur J Pediatr. - 2004 г.. - 163. - стр. 7-13.
49. Filippi L Gozzini E, Daniotti M, Pagliai F, Catarzi S, Fiorini P Rescue treatment with terlipressin in different scenarios of refractory hypotension in newborns and infants. [Журнал] // Pediatr Crit Care Med. - Nov 2011 г.. - Т. 12(6). - стр. 237-41.
50. Filippi L. Pezzati M., Poggi C., Rossi S., Cecchi A., Santoro C. Dopamine versus dobutamine in very low birthweight infants: endocrine effects [Журнал] // Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition . - 2007 г.. - Т. 92. - стр. 367-71.
51. Galinsky R Moss TJ, Polglase GR, Hooper SB. Intrauterine inflammation alters cardiopulmonary but not cerebral hemodynamics during open endotracheal tube suction in preterm lambs. [Журнал] // Pediatr Res. - 2013 г.. - Т. 74. - стр. 48-53.
52. Groenendaal F Lindemans C, Uiterwaal CS, et al. Early arterial lactate and prediction of outcome in preterm neonates admitted to a neonatal intensive care unit. [Журнал] // Biol Neonate . - 2003 г.. - Т. 83(3). - стр. 171-6.
53. Groves AM Kuschel CA, Knight DB, Skinner JR Relationship between blood pressure and blood flow in newborn preterm infants [Статья] // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. - 2008 г.. - Т. 93. - стр. 29-32.
54. H. William Taeusch Roberta A. Ballard,Christine A. Gleason,Mary Ellen Avery Avery's Diseases of the Newborn [Книга]. - [б.м.] : Elsevier Health Sciences, 2005 . - стр. 1329.
55. Hebbar KB Stockwell JA, Leong T, Fortenberry JD. Incidence of adrenal insufficiency and impact of corticosteroid supplementation in critically ill children with systemic inflammatory syndrome and vasopressor-dependent shock. [Журнал] // Crit Care Med. - May 2011 г.. - Т. 39(5). - стр. 1145-50.
56. Hofstetter A.O. Legnevall L., Herlenius E., Katz-Salamon M. Cardiorespiratory development in extremely preterm infants: vulnerability to infection and persistence of events beyond term-equivalent age. [Журнал] // Acta Pædiatrica. - 2007 г.. - Т. 97. - стр. 285-92.
57. Hyttel-Sorensen S Pellicer A, Alderliesten T et al BMJ. 2015 Jan 5;350: [Журнал]. - Jan 2015 г.. - Т. 5. - стр. 350.
58. Ibrahim H Sinha IP, Subhedar NV. Corticosteroids for treating hypotension in preterm infants. [Журнал] // Cochrane Database of Systematic Reviews . - 2011 г.. - Т. Issue 12. Art. No.: CD003662. DOI: 10.1002/14651858.CD003662.pub4.
59. Inder TE Wells SJ, Mogridge NB, Spencer C, Volpe JJ Defining the nature of the cerebral abnormalities in the premature infant: a qualitative magnetic resonance imaging study. [Статья] // J Pediatr . - 2003 г.. - Т. 143. - стр. 171-179.
60. Johnson PJ Hydrocortisone for Treatment of Hypotension in the Newborn. [Журнал] // Neonatal Netw.. - 2015 г.. - Т. 34(1). - стр. 46-51.
61. Joint Working Group of the British Association of Perinatal Medicine and the Research Unit of the Royal College of Physicians Report of Working Group of the British Association of Perinatal Medicine and Neonatal Nurses Association on categories of

babies requiring neonatal care. [Журнал] // Arch Dis Child. - 1992 г.. - 67(7 Spec No). - стр. 868–9.
62. Kelsey RM Alpert BS, Dahmer MK, Krushkal J, Quasney MW. Alpha-adrenergic receptor gene polymorphisms and cardiovascular reactivity to stress in Black adolescents and young adults. [Журнал] // Psychophysiology. - Mar 2012 г.. - Т. 49(3). - стр. 401-412.
63. Kent AL Meskell S., Falk MC, Shadbolt B. 6 Normative blood pressure data in non-ventilated premature neonates from 28–36 weeks gestation [Журнал] // Pediatr Nephrol . - 2009 г.. - Т. 24. - стр. 141-14.
64. Kissack CM Garr R, Wardle SP, Weindling AM Cerebral fractional oxygen extraction in very low birth weight infants is high when there is low left ventricular output and hypocarbia but is unaffected by hypotension [Статья] // Pediatr Res. - 2004 г.. - Т. 55. - стр. 400-405.
65. Kleinman CS Seri I Hemodynamics and Cardiology: neonatology questions and contraversies [Книга] / ред. RA Polin. - [б.м.] : Elsevier Saunders, 2012.
66. Kluckow M Evans N Superior vena cava flow in newborn infants: a novel marker of systemic blood flow. [Журнал] // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 82. - 2000 г.. - Т. 82. - стр. 182-7.
67. Kluckow M Evans N. Low systemic blood flow in the preterm infant [Журнал] // Semin Neonatol . - 2001 г.. - Т. 6. - стр. 75-84.
68. Kobayashi S Fujimoto S, Koyama N, Fukuda S, Iwaki T, Tanaka T, Kokubo M, Ohki S, Okanishi T, Togari H. Late-onset circulatory dysfunction of premature infants and late-onset periventricular leukomalacia [Журнал] // Pediatrics International . - 2008 г.. - 50. - стр. 225-231.
69. Kooi EMW Van der Laan ME, Verhagen EA, Van Braeckel KNJA, Bos AF. Volume Expansion Does Not Alter Cerebral Tissue Oxygen Extraction in Preterm Infants with Clinical Signs of Poor Perfusion [Статья] // Neonatology . - 2013 г.. - Т. 103. - стр. 308-14.
70. Kuint J Barak M, Morag I, et al. Early treated hypotension and outcome in very low birth weight infants. [Журнал] // Neonatology . - 2009 г.. - Т. 95. - стр. 311–16.
71. Kundu A Anand A. Computational study of ADD1 gene polymorphism associated with hypertension [Журнал] // Cell Biochem Biophys. - Jan 2013 г.. - Т. 65(1). - стр. 13-19.
72. Laughon M et al Factors associated with treatment for hypotension in extremely low gestational age newborns during the first postnatal week [Журнал] // Pediatrics. - 2007 г.. - 119. - стр. 273–280.
73. Liet J.M. Bellouin A.S., Boscher C., Lejus C., Rozé J.C. Plasma volume expansion by medium molecular weight hydroxyethyl starch in neonates: a pilot study. [Журнал] // Pediatr Crit Care Med. . - Jul 2003 г.. - Т. 4 (3). - стр. 305–7.
74. Liet JM Kuster A, Denizot S, Caillaux-Varin G, Gras-Leguen C, Rozé JC. 0 Effects of hydroxyethyl starch on cardiac output in hypotensive neonates: a comparison with isotonic saline and 5% albumin. [Журнал] // Acta Paediatr.. - May 2006 г.. - Т. 95(6). - стр. 555-6.
75. Logan JW O'Shea TM, Allred EN, Laughon MM, Bose CL, Dammann O, Batton DG, Engelke SC, Leviton A и Investigators. ELGAN Study Early postnatal hypotension and developmental delay at 24 months of age among extremely low gestational age newborns. [Журнал] // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2011 . - Sep 2011 г.. - Т. 96(5). - стр. 321-8.

76. Lynch SK Mullett MD, Graeber JE, Polak MJ. A comparison of albumin-bolus therapy versus normal salinebolus therapy for hypotension in neonates. [Журнал] // Journal of Perinatology . - 2008 г.. - Т. 28. - стр. 29-33.
77. Lynch SK Mullett MD,Graeber JE, Polak MJ A comparison of albumin-bolus therapy versus normal saline-bolus therapy for hypotension in neonates [Журнал] // Journal of Perinatology . - 2008 г.. - Т. 28. - стр. 29-33.
78. MaitlandK Kiguli S, Opoka RO, Engoru C,Olupot-Olupot P, Akech SO, Nyeko R, Mtove G, Reyburn H, Lang T, Brent B, Evans JA, Tibenderana JK, Crawley J, Russell EC, LevinM, Babiker AG, Gibb DM, Group FT Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. [Журнал] // N Engl J Med. - 2011 г.. - Т. 364. - стр. 2483-95.
79. Martens SE Rijken M, Stoelhorst GM, van Zwieten PH, Zwinderman AH, Wit JM, Hadders- Algra M, Veen S Leiden Follow-Up Project on Prematurity, The Netherlands: Is hypotension a major risk factor for neurological morbidity at term age in very preterm infants? [Статья] // Early Hum Dev. - 2003 г.. - Т. 75. - стр. 79-89.
80. Masumoto K Kusuda S, Aoyagi H, Tamura Y, Obonai T, Yamasaki C, Sakuma I, Uchiyama A, Nishida H, Oda S, Fukumura K, Tagawa N, Kobayashi Y. Comparison of serum cortisol concentrations in preterm infants with or without late-onset circulatory collapse due to adrenal insufficiency of prematurity. [Журнал] // Pediatr Res. - Jun 2008 г.. - Т. 63(6). - стр. 686-90.
81. McLean CW Cayabyab R, Noori S, Seri I Cerebral circulation and hypotension in the premature infant – diagnosis and treatment [Раздел книги] // Neonatology Questions and Controversies / авт. книги (ed) Perlman JM. - Philadelphia : Saunders/Elsevier, 2008.
82. Meyer S Giannopoulou EZ Vasopressin in arterial hypotension in extremely low birth weight infants [Журнал] // J Pediatr.. - Aug 2015 г.. - Т. 167(2). - стр. 498-499.
83. Meyer S L¨ offler G, Polcher T, Gottschling S, Gortner L. Vasopressin in catecholamine-resistant septic and cardiogenic shock in very-low-birthweight infants. [Журнал] // Acta Paediatr 2006; 95. - 2006 г.. - Т. 95. - стр. 1309-12.
84. Meyer S. Vasopressin infusion therapy for refractory hypotension in extremely low birthweight neonates. [Журнал] // Pediatr Int. . - Apr 2011 г.. - Т. 53(2). - стр. 287-9.
85. Miall-Allen VM De Vries LS, Whitelaw AL. Mean arterial blood pressure and neonatal cerebral lesions. [Журнал]. - Arch Dis Child : [б.н.], 1987 г.. - Т. 62. - стр. 1068-9.
86. Miletin J Dempsey EM. Low superior vena cava flow on day 1 and adverse outcome in the very low birthweight infant. [Журнал] // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. - Sep 2008 г.. - Т. 93(5). - стр. 368-71.
87. Miletin J Pichova K, Dempsey EM. Bedside detection of low systemic flow in the very low birth weight infant on day 1 of life. [Журнал] // Eur J Pediatr. - Jul 2009 г.. - Т. 168(7). - стр. 809-13.
88. Mizobuchi M Yoshimoto S, Nakao H. Time-course effect of a single dose of hydrocortisone for refractory hypotension in preterm infants [Журнал] // Pediatr Int.. - Dec 2011 г.. - Т. 53(6). - стр. 881-6.
89. Munro M. J. Walker, A. M., Barfield,C.P. Hypotensive extremely low birt weight infants have reduced cerebral blood flow [Журнал] // Pediatrics. - 2004 г.. - Т. 114. - стр. 1591-1596.

90. Ng PC1 Lee CH, Lam CW, Ma KC, Fok TF, Chan IH, Wong E. . Transient adrenocortical insufficiency of prematurity and systemic hypotension in very low birthweight infants [Журнал] // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.. - Mar 2004 г.. - Т. 89(2). - стр. 119-26.
91. Niermeyer S Volume resuscitation: crystalloid versus colloid. [Журнал] // Clin Perinatol. . - Mar 2006 г.. - Т. 33(1). - стр. 133-40.
92. Noori S McCoy M, Anderson MP, et al. Ch anges in cardiac function and cerebral bloodflow in relation to peri/intraventricular hemorrhage in extremely preterm infants [Журнал] // J Pediatr. - 2014 г.. - Т. 164. - стр. 264-70.
93. Noori S Siassi B, Durand M, Acherman R, Sardesai S, Ramanathan R. . Cardiovascular effects of low-dose dexamethasone in very low birth weight neonates with refractory hypotension. 2 [Журнал] // Biol Neonate. - 2006 г.. - Т. 89(2). - стр. 82-87.
94. O'Shea J. Dempsey E. M. A Comparison of Blood Pressure Measurements in Newborns. [Журнал] // Am J Perinatol . - 2009 г.. - Т. 26. - стр. 113-16.
95. Oca MJ Nelson M., Donn SM Randomized Trial of Normal Saline versus 5% Albumin for the Treatment of Neonatal Hypotension [Журнал] // Journal of Perinatology. - 2003 г.. - Т. 23. - стр. 473-6.
96. Okada J Iwata S, Hirose A, Kanda H, Yoshino M, Maeno Y, Matsuishi T, Iwata O. Levothyroxine replacement therapy and refractory hypotension out of transitional period in preterm infants. [Журнал] // Clin Endocrinol (Oxf). . - Mar 2011 г.. - Т. 74(3). - стр. 354-64.
97. Osborn D Evans N, Klucklow M. Clinical detection of upper body blood flow in very premature infants using blood pressure, capillary refill time and centralperipheral temperature difference [Журнал] // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. - 2004 г.. - Т. 2(89). - стр. 168-173.
98. Osborn DA Evance N, Kluckow M Hemodynamic and antecedent risk factors of early and late periventricular/intraventricular hemorrhage in premature infants [Журнал] // Pediatrics. - 2003 г.. - Т. 112. - стр. 33-39.
99. Osborn DA Evans N, Kluckow M et al Low superior vena cava flow and effect of inotropes on neurodevelopment to 3 years in preterm infants. [Журнал] // Pediatrics. - 2007 г.. - Т. 120. - стр. 372-380.
100. Osborn DA Evans NJ. Early volume expansion versus inotrope for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants. [Журнал] // Cochrane Database of Systematic Reviews . - 2001 г.. - Т. Issue 2. Art. No.: CD002056. DOI: 10.1002/14651858.CD00205.
101. Osborn DA Paradisis M, Evans NJ. The effect of inotropes on morbidity and mortality in preterm infants with low systemic or organ blood flow. [Журнал] // Cochrane Database of Systematic Reviews. - 2010 г.. - Т. Issue 1. Art. No.: CD005090. DOI: 10.1002/14651858.CD005090.pub2.
102. Padbury JF Agata Y. Pharmacokinetics of dopamine in critically newborn infants. [Журнал] // J Pediatr. - 1990 г.. - 117. - стр. 472-6.
103. Paradisis M Jiang XM, McLachlan AJ, Evans N, Kluckow M, Osborn D. Population pharmacokinetics and dosing regimen design of milrinone in preterm infants.9 [Журнал] // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2007;92:F204-. - 2007 г.. - Т. 92. - стр. 204-9.
104. Paradisis M Osborn DA . Adrenaline for prevention of morbidity and mortality in preterm infants with cardiovascular compromise. . [Журнал] // CochraneDatabase of

Systematic Reviews . - 2004 г.. - Т. Issue 1. Art.No.:CD003958. DOI: 10.1002/14651858.CD003958.pub2.
105. Paradisis M. Evans N.,Kluckow M., Osborn D. Randomized tria lof milrinone versus placebo fo rprevention of low systemic blood flow in very preterm infants. [Журнал] // J. Pediatr. - 2009 г.. - Т. 154. - стр. 189-195.
106. Penny DJ Sano T, Smolich JJ. Increased systemic oxygen consumption offsets improved oxygen delivery during dobutamine infusion in newborn lambs [Журнал] // Intensive Care Med. - 2001 г.. - 27. - стр. 1518-25.
107. Peron JM Bureau C, Gonzalez L, et al. Treatment of hepatorenal syndrome as defined by the International Ascites Club by albumin and furosemide infusion according to the central venous pressure: a prospective pilot study. [Журнал] // Am J Gastroenterol. - 2005 г.. - Т. 100(12). - стр. 2702-7.
108. Pharoah PO Stevenson CJ, West CR Association of blood pressure in adolescence with birthweight. [Журнал] // Arch Dis Child . - 1998 г.. - 79. - стр. 114-118.
109. Polglase GR Miller SL, Barton SK, Kluckow M, Gill AW, Hooper SB, Tolcos M. Respiratory support for premature neonates in the delivery room: effects on cardiovascular function and the development of brain injury [Журнал] // Pediatr Res. . - Jun 2014 г.. - Т. 75(6). - стр. 682-8.
110. Ribeiro MA Fiori HH, Luz JH, Piva JP, Ribeiro NM, Fiori RM. Comparison of noninvasive techniques to measure blood pressure in newborns [Журнал] // J Pediatr (Rio J). - Jan-Feb 2011 г.. - Т. 87(1). - стр. 57-62.
111. Rios DR Kaiser JR Vasopressin versus dopamine for treatment of hypotension in extremely low birth weight infants: a randomized, blinded pilot study [Журнал] // J Pediatr. - Apr 2015 г.. - Т. 166(4). - стр. 850-855.
112. Rios DR Moffett BS, Kaiser JR. Trends in pharmacotherapy for neonatal hypotension [Журнал] // J Pediatr. - Oct 2014 г.. - Т. 165(4). - стр. 697-701.
113. Rodríguez-Núñez A Oulego-Erroz I, Gil-Antón J, Pérez-Caballero C, López-Herce J, Gaboli M Continuous terlipressin infusion as rescue treatment in a case series of children with refractory septic shock. [Журнал] // Ann Pharmacother. - Oct 2010 г.. - Т. 44(10). - стр. 1545-53.
114. Rutkowska M Resko-Zachara M, Adamska E, Ołtarzewski M, Szamotulska K. [Cortisol concentration, hypotension and treatment of cardiovascular insufficiency in the first days of life of very preterm newborns - preliminary report]. [Журнал] // Med Wieku Rozwoj. - 2008 г.. - Т. 12(4). - стр. 950-957.
115. Sato Y Kawataki M, Hirakawa A, Toyoshima K, Kato T, Itani Y, Hayakawa M. The diameter of the inferior vena cava provides a noninvasive way of calculating central venous pressure in neonates [Журнал] // Acta Paediatr . - 241-6 Jun 2013 г.. - Т. 102(6).
116. Seely KA Holthoff JH, Burns ST, Wang Z, Thakali KM, Gokden N, Rhee SW, Mayeux PR Hemodynamic changes in the kidney in a pediatric rat model of sepsis-induced acute kidney injury. [Журнал] // Am J Physiol Renal Physiol. . - Jul 2011 г.. - Т. 301(1). - стр. 209-17.
117. Sehgal A Haemodynamically unstable preterm infant: an unresolved management conundrum. [Журнал] // Eur J Pediatr. - Oct 2011 г.. - 10 : Т. 170. - стр. 1237-45.

118. Sehgal A Osborn D, McNamara PJ. Cardiovascular support in preterm infants: a survey of practices in Australia and New Zealand [Журнал] // J Paediatr Child Health. - Apr 2012 г.. - Т. 48(4). - стр. 317-23.
119. Seri I Management of hypotension and low systemic blood flow in the very low birth weight neonate during the first postnatal week. [Журнал] // J Perinatol.. - May 2006 г.. - Suppl 1 : Т. 26. - стр. 8-13.
120. Shivanna B Rios D, Rossano J, Fernandes CJ, Pammi M. Vasopressin and its analogues for the treatment of refractory hypotension in neonates. [Журнал] // Cochrane Database of Systematic Reviews. - 2013 г.. - Т. Issue 3. Art. No.: CD009171. DOI: 10.1002/14651858.CD009171.pub2.
121. Short BL Van Meurs K, Evans JR и Group Cardiology Summary proceedings from the cardiology group on cardiovascular instability in preterm infants [Журнал] // Pediatrics. 2006 . - Mar 2006 г.. - Т. 117(3). - стр. 34-9.
122. Sorensen LC Greisen G. Precision of measurement of cerebral tissue oxygenation index using near-infrared spectroscopy in preterm neonates. [Журнал] // J Biomed Opt . - 2006 г.. - Т. 11. - стр. 540-5.
123. Stebor AD Basic principles of noninvasive blood pressure measurement in infants [Журнал] // Adv Neonatal Care. - Oct 2005 г.. - Т. 5(5). - стр. 252-61.
124. Stranak Z Semberova J, Barrington K, O'Donnell C, Marlow N, Naulaers G, Dempsey E и consortium HIP International survey on diagnosis and management of hypotension in extremely preterm babies [Журнал] // Eur J Pediatr. - Jun 2014 г.. - Т. 173(6). - стр. 793-8.
125. Subhedar NV Shaw NJ. Dopamine versus dobutamine for hypotensive preterm infants. [Журнал] // Cochrane Database of Systematic Reviews . - 2003 г.. - Т. Issue 3. Art. No.: CD001242. DOI: 10.1002/14651858.CD001242.
126. Sümpelmann R Kretz FJ, Luntzer R et al Hydroxyethyl starch 130/0.42/6:1 for perioperative plasma volume replacement in 1130 children: results of an European prospective multicenter observational postauthorization safety study (PASS) [Журнал] // Paediatr Anaesth. - Apr 2012 г.. - Т. 22(4). - стр. 371-8.
127. Tan K Dear PRF, Newell SJ. Clinical decision support systems for neonatal care. Clinical decision support systems for neonatal care. [Журнал] // Cochrane Database of Systematic Reviews. - 2005 г.. - Т. Issue 2.
128. Tourneux P Rakza T, Abazine A, Krim G, Storme L. Noradrenaline for management of septic shock refractory to fluid loading and dopamine or dobutamine in full-term newborn infants. [Журнал] // Acta Paediatr. - 2008 : [б.н.], Feb 2008 г.. - Т. 97(2). - стр. 177-80.
129. Uma R Forsyth SJ, Struthers AD, Fraser CG, Godfrey V, Murphy DJ. Polymorphisms of the angiotensin converting enzyme gene in early-onset and late-onset pre-eclampsia [Журнал] // J Matern Fetal Neonatal Med. - Aug 2010 г.. - Т. 23(8). - стр. 874-879.
130. Vain N Barrington K. Feasibility of evaluating treatment of early hypotension in extremely low birth weight infants. [Журнал] // J Pediatr . - 2012. г.. - Т. 161. - стр. 4-7.
131. van Haren F Zacharowski K What's new in volume therapy in the intensive care unit? [Журнал] // Best Pract Res Clin Anaesthesiol. . - Sep. 2014 г.. - Т. 28(3). - стр. 275-83.
132. Vesoulis ZA El Ters NM, Wallendorf M, Mathur AM. Empirical estimation of the normative blood pressure in infants <28 weeks gestation using a massive data approach. [Журнал] // J Perinatol. . - Dec 3 2015 г.. - стр. 1-5.

133. Weindling AM Kissack CM Blood pressure and tissue oxygenation in the newborn baby at risk of brain damage [Статья] // Biol Neonate 2001; 79:241–245. - 2001 г.. - Т. 79. - стр. 241-245.
134. Wong F.Y. Leun T.S.,Austin T.,Wilkinson M.,Meek J.H.,Wyatt J.S. et al. Impaired autoregulation in preterm infants identified byusing spatially resolved spectroscopy. [Журнал] // Pediatrics . - 2008 г.. - Т. 121. - стр. 604-11.
135. Wong FY Leung TS, Austin T, Wilkinson M, Meek JH, Wyatt JS, Walker AM Impaired autoregulation in preterm infants identified by using spatially resolved spectroscopy [Статья] // Pediatrics. - 2008 г.. - Т. 121. - стр. 604-611.
136. Wu TW Azhibekov T, Seri I Transitional Hemodynamics in Preterm Neonates: Clinical Relevance [Журнал] // Pediatr Neonatol.. - Feb 2016 г.. - Т. 57(1) . - стр. 7-18.
137. Yamada Y Ando F, Shimokata H. Association of gene polymorphisms with blood pressure and the prevalence of hypertension in community-dwelling Japanese individuals [Журнал] // Int J Mol Med. - Apr 2007 г.. - 4 : Т. 19. - стр. 675-83.
138. Yamada Y Matsui K, Takeuchi I, Oguri M, Fujimaki T Association of genetic variants with hypertension in a longitudinal population-based genetic epidemiological study [Журнал] // Int J Mol Med. - May 2015 г.. - 5. - стр. 1189-98.
139. Zolk O Ott C, Fromm MF, Schmieder RE Effect of the rs168924 single-nucleotide polymorphism in the SLC6A2 catecholamine transporter gene on blood pressure in Caucasians. [Журнал] // J Clin Hypertens (Greenwich). - May 2012 г.. - Т. 14(5). - стр. 293-298.