На правах рукописи

ВИНОГРАДОВА Ирина Валерьевна

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИИ У ГЛУБОКОНЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

14.01.08 – Педиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор **М.В. Краснов**

Москва – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4

Глава I
ПОСТНАТАЛЬНАЯ АДАПТАЦИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ
И ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ
С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ И ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ
(Обзор литературы) 11

1.1. Дыхательные нарушения у недоношенных новорожденных 12

1.2. Адаптация гемодинамики 20

1.3. Спорные вопросы метаболической терапии
у недоношенных новорожденных 26

1.4. Бронхолегочная дисплазия недоношенных 30

Глава II
МАТЕРИАЛЫ И ОБЪЕМ ИССЛЕДОВАНИЯ 37

Глава III
КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ
И ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ 46

3.1. Анализ частоты рождения недоношенных новорожденных
с экстремально низкой массой тела и очень низкой массой тела 46

3.2. Клинические особенности и факторы риска рождения детей
с экстремально низкой массой тела 59

3.3. Оценка состояния сердечно-сосудистой системы
и становление центральной гемодинамики
у глубоконедоношенных новорожденных 67

3.4. Особенности течения транзиторной ишемии миокарда
у недоношенных новорожденных 80

3.5. Особенности нарушения дыхания и адаптация дыхательной системы
у новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ с гемодинамическими нарушениями 88

Глава IV
МЕТОД ВНУТРИГОСПИТАЛЬНОЙ ТРАНСПОРТИРОВКИ
НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ 100

Глава V
НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ, РАЗРАБОТКА НОВЫХ ПОДХОДОВ
КОРРЕКЦИИ КАРДИОРЕСПИРАТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ
У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ И ОЦЕНКА ИХ ЭФФЕКТИВНОСТИ .. 108

5.1. Оптимизация терапии недоношенных новорожденных
с гемодинамическими значимым функционирующим артериальным протоком
и персистирующей легочной гипертензией 108

5.2. Оптимизация терапии новорожденных с транзиторной ишемией миокарда 117

5.3. Современные подходы к метаболической терапии недоношенных детей 122

5.4. Профилактика БЛД у недоношенных новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ 129

Глава VI
СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ГЛУБОКОНЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ
НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ (КАТАМНЕСТИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ) 138

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 149

ВЫВОДЫ 168

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 171

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 172

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 174

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Во всем мире и в Российской Федерации частота рождения маловесных детей не меняется и колеблется от 6 до 8% [175]. На недоношенных новорожденных приходится основная доля неонатальной смертности, и это напрямую влияет на показатель и структуру младенческой смертности, что особенно актуально в условиях современной демографической ситуации в Российской Федерации [1; 3; 5; 18; 19; 23; 24; 25; 37; 40; 61; 147].

Помимо этого в 2012 г. в России произошла «перинатальная революция», впервые в истории отечественной перинатологии и родовспоможения повсеместно осуществлен переход на новые критерии живорожденности детей с массой тела от 500 г и сроком гестации 22 недели и более. Российская Федерация приближалась к этому шагу в течение 20 лет – с 1992 г. Первым шагом был приказ Минздрава РФ № 318/190, когда при сохраненных критериях перинатального периода дети с массой менее 1000 г регистрировались лишь как прожившие более 168 часов. Далее внедрена единая система первичной реанимации новорожденных, в том числе с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), создана сеть перинатальных центров, проведена смена парка старого изношенного оборудования в рамках реализации Программы модернизации здравоохранения в 2011–2012 гг. [4; 148; 172]. Все это привело, с одной стороны, к увеличению количества недоношенных новорожденных на 1-2%, а с другой – к росту показателя младенческой смертности (в 2012 г. он достиг 8,7‰, т.е. увеличился на 17,6%).

Оказалось, что, несмотря на усилия неонатологов по ведению детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении, направленных на обеспечение перинатальной помощи в оптимальном объеме, включая внедренную современную систему первичной реанимации новорожденных, продленную искусственную вентиляцию легких и ее неинвазивные методики, заместительную терапию сурфактантом и др., предотвратить развитие критических состояний и поражения головного мозга в раннем неонатальном периоде невозможно [89].

Это, прежде всего, связано с недоразвитием всех органов и систем, в первую очередь сердечно-сосудистой системы (ССС) и органов дыхания. На сроке 27 недель гестации заканчивается каналикулярный период развития легких, сформировались респираторные бронхиолы и альвеолярные ходы, происходит дифференцировка эпителиальных клеток. Начинается синтез сурфактанта, продолжается дифференцировка дыхательных путей с образованием примитивных альвеол. Вместе с тем раннее начало искусственной вентиляции часто вызывает структурно-функциональные изменения легких, системы сурфактанта, способствует развитию осложнений (бронхолегочной дисплазии) [89] и может быть причиной баро- и волюмотравмы легких: пневмоторакса, пневмомедиастинума, интерстициальной эмфиземы [165]. Помимо этого у глубоконедоношенных детей механическая искусственная вентиляция легких (ИВЛ) существенно повышает риск гипоксически-геморрагических поражений центральной нервной системы (ЦНС) [170; 190].

В настоящее время интенсивно разрабатываются и внедряются различные методы вентиляции легких – триггерная, высокочастотная, неинвазивная и др. Все большее распространение получают метод CPAP терапии и малоинвазивные методы введения сурфактанта. В качестве перспективных методов используются различные подходы к терапии сурфактантом – его вводят профилактически или в качестве лечебного препарата при уже развившемся респираторном дистресс-синдроме [89; 201].

Вместе с тем показания и оптимальные сроки лечения данными препаратами, а также их дозы, длительность и продолжительность введения у глубоконедоношенных пациентов являются дискутабельными и нуждаются в уточнении. Не разработаны, не стандартизированы методы первичной реанимации недоношенных детей, особенно с ЭНМТ и ОНМТ.

К развитию постгипоксических осложнений со стороны сердца у новорожденных предрасполагают такие анатомо-физиологические особенности, как гиперкатехоламинемия, рассыпной тип коронарных артерий и физиологическая карнитиновая недостаточность, следствием чего являются резкое уменьшение образования макроэргов в митохондриях кардиомиоцитов, преобладание углеводно-

го компонента обмена [87]. Помимо этого отягощенное течение беременности, гипоксические состояния, инфекционная патология, сопровождающие преждевременные роды, усугубляют ситуацию, следствием чего становится неспособность адекватно пережить массивную перестройку кровообращения [39; 59; 95; 138]. На фоне формирования и функционирования фетальных коммуникаций происходит перераспределение крови и страдают жизненно важные органы [22; 39; 54; 93; 126; 125; 178; 211].

Анализ литературных данных показывает, что недостаточно изучены процессы адаптации ССС у недоношенных новорожденных, функциональные и биохимические методы выявления дезадаптации, ее клинические критерии, процессы ремоделирования сердечной мышцы. Необходимы поиск неинвазивных и нетрудоемких методов диагностики поражения миокарда, систематизация и создание алгоритма диагностики, коррекции гемодинамических расстройств, оценка эффективности применения различных методов метаболической терапии у детей с ЭНМТ и ОНМТ, исследование целесообразности внедрения новых медико-организационных технологий – усовершенствованного метода внутригоспитальной транспортировки недоношенных.

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

Цель исследования

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

Задачи исследования:

1. Изучить факторы риска невынашивания беременности и частоту рождения недоношенных детей в Чувашской Республике.

2. Создать регистр детей с ЭНМТ и ОНМТ Чувашской Республики.

3. Оценить состояние дыхательной системы у детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении и морфологические особенности легких на аутопсии.

4. Уточнить частоту встречаемости транзиторной ишемии миокарда, гемодинамически значимого функционирующего артериального протока (ГЗФАП) и его роль в развитии критических состояний у недоношенных новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ.

5. Оптимизировать заместительную сурфактант-терапию у детей с ЭНМТ и ОНМТ для профилактики формирования бронхолегочной дисплазии.

6. Разработать новые подходы к метаболической терапии у глубоконедоношенных детей в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

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

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

Научная новизна

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

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

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

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

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

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

Практическая значимость

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

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

Предложен метод отсроченного повторного (4–8-е сутки жизни) неинвазивного введения сурфактанта для профилактики формирования БЛД.

Предложен метод внутригоспитальной транспортировки недоношенных новорожденных, который позволяет сохранить лучшую температурную стабильность у пациентов, снизить стрессовые и негативные воздействия, сократить нагрузку на медицинский персонал отделения реанимации.

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

Положения, выносимые на защиту:

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

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

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

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

Апробация работы и публикации

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

Основные положения работы были доложены и обсуждены на научно-практической конференции Приволжского федерального округа «Современные методы лечения и профилактики в сохранении и укреплении здоровья населения» (Чебоксары, 2010), XIV-XV съездах педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2009, 2010), VIII Российской конференции с международным участием «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе» (Казань, 2011), расширенной коллегии Минздравсоцразвития Чувашии (Чебоксары, 2012), Всероссийском совещании «Медицинская реабилитация как средство снижения смертности и инвалидизации населения» (Чебоксары, 2013), Межрегиональной конференции с международным участием «Последующее наблюдение недоношенных» (Казань, 2013), III Межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 80-летию ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, «Репродуктивное здоровье – здоровье будущего поколения» (Ижевск, 2013), 14-м Международном медицинском форуме «Технологии профилактики – современный путь развития здравоохранения» (Нижний Новгород, 2013), VIII междисциплинарной конференции по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина – здоровый ребенок» (Санкт-Петербург, 2013), «Педиатрия и детская хирургия в ПФО» (Казань, 2013), «Анестезиология и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2013), Евро-азиатском конгрессе неонатологов (Екатеринбург, 2014).

Внедрение результатов исследования в практику

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

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

Объем и структура диссертации

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

Глава I

ПОСТНАТАЛЬНАЯ АДАПТАЦИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ И ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ (Обзор литературы)

Медицинские проблемы, присущие крайне незрелым новорожденным, являются прямым результатом структурной и функциональной незрелости основных органов и систем: дыхательных путей, центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, покровного эпителия. После рождения у крайне незрелых новорожденных развиваются те же осложнения, что и у более зрелых недоношенных детей, но в более тяжелой и затяжной форме [4; 142]. Однако некоторые из расстройств неонатальной адаптации являются специфичными только для крайне незрелых детей. Кроме того, определенные трудности складываются при оказании помощи этим новорожденных при использовании традиционных способов выхаживания. Например, повседневные процедуры, достаточно просто выполняемые у глубоко недоношенного ребенка с массой 1500 г, могут оказаться весьма затруднительными у крайне незрелого новорожденного с массой тела 600 г [1; 75; 114; 182].

Дыхательные движения у плода появляются на 13-й неделе гестации (иногда с 11-й недели), при этом амниотическая жидкость поступает в легкие, что необходимо для их нормального развития. Полная дифференцировка капиллярных и трубчатых структур легких плода происходит к 20-й неделе внутриутробного развития. Альвеолы развиваются после 22-й недели, лишь на 28-35-й неделе гестации проходит формирование легких с образованием примитивных альвеол. К этому времени развитие легких переходит из каналикулярной фазы в терминально-саккулярную (мешотчатую) фазу. Альвеол как таковых у детей в гестационном возрасте до 34-36 недель еще не существует [152]. Поэтому ребенок, родившийся ранее 28 недель гестации, чаще всего обречен на расстройства газообмена, связанного с удлинением диффузионного трека для газов из-за относительно боль-

шого расстоянием между капиллярами и эндотелием саккулы [216]. Хотя нерегулярные дыхательные движения плода происходят внутриутробно и, по-видимому, необходимы для оптимизации гемодинамики плода.

Специфичность проблем глубоконедоношенных, обусловленная их морфофункциональными особенностями, затрудняет обеспечение неонатальной адаптации даже при соблюдении вышеперечисленных принципов.

1.1. Дыхательные нарушения у недоношенных новорожденных

Известно, что дети, родившиеся недоношенными, подвергаются высокому риску развития различных осложнений, нарушающих качество их жизни в неонатальном и последующих периодах, большую часть которых можно предотвратить или купировать [24]. Наиболее частой причиной, ведущей нередко к летальному исходу, является РДС у новорожденных [123; 167; 173]. Как известно, в развитии этого синдрома важную роль играет дефицит сурфактанта, синтезируемого альвеолоцитами II типа легких, определяя показатели перинатальной и младенческой смертности, а также инвалидизации у детей, родившихся раньше срока [43; 50; 51; 233]. По данным Е.Н. Байбариной, А.Г. Антонова, О.В. Ионова (2006), показатели неонатальной смертности от РДС колеблются от 20 до 95% [20].

Сурфактант – это комплексное образование, состоящее из фосфолипидов и специфических сурфактант – ассоциированных белков. Он обладает многими функциями: стимулирует фагоцитоз альвеолярных макрофагов, стабилизирует альвеолоциты, агрегирует бактерии и вирусы, снижает темпы развития системной воспалительной реакции (СВР). Однако наиважнейшей функцией сурфактанта является предотвращение полного коллапса альвеол в период выдоха, что обусловлено его способностью создавать поверхностное натяжение. Сурфактант начинает синтезироваться внутриутробно с 26 недель гестации [106; 169]. Отсюда одной из причин дефицита сурфактанта оказываются недоношенность и незрелость систем, обеспечивающих его синтез. Встречаемость его тем выше, чем меньше гестационный возраст и масса тела при рождении ребенка [38; 46; 102; 105; 122].

Однако на частоту развития РДС сильно влияют методы пренатальной профилактики при угрозе преждевременных родов [28; 29; 76]. У детей, родившихся ранее 30 недель гестации и не получавших пренатальной профилактики стероидными гормонами, его частота составляет около 65%, при наличии пренатальной профилактики – 35%; у детей, родившихся на сроке гестации 30-34 недели без профилактики, – 25%, при наличии профилактики – 10% [17; 161].

Своевременное проведение профилактических и лечебных мероприятий способствует уменьшению тяжести дыхательных нарушений и снижению частоты осложнений при РДС. При угрозе преждевременных родов предпочтительнее антенатальное введение стероидов – дексаметазона или бетаметазона. Использование бетаметазона продемонстрировало более быструю стимуляцию «созревания» в легких плода системы синтеза сурфактанта. Максимальный профилактический эффект при использовании бетаметазона наблюдается на 24 часа раньше, чем при использовании дексаметазона (через 48 часов против 72 часов от начала курсового введения). В отличие от дексаметазона в многоцентровых исследованиях показаны профилактическая эффективность однократного введения бетаметазона (неполный курс) и относительная безопасность при повторных курсах антенатального лечения. Кроме того, антенатальное введение бетаметазона способствует снижению частоты внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) и перивентрикулярных лейкомаляций (ПВЛ) у недоношенных детей с гестационным возрастом более 28 недель, приводя к достоверному уменьшению их перинатальной заболеваемости и смертности [17; 144].

Сурфактант начинает вырабатываться у плода альвеолоцитами II типа и образует на поверхности альвеол тонкую пленку, уменьшающую поверхностное натяжение. Дефицит сурфактанта приводит к спадению альвеол, формированию ателектазов. Вследствие этого снижаются на 25-35% от нормального легочный комплайнс, функциональная остаточная емкость, дыхательный объем и жизненная емкость легких [297]. Возрастает мертвое анатомическое пространство, а также соотношение мертвого анатомического пространства и легочного объема. Сопротивляемость дыхательных путей при этом остается нормальной. Увеличивается работа дыхания.

Возникает внутрилегочное шунтирование с прогрессирующей гипоксемией, и, как следствие этого, нарастают гиповентиляция и респираторный ацидоз [168].

До недавнего времени основным методом борьбы с дыхательной недостаточностью при РДС являлась искусственная вентиляция легких (ИВЛ), относящаяся к инвазивным методам лечения [8; 14; 38; 41; 43; 134; 163; 182]. Однако проведение искусственной вентиляции наряду с благоприятным влиянием нередко вызывает структурно-функциональные изменения легких, системы сурфактанта и способствует развитию осложнений (бронхолегочной дисплазии) и может быть причиной баро- и волюмотравмы легких: пневмоторакса, пневмомедиастинума, интерстициальной эмфиземы [133; 165; 208]. У детей с ЭНМТ ИВЛ существенно повышает риск геморрагических поражений центральной нервной системы (ЦНС) [170; 190]. По неблагоприятному влиянию на организм новорожденного ребенка традиционная ИВЛ приравнивается к инвазивным методам лечения [84; 85]. Так как ИВЛ может не только улучшить, но и осложнить течение респираторного дистресс-синдрома [56; 62; 110; 136; 137; 202], на сегодняшний день основной задачей является предупреждение вызванных вентиляцией повреждений легких.

Одним из способов предупреждения тяжелой дыхательной недостаточности и снижения потребности в ИВЛ детей с РДС является ранняя заместительная терапия препаратами экзогенного сурфактанта [135; 140]. С середины 1980-х гг. для лечения РДС за рубежом начали применять синтетические и природные препараты легочного сурфактанта. В России препараты сурфактанта появились в середине 1990-х гг. Большинство аспектов использования сурфактанта были проверены в многоцентровых рандомизированных контролируемых испытаниях, многие из которых были подвергнуты метаанализу. Доказано, что терапия препаратами сурфактанта и ее использование с целью профилактики [298] или лечения [298] у детей с риском развития РДС снижает частоту пневмоторакса и неонатальную смертность.

На сегодняшний день существуют несколько стратегий применения препаратов сурфактанта, из них приоритет отдается профилактической терапии [119]. Сверхраннее введение препаратов (до первого искусственного вдоха – до первых 5 мин жизни), раннее введение в течение первых 10-15 мин жизни, отсроченное

введение и терапевтическое введение при развитии клинических проявлений РДС [85; 108; 109; 304]. В зарубежных источниках термин «профилактическое введение сурфактанта» подразумевает все случаи введения в первые 15 мин жизни. Европейские рекомендации по ведению РДС пересмотра 2010 года предусматривают профилактическое применение сурфактанта у детей менее 26 недель гестации, а также у всех недоношенных с клиникой РДС, потребовавших интубации в родильном зале [11; 85; 109; 148].

В 2009 г. А.Р. Киртбая в своем исследовании показала, что профилактическое (сверхраннее) введение препарата «Куросурф» (первые 20 мин жизни) у детей, родившихся на сроке менее 31 недель гестации, снижает потребность в проведении искусственной вентиляции легких в 2,4 раза, при этом частота развития массивных ВЖК (3-4-й степени) уменьшается 4,3 раза по сравнению с таковой при раннем (от 20 мин до 6 ч) терапевтическом и отсроченном (более 6 ч) терапевтическом применении заместительной терапии сурфактантом (Poractant Alfa) и в качестве лечебного препарата при уже развившемся респираторном дистресс-синдроме [188].

В скандинавских странах все большее распространение получает метод INSURE: IN – intubation (интубация), SUR – surfactant (сурфактант), E – extubation (экстубация) [261]. Этот метод предусматривает лишь кратковременную интубацию для введения сурфактанта и последующий перевод на самостоятельное дыхание с использованием постоянного положительного давления в дыхательных путях с вариабельным потоком [95; 201]. Однако это означает, что должны быть интубированы 100% новорожденных 22-27 недель гестации [73]. Когда у недоношенного ребенка с первой минуты жизни имеются показания для проведения ИВЛ, определенными клиническими преимуществами обладает маневр «продленного раздувания легких», выполняемый до начала традиционной искусственной вентиляции. Известно, что для наиболее эффективного расправления альвеол и формирования функциональной остаточной емкости легких у недоношенных первые вдохи требуют большего давления и продолжительности, чем последующие. Маневр «продленного раздувания» представляет собой «стартовый искусственный вдох» с давлением 20 см H_2O продолжительностью 15-20 с [11]. Одна-

ко, снижая летальность от респираторного дистресс-синдрома, сурфактантная терапия не снимает потребности в искусственной вентиляции легких или других методах респираторной поддержки [95; 96; 120; 121] и, по данным M.M. Bode (2009) и др., за 20 лет эры применения сурфактанта количество детей, нуждающихся в сурфактантной терапии, не только не уменьшилось, но возросло [194]. В последние несколько лет проведен ряд исследований, которые не подтвердили преимуществ профилактического введения сурфактанта детям с ЭНМТ перед ранним использование nCPAP. По мнению W.A. Engle (2008), F. Sandri, R. Plavka, G. Ancora et al. (2010), на фоне nCPAP и INSURE до 30-35% недоношенных новорожденных требовали в последующем интубации, проведения ИВЛ и повторного введения сурфактанта [219; 222; 287; 299; 322].

Постоянный поиск дифференцированного подхода к лечению РДС у недоношенных привел к широкому распространению в Европе и США метода MIST [214], когда сразу после рождения недоношенному ребенку с массой при рождении менее 1000 г проводится неинвазивная вентиляция через маску, при необходимости пациент переводится на CPAP-терапию [225]. На фоне CPAP-терапии под прямой ларингоскопией в трахею вводится тонкий зонд и проводится болюсное введение сурфактанта [13; 69; 214]. По мнению Д.О. Иванова, О.Г. Капустиной , Т.К. Мавропуло (2013), к 10-й мин ребенок должен быть респираторно стабилен [69]. Подобная тактика позволяет уменьшить количество интубаций и предупредить использование без необходимости сурфактанта у недоношенных с минимальными дыхательными расстройствами [78; 227]. При этом стирается грань между профилактическим и лечебным введением сурфактанта.

В настоящее время интенсивно разрабатываются и внедряются различные методы вентиляции – триггерная, высокочастотная и др. По данным зарубежной литературы [14; 31; 46; 73; 105; 255], применение таких методик способствует уменьшению длительности искусственной вентиляции легких, быстрой адаптации гемодинамики. В течение последних лет наметились такие устойчивые тенденции при проведении искусственной вентиляции легких, как временный отказ от стремления к нормализации газообмена и других показателей гомеостаза в пользу «пермиссивной гиперкапнии» [192], применение неинвазивной вентиляции вме-

сто традиционной CPAP-терапии [189; 192]. V. Bhandari, N.N. Finer (2009) доказали, что раннее применение неинвазивной вентиляции у младенцев способствует снижению смертности и частоты БЛД (43% vs 67%) и существенно позволяет снизить частоту осложнений респираторной терапии у детей с ЭНМТ при рождении [189; 207]. Е.В. Паршин, Л.А. Кушнерик, С.А. Блинов (2010) доказали, что использование неинвазивной вентиляции снижает количество реинтубаций и используется как метод лечения апноэ недоношенных [117; 189].

По мнению Е.Н. Байбариной, А.Г. Антонова, О.В. Ионова (2006), альтернативой механической ИВЛ у новорожденных детей во многих случаях является аппаратный метод поддержания положительного давления на выдохе при самостоятельном дыхании (CPAP) через носовые канюли [16]. Применение CPAP у недоношенных детей с РДС позволяет избежать ИВЛ примерно в 30% случаев [115; 116; 202].

С профилактической целью у недоношенных детей применяется биназальный CPAP при имеющемся самостоятельном дыхании через устройство, создающее вариабельный поток в зависимости от потребности пациента. Это позволяет более эффективно, чем другие способы спонтанного дыхания под постоянным давлением на выдохе (СДППД), увеличивать функциональную остаточную емкость легких и поддерживать стабильное давление в дыхательных путях, облегчая новорожденному как вдох, так и выдох. Канюли для проведения CPAP устанавливается в родильном зале сразу после рождения и санации ротоглотки [16]. Таким образом, по мнению M. Thomson (2002) и N.N. Finer, A.C. Wildemar, D. Shahnaz et al. (2004), не все недоношенные новорожденные, у которых развился РДС, требуют обязательной интубации, проведения ИВЛ и лечебного введения сурфактантов [305; 308].

При отсутствии дыхания или при нерегулярном дыхании проводится масочная вентиляция с давлением на вдохе 20 см вод. ст. (может при неэффективности увеличиваться до 30-35 см H_2O у детей с массой более 1500 г) и положительным давлением на выдохе – 4-5 см вод. ст. При этом вентиляция проводится с частотой 50-60 в минуту и FiO_2 не более 60%, а соотношение вдоха к выдоху 1:2. Длительность эффективной масочной ИВЛ не нормирована. Исключение составляют дети менее 27 недель гестации, у которых при отсутствии самостоятельного дыхания интубация выполняется не позднее третьей минуты жизни [17].

При появлении самостоятельного дыхания накладываются назальные канюли и устанавливается стартовое давление на выдохе 4-5 см H_2O и FiO_2 21-25%. Применение постоянного положительного давления на выдохе даже у глубоконедоношенных пациентов запускает каскад рефлекторных реакций, в подавляющем большинстве случаев стимулирующих регулярное самостоятельное дыхание. В этом случае ребенок на CPAP переводится в палату интенсивной терапии для продолжения лечения. При неэффективности масочной ИВЛ в течение 60 с (снижении ЧСС менее 100 в минуту) показана интубация трахеи и проведение ИВЛ. У пациентов с гестационным возрастом менее 29 недель при проведении масочной ИВЛ не желательно увеличивать давление на вдохе более 20 см H_2O из-за опасности повреждения незрелой легочной ткани [11; 278].

По данным рандомизированных исследований, проведение CPAP через биназальные канюли или назальную маску обеспечивает наименьшую работу дыхания у новорожденного. Метод CPAP относится к неинвазивным методам вентиляции, позволяющим снизить потребность в искусственной вентиляции легких в 2,2 раза независимо от профилактического применения сурфаканта [85], сократить количество дней, проведенных недоношенным в отделениях реанимации, уменьшить количество осложнений при проведении оксигенотерапии. При проведении новорожденному метода CPAP обязательна постановка зонда в желудок для декомпрессии [16; 17]. Стандартный алгоритм изменения параметров CPAP может применяться при любом способе проведения данной методики. Основным условием лечения с применением CPAP является наличие самостоятельного дыхания. Терапию начинают с 4 см вод. ст. Далее, в зависимости от реакции больного на применение постоянного расправляющего давления, следует изменять параметры. Если состояние ребенка не улучшается, возможно увеличение положительного давления в конце вдоха на 1 см вод. ст. до 5-6 см вод. ст. Следующим шагом может быть увеличение фракции кислорода во вдыхаемой смеси. При стабилизации состояния больного оставляют на CPAP в течение нескольких часов или дней и продолжают мониторировать основные витальные функции. По мере стабилизации состояния первым шагом является уход от высоких концентраций

кислорода во вдыхаемой смеси, а затем снижается положительное давление в конце выдоха [16; 41; 269; 306].

Одна из современных разработок в области респираторной терапии новорожденных – высокочастотная осцилляторная искусственная вентиляция легких (ВЧО ИВЛ) – эффективный метод лечения дыхательной недостаточности, который снижает до минимума риск летальных исходов и инвалидизации новорожденных. Сообщения о первых экспериментальных работах по проведению ВЧО ИВЛ относятся к 1993–1995 гг. В нашей стране практическое использование аппаратов ВЧО ИВЛ начато в 1998 г. [100; 162]. ВЧО ИВЛ называется ИВЛ с частотой дыхания 150-3000 в минуту. В практической работе наиболее часто используется частота дыхания от 300 до 1200 в минуту (5-20 Гц). Целью применения ВЧО ИВЛ являются достижение оптимального легочного объема и уменьшение больших перепадов дыхательного объема и давления в дыхательных путях, характерных для традиционной ИВЛ. Экспериментальные исследования показали, что ВЧО ИВЛ приводит к меньшим повреждениям легких, чем стандартные режимы ИВЛ. Главная задача при проведении ИВЛ выбор оптимального среднего давления в дыхательных путях с целью предотвращения ателектазирования или перераздутия легких [77]. В настоящее время применение ВЧО ИВЛ не рекомендуется как рутинный метод ИВЛ у новорожденных, но в случае сохранения у больного при традиционной ИВЛ ацидоза, гиперкапнии, гипоксемии при тяжелой баротравме перевод его на ВЧО ИВЛ нередко бывает эффективен. Поддерживая постоянным объем легочных единиц при раннем применении после рождения, ВЧО ИВЛ может сохранить эндогенный пул сурфактанта и, таким образом, снизить необходимость в применении экзогенного сурфактанта или его введение в повторных дозах [77; 162].

Несмотря на достаточно широкое внедрение в интенсивную неонатологию неинвазивного CPAP, CPAP с вариабельным потоком, традиционная ИВЛ пока остается основным методом лечения дыхательной недостаточности у глубоконедоношенных новорожденных, не отработаны механизмы коррекции и выбора тактики респираторной поддержки и сурфактантной терапии (раннего терапевтического введения сурфактанта относительно отсроченного введения).

1.2. Адаптация гемодинамики

В приспособлении недоношенных новорожденных к внеутробной жизни важную роль играет ССС [91; 141; 177; 260; 313]. После рождения происходят процессы постнатальной адаптации ССС. Как указывают Л.В. Симонова, Н.П. Котлукова (2001), у недоношенного ребенка могут встречаться постгипоксические нарушения ССС (которые занимают одно из ведущих мест в структуре неонатальной патологии, встречаясь у 40-70% детей) [87], синдромы персистирующего фетального кровообращения или транзиторной легочной гипертензии [26; 163; 247; 267; 284; 301; 317; 318; 322], что усугубляет тяжесть течения РДС [163]. Последствия этих нарушений разнообразны, сохраняются длительно, регистрируясь в различные возрастные периоды и являясь истоком многих, нередко фатальных заболеваний детей и взрослых [127; 129; 151; 174].

М.В. Фомичев (2006) указывает, что эти состояния развиваются как за счет спазма артериальных сосудов легких в результате длительной оксигенотерапии, так и в результате гиперплазии мышечной оболочки мелких артерий легких [161]. В результате легочное сосудистое сопротивление начинает превышать системное сопротивление, что приводит к шунтированию венозной крови через открытый артериальный проток (ОАП) и открытое овальное окно (ООО) справа налево, а также к значительному повышению легочного сосудистого сопротивления и длительно сохраняющемуся гемодинамически значимому функционирующему артериальному протоку (ГЗФАП). Персистенция ГЗФАП отмечается у 60-80% детей [27; 92; 94; 104; 229]. Особенностями гемодинамики при ГЗФАП является перераспределение крови из большого круга кровообращения в малый, в результате которого гиперволемия малого круга кровообращения способствует развитию отека легкого у детей с первично легочной патологией любого генеза, а в большом круге наблюдается гиповолемия. Увеличение объемной нагрузки в результате перераспределения крови на левые отделы сердца может вызвать декомпенсацию сердечной деятельности по левожелудочковому типу и прогрессированию отека легкого [21; 59; 64; 180; 279; 300].

Согласно литературным данным, в нашей стране в последние годы увеличивается число детей с ГЗФАП, а число случаев клинически выраженного функционирующего артериального протока увеличивается пропорционально уменьшению гестационного возраста [58; 59]. Длительное сохранение ГЗФАП отмечается преимущественно у детей с массой тела при рождении менее 1000 г и гестационным возрастом менее 28 недель ГЗФАП негативно воздействует на легочную ткань и увеличивает риск развития БЛД [73], приводит к «обкрадыванию» мезентериального кровотока и гипоперфузии желудочно-кишечного тракта, что является фактором риска формирования некротизирующего энтероколита, приводит к флюктуации мозгового кровотока и снижению конечной диастолической и средней скорости кровотока, результатом таких нарушений могут быть внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) и гипоксические поражения головного мозга [36; 58; 59; 66; 205; 243; 271].

I. Seri (1995) указывает, что лечение длительно сохраняющегося ГЗФАП проводится с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов – ингибиторов циклооксигеназы [290; 292]. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрирован и разрешен к применению в периоде новорожденности раствор ибупрофена для внутривенного введения – Педеа. Частота успешной фармакологической коррекции ОАП имеет обратную зависимость от степени незрелости [59]. При раннем применении (в первые 3-4 дня жизни) эффективность достигает 75-80%. Курс терапии состоит из трех внутривенных введений препарата с интервалом в 24 ч. Первая инъекция 10 мг/кг, вторая и третья – 5 мг/кг. Если в течение 48 ч после последней инъекции ОАП не закрывается, возможно проведение повторного курса терапии ибупрофеном, при его неэффективности решается вопрос о хирургической коррекции ОАП, при этом терапевтические стратегии позволяют снизить необходимость хирургической коррекции до 2-3% от общего количества ОАП у новорожденных с ЭНМТ [69; 229; 232; 262].

По данным зарубежных исследований, процент развития поражения легких у младенцев с массой тела при рождении менее 750 г, у которых ГЗФАП не закрылся после медикаментозной терапии и им всем провели хирургическое вмеша-

тельство, был в 3 раза выше по сравнению с таковым у детей, которые получили только медикаментозную терапию с целью закрытия ОАП. Младенцы с первичным хирургическим клипированием имели риск БЛД в 2 раза выше, чем те, которые получили лишь медикаментозную терапию с целью закрытия ОАП ингибиторами циклооксигеназы. Применение медикаментозной терапии не влияло на риск развития БЛД [69]. Исследование J.C. Madan et al. (2009) привело к выводу, что у новорожденных с массой менее 1000 г, имевших ГЗФАП и пролеченных с помощью раннего или позднего хирургического клипирования, выше риск неблагоприятных краткосрочных и долгосрочных результатов по сравнению с детьми, которые лечились только ингибиторами циклооксигеназы [269]. Не выявлено значимых различий между фармакологическим и хирургическим закрытием ОАП в отношении смертности, частоты БЛД, ВЖК и сепсиса [257].

Таким образом, необходима быстрая терапия, направленная на коррекцию протока, желательно в первые 7 суток жизни [69; 93].

По мнению А.В. Прахова (2001), в период постнатальной адаптации у недоношенных новорожденных на фоне ГЗФАП может наблюдаться транзиторная легочная гипертензия. Критериями легочной гипертензии являлось давление в полости правого желудочка, которое всегда повышено и составляет 35-65 мм рт. ст. (транстрикуспидальный градиент) (норма до 30 мм рт. ст.) [127; 171; 153]. Косвенными признаками являются отклонение межпредсердной перегородки в сторону левого предсердия, наличие трикуспидальной регургитации, нарушение право-левого шунта венозной крови через артериальный проток и/или овальное окно, расширение правых отделов сердца. По данным ЭКГ, во II отведении выявляли признаки P-pulm [282]. Длительное время считалось, что недоношенные дети имеют недостаточно развитый мышечный слой в артериолах для того, чтобы поддерживать высокое легочное сосудистое сопротивление после рождения, но, по современным представлениям, около 15%-35% детей с персистирующей легочной гипертензией (ПЛГ) составляют недоношенные [127; 163]. Это состояние развивается как за счет спазма артериальных сосудов легких в результате длительной оксигенотерапии, так и из-за гиперплазии мышечной оболочки мелких артерий легких. В

результате легочное сосудистое сопротивление начинает превышать системное сопротивление, что приводит к шунту венозной крови через открытый артериальный проток (ОАП) и открытое овальное окно (ООО) справа налево, а также к значительному повышению легочного сосудистого сопротивления.

Как правило, недоношенные новорожденные, особенно с ЭНМТ, находятся в критическом состоянии и в 30% случаев развивается транзиторная ишемия миокарда, кроме того, признаки ишемического поражения миокарда различной степени выраженности отмечаются у 80% новорожденных с тяжелой формой пневмонии и сепсисом [88; 91; 92; 127; 155; 176; 239; 283]. Транзиторная ишемия миокарда (ТИМ) связана с временным уменьшением или прекращением кровообращения в отдельных участках сердечной мышцы, приводящим к снижению ее функциональной активности [87; 92; 127; 138; 141; 153; 319]. Отдаленным результатом гипоксического повреждения сердечной мышцы является очаговая дистрофия, которая в последующем может закончиться очаговым кардиосклерозом [127].

В результате воздействия неблагоприятных факторов экстракардиального происхождения у недоношенного новорожденного также нарушаются вегетативная регуляция сердца и сосудов, в том числе и коронарных, энергетический обмен миокарда, что приводит к задержке формирования зрелого типа метаболизма кардиомиоцитов, энергетическому истощению кардиомицитов и очаговой дистрофии миокарда, нарушению процессов адаптации ССС к внеутробному существованию [87; 120; 217].

Описываемые в литературе клинические признаки ТИМ (акроцианоз, бледность, вялость, признаки недостаточности кровообращения и др.), как правило, неспецифичны и могут отмечаться при ряде патологических состояний у новорожденных [53; 125; 141; 204; 251; 252]. Однако в ходе клинического наблюдения за пациентами с ТИМ Д.С. Крючко (2008) выявила наличие некоторых наиболее часто встречающихся клинических признаков, которые могут говорить об ишемии миокарда, это брадикардия (ЧСС менее 90 в мин) или тахикардия (ЧСС в покое более 180 в мин) у детей в возрасте 5-8 суток жизни, систолический шум вследствие недостаточности атриовентрикулярных клапанов, наличие глухости сердечных то-

нов [92]. На выраженность гипоксии миокарда может оказывать влияние ряд факторов: степень перенесенной при рождении асфиксии, артериальной гипоксемии вследствие респираторной патологии, сам факт проведения ИВЛ и др. [91; 266].

Для лабораторно-инструментальной диагностики ТИМ используется ряд диагностических маркеров ишемии миокарда, привнесенных в неонатологию из взрослой практики (АСТ, АЛТ, коэффициент де Ритиса, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), ЛДГ1, ЭКГ, эхокардиография (Эхо-КГ). Д.С. Крючко (2008) в своем исследовании рекомендует проводить ЭКГ новорожденным из группы риска на 2-4-е сутки жизни, а далее 1 раз в неделю до исчезновения признаков ишемии миокарда. Известно, что, по данным ЭКГ, ишемические изменения в миокарде новорожденного не всегда сопровождаются значительным нарушением сократительной способности миокарда [91; 92; 158]. Степень нарушения сократительной функции левого желудочка и выбора терапевтической тактики определяется по эхокардиографии, которую следует проводить всем детям с ТИМ.

Использование методов определения ЛДГ1 (ГБДГ) и АСТ в качестве маркеров ишемии миокарда у новорожденных в критическом состоянии неинформативно вследствие их низкой диагностической ценности [91; 92]. По данным Д.С. Крючко (2008), коэффициент де Ритиса может использоваться для выявления новорожденных с подозрением на транзиторную ишемию миокарда, однако маркером этой патологии он также являться не может в связи с низкой специфичностью теста [92]. Метод определения тропонина Т имеет высокую диагностическую ценность при верификации диагноза ТИМ у новорожденных. С.П. Ермоленко, Е.В. Михалев, Г.П. Филиппов и др. (2008) пришли к выводу, что исследования уровня КФК позволяет использовать его как диагностический критерий поражения миокарда у детей [65].

По данным W.B. Saunders (2004), C.M. Kissack, R. Garr, S.P. Wardle, A.M. Weindling (2004), у глубоконедоношенных младенцев имеет место неспособность незрелого миокарда эффективно работать на фоне резко возросшего общего периферического сосудистого сопротивления, при этом церебральное сосудистое русло может реагировать на снижение сердечного выброса не вазодилятацией, а ва-

зоконстрикцией, что приводит к снижению церебральной перфузии, даже на фоне нормальных цифр АД (поскольку при этом церебральные сосуды реагируют на снижение выброса как органы с «низким приоритетом») [253; 288]. I. Seri, R. Tan, J. Evans (2001) и K.L. Watterberg (1999; 2002) показали, что относительная адреналовая недостаточность приводит к резистентности инотропной вазопрессорной терапии [291; 320]. Следовательно, стабилизация АД в первые часы жизни является первоочередной задачей [312]. С этой целью, по мнению M.J. Stark, V.L. Clifton and I.M.R. Wright (2006), при наличии нарушения сократительной способности миокарда проводится инотропная терапия – допамин 2-20 мкг/кг/мин [302]. Допамин эффективен у детей с ЭНМТ в 90% случаев без волемической нагрузки [271; 273]. При развитии на фоне приема допамина тахикардии назначается добутамин 5-15 мкг/кг/мин. Одним из эффектов добутамина у недоношенных новорождённых является увеличение артериального давления путём увеличения сердечного выброса без выраженного влияния на общее периферическое сосудистое сопротивление (поскольку созревание β-адренорецепторов происходит позже, чем созревания α-аденорецепторов) [271; 307]. По мнению H. Zotter (2004), добутамин является препаратом выбора на начальном этапе терапии гипотензии у новорождённого с дисфункцией миокарда без признаков периферической вазодилятации [312].

При анализе данных литературы нам не встретилась объективная оценка уровня транзиторной ишемии миокарда, дисфункции миокарда у детей с ЭНМТ. Особенности течения ее у недоношенных с массой тела менее 1000 г ранее не изучались.

Вместе с тем в большинстве регионов Российской Федерации не отработана тактика лечения недоношенных детей с указанной патологией. Все вышесказанное побуждает искать средства для понимания механизмов развития тяжелого состояния и коррекции состояния без «агрессивной» медикаментозной терапии, особенно у новорожденных с ЭНМТ. Поиск путей оптимизации методики реанимационных мероприятий кардио-респираторной поддержки.

В связи с вышесказанным существует проблема обобщения накопленных знаний и опыта ведения глубоконедоношенных пациентов. На сегодняшний день

не разработана тактика терапии недоношенных новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ в первые дни и сутки жизни для коррекции гемодинамики и дыхательной недостаточности, особенно у глубоконедоношенных новорожденных.

1.3. Спорные вопросы метаболической терапии у недоношенных новорожденных

Успехи в выхаживании недоношенных новорожденных позволили значительно увеличить выживаемость недоношенных детей не только с низкой массой тела, но и с экстремально низкой массой тела. Однако нарушения дыхания, процессы адаптации ССС на фоне морфофункциональной незрелости органов и систем [37; 156] могут приводить к патогенетически связанным с ними постгипоксическим поражениям головного мозга и формированию у таких детей серьезных проблем в будущем [73; 132; 223; 228; 275]. Нестабильность функционирования системы «ауторегуляции мозгового кровотока» в силу морфофункциональной незрелости всех ее компонентов сопровождается крайне высокой частотой ишемических и геморрагических поражений мозга. Гипоксия и ишемия, связанные как с системной гипоксемией, так и со снижением мозгового кровотока, провоцируют каскад патологических процессов, которые приводят к перераспределению сердечного выброса к жизненно важным органам (стадия повышения АД). При продолжающейся ишемии наступает истощение компенсаторных механизмов и переход в стадию артериальной гипотензии, развивается энергетический дефицит кардиомиоцитов, снижается сократимость и прогрессирует сердечная недостаточность, что еще больше усугубляет церебральную ишемию [57; 215; 281; 311]. Снижение уровня кровотока на 20-30% приводит к торможению белкового синтеза, дальнейшее снижение до 50% от нормальной величины сопровождается активацией анаэробного гликолиза, развитием лактат ацидоза [69; 234; 254]. Последствиями острой ишемии являются различные по тяжести отклонения в нервно-психическом развитии и ранняя детская инвалидность. По данным статистики, до 85% всех перинатальных поражений ЦНС у недоношенных детей возникают в течение первой недели жизни [41; 166; 315].

Изучение патофизиологических механизмов постгипоксического поражения головного мозга недоношенных новорожденных позволило обосновать концепцию о необходимости раннего фармакологического вмешательства в каскад инициированных ишемией процессов, которое может в ряде случаев предотвратить, ограничить очаг поражения, существенно снизить тяжесть повреждения нервной ткани и улучшить неврологический прогноз [41; 45; 276; 280]. Доказан тот факт, что существует короткое терапевтическое окно от 2 до 6 часов после гипоксического воздействия, в течение которого фармакологическое вмешательство с церебропротекторной целью может оказаться эффективным в отношении уменьшения тяжести вторичного повреждения головного мозга [45; 69; 236; 237; 253; 286].

В связи с актуальностью в литературе описывается поиск путей решения данных проблем. Основным механизмом оптимального метаболического цитопротектора является влияние на клеточный метаболизм, ионный гомеостаз, оказывающий мембраностабилизирующее, мембранопротективное действие [240]. Механизмы действия должны быть установлены в эксперименте и подтверждены в клинике с позиций доказательной медицины. В качестве препаратов, помогающих в коррекции метаболических нарушений, нарушений гемодинамики, неврологических нарушений, используются такие, как препарат L-карнитина и его пероральная форма выпуска – элькар, актовегин, цитофлавин, рибоксин и др.

На сегодняшний день в литературе существует множество мнений по этому вопросу и имеются спорные моменты в применении данного метода терапии.

Так, В.В. Гармаева (2008) доказала, что у недоношенных детей с РДС наблюдается недостаточная обеспеченность карнитином, степень выраженности которой зависит как от гестационного возраста и массы тела при рождении, так и от тяжести течения заболевания, наличия осложнения в виде пневмонии, объема проводимого парентерального питания [258], сниженной реабсорбцией карнитина и ацилкарнитинов в незрелых почках [310].

В исследовании C.M. Bonner et al. (1995) была показана эффективность парентерального введения L-карнитина недоношенным детям [196]. И.Л. Брин и соавт. (2005) проведено исследование клинико-функциональных показателей разви-

тия детей разного возраста с перинатальным неблагополучием в анамнезе и различными исходами поражения нервной системы [34].

Отмечен благоприятный клинический эффект применения L-карнитина в комплексной терапии пациентов с кардиомиопатиями. Доказано, что L-карнитин может быть использован как дополнение к питанию детей с идиопатической кардиомиопатией [185; 242]. Отечественные педиатры также изучили эффективность L-карнитина в лечении наследственных кардиомиопатий и доказали, что его применение позволяет улучшить функциональное состояние миокарда, способствует устранению сердечной декомпенсации, снижает показатели смертности [97].

В своем исследовании Д.С. Крючко и др. (2008), анализируя эффективность назначения метаболической терапии (препарат L-карнитина, рибоксин) при ТИМ, не нашла убедительных данных с точки зрения принципов доказательной медицины в пользу назначения метаболической терапии, считая, что в течение 2-3 недель обычно происходит самостоятельное разрешение ТИМ и позитивное влияние 2-3-недельного курса лечения тем или иным препаратом становится неубедительным [53; 125; 141].

Таким образом, нет целесообразности применения препаратов L-карнитина и рибоксина для коррекции гемодинамических нарушений (ТИМ) без доказанной его недостаточности у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении.

По мнению ряда авторов, достаточны назначение адекватной инфузионной терапии и стабилизация гемодинамики, назначение адекватного парентерального питания, что приведет к формированию адекватного мозгового кровотока, адекватного кровотока в сердечной мышце и снижению риска формирования отдаленных последствий.

В 2009 г. под руководством академика РАМН, профессора Н.Н. Володина было завершено многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование парентеральной формы сукцинатсодержащего препарата Цитофлавин (ООО научно-технологическая фармацевтическа фирма «Полисан», Санкт-Петербург) у недоношенных новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС различной степени тяжести. Интерес к препарату цитофлавин был продиктован

установленной ролью сукцинатсодержащих препаратов в цитопротекции и антиоксидантной защите [45; 132].

Е.А. Дегтярева, О.И. Жданова, А.А. Михеева и др. (2011) провели исследование оценки кардиопротективного эффекта парентерального применения Цитофлавина у недоношенных новорожденных с церебральной ишемией 1-2-й степени, не нуждавшихся в проведении ИВЛ, и подтвердили эффективность и безопасность раннего использования сукцинатсодержащих препаратов у недоношенных новорожденных, что позволяет начать реабилитационные и восстановительные мероприятия в более ранние сроки [57].

С.О. Рогаткин, А.Г. Антонов, А.С. Буркова и др., (2010), С.О. Рогаткин, Н.Н. Володин, М.Г. Дегтярева (2011) изучили эффективность цитофлавина у недоношенных новорожденных с церебральной ишемией 2-3-й степени, нуждавшихся в проведении реанимации и интенсивной терапии, оценивая эффективность терапии на основании результатов инструментального и лабораторного мониторинга ряда функций, общепринятого в неонатальной реанимации и интенсивной терапии [39; 132; 184; 275], включая определение содержания в сыворотке крови нейроспецифических белков (НСБ): глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP), нейроспецифической енолазы (NSE) и основного белка миелина (MBP), т.е. определение состояния практически всех основных клеточных популяций нервной ткани. Известно, что любые повреждения микрососудов головного мозга сопровождаются значительным повышением концентрации GFAP в крови, что обусловлено деструкцией клеток астроцитарной глии [268; 314], а содержание в сыворотке NSE отражает состояние нейроцитов и длительность происходящих деструктивных процессов в нейрональных клетках пациентов [30; 55]. Авторы доказали, что у всех обследованных детей на фоне терапии цитофлавином было отмечено значительное снижение концентрации белков в сыворотке с последующим неуклонным снижением. Этот показатель оставался при этом на нормальном уровне уже к 2 неделям жизни, тогда как в группе детей, не получавших терапию, концентрация белков была выше нормативных показателей, что свидетельствовало о продолжавшейся гибели нейронов у детей без метаболической терапии [132; 238].

Таким образом, был сделан вывод, что цитофлавин оказывает отчетливое системное антигипоксантное действие, необходимо его раннее введение (в первые 2-4 ч постнатальной жизни) у недоношенных новорожденных, перенесших церебральную ишемию [132].

Однако отечественные и зарубежные исследования, посвященные применению метаболической терапии, затрагивают вопросы терапии только недоношенных с низкой массой тела при рождении, доношенных новорожденных, детей старшего возраста, а применение цитофлавина у детей с ЭНМТ для совместной коррекции и неврологического статуса и кардиопротективного эффекта изучено недостаточно.

1.4. Бронхолегочная дисплазия недоношенных

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) – хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом глубоко недоношенных, в результате интенсивной терапии РДС и/или пневмонии [49; 110; 183; 215; 288]. Протекает с преимущественным поражением бронхиол и паренхимы легких, развитием эмфиземы, фиброза и/или нарушением репликации альвеол; проявляется зависимостью от кислорода в возрасте 28 суток жизни и старше, бронхообструктивным синдромом и симптомами дыхательной недостаточности; характеризуется специфичными рентгенографическими изменениями в первые месяцы жизни и регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка [классификация – Российское респираторное общество (РРО), 2009 г.]. Частота обнаружения БЛД колеблется, по данным разных авторов, от 15% до 38% детей раннего возраста с массой тела при рождении менее 1500 г, нуждавшихся в ИВЛ по поводу РДС новорожденных [176; 309].

Развитие технологий выхаживания недоношенных новорожденных привело к снижению смертности и одновременно к росту частоты БЛД. В США с 1975 г. по 1990 г. смертность детей массой тела при рождении менее 1000 г снизилась с

45 до 13%, а частота развития БЛД увеличилась с 67 до 75% [124; 218; 241; 274]. По данным S. Kusuda (2009), среди обследованных 2500 детей 90% новорожденных ОНМТ нуждались в кислородотерапии, а диагноз БЛД был установлен только у 28–33% детей [259]. Таким образом, данные о частоте БЛД значительно отличаются в разных странах мира и в разных центрах. По данным Д.Ю. Овсянникова (2010, 2012), на показатель заболеваемости влияют показатель смертности недоношенных новорожденных, исследуемая популяция, уровень технического оснащения, прежде всего аппаратами ИВЛ, интенсивность работы стационара [112; 113]. В то же время основным фактором, влияющим на частоту БЛД, являются используемые критерии диагноза: кислородозависимость в возрасте 28 суток жизни или 36 недель постконцептуального возраста (ПКВ) [141; 316]. Хотя возникшие подозрения о БЛД позволяют уже со 2-й недели жизни начинать комплексное лечение, а степень тяжести БЛД определяется по достижении 36 недель постконцептуального возраста [193]. Данные о частоте БЛД в целом по Российской Федерации в настоящее время отсутствуют, имеющиеся сведения касаются частоты заболевания в отдельных центрах различных регионов в разных популяциях [15; 56; 62; 67; 86; 141; 149]. В то же время российские данные в большой части центров ниже зарубежных, что может свидетельствовать о гиподиагностике заболевания в нашей стране, достигающей, по результатам собственных наблюдений, 19,9% [111]. В ближайшее время в России можно ожидать увеличения заболеваемости БЛД, отмечаемого и в других развитых странах мира [209]. Это связано с увеличением выживаемости и улучшением выхаживания детей с экстремально и очень низкой массой тела [113].

Д.Ю. Овсянников (2010) в своей докторской диссертации показал, что факторами риска развития БЛД являются РДС новорожденных, недоношенность, малая масса тела при рождении, врожденная пневмония, синдром аспирации мекония, ИВЛ и респираторная терапия с помощью NCPAP в неонатальном периоде, открытый артериальный проток [49; 187]. В основе БЛД лежит воспалительная реакция, возникающая в ответ на действие факторов, повреждающих легочную ткань [195]. Основные причины этого заболевания – незрелость легочной ткани,

анте- и постнатальная инфекция, действие ятрогенных повреждающих факторов – баротравма и токсичность кислорода. Несмотря на дополнительную кислородную поддержку с помощью CPAP или ИВЛ, заболевание у детей прогрессирует, и явления РДСН осложняются эксудативным бронхиолитом и интерстициальным отеком легкого. На 2-3-е сутки жизни выявляются типичная нодозно-ретикулярная сеть на рентгенограмме грудной клетки и воздушная бронхограмма (I стадия), а на 4-10-й день жизни (II стадия) обнаруживается уменьшение прозрачности легкого с нечеткостью контуров сердечной тени [179; 187; 189]. У большинства младенцев, которые вентилировались в течение недели или более, развивается дефицит сурфактанта и белков сурфактанта B и C, что сопровождается дыхательной недостаточностью [44].

В литературе широко обсуждаются превентивные стратегии в отношении БЛД, направленные на предотвращение или минимизацию повреждения легких и стимуляцию их роста, предупреждение легочной гипертензии, купирование интерстициального отека, воспаления, бронхиальной обструкции [51; 111; 150; 285].

Все стратегии ведения детей с бронхолегочной дисплазией начинаются с этапа формирования болезни в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных, даже нескольких глубоких вдохов при ручной вентиляции легких при проведении первичной реанимации в родзале приводит к серьезному повреждению легкого, поэтому необходимы строгое соблюдение протокола первичной реанимации, в том числе предотвращение теплопотерь при помощи пластиковых мешков, поддержка самостоятельного дыхания с помощью CPAP через биназальные канюли, при необходимости – щадящая ИВЛ с использованием минимальных концентраций дополнительного кислорода [44; 84; 85].

На сегодняшний день известно, что сама искусственная вентиляция легких может приводить к повреждению легочной ткани и потенцировать развитие таких тяжелых осложнений, как бронхолегочная дисплазия (БЛД). Таким образом, при отсутствии противопоказаний к экстубации следует как можно быстрее переводить детей с ИВЛ на неинвазивную респираторную поддержку [133].

В своем исследовании А.Р. Киртбая (2009) показала, что профилактическое (сверхраннее) введение препарата сурфактанта («Куросурф») у детей, родившихся

на сроке менее 31 недель гестации, снижает потребность в проведении искусственной вентиляции легких в 2,4 раза, при этом частота развития массивных ВЖК (3-4 ст) уменьшается 4,3 раза по сравнению с ранним (от 20 мин до 6 часов) терапевтическим и отсроченным (более 6 часов) терапевтическим применением заместительной терапии сурфактантом (Poractant Alfa) [84].

Применение ингаляционных стероидов начиная со 2-й недели жизни, в частности, если ребенок продолжает находиться на ИВЛ, позволяет профилактировать БЛД [70; 193]. Ступенчатый курс дексаметазона для ранней экстубации, хотя нет доказанной эффективности при лечении БЛД, успешно используется для отлучения детей от ИВЛ [70]. Ограничение объема вводимой жидкости [220], мочегонные средства после 2-й недели жизни [199] не снижают распространенности БЛД, но позволяют снизить количество детей, заболевших тяжелыми формами с 18% до 11% [73; 186; 289].

Несмотря на применение заместительной терапии сурфактантом, БЛД и хронические заболевания легких являются одними из основных осложнений при лечении респираторного дистресс-синдрома недоношенных новорожденных, обусловленного первичным дефицитом сурфактанта [246].

Одним из важных факторов в развитии и созревании легких играет адекватное питание. Так как энтеральное питание часто задерживается у таких детей из-за незрелости желудочно-кишечного тракта, парентеральное питание с дотацией белков и липидов должно быть начато как можно скорее после рождения [210; 263; 296; 303].

Агрессивное парентеральное питание (питание с форсированной дотацией нутриентов) и раннее начало энтерального питания важно для детей с ОНМТ и ЭНМТ. В идеале питание должно начинаться с первого дня жизни в соответствии с потребностью в жидкости, белках и энергии [244; 248; 264]. При проведении парентерального питания следует использовать только адаптированные аминокислоты (аминовен инфант) вместе с жировой эмульсией (липовеноз, липофундин). Целесообразно введение комбинированных поливитаминных препаратов (виталипид детский, солувит Н), особенно если полное парентеральное питание затягивается более чем на одну неделю [203; 250; 277].

Одно из направлений, предпринимаемых в последние годы, – исследование возможности профилактики и лечения БЛД с помощью сурфактант-терапии [118]. Развитие вторичного дефицита сурфактанта играет большую роль в развитии БЛД. У большинства младенцев, которые вентилировались в течение недели или более, развивался дефицит сурфактанта и белков сурфактанта В и С, что сопровождается дыхательной недостаточностью, однако результаты международных рандомизированных клинических исследований синтетического препарата lucinactant у глубоконедоношенных детей показали уменьшение потребности в повышенной концентрации кислорода, но недостоверное снижение смертности или развития БЛД [12; 256]. Ранее А.Г. Антонов и А.Ю. Рындин (2007) представили доказательства эффективности профилактики БЛД путем ингаляций сурфактанта-BL детям, находящимся на ИВЛ с повышенной концентрацией кислорода более 10 дней после рождения, а Н.Н. Володин, Д.Н. Дегтярев и соавт. (2010) показали возможность быстрого (в течение 2-4 суток) снятия с ИВЛ детей с БЛД, получавших ингаляции сурфактанта-БЛ после 28-го дня жизни [12; 42].

Отечественные и зарубежные исследования, посвященные БЛД, затрагивают вопросы эпидемиологии, патогенеза и терапии заболевания в неонатальном периоде [51; 141], течения заболевания у детей первых лет, катамнеза заболевания [111; 218; 226; 228; 249], но остаются невыясненными вопросы эффективности сурфактант-терапии с целью профилактики и лечения БЛД, оптимальные сроки введения сурфактанта БЛ для профилактики БЛД и малоизучены отдаленные исходы данной терапии.

Отечественные исследования, посвященные выхаживанию недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, количество которых в последние годы стремительно растет, затрагивают почти исключительно вопросы изолированной респираторной поддержки, в том числе неинвазивного CPAP, CPAP с вариабельным потоком, традиционной ИВЛ, сурфактантной терапии, лечения ГЗФАП, ТИМ, вместе с тем тактика лечения недоношенных детей с указанной патологией в большинстве регионов Российской

Федерации не отработана. Все вышесказанное побуждает искать средства для понимания механизмов развития тяжелого состояния и средства коррекции состояния без «агрессивной» медикаментозной терапии, особенно у новорожденных с ЭНМТ. Продолжается поиск путей оптимизации методики реанимационных мероприятий кардио-респираторной поддержки, метаболической терапии. Остаются невыясненными вопросы эффективности сурфактант-терапии с целью профилактики и лечения БЛД, оптимальные сроки введения сурфактанта БЛ для профилактики БЛД, малоизучены отдаленные исходы данной терапии.

В связи с вышесказанным существует проблема обобщения накопленных знаний и опыта ведения глубоконедоношенных пациентов. На сегодняшний день остается нерешенной проблема разработки и внедрения оптимальных программ терапии недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ). Адекватная коррекция адаптации гемодинамики в первые дни жизни, позволяющая в будущем добиться снижения перинатальных потерь и уменьшения числа детей-инвалидов, является актуальной проблемой перинатологии.

Таким образом, несмотря на большое количество проводимых исследований в области диагностики, лечения и прогнозирования исходов выхаживания глубоконедоношенных новорожденных, на сегодняшний день недостаточно исследований по анализу состояния здоровья у детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, с целью выявления особенностей их развития.

Анализ литературных данных показывает, что недостаточно изучены процессы адаптации ССС у недоношенных новорожденных, функциональные и биохимические методы выявления дезадаптации и ее клинические критерии, процессы ремоделирования сердечной мышцы. Необходимы поиск неинвазивных и нетрудоемких методов диагностики поражения миокарда, систематизация и создание алгоритма диагностики, коррекции гемодинамических расстройств, оценка эффективности применения различных методов метаболической терапии у детей с ЭНМТ и ОНМТ, исследование целесообразности внедрения новых медико-

организационных технологий – усовершенствованного метода внутригоспитальной транспортировки недоношенных.

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

Глава II
МАТЕРИАЛЫ И ОБЪЕМ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

Нами проводилось проспективное исследование с учетом основных правил, применяемых в международной практике [191], объем выборок из генеральной совокупности был репрезентативным. Расчет репрезентативности выборок проводился по таблице «Зависимость величин ошибки от числа обследованных и количества случаев в процентах». Работа выполнялась согласно разработанной нами программе. Мы проводили:

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

2. С целью изучения факторов риска рождения детей с ЭНМТ и ОНМТ (социально-демографических и медицинских, возникших до и во время беременности) нами проанализированы 473 истории болезни недоношенных новорожденных.

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

новорожденных с ОНМТ было 113. Распределение по сроку гестации выглядело следующим образом: дети 1-й группы 29,4±0,56, 2-й группы 32,1±0,46 (p = 0,031).

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

Морфологическая картина легких изучалась по данным патологоанатомических исследований 40 детей, родившихся на сроке гестации от 22 до 32 недель, с массой тела от 530 до 1448 грамм. Детей с ЭНМТ было 24 (60%), детей с ОНМТ 16 (40%). В качестве морфологических данных были использованы данные протоколов патологоанатомических исследований и гистологические препараты парафиновых срезов тканей и органов, взятых на аутопсии. Патологоанатомическое исследование включало в себя общее макроскопическое описание, водную пробу для выявления пневмоторакса и плавательную пробу мелких кусочков легких для выявления воздушности паренхимы ткани.

Для гистологического исследования при проведении аутопсии ткань органов бралась в соответствии с «Инструкцией по унификации микроскопических методов исследования секционного и биопсийного материала для патологоанатомов педиатрического профиля» Минздрава СССР от 1980 г. Для световой микроскопии использовалось окрашивание парафиновых срезов гематоксилином и эозином по стандартной методике.

Основной причиной смерти были внутрижелудочковое кровоизлияние (41,7%), сепсис новорожденных (33%), язвенно-некротический энтероколит (12,5%) в сочетании с респираторным дистресс-синдромом, все дети находились на ИВЛ. В раннем неонатальном периоде летальный исход констатирован в 72,5% случаев, в

позднем неонатальном периоде – в 27,5%. Аутопсия происходила в КУ «Республиканское патологоанатомическое бюро» г. Чебоксары (начальник С.В. Плюхин, заведующая детским отделением Е.Н. Игнатьева).

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

Критериями оценки эффективности сурфактантной терапии в процессе лечения являлись: уменьшение фракционного содержания кислорода в газовой смеси, снижение среднего давления в дыхательных путях. Для оценки вентиляционно-перфузиозных нарушения рассчитывался индекс оксигенации (IO) по формуле

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

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

С целью изучения возможности бережной внутригоспитальной транспортировки и лечебно-охранительного режима мы сравнили два способа транспорти-

ровки недоношенных новорожденных: первый способ (143 ребенка) – традиционным способом в транспортном инкубаторе AIR-SHIELDS (Draeger Medical, Германия), второй способ (97 детей) – в усовершенствованном реанимационном комплексе Giraffe OmniBed+Shuttle (GE, США).

Использование ряда метаболических препаратов, привнесенных в неонатологию из взрослой практики (мексидол, инстенон и др.) и жизненно необходимых в ситуациях интенсивной терапии, имеет ограничения при применении у новорожденных вследствие назначения препарата не в полном соответствии с инструкцией по его применению. В 2004–2009 гг. под руководством академика РАМН, профессора Н.Н. Володина проводилось многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование парентеральной формы препарата Цитофлавин у недоношенных новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС различной степени тяжести [45]. В связи с этим представляется важным дополнить данные исследования изучением состояния ССС на фоне метаболической терапии цитофлавином.

Поэтому с целью коррекции метаболических и кардиальных нарушений использовали цитофлавин внутривенно в дозе 2 мг/кг/сут после разведения в 10% растворе глюкозы в соотношении 1:5 (ООО научно-технологическая фармацевтическая фирма «Полисан», Санкт-Петербург) (Разрешение этического комитета при ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» № 8 от 01 марта 2013 г.). Скорость введения полученного раствора колебалась от 1 до 4 мл/ч. Для изучения выделили группы недоношенных с длительными метаболическими нарушениями (более 36 ч) по данным кислото-щелочного состояния (КЩС), не поддающимися коррекции, на фоне базисной интенсивной терапии вводился цитофлавин курсом 5 суток (1-я группа – 33 ребенка) и 2-я группа – только базисная интенсивная терапия (25 пациента). Мы анализировали динамику изменения показателей КЩС, ЭКГ, динамику неврологического статуса.

Изучали возможность повторного введения сурфактанта детям с РДС для снижения тяжести течения новой формы БЛД и определяли наиболее оптималь-

ные сроки терапии. Детям 1-й группы на фоне стандартной терапии вводили сурфактант-BL (Биосурф, Россия) в дозе 50 мг/кг в сутки однократно в виде ингаляций (34 пациента). Если ребенок продолжал нуждаться в кислородной поддержке (данные КЩС), препарат вводили второй и третий раз с интервалом в 1-3 дня. Детям 2-й группы проводилась стандартная базовая терапия (16 детей). Сурфактант-BL отличается от других видов сурфактантов наиболее высоким содержанием белков сурфактанта В и С. Белки влияют на способность фосфолипидов сурфактанта снижать поверхностное натяжение, усиливают антибактериальную и антивирусную активность сурфактантов.

5. С целью изучения отдаленных последствий и повышения качества оказания медицинской помощи младенцам с экстремально низкой массой тела в периоде новорожденности и на первом году жизни нами ретроспективно изучалось состояние здоровья у 118 детей (из 141), рожденных с ЭНМТ после проведенного лечения за период 2002–2014 гг. В процессе исследования пациенты были разделены на две группы, 1-ю из которых составили 56 детей, находившихся в ОРИТ новорожденных в период 2002–2008 гг. до внедренного алгоритма кардиореспираторной поддержки. Во 2-ю группу вошли 62 ребенка, находившиеся в стационаре в период 2009–2013 гг., лечение которых осуществлялось согласно алгоритму кардиореспираторной поддержки.

Детей осматривали ежемесячно с оценкой их физического развития (измерялись показатели массы тела, роста, окружности головы), соматического и неврологического статуса, психомоторных и двигательных навыков, количества госпитализаций в год, наличия и течения бронхообструктивного синдрома, оценивалось развитие слуха и зрения. Все дети осмотрены офтальмологом, неврологом, педиатром.

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

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

Методы исследования

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

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

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

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

литов (калия, натрия, кальция, магния) проводились на биохимическом анализаторе Biosystems A25 (Испания), забор крови осуществлялся в объеме 1,0 мл.

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

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

Эхо-КГ проводились детям на 1-е, 2-4-е, 5-7-е сутки жизни аппаратом «ALOKA 1400, 1700», «LOGIQ book XP» с микроконвексными датчиками с частотой сканирования 5 мГц. Измеряли размеры камер сердца: диаметр левого предсердия (ДЛП), диаметр правого желудочка (ДПЖ), конечно-систолический (Кср) и конечно-диастолический (Кдр) диаметры левого желудочка (ЛЖ), конечно-диастолический (Кдо) и конечно-систолический объемы (Ксо) ЛЖ, ударный объем ЛЖ (УО), показатели систолической функции ЛЖ (фракция выброса – ФВ и процент систолического укорочения миокарда (ФУ).

Определяли диаметр открытого овального отверстия (ООО), функционирование артериального протока, характер сброса крови через них и гемодинамическую значимость. Критериями гемодинамической значимости артериального протока являлись следующие Эхо-КГ признаки: диаметр артериального протока более 1,5 мм у новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ, наличие лево-правого шунта крови по протоку, наличие ретроградного кровотока в постдуктальной аорте, составляющего более 50% антеградного кровотока, соотношение левое предсердие/аорта (ЛП/Ао) более 1,1, наличие феномена «диастолического обкрадывания» (сниженный диастолический кровоток в аорте, сосудах головного мозга, органах брюшной полости, его отсутствие или наличие диастолического реверса крови), гиперволемия малого круга кровообращения.

Критериями легочной гипертензии (ПЛГ) являлось повышение давления в полости правого желудочка более 35-65 мм рт. ст. (транстрикуспидальный градиент) при норме до 30 мм рт. ст. Косвенными признаками ПЛГ были отклонение

межпредсердной перегородки в сторону левого предсердия, наличие трикуспидальной регургитации, право-левого шунта через артериальный проток и/или овальное окно, расширение правых отделов сердца. По данным ЭКГ во II отведении выявлялись признаки P-pulm.

В качестве критерия ТИМ использовалась шкала Jedeikin et al., по которой дисфункциями миокарда левого желудочка считались снижение фракции выброса менее 60%, снижение фракции укорочения менее 30%, снижение минутного объема кровообращения (сердечного выброса) менее 200 мл/кг массы тела в минуту [245].

Нейросонография проводилась на 1-е, 2-4-е, 5-7-е сутки жизни, определяли эхогенность вещества головного мозга, наличие внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) и признаки перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ), размеры желудочковой системы.

Стандартное электрокардиографическое исследование (ЭКГ) – в 1-2-е сутки жизни, 10-е сутки жизни, далее в зависимости от длительности проявления признаков ТИМ аппаратом Heart Mirror3-IKO фирмы INNOMED (Япония). Оценивались следующие параметры ЭКГ: источник ритма, ЧСС, положение ЭОС, продолжительность основных интервалов ЭКГ (PR, QRS, QT), состояние основных зубцов ЭКГ.

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

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

Общий объём проведенных исследований представлен в табл. 1.

Таблица 1

Объем собственных исследований

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

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

Глава III
КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ И ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ

Нами проводилось исследование факторов риска рождения детей с ЭНМТ, так как рождаемость недоношенных новорожденных зависит от состояния здоровья женщин детородного возраста и беременных. До настоящего времени такая работа в Чувашской Республике не проводилась.

3.1. Анализ частоты рождения недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела и очень низкой массой тела

Число новорожденных в ЧР в период с 2002 г. ежегодно увеличивается (табл. 2). Так, в 2010 г. родилось почти на 2 тысяч детей больше, чем в 2007 г., наибольший прирост числа родившихся детей отмечался в 2009 г. (темп прироста составил 7,3).

При этом количество родившихся недоношенных в ЧР остается стабильным на протяжении 3 лет и составляет 5,1-5,4% от всех родившихся. Максимальный темп прироста рождения недоношенных детей отмечался в 2009 г и составил 13%, когда в отличие от Российской Федерации Чувашская Республика вошла в «пилотный проект» по регистрации и выхаживанию детей с ЭНМТ. Российская Федерация (РФ) перешла на новые критерии регистрации лишь в 2012 г. Дети с ЭНМТ составляют в Чувашской Республике 0,9-1,2% от количества всех родившихся (по РФ – 0,35%) и 6,6% от количества родившихся недоношенными (по РФ 5%). С помощью линейного прогрессивного анализа построен тренд среднегодового показателя рождения новорожденных детей в ЧР и доли в ней недоношенных и глубоконедоношенных новорожденных. Тренд демонстрирует устойчивую тенденцию к плавному росту количества родившихся детей на протяжении 12 лет (рис. 1).

Таблица 2

Показатели рождения новорожденных детей (по данным формы № 32)

Показатель	Годы								$p_{1-7} < 0,05$
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	
Родилось всего детей	14 942	15 034	16 124	16 230	16 166	17 523	17433	17318	
Абсолютный прирост		92	1 090	106	–64	1 357	–90	–115	2581
Темп прироста, %		0,6	7,3	0,7	–0,4	7,7	–0,6	–0,7	14,7
Темп роста, %		100,6	107,3	100,7	–99,6	107,7	100,5	100,6	118,2
Значение 1% прироста		153,3	149,3	151,4	160	176,2	153,4	151,2	175,6
Из них родилось недоношенных	727	729	824	870	853	927	1001	940	
Абсолютный прирост		2	95	46	–17	74	–74	–61	200
Темп прироста, %		0,3	13,0	5,6	–1,9	7,8	–7,8	–6,8	17,3
Темп роста, %		100,3	113,0	105,6	98,0	92,3	92,6	106,5	85,2
Значение 1% прироста		6,6	7,3	8,2	8,9	9,5	9,5	8,1	11,6
Процент от всех родившихся	4,8	4,8	5,1	5,4	5,3	6,1	5,7	5,4	



Рис. 1. Рождаемость детей в Чувашской Республике по годам

С помощью линейного прогрессивного анализа построен тренд среднегодового показателя рождения новорожденных детей в Чувашской Республике. Тренд демонстрирует устойчивую тенденцию к плавному росту количества родившихся детей на протяжении 12 лет (рис. 2).

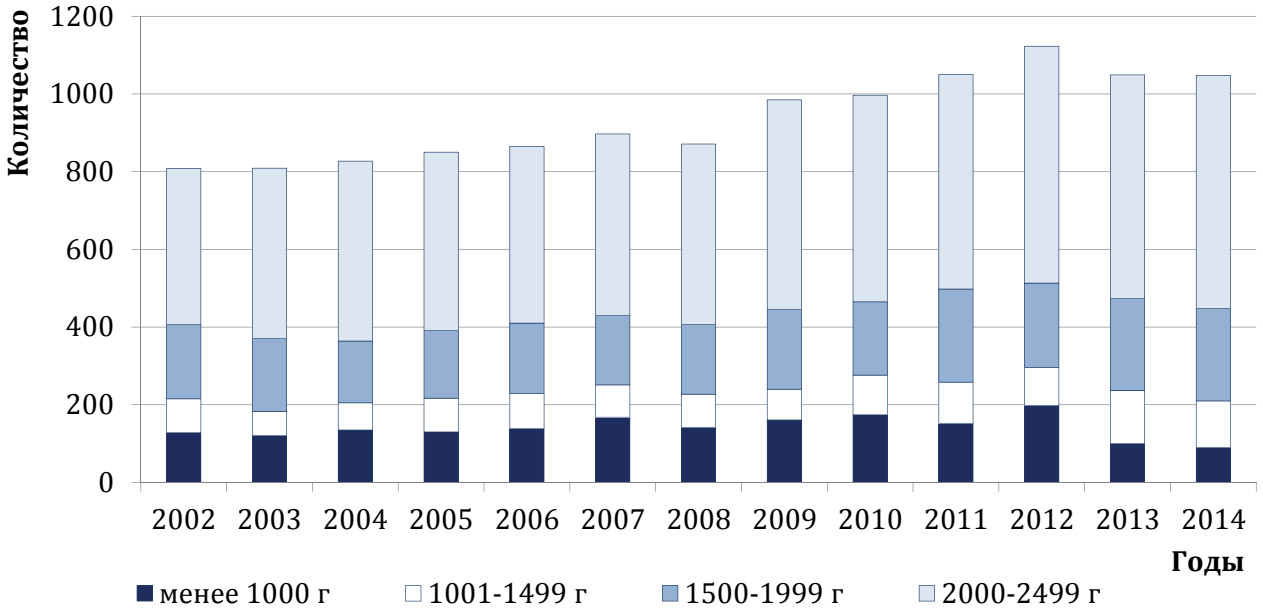


Рис. 2. Динамика рождения недоношенных новорожденных с распределением их по массе тела и по годам

На рис. 2 представлен анализ динамики рождения недоношенных новорожденных. Из представленных данных видно, что в группе детей с массой тела до 1499 г отмечен максимальный темп прироста в 2010 г. (29,1%), в группе недоношенных 1500–1999 г максимальный темп прироста был в 2011 г. (26,9%), в группе новорожденных с массой 2000–2499 г – в 2009 г. (16,4%), что не противоречит данным литературы. За последние два десятилетия в европейских странах наблюдается неуклонное увеличение темпов рождения недоношенных детей со сроком гестации 34-36 недель [168; 208; 261].

Характерным для 2012 г. явилось то, что по всем весовым категориям недоношенных детей нет абсолютного прироста. Увеличение количества недоношенных новорожденных отмечено лишь за счет новорожденных с ЭНМТ. В нашей республике на роды в срок 34-36 недель приходится 64% всех преждевременных родов (табл. 3).

Таблица 3

Динамика рождения недоношенных новорожденных с распределением их по массе тела

Масса тела, г	Годы							$p_{1-6} < 0,05$
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	
1000–1499	85	79	102	106	98	137	120	
Абсолютный прирост		–6	23	4	–8	39	–17	21
Темп прироста, %		–7,1	29,1	3,9	–8,1	33,2	–21,3	24,7
Темп роста, %		92,9	129,1	103,9	91,9	97	136	124,7
1500–1999	180	205	189	240	217	236	238	
Абсолютный прирост		25	–16	51	–23	–19	2	60
Темп прироста, %		13,9	–7,8	26,9	–10,6	–9,3	1,4	33,3
Темп роста, %		113,9	92,2	126,9	89,4	93,4	14,2	133,3
2000–2499	464	540	532	552	610	576	600	
Абсолютный прирост		76	–8	20	–58	–34	24	88
Темп прироста, %		16,4	–1,4	3,8	–9,5	–6,1	4,1	18,9
Темп роста, %		116,4	98,5	103,8	90,5	85,3	87,2	118,9
Всего	729	824	870	853	927	1001	940	

Анализ распределения недоношенных по массе тела и по годам показывает, что количество пациентов с массой тела от 1000 г до 1499 г не уменьшается, что, вероятно, связано с улучшением ведения беременных на низких сроках беременности и привычным невынашиванием беременности.

Заболеваемость новорожденных за 2007–2014 гг. показывает отсутствие положительной динамики, что объясняется не только отсутствием улучшения качества здоровья населения репродуктивного возраста, но и лучшей диагностикой заболеваний.

Как показано в табл. 4, заболеваемость недоношенных выше, чем заболеваемость доношенных (у доношенных 503,4‰, у недоношенных 2303,1‰ ($p = 0,032$)), а у детей с ЭНМТ и ОНМТ на 1 ребенка выявляется 4-5 заболеваний одновременно (рис. 3), что не противоречит данным литературы.

Таблица 4

Показатель заболеваемости новорожденных детей на 1000 родившихся живыми

Показатели	Годы								*z*	*p*
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014		
Количество заболевших новорожденных на 1000 детей	614,4	603,7	573,8	558,4	519,2	503,4	528,3	506,2	19,5	>0,05
Общая заболеваемость (из количества случаев заболеваний)	916,1	904,4	856,5	853,4	759,8	844,5	794,8	756,7	19,6	>0,05
Общая заболеваемость доношенных новорожденных	962,9	832,8	786,7	533,3	491,4	346,6	508,3	484,9	111,5	>0,05
Общая заболеваемость недоношенных новорожденных	1971,1	2308,6	2150,0	2277,3	2303,1	2696,9	2490,5	2351,1	3,3	>0,05

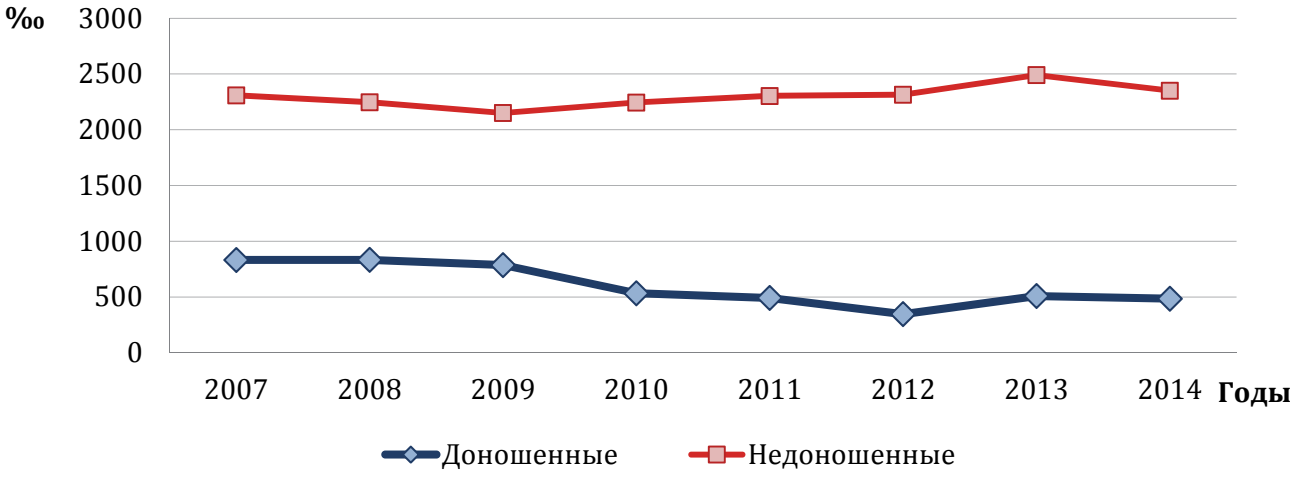


Рис. 3. Заболеваемость новорожденных по годам

Дети, родившиеся после 33-й недели гестации, в отличие от детей с ЭНМТ и ОНМТ, рассматриваются как почти здоровые, физиологически и функционально близкие к доношенным младенцам. Однако анализ показателей здоровья новорожденных на 1000 детей показывает недостоверное снижение количества заболевших детей до 519,2 в последние пять лет, а заболеваемость составляет 759,8 на 1000 родившихся живыми, в 2010 г. – 853,8 ($p = 0{,}056$). Такая динамика в состоянии здоровья детей в первую очередь объясняется отсутствием улучшения каче-

ства здоровья населения репродуктивного возраста – как матерей, так и отцов. Заболевания, сопровождающие будущую мать на протяжении беременности, во многом определяют формирование здоровья плода и новорожденного.

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

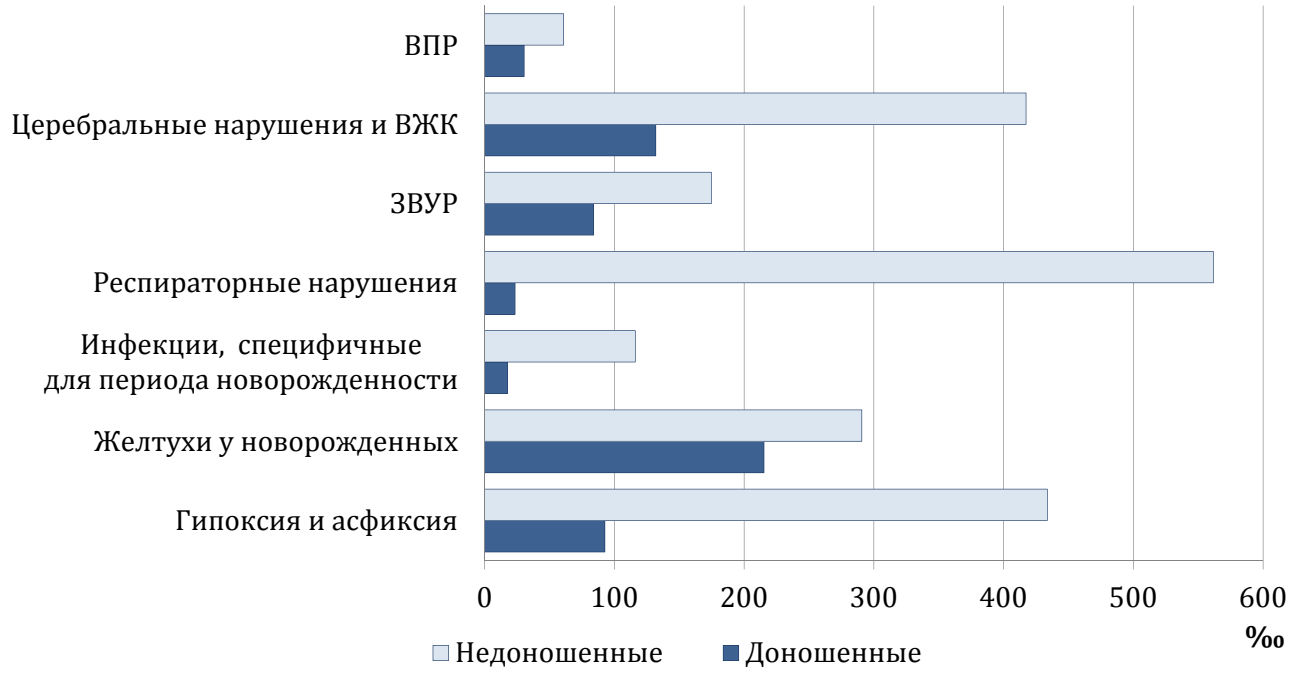


Рис. 4. Сравнительные показатели заболеваемости доношенных и недоношенных в Чувашской Республике, ‰

Полученные различия в заболеваемости доношенных и недоношенных младенцев связаны с морфофункциональной незрелостью недоношенных детей и недоразвитием всех органов и систем, в первую очередь ССС и органов дыхания. На сроке 27 недель гестации заканчивается каналикулярный период развития легких, сформировались респираторные бронхиолы и альвеолярные ходы, началась дифференцировка эпителиальных клеток. Начинается синтез сурфактанта, продолжается

дифференцировка дыхательных путей с образованием примитивных альвеол. Темпы развития легких являются наибольшими в течение третьего триместра беременности: увеличивается количество терминальных бронхиол, формируются альвеолы, увеличивается их васкуляризация, продуцируется сурфактант, интерстиций становится менее плотным в результате быстрого увеличения объема и площади поверхности легких. В результате прерывания физиологического развития до 36 недель отмечается низкая функциональная остаточная емкость легких, уменьшается воздушный поток, что приводит к гипоксическим изменениям ЦНС.

К развитию постгипоксических осложнений со стороны сердца у новорожденных предрасполагают такие анатомо-физиологические особенности, как гиперкатехоламинемия, рассыпной тип коронарных артерий и физиологическая карнитиновая недостаточность. Следствием чего являются резкое уменьшение образования макроэргов в митохондриях кардиомиоцитов, преобладание углеводного компонента обмена [87]. Помимо этого отягощенное течение беременности, гипоксические состояния, инфекционная патология, сопровождающие преждевременные роды, усугубляют ситуацию, следствием этого становиться неспособность адекватно пережить массивную перестройку кровообращения, формированию дезадаптации ССС и открытию фетальных коммуникации. На фоне формирования и функционирования фетальных коммуникаций происходит перераспределение крови и страдают жизненно важные органы и головной мозг, что напрямую отражается на показателях младенческой и неонатальной смертности и на отдаленных результатах.

Уровень неонатальной смертности характеризует систему взаимодействия учреждений родовспоможения на различных этапах оказания лечебно-профилактической помощи беременным женщинам, роженицам, новорожденным и позволяет оценить преемственность в работе акушерских и педиатрических служб. На рис. 5 видно, что отмечается отчетливое снижение неонатальной летальности по годам. Это стало возможным преимущественно за счет правильной организации помощи новорожденным на первой неделе жизни и максимальной концентрации женщин с высоким риском беременных и их последующим родоразрешением в учреждениях 3-го уровня. Снижение ранней неонатальной летальности отмечается с 3,4‰ в 2004 г. до 0,9‰ в 2010–2012 гг. ($z = –0,68$, $p = 0,49$).



Рис. 5. Динамика основных показателей неонатальной смертности по годам, ‰

Показатель ранней неонатальной смертности при расчете согласно критериям ВОЗ увеличился по сравнению с существующим в 2,5-3,5 раза, что связано не только с учетом нового контингента детей с ЭНМТ, на долю которого приходится 65% летальных исходов (в 2008 г. – 5,1‰, в 2009 г. – 4,7‰, 2010 г. – 3,0‰ и в 2011 г. – 3,9‰), но и с повышением достоверности регистрации младенческой смертности (рис. 6).



Рис. 6. Ранняя неонатальная смертность с учетом детей с ЭНМТ и без них

Как видно из рис. 7 в Чувашской Республике удается снизить показатель смертности недоношенных с ЭНМТ. К 2012 г. он составил 29,6% по сравнению с аналогичным показателем в 2009 г., когда начался «пилотный проект» по регистрации детей с ЭНМТ ($z = 5{,}69$, $p = 0{,}000$), в 2013–2014 гг. – 11,5%-18,2% соответственно после перехода Российской Федерации на «новые» критерии регистрации новорожденных.

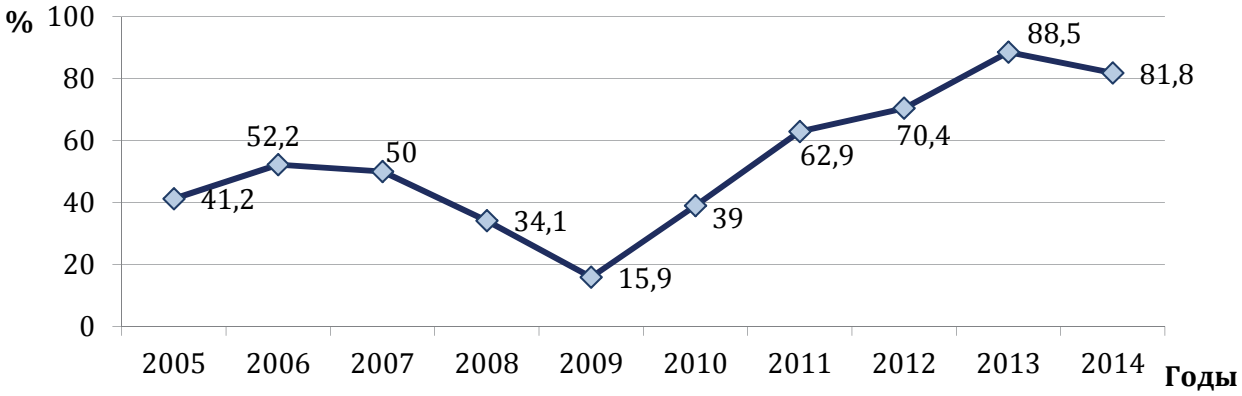


Рис. 7. Процент выживших детей с ЭНМТ от общего числа родившихся живыми по годам к возрасту 1 месяца после рождения в Чувашской Республике

В Чувашской Республике в 2012 г. выживаемость данной группы пациентов составила 70,4%, в 2014 г. – 81,8% (табл. 5).

Таблица 5

Показатели рождения и смертности плодов с массой до 1000,0 г

Показатели	**Годы**							
	2007	**2008**	**2009**	**2010**	**2011**	**2012**	**2013**	**2014**
Родилось всего детей с ЭНМТ	183	157	145	130	181	111	100	90
Мертворожденных	129 (70,5%)	74 (47,1%)	82 (56,6%)	71 (54,6%)	113 (62,4%)	57 (51,4%)	39 (39%)	37 (41,1%)
Живорожденных	54 (29,5%)	85 (52,8%)	63 (43,4%)	59 (45,4%)	68 (37,6%)	54 (48,6%)	61 (61%)	53 (58,8%)
Умерло всего	27	56	54	36	26	16	4	6
Умерло до 7 сут.	26	51	46	36	25	8	3	4
Умерло старше 7 сут.	1	5	8	-	1	8	2	1
% умерших детей от общего числа родившихся живыми	50	65,8	85,7	61,0	38,2	29,6	11,5	18,8

Анализ выживаемости детей с ЭНМТ по сроку гестации показал, что среди родившихся новорожденных чаще выживают дети с гестационным возрастом 27-28 недель, нежели дети со сроком гестации 25-26 недель (табл. 6). Анализ деятельности за 3 года показал, что дети со сроком гестации менее 24 недель не выживают.

Таблица 6

Выживаемость детей с ЭНМТ в зависимости от срока гестации по годам

Срок гестации, неделя	2009 г.			2010 г.			2011 г.		
	пролечено детей, абс.	выжило		пролечено детей, абс.	выжило		пролечено детей, абс.	выжило	
		абс.	%		абс.	%		абс.	%
Менее 24	7	-	-	9	-	-	4	-	-
25	12	1	8,3	4	1	25	10	2	20
26	17	2	11,7	11	3	27,3	9	8	88,9
27	13	7	53,8	11	9	81,8	16	9	56,3
28	3	1	33,3	4	3	75	3	2	66,7
29	2	2	100	3	2	66,7	4	3	75
30	2	1	50				2	2	100
31	1	1	100				1	1	100
33							1	1	100
35	1	1	100	1		0			

Выживаемость детей с ЭНМТ возрастает в зависимости от срока гестации, среди родившихся новорожденных чаще выживают дети с гестационным возрастом 27-28 недель, нежели дети со сроком гестации 25-26 недель (рис. 8), составляя не менее 90% при родах в 28-32 недель, и напрямую зависит от степени зрелости недоношенных детей, соматического статуса матери, течения беременности.

Помимо этого анализ перинатальных потерь среди детей с ЭНМТ показал, что 78,0% пациентов с критически низкой массой тела погибают в первые 7 суток жизни, при этом 41,1% погибают в первые часы жизни, 36,9% в первые 3 суток жизни, выхаживание данной категории детей требует помимо рационального ведения беременности и родов искусного подхода к терапии.

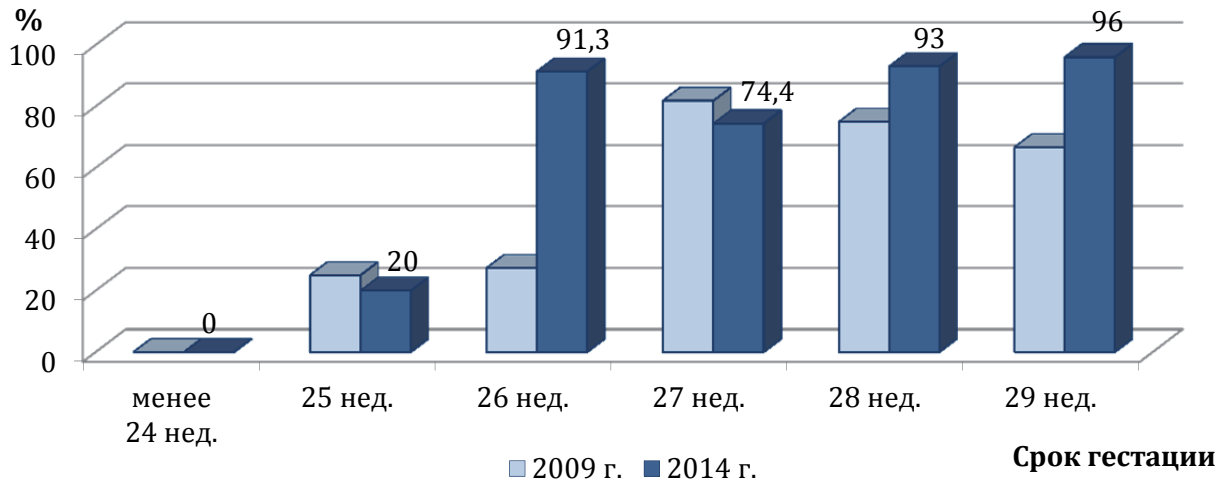


Рис. 8. Динамика повышения выживаемости с ЭНМТ в сравнении по годам

В структуре неонатальной летальности отмечается увеличение летальности за счет недоношенных новорожденных и преимущественно за счет недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела (рис. 9). Таким образом, даже пережив ранний неонатальный период, глубоконедоношенные дети составляют группу высокого риска по неблагоприятному исходу для жизни.

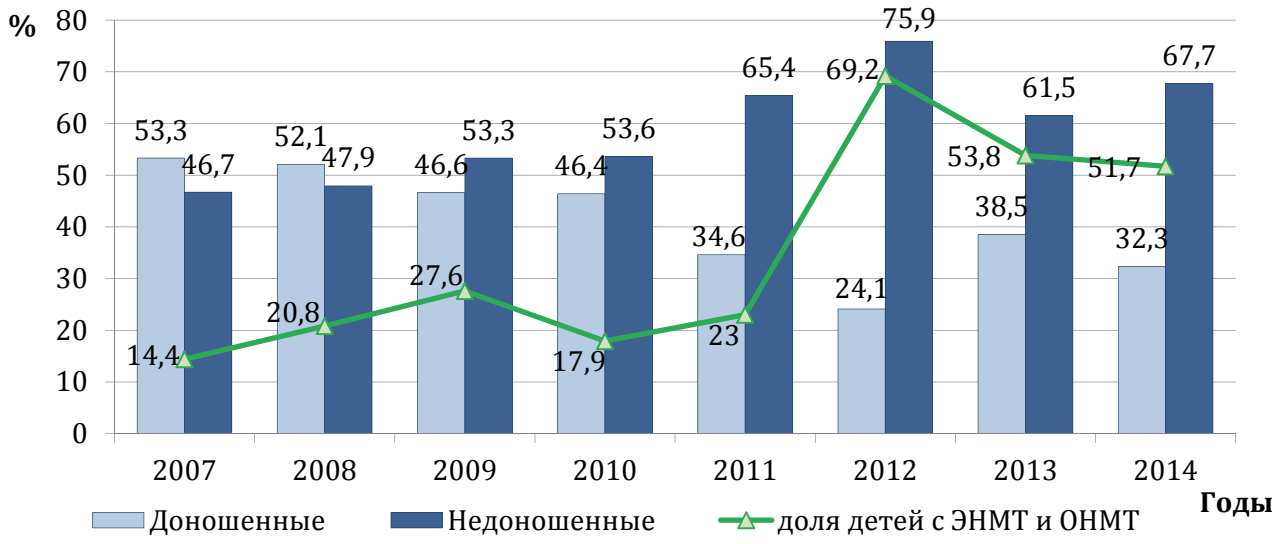


Рис. 9. Сравнительный анализ умерших доношенных
и недоношенных новорожденных и доля недоношенных с ЭНМТ и ОНМТ
в структуре перинатальных потерь в Чувашской Республике, %

В течение периода наблюдения произошло изменение структуры летальности новорожденных (табл. 7). Так, в 2002 г. в структуре летальности на первом месте были асфиксия новорожденных и ее осложнения (31,0%), на втором месте –

РДС (24,1%), на третьем месте – родовая травма (18,9%). В 2012 г. на первом месте – инфекции, специфичные для периода новорожденности (48,3%), на втором месте – врожденные пороки развития (24,1%). Изменение структуры связано с прежде всего использованием современных перинатальных технологий и уменьшением доли управляемых причин. В структуре летальности недоношенных детей с ЭНМТ доминируют респираторные нарушения и ВЖК – 30,1%, инфекционная патология – 23,9%. У недоношенных с ОНМТ и НМТ – наряду с инфекционной патологией (34,4%, $z = 0,49$, $p = 0,049$) имеют место ВПР (25,0%, $z = 0,38$, $p = 0,036$) и ВЖК (21,8%, $z = 1,9$, $p = 0,05$). Выявлено, что в структуре летальности доношенных новорожденных основной причиной летальных исходов детей являются инфекции, специфичные для периода новорожденности (44,4%), аспирация мекония (22,2%) и множественные ВПР (22,2%).

Таблица 7

Структура причин неонатальной смертности

(% от общего числа умерших детей в неонатальном периоде)

Показатель	Годы												
	2002	**2003**	**2004**	**2005**	**2006**	**2007**	**2008**	**2009**	**2010**	**2011**	**2012**	**2013**	**2014**
Родовая травма	18,9	11,1	17,2	15,6	9,5	1,7	2,6	1,8	0	0	0	8,3	3,2
Внутриутробная гипоксия и асфиксия в родах	31,0	11,1	14,1	21,9	19,0	13,8	6,3	4,6	0,6	3,8	6,8	3,8	3,2
Синдром дыхательных расстройств	24,1	16,7	10,9	23,5	12,7	5,2	2,6	2,4	0	0	0	0	0
Врожденная пневмония	1,7	0	0	-	3,2	0	0	0	0	0	0	0	0
Аспирационный синдром	0	2,8	1,5	1,5	1,6	3,4	1,9	1,8	0	7,6	0	3,8	0
Инфекционные болезни	6,8	13,9	18,8	4,7	9,5	41,4	1,9	6,2	4,9	30,8	48,3	25,0	45,1
В том числе сепсис	3,4	5,6	6,2	3,1	4,8	8,6	3,9	4,3	1,2	11,5	3,4	3,8	12,9
Геморрагические и гематологические состояния	0	2,8	9,4	3,1	11,1	1,7	3,9	4,3	1,2	19,2	13,6	15,4	55,5
Преходящие эндокринные нарушения	0	2,8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Врожденные пороки развития	14,0	16,4	23,5	25,0	30,2	25,9	7,9	10,5	17,3	23,1	24,1	15,4	22,5

Практический опыт выхаживания новорожденных с экстремально низкой массой при рождении в БУ «ППЦ» МЗ СР ЧР показал, что средняя длительность нахождения их в ОРИТ составляет 48,4 дня, а суммарная средняя длительность нахождения на койках ОРИТ и II этапа выхаживания – 92,4 дня.

Немаловажную роль в успешном выхаживании глубоконедоношенных новорожденных принадлежит антенатальной профилактике РДС. Выявили, что частота применения антенатальной профилактики кортикостероидов при угрозе преждевременных родов в БУ «ППЦ» составила 85,4%, а по ЧР – 72,4% и примерно одинакова со срока гестации 24 недели. Применение сурфактанта с профилактической целью всем новорожденным с дыхательными нарушениями с массой тела при рождении менее 1500,0 г позволило снизить смертность в неонатальном периоде от РДС за последние семь лет в 10,4 раза.

Таким образом, частота рождения детей с ЭНМТ составляет в Чувашской Республике 0,9-1,2% от количества всех родившихся (по РФ 0,35%) и 5,4% от родившихся недоношенными (по РФ 5%) и 14,9% от общего количества родившихся недоношенными живыми и мертвыми. Основной причиной смерти недоношенных детей являются внутриутробные инфекции, провоцирующие развитие гипоксии и осложнений в виде несовместимых с жизнью, и главной задачей перинатологов является профилактика недоношенных родов.

Совершенствование методов оказания помощи недоношенным, разработка алгоритма оказания помощи детям с ЭНМТ и ОНМТ, особенно стабилизация дыхательной системы с разработкой алгоритма респираторной помощи, стабилизация гемодинамики помогут снизить показатели смертности недоношенных детей и сократить количество отдаленных последствий и улучшить качество жизни детей.

3.2. Клинические особенности и факторы риска рождения детей с экстремально низкой массой тела

Состояние здоровья женщины, течение ее беременности напрямую отражаются на состоянии будущего новорожденного ребенка. Нами проводился анализ факторов риска рождения детей с ЭНМТ. Они во многом сходны с факторами, определяющими рождение недоношенных. Однако имеются и некоторые различия, которые характеризуются более высоким воздействием состояния здоровья матери на процессы внутриутробного развития.

Выявлено, что у 14,5% повторно беременных женщин в анамнезе отмечались искусственные аборты, у 7,2% (OR = 2,02, $\chi^2 = 8,8$, $p = 0,003$) – самопроизвольные выкидыши, 65% (OR = 2,4, $\chi^2 = 12,1$, $p = 0,0003$) матерей имели соматические заболевания, 10,0% были носителями TORCH-инфекций (табл. 8).

Таблица 8

Факторы, отягощявшие течение беременности у матерей наблюдавшихся детей

Факторы риска	1-я группа, *n* = 279		2-я группа, *n* = 194		OR	χ^2	p-values
	абс.	%	абс.	%			
Медаборты и выкидыши в анамнезе	94	33,7	39	20,1	2,02	8,81	0,003
Экстрагенитальные и генитальные заболевания матери:							
анемия	76	27,2	65	33,5	0,74	1,86	0,173
миома матки	8	2,9	3	1,5	1,88	0,39	0,530
гипертоническая болезнь	13	4,6	7	3,6	1,31	0,11	0,74
атеросклероз сосудов и кардит	3	1,1	-	-	-	0,74	0,38
хронический активный гепатит	1	0,4	4	2,4	0,17	1,75	0,19
хронический пиелонефрит	67	24,0	15	7,7	3,77	20,1	0,0001
эндемический зоб	119	42,6	57	29,4	1,79	8,1	0,004
вегето-сосудистая дистония	16	5,7	11	5,7	1,01	0,03	0,86
хронический гастрит	13	4,6	7	3,6	1,31	0,11	0,74
хронический аднексит	39	13,9	10	5,2	2,99	8,67	0,003
эрозия шейки матки	41	14,7	17	8,7	1,79	3,21	0,07
кольпит	8	2,9	33	17,0	0,14	27,2	0,001
хронический эндометрит	3	1,1	-	-	-	0,72	0,38
ОРВИ во время беременности	39	13,9	12	6,2	2,46	6,4	0,01

Так, 13 (4,6%) матерей страдали тяжелой формой гипертонической болезни, 2 (0,7%) перенесли кардит, эндемический зоб был у 119 (42,6%) беременных (OR = 1,79, $\chi^2 = 8,1$, $p = 0,004$), у 67 (24,0%) женщин беременность протекала на фоне хронического пиелонефрита (OR = 3,77, $\chi^2 = 20,1$, $p = 0,0001$), хронического аднексита 39 (13,9%) с достоверной разницей аналогичных показателей во 2-й группе беременных (OR = 2,99, $\chi^2 = 8,67$, $p = 0,004$). Отягощенное течение беременности было у всех женщин 1-й группы. У 69,6% беременных отмечались признаки угрозы прерывания как на ранних сроках гестации, так и на поздних (OR = 2,02, $\chi^2 = 15,4$, $p = 0,0008$), наличие ретрохориальной гематомы на 5-6-й неделе гестации выявлено у 2,9% матерей, тяжелый гестоз отмечался у 27,5% женщин (OR = 2,99, $\chi^2 = 8,12$, $p = 0,004$), патологическое количество околоплодной жидкости в виде многоводия или маловодия выявлено у 10,1% матерей (рис. 10). Перенесли ОРВИ во время беременности 39 (13,9%), а во 2-й группе – 6,2% (OR = 2,46, $\chi^2 = 6,4$, $p = 0,01$). Патологическое предлежание плаценты выявлено у 11,6% женщин, плацентит – у 5,8% беременных, фетоплацентарная недостаточность – у 23,2% (OR = 3,01, $\chi^2 = 11,4$, $p = 0,0008$).

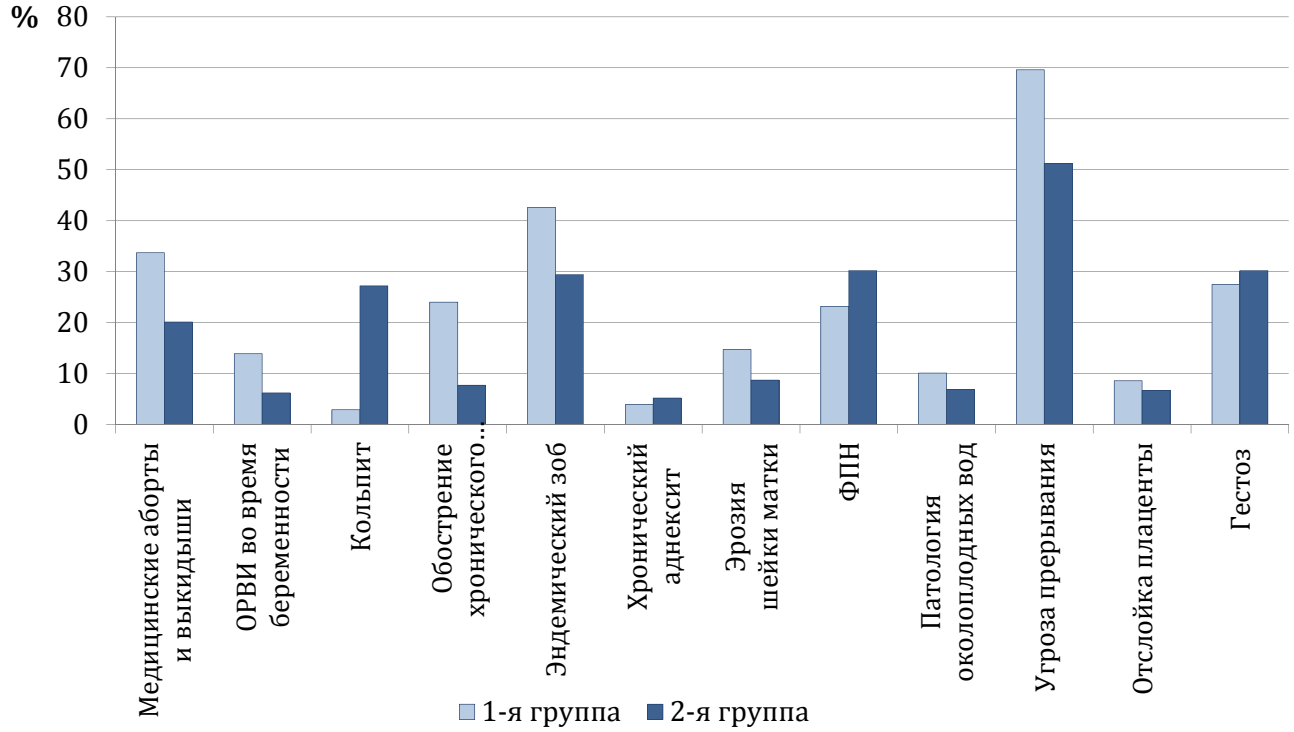


Рис. 10. Факторы риска во время беременности матерей недоношенных детей с ЭНМТ (1-я группа) и ОНМТ (2-я группа) при рождении

Выявлено, что у женщин с привычным невынашиванием и фетоплацентарной недостаточностью основными причинами рождения детей с ЭНМТ (1-я группа) были антифосфолипидный синдром и генетическая тромбофилия, а также высокое содержание биогенных аминов – 54,3% случаев (OR = 2,2, $\chi^2 = 14,2$, $p = 0,003$), тогда как у матерей детей 2-й группы на эти причины приходилось 38,4% (OR = 4,5, $\chi^2 = 16,3$, $p = 0,001$). По мнению И.Р. Ижедеровой, Л.Н. Иванова, Т.Н. Охотиной, имеет место взаимосвязь между недоношенностью, тяжестью состояния новорожденного при рождении и более неблагоприятным течением периода адаптации новорожденного [11].

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

Таблица 9

Факторы, отягощающие течение родов у матерей наблюдавшихся детей

Факторы риска	1-я группа, *n* = 279		2-я группа, *n* = 194		OR	χ^2	p-values
	абс.	%	абс.	%			
Осложнения родов:							
оперативные роды	214	76,7	104	53,6	2,37	26,6	0,0001
частичная отслойка плаценты	24	8,6	13	6,7	1,20	0,34	0,55
многоплодные роды	13	4,6	5	2,6	1,88	0,85	0,35

Следовательно, соматические заболевания и патологические состояния у матерей во время беременности, патологическое течение родов приводят к увеличению частоты случаев рождения детей с ЭНМТ, а также могут существенно влиять на течение периода адаптации новорожденного к внеутробной жизни.

Для выявления клинических особенностей родившихся недоношенных с ЭНМТ и ОНМТ мы оценивали состояние детей при рождении, их состояние в динамике, основные клинические формы, течение заболевания и механизм их адаптации к внеутробной жизни.

Оценка при рождении по шкале Апгар проведена у всех детей на 1-й и 5-й минутах после рождения (рис. 11). В тяжелой асфиксии (с оценкой по Апгар на 0-3 балла) родилось 34,8% детей 1-й группы и 30,2% детей 2-й группы ($z = 0,9$, $p = 0,32$). Асфиксию средней степени (по шкале Апгар 4-6 баллов) перенесли 40,8% новорожденных 1-й группы и 30,2% детей 2-й группы ($z = 2,1$, $p = 0,037$), с оценкой на 7 баллов родилось 24,6% детей 1-й группы ($z = 2,3$, $p = 0,02$), дети с большой массой имели несколько лучшие показатели при рождении. Выявлена прямая корреляционная связь с проведением экстренного кесарева сечения и тяжестью состояния недоношенных новорожденных обеих групп на 1-й минуте жизни ($r = 0,62$, $p < 0,001$; $r = 0,58$, $p < 0,001$, соответственно).

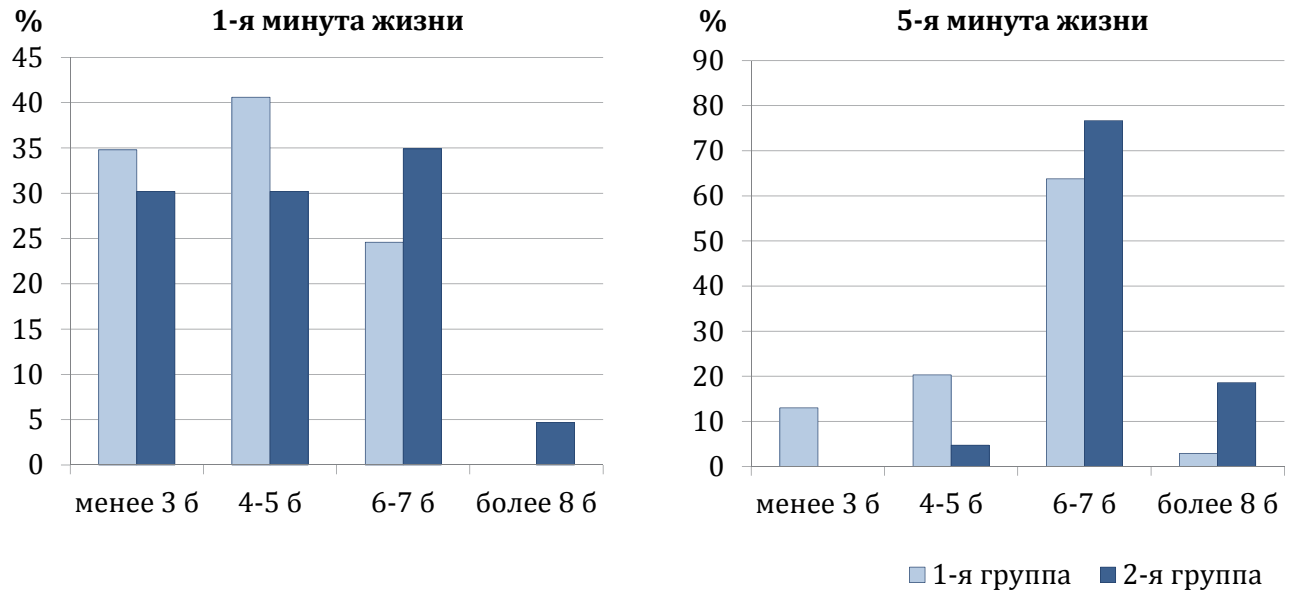


Рис. 11. Оценка по шкале Апгар детей сравниваемых групп при рождении на 1-й и 5-й минутах жизни

К 5-й минуте жизни адаптация новорожденных 2-й группы проходила быстрее, выявлено достоверное большее количество новорожденных с оценкой по шкале Апгар более 8 баллов ($p = 0,03$), что говорит о том, что плод страдал внутриутробно и адаптация к внеутробной жизни недоношенных новорожденных 1-й группы по сравнению с детьми 2-й группы происходит тяжелее. С рождения у новорожденных 1-й группы выявлены признаки выраженной дыхательной недостаточности, и дети переведены в ОРИТ новорожденных.

Таким образом, перенесенная пренатальная и постнатальная асфиксия, тип родоразрешения оказывают влияние на адаптационные механизмы новорожденных с ЭНМТ.

Длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии составила в среднем 42,5±3,9 дня, а общая длительность пребывания в стационаре составила в среднем 76,5±5,8 дня.

При анализе соматического состояния недоношенных новорожденных нас интересовал вопрос, в каком состоянии были дети, какая клиническая картина доминирует и как меняется их самочувствие. Какие критические состояния у глубоконедоношенных новорожденных встречаются.

Как видно из табл. 10, общее состояние детей улучшалось постепенно. Если в первые сутки жизни в очень тяжелом состоянии было 96,4% новорожденных, то по мере адаптации состояние новорожденных улучшалось, домой были выписаны все при удовлетворительном самочувствии. Не было выявлено достоверной разницы в тяжести состояния новорожденных 1-й и 2-й групп ($p = 0,06$).

Таблица 10

Степень тяжести недоношенных новорожденных с ЭНМТ в зависимости от суток жизни

Степень тяжести	Сутки жизни				При переводе в отделение выхаживания недоношенных новорожденных	
	1-е		10-е			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Тяжелое	-	-	53	76,8	279	100
Очень тяжелое	270	96,8	14	20,3	-	-
Крайне тяжелое	9	3,2	2	3,6	-	-
Всего	279	100,0	279	100,0	279	100,0

Основные клинические формы заболеваний у недоношенных новорожденных представлены на рис. 12. У 89 (31,9%) пациентов был респираторный дистресс-синдром, сепсис новорожденного – у 28 (10,0%) детей, у 101 (36,2%) ребенка была внутриутробная инфекция, клинические признаки которой проявились на 1-3-е сутки жизни в виде наличия гнойной мокроты при первой интубации трахеи,

явлений энтероколита, полиорганной недостаточности и признаков системной воспалительной реакции.

Одной из причин дыхательных нарушений являются дефицит сурфактанта и незрелость систем, обеспечивающих его синтез. Сурфактант начинает синтезироваться внутриутробно с 26 недель гестации. В ОРИТ БУ «ППЦ» МЗ СР ЧР поступали преимущественно новорожденные, родившиеся на сроке гестации 25-29 недель, следовательно, имел место дефицит сурфактанта.

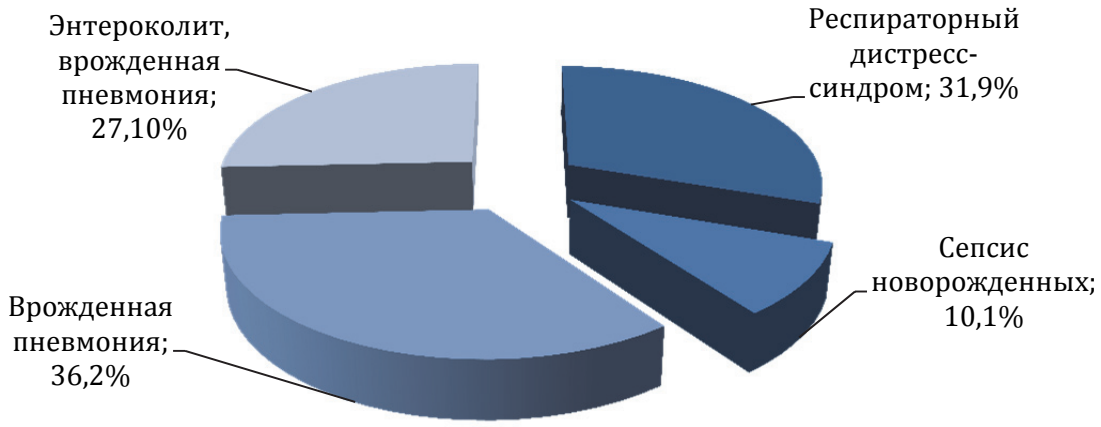


Рис. 12. Основные клинические формы заболеваний
у недоношенных новорожденных

На ИВЛ находились 86,9% новорожденных, на оксигенации методом назального CPAP (nCPAP) – 11,6%, без оксигенации – 1,8%, 3,6% новорожденным проводилась высокочастотная ИВЛ (ВЧО ИВЛ) на протяжении 33,4±6,2 часа (рис. 13). Средняя длительность пребывания детей с ЭНМТ на ИВЛ составляла 76,5±48,6 часа ($p = 0,03$), CPAP терапии 306,34±240,8 часа. В группе детей с ОНМТ не было недоношенных новорожденных, находившихся на ВЧО ИВЛ. При анализе проводимой респираторной терапии обнаружено, что продолжительность ИВЛ в 1-й группе была в 2,5 раза больше, чем во 2-й группе ($p = 0,03$) (табл. 11).

Таким образом, недоношенные обеих групп имели дыхательные нарушения. Однако у недоношенных в 1-й группе дыхательные нарушения были более выраженные и требовали более длительной респираторной поддержки.

У 70 (25,1%) новорожденных отмечались длительные апноэ длительностью более 20 с. В раннем восстановительном периоде у 89 новорожденных (31,8%) выявлена ретинопатия недоношенного и проведена ее хирургическая коррекция.

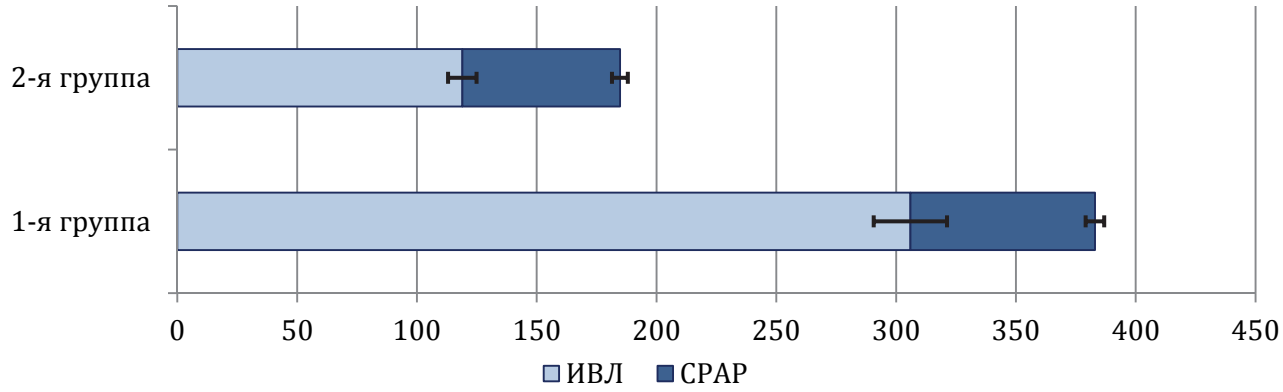


Рис. 13. Длительность респираторной терапии, часов

Таблица 11

Методы респираторной поддержки и средняя длительность респираторной поддержки у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела (*M±m*)

Наименование	Количество часов, M±m		*p*
	1-я группа	2-я группа	
Длительность ВЧО ИВЛ, ч	33,4±6,2	-	-
Длительность ИВЛ, ч	76,5±48,6	65,8±12,2	0,03
Длительность СРАР, ч	306,3±240,1	118,6±130,9	0,07

У 1 (0,4%) пациента обнаружен врожденный порок развития кишечника в виде атрезии ануса.

Наряду с изучением соматического статуса мы исследовали состояние периферической крови новорожденных. В анализах крови у 178 (63,8%) пациентов был гиперлейкоцитоз с выраженным нейтрофильным сдвигом влево, у 101 (36,2%) детей выявлена тенденция к лейкопении.

Помимо клинического обследования всем детям проведена нейросонография. Исследования проводились в динамике. При нейросонографии новорожденных у каждого ребенка имелись изменения в головном мозге: ВЖК 1-й степени – у 31,9%, ВЖК 2-й и 3-й степени – у 23,2%, ВЖК 3-4-й степени – у 10,1%, перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) и отек – у 27,5%, субэпендимальные кисты – у 7,2%. В 4,3% случаев отмечалось сочетание ПВЛ и ВЖК на фоне глубокой незрелости головного мозга.

Летальность в группе детей с ЭНМТ составила 29,2% в 2012 г., 57,1% – в 2006 г. – 57,1%, в 2005 г. (табл. 12) и зависела от степени зрелости недоношенных

детей, соматического статуса матери, течения беременности. Анализ результатов патологоанатомического исследования выявил, что смерть наступала из-за несовместимых с жизнью кровоизлияний в головной мозг 3-4-й степени 56,7%. Летальность новорожденных в результате перфорации кишечника и развития перитонита на фоне некротического язвенного энтероколита составила 6,7%. РДС явился причиной смерти у 10% детей. У всех новорожденных фоновым заболеванием и у 8 новорожденных основной патологией, приведшей к смерти, явилась ВУИ генерализованной формы. Исследование секционного материала выявило наличие внутриутробно перенесенного перитонита в виде массивных спаечных образований между петлями кишечника, желудком и селезенкой, инфильтративные изменения в легочной ткани, бородавчатый эндокардит клапанов сердца.

Таблица 12

Динамика летальности детей с ЭНМТ

Наименование	**Годы**									
	2005	**2006**	**2007**	**2008**	**2009**	**2010**	**2011**	**2012**	**2013**	**2014**
Дети, умершие до 7 суток	5	13	7	30	25	15	12	8	7	10
Дети, умершие старше 7 суток	2	3	-	3	6	3	1	8	4	6
Выжившие новорожденные	10	12	17	28	19	20	43	38	3	4
Всего	17	28	24	61	50	38	56	54	54	43
Процент умерших от общего числа родившихся живыми к 1 месяцу жизни	41,2	57,1	29,2	54,1	62,0	47,4	23,2	29,6	11,5	18,8

Таким образом, факторами риска рождения детей с ЭНМТ в отличие от детей с НМТ являются состояние здоровья матери в 65% (OR = 2,4, $\chi^2 = 12,1$, $p = 0,0003$), самопроизвольные выкидыши в анамнезе у 7,2% (OR = 2,02, $\chi^2 = 8,8$, $p = 0,003$) и фетоплацентарная недостаточность у 23,2% матерей (OR = 3,01, $\chi^2 = 11,4$, $p = 0,0008$). Причиной самопроизвольных выкидышей и фетоплацентарной недостаточности у матерей детей с ЭНМТ 54,3% были антифосфолипидный синдром и генетическая тромбофилия (OR = 2,2, $\chi^2 = 14,2$, $p = 0,003$). В клинической картине преобладают дыхательные нарушения, которые проявляются РДС (31,9%), ВУИ (36,2%), сепсисом новорожденных (10,1%). Для увеличения выживаемости детей с ЭНМТ требуется совершенствование оказания помощи беременным, матерям и новорожденным.

3.3. Оценка состояния сердечно-сосудистой системы и становление центральной гемодинамики у глубоконедоношенных новорожденных

В периоде постнатальной адаптации у недоношенных новорожденных может наблюдаться такое тяжёлое состояние, как синдром персистирующего фетального кровообращения (ПФК), или персистирующей легочной гипертензии (ПЛГ). Это состояние развивается как за счёт спазма артериальных сосудов лёгких в результате длительной оксигенотерапии, так и в результате гиперплазии мышечной оболочки мелких артерий лёгких. В результате лёгочное сосудистое сопротивление начинает превышать системное сопротивление, что приводит к шунту венозной крови через ОАП и ООО справа налево, а также к значительному повышению легочного сосудистого сопротивления.

С целью выявления частоты встречаемости гемодинамически значимого функционирующего артериального протока (ГЗФАП) мы проанализировали протоколы Эхо-КГ исследования всех недоношенных, относящихся к группе ЭНМТ и ОНМТ.

Критериями гемодинамической значимости артериального протока являлись следующие Эхо-КГ признаки: основные – диаметр артериального протока более 1,5 мм у новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ, наличие лево-правого шунта, косвенные – наличие ретроградного кровотока в постдуктальной аорте, составляющего более 50% антеградного кровотока, соотношение левое предсердие/аорта (ЛП/Ао) более 1,1, наличие феномена «диастолического обкрадывания» (сниженный диастолический кровоток в аорте, сосудах головного мозга, органах брюшной полости, его отсутствие или наличие диастолического реверса крови), гиперволемия малого круга кровообращения.

Критериями легочной гипертензии являлось повышение давления в полости правого желудочка более 35-65 мм рт. ст. (транстрикуспидальный градиент) при норме до 30 мм рт. ст. с учетом уровня частоты сердечных сокращений. Косвенными признаками ПЛГ были отклонение межпредсердной перегородки в сторону левого предсердия, наличие трикуспидальной регургитации, право-левого шунта ве-

нозной крови через овальное окно и/или артериальный проток, расширение правых отделов сердца. По данным ЭКГ во II отведении выявлялись признаки P-pulm.

Мы сравнили частоту функционирования артериального протока и его особенности у детей с ЭНМТ (n = 69) и ОНМТ (n = 92). Частота ГЗФАП у детей с ЭНМТ в первые 72 ч составляла 75,3%, а у детей с ОНМТ – 63,1% (z = 1,4, p = 0,14), у доношенных – 1,3%. К концу раннего неонатального периода размер ОАП и скорость сброса по нему нарастали у 9,5% детей из группы с массой менее 1000 г и становились максимальными к концу второй недели жизни, что приводило к повышению объема лево-правого шунта крови через ОАП, объемной перегрузке в малом круге кровообращения и расширению правых камер сердца. Длительное функционирование ОАП отмечалось у 37,7% детей с ЭНМТ против 11,6% у детей с ОНМТ (z = 3,7, p = 0,0001).

К 3 неделям жизни у 7,2% детей с массой тела менее 1000 г отмечалось повторное открытие ОАП (1,8% у детей из группы детей с ОНМТ, p = 0,043). Мы анализировали причину повторного открытия артериального протока. Одной из причин могло быть присоединение инфекционного процесса у детей с ЭНМТ, которое сочеталось с появлением воспалительных изменений в крови (лейкоцитоз, уровень прокальцитонина более 10 нг/мл, уровень С-реактивного белка с нарастанием в динамике), абдоминального синдрома в виде вздутия живота. Динамика уровня лейкоцитов, ПКТ и СРБ у детей с повторным открытием ОАП представлена в табл. 13. Наши данные согласуются с данными литературы, которые отводят огромную роль медиаторам воспаления, в частности фактору некроза опухоли-α.

Таблица 13

Динамика уровня лейкоцитов, ПКТ и СРБ у детей с повторным открытием ОАП (*M*±*m*)

Показатели	2-е – 3-и сутки жизни	7-10-е сутки жизни	*p*
Лейкоцитов, 1×10^9/л	8,23±2,86	15,7±11,7	0,0001
Уровень ПКТ, нг/мл	менее 0,5	более 10	0,0001
СРБ, мг/л	2,38±2,3	10,6±5,8	0,0001

Состояние недоношенных при наличии ГЗФАП ухудшалось, нарастали дыхательные нарушения, которые приводили к необходимости повышения парамет-

ров ИВЛ и изменению метода респираторной терапии, увеличению продолжительности респираторной поддержки (табл. 14).

Таблица 14

Респираторная терапия
у глубоконедоношенных детей с ГЗФАП

Показатель		В 1-е сутки		На 3-и – 4-е сутки		*z*	*p*
		абс.	%	абс.	%		
ЭНМТ (*n* = 69)	ИВЛ	13	18,8	36	52,2	4,2	0,0001
	CPAP	56	81,2	33	47,8	4,1	0,0001
ОНМТ (*n* = 92)	ИВЛ	4	4,3	6	6,5	0,3	0,79
	CPAP	88	92,7	86	90,5	0,16	0,87

У 2 новорожденных (2,9%) выявлено наличие врожденных пороков сердца (ВПС) в виде дефекта межжелудочковой перегородки (ДМЖП). У 2 новорожденных (2,9%) отмечена аневризма межпредсердной перегородки с ООО и гиперволемией малого круга кровообращения.

Мы изучили динамику изменения фетальных коммуникаций (диаметр ООО и характер кровотока через него) на разных сроках гестации в течение периода новорожденности и для этого проанализировали протоколы Эхо-КГ исследования недоношенных новорожденных. С увеличением срока гестации увеличивается и диаметр овального окна (рис. 14).

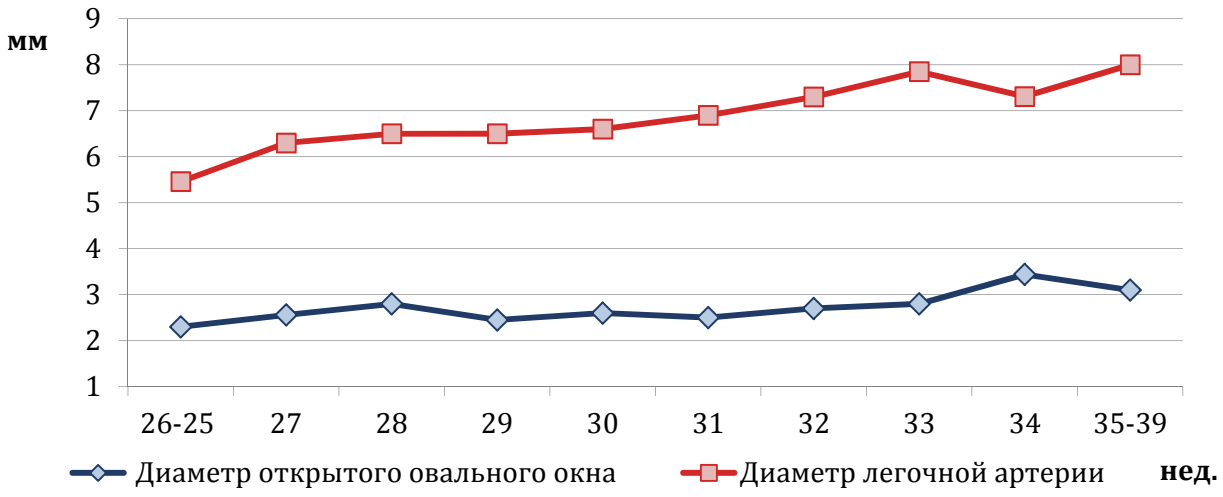


Рис. 14. Динамика диаметра овального окна
и легочной артерии в зависимости от срока гестации, неделя

Это объясняется тем, что на различных сроках гестации соотношение правых и левых отделов сердца равно 1:1 в связи с морфофункциональной незрелостью органов, особенно легких, которое сохраняется при преждевременном рождении. На этом сроке заканчивается каналикулярный период формирования легких, начинается синтез сурфактанта, легкие потенциально готовы осуществлять газообмен, что приводит к увеличению кровотока в системе малого круга кровообращения. Далее при достижении плодом массы тела 800 г правые отделы сердца развиваются быстрее, поэтому соотношение правых и левых камер становится 2:1, соответственно, сброс через овальное окно также возрастает.

Мы оценили диаметры крупных сосудов (аорты и легочного ствола) и размеров камер сердца и выявили, что с увеличением срока гестации диаметр всех крупных сосудов постепенно увеличивается, в частности диаметр легочной артерии.

На рис. 15 показано, что с увеличением срока гестации отмечается увеличение толщины средних размеров межжелудочковой перегородки ($r = +0{,}72$, $p = 0{,}009$), задней стенки левого желудочка ($r = +0{,}82$, $p = 0{,}001$) и стенки правого желудочка ($r = +0{,}64$, $p = 0{,}021$).

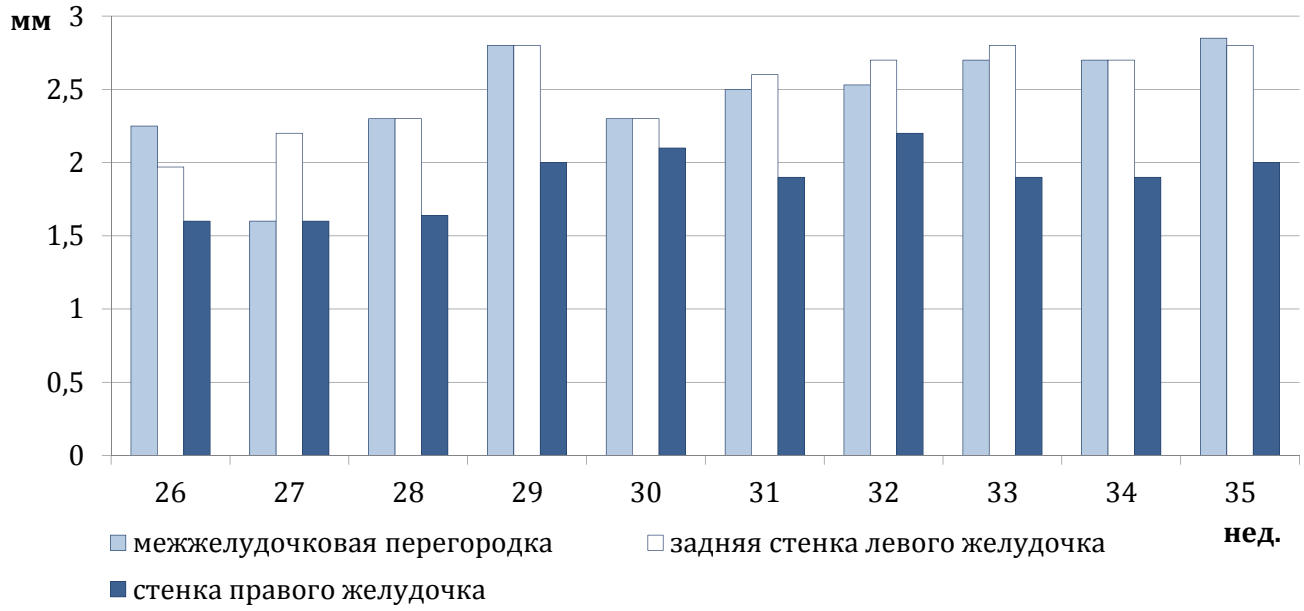


Рис. 15. Динамика толщины средних размеров межжелудочковой перегородки, задней стенки левого желудочка и стенки правого желудочка

Таблица 15

Основные антропометрические параметры в зависимости от сроков гестации, нед.

Срок гестации, нед.	**Масса тела, г**	**Длина тела, см**	**Окружность головы, см**	**Окружность груди, см**	**Диаметр ООО, мм**	**Диаметр артериального протока, мм**
25 (*n* = 4)	635±48,9	34,4±2,0	24,3±0,5	22,5±0,8	3,1±0,2	3,2±0,2
26 (*n* = 12)	753±24,7	35,2±1,9	25,0±0,6	23,0±0,7	3,0±0,1	2,7±0,2
27 (*n* = 39)	985±38,0	36,8±2,3	25,5±0,5	21,8±0,8	2,9±0,1	2,8±0,2
28 (*n* = 14)	1129±76,8	38±0,1	28±0,5	23±0,9	2,5±0,1	2,4±0,2
32 (*n* = 51)	1841,3±87,7	39,3±1,7	30±0,6	27±0,6	3,1±0,13	нет
33 (*n* = 25)	1859,7±207,9	42,1±1,7	29,5±0,6	26,7±1,0	2,9±0,2	нет
34 (*n* = 16)	1896,3±652,0	34,8±10,3	25,4±7,1	23,4±6,5	3,8±0,1	2,3±0,3

Таблица 16

Основные размеры камер и сосудов сердца в зависимости от сроков гестации, нед.

Срок гестации, нед.	Диаметр легочной артерии, мм	Левое предсердие, мм	Правое предсердие, мм	Межжелудочковая перегородка, мм	Правый желудочек, мм	Задняя стенка левого желудочка, мм	Толщина стенки правого желудочка, мм	КДР, мм	КСР, мм	Диаметр нижней полой вены, мм	БОА, мм
25 (n = 4)	5,3±0,2	7,4±0,4	10,2±0,5	2,0±0,7	6,9±0,6	2,1±0,1	1,5±0,2	13,1±1,0	7,1±0,6	3,4±0,1	3,9±0,2
26 (n = 12)	6,4±0,3	8,7±0,8	9,8±0,5	2,8±0,6	7,3±0,6	2,3±0,2	1,7±0,1	12,8±0,9	7,5±0,8	3,2±0,3	4,3±0,2
27 (n = 39)	6,6±0,2	8,4±0,9	11,08±0,5	2,7±0,7	7,9±0,6	2,6±0,1	1,9±0,3	12,7±0,9	8,2±0,6	3,3±0,1	4,5±0,2
28 (n = 14)	6,2±0,7	9±0,7	8,9±0,9	2,1±0,1	7,1±0,3	2,3±0,8	1,5±0,2	12,7±0,7	7,6±1,6	2,7±0,6	4,6±0,3
32 (n = 51)	8,3±0,7	8,6±0,4	11,9±0,9	3±0,3	7,9±0,8	4,8±1,0	2,4±0,2	14,4±1,9	8,9±0,9	3,8±0,4	5,4±0,2
33 (n = 25)	6,8±0,3	9,6±0,3	12,7±0,4	2,7±0,1	7,9±0,8	2,6±0,1	1,7±0,1	15,6±0,6	10,2±0,5	3,5±0,1	5,4±0,2
34 (n = 16)	8±2,1	7,9±1,7	7,9±1,4	5,7±2,7	4,5±1,4	3,1±0,3	2,6±0,5	12,8±2,9	8,8±1,7	4,2±0,3	5,6±0,6

Как показано в табл. 15 с увеличением срока гестации и с антропометрических показателей недоношенного ребенка уменьшается диаметр артериального протока ($r = –0,79$, $p = 0,001$), при этом такой зависимости с диаметром овального окна не выявлено ($r = +0,41$, $p = 0,183$). Анализ показателей внутрисердечной гемодинамики, выявил, что с увеличением срока гестации размеры правого предсердия, левого предсердия, правого желудочка постепенно увеличиваются (табл. 16).

Толщина стенок правого желудочка, левого желудочка и межжелудочковой перегородки увеличиваются волнообразно. В росте межжелудочковой перегородки и левого желудочка отмечается два пика: на сроке 29 и 34 недели. В развитии камер сердца правых отделов отмечаются периоды быстрого роста (29-30 нед. и 33-34 нед.) от 2,1±0,1 до 5,7±2,7 мм ($p = 0,0001$), в отличие от них левые отделы сердца растут равномерно.

Нами проведен корреляционный анализ между размерами овального окна и размерами камер сердца на разных сроках гестации. Выявлена прямая сильная корреляционая связь между диаметром открытого овального окна и всеми изученными показателями на сроке 25-26 недель (рис. 16). Это, вероятно, связано с постепенным равномерным ростом и дифференцировкой органов и систем плода и постепенным уменьшением нагрузки на правые отделы сердца. На сроке 27-28 недель корреляционные связи между изученными парами были недостоверными или слабыми.

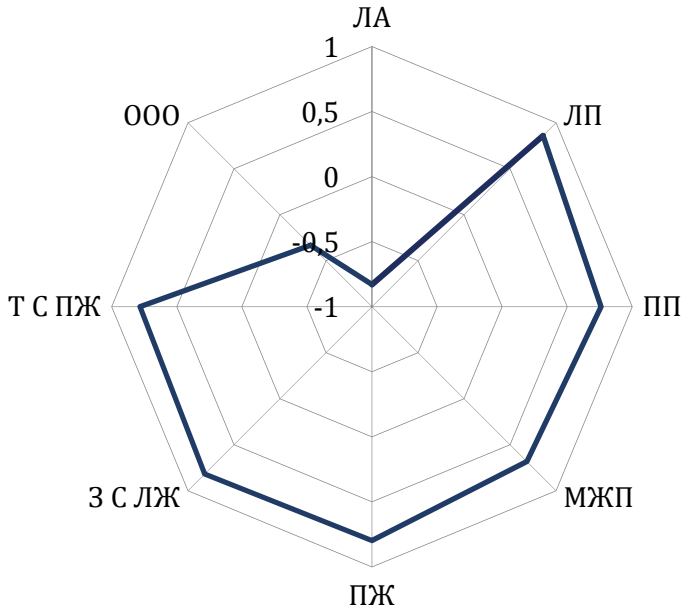


Рис. 16. Коэффициент корреляции на сроке 25-26 недель

На сроке 33-34 недели была выявлена положительная связь между диаметром овального окна и диаметром легочной артерией, размером правого желудочка. Вместе с тем на этом же сроке отмечается достоверная отрицательная связь в паре овальное окно – толщина стенки правого желудочка, что может быть связано с уменьшением нагрузки на правые отделы сердца на этом сроке. Параллельно с увеличением размера овального окна происходит уменьшение толщины стенки правого желудочка, что, вероятно, можно объяснить уменьшением нагрузки на правые отделы сердца после рождения (рис. 17).

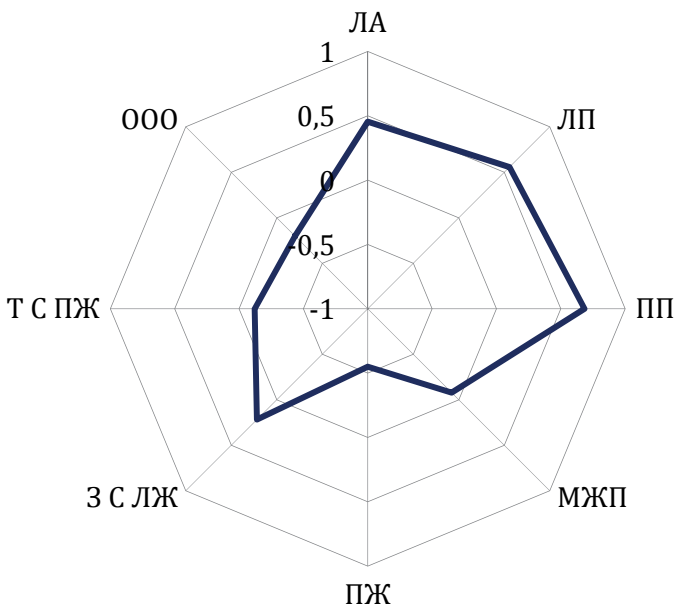


Рис. 17. Коэффициент корреляции на сроке 33-34 недель

Поскольку характер гемодинамики напрямую зависит от выраженности респираторного дистресс-синдрома, мы сравнили изменения диаметра ООО, ГЗФАП и характер кровотока через них у недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ в зависимости от наличия дыхательных нарушений и без дыхательных нарушений в течение периода новорожденности. Для этого в конце 1-й недели жизни разделили детей в зависимости от выраженности дыхательных нарушений. В основную группу вошли дети, находящиеся на ИВЛ и с нарастающими дыхательными нарушениями (42 ребенка), в группу контроля – дети с уменьшением степени ДН, находящиеся на CPAP терапии или получающие респираторную терапию через кислородную маску (119 детей). Оценка проводилась в конце 1-й недели жизни, 2-й недели жиз-

ни. Эхо-КГ исследование показало различные закономерности в сравниваемых группах. Открытое овальное окно с билатеральным шунтом крови между предсердиями обнаружено практически у всех детей обеих групп. У детей с нараставшими дыхательными нарушениями на 1-й неделе жизни диаметр ООО в среднем составлял 4,0±0,13 мм, у недоношенных детей с уменьшением дыхательных нарушений ООО имел вид межпредсердного сообщения диаметром менее 3,0 мм с билатеральным сбросом крови, что согласуется с литературными данными.

На 3-и – 4-е сутки у 43,7% детей 2-й группы артериальный проток сокращался и переставал функционировать, его диаметр составлял 1,3±0,8 мм, у 52,9% детей – 2,0±0,5 мм, в то время как у новорожденных 1-й группы диаметр составил 2,7±0,2 мм у 40,5% детей. У 30,9% детей с нарастающими дыхательными нарушениями проток увеличивался (p = 0,0001) (табл. 17).

Таблица 17

Динамика диаметра артериального протока у недоношенных сравниваемых групп

Показатели	**Основная группа (n = 42)**		**Контрольная группа (n = 119)**		z	p
	абс.	**%**	**абс.**	**%**		
ОАП с уменьшением диаметра	12	28,6	52	43,7	1,9	0,057
ОАП с прежними диаметром	17	40,5	63	52,9	1,4	0,15
ОАП с увеличением диаметра	13	30,9	4	3,4	4,8	0,0001

С конца первой недели жизни размер ОАП и скорость сброса по нему начинали нарастать у 4 (5,8%) недоношенных новорожденных из основной группы и становились максимальными к концу второй недели жизни. Данные изменения, вероятно, свидетельствовали о повышении объема лево-правого шунта крови через ОАП. У новорожденных появлялась объемная перегрузка левых камер сердца, о чем свидетельствовало расширение левых камер, а также увеличение ударного объема левого желудочка по сравнению с правым. Вместе с этим повышались фракция укорочения, фракция выброса (табл. 18). Новорожденные требовали увеличение параметров ИВЛ, у 2 (2,9%) – развилось легочное кровотечение.

Таблица 18

Эхокардиографические показатели у недоношенных детей на 1-й неделе жизни

Показатели	Основая группа (*n* = 42)	Контрольная группа (*n* = 119)	*p*
ФВ (фракция выброса ЛЖ), %	61,8±2,50	79,0±1,60	0,001
ФУ (фракция систолического укорочения миокарда ЛЖ), %	32,3±1,90	38,6±1,70	0,001
ДПЖ (диаметр правого желудочка), мм	6,9±0,88	6,1±0,35	0,0001
ДЛП (диаметр левого предсердия), мм	9,0±0,45	8,1±0,33	0,0001
Кср (конечно-систолический диаметр), мм	9,3±0,68	8,6±0,35	0,0001
Кдр (конечно-диастолический диаметр), мм	14,2±0,90	14,0±0,62	0,115
Кдо (конечно-диастолический объем), мл	16,5±0,80	16,0±0,60	0,0001
Ксо (конечно-систолический объем), мл	7,6±0,62	6,8±0,37	0,0001
УО (ударный объем левого желудочка), мл	8,9±0,50	9,2±0,34	0,001

У 3 новорожденных 2-й группы и 4 детей 1-й группы ОАП выявлялся непостоянно. В течение 1-х суток жизни он закрывался, а на 3-4-й неделе – вновь начинал функционировать.

Повторное открытие ОАП у новорожденных, требующих проведения ИВЛ, вероятно, происходило вследствие активации инфекционного процесса, нарастающей гипоксии. Причиной гипоксии могли быть тяжелое течение пневмонии, присоединение бронхообструктивного синдрома, а также прогрессирование анемии.

На 2-й неделе после рождения у младенцев функционирующее ООО имело лево-правый сброс крови и сохраняло прежний большой диаметр. У новорожденных основной группы диаметр ООО практически не изменялся, сброс крови имел лево-правое направление, причем шунт носил турбулентный характер (табл. 19).

Вероятно, вследствие незрелой структуры миоцитов частота сердечных сокращений, ударный объем и сердечный индекс, скорости диастолического расслабления и систолического сокращения сердечной мышцы были снижены, но в течение неонатального периода эти показатели увеличивались более значимо, чем у детей группы контроля, что говорит о морфофункциональной незрелости и сохраняющемся фетальном типе кровотока у недоношенных детей с ЭНМТ при рождении.

Таблица 19

Эхокардиографические показатели у недоношенных детей на 2-й неделе жизни

Показатели	Основная группа (*n* = 42)	Контрольная группа (*n* = 119)	*p*
ФВ (фракция выброса ЛЖ), %	68,5±2,0	69,0±2,90	0,167
ФУ (фракция систолического укорочения миокарда ЛЖ), %	37,4±1,70	37,1±2,0	0,268
ДПЖ (диаметр правого желудочка), мм	7,48±0,45	7,5±0,50	0,770
ДЛП (диаметр левого предсердия), мм	9,35±0,33	9,7±1,0	0,340
Кср (конечно-систолический диамерт), мм	10,4±0,55	9,2±0,80	0,081
Кдр (конечно-диастолический диаметр), мм	16,5±0,70	15,2±0,50	0,120
Кдо (конечно-диастолический объем), мл	21,7±0,30	18,6±0,24	0,061
Ксо (конечно-систолический объем), мл	7,31±0,35	7,4±0,52	0,140
УО (ударный объем левого желудочка), мл	12,3±0,21	11,2±0,18	0,083

Помимо этого для обеспечения нормальных значений парциального напряжения кислорода капиллярной крови (pO_2) у недоношенных новорожденных на ИВЛ требовалась большая концентрация кислорода (FiO_2) по сравнению с таковой в группе контроля (рис. 18). Эти изменения обусловлены не только наличием РДС у недоношенных, но и сохраняющимся ПФК.

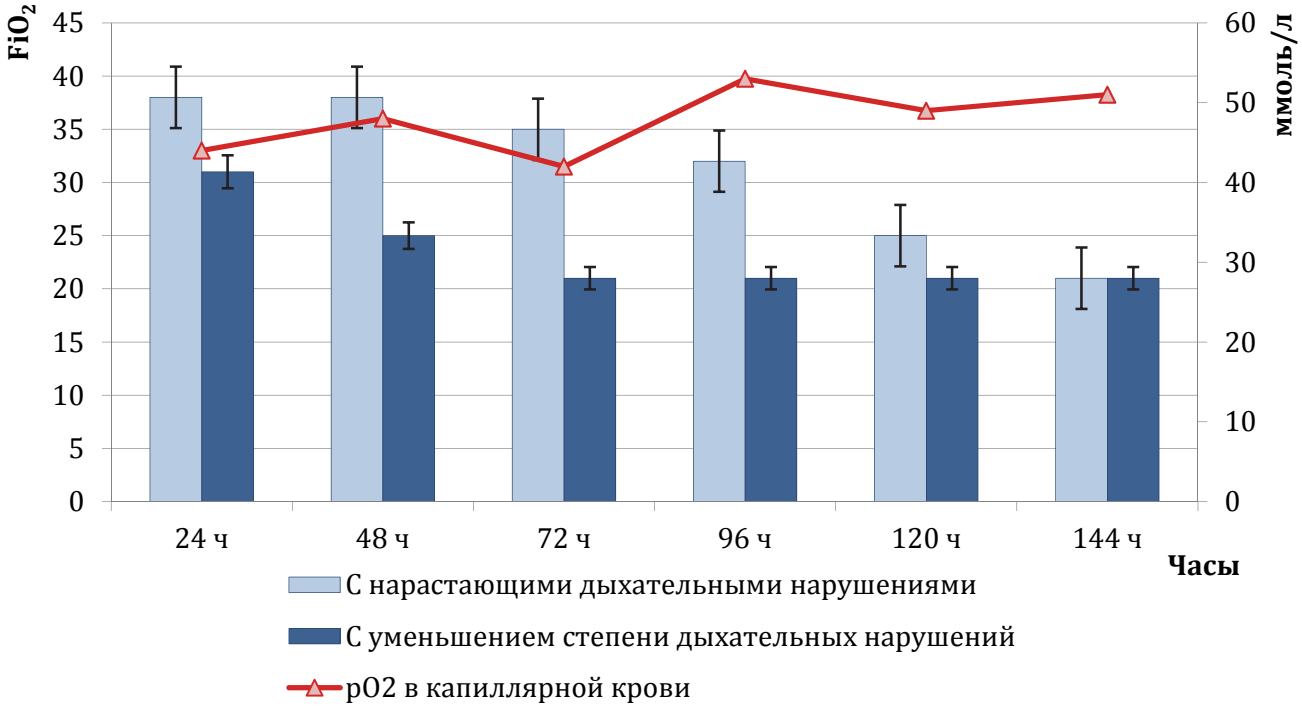


Рис. 18. Показатели FiO_2 у новорожденных обеих групп, необходимые для поддержания адекватного напряжения кислорода в капиллярной крови

Следовательно, у недоношенных новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ с выраженными дыхательными нарушениями сохраняется фетальный тип кровотока, что указывает на морфофункциональную незрелость гемодинамики. На 2-3-й неделе жизни внутрисердечное кровообращение характеризуется меньшими диастолическим и систолическим объемами ЛЖ, низким ударным объемом ЛЖ, наличием лево-правого сброса крови через большое ООО.

Мы изучили взаимосвязь ГЗФАП с частотой и степенью неврологических повреждений. Полученные результаты привели к объединению детей с ЭНМТ и ОНМТ в единую группу и формированию двух групп сравнения. Группу глубоконедоношенных новорожденных с ГЗФАП (161 пациент) и без ГЗФАП (130 детей). Было установлено увеличение частоты взаимосвязи между ГЗФАП и частотой таких тяжелых гипоксически-геморрагических поражений головного мозга ($r = +0{,}72$, $p = 0{,}008$), как ПВЛ и ВЖК. Критериями нарушения мозгового кровотока были изменения индекса резистентности передней мозговой артерии, снижение кровотока по вене Галена, наличие феномена «диастолического обкрадывания» (табл. 20).

Таблица 20

Показатели мозгового кровотока у недоношенных детей сравниваемых групп на 3-и – 5-е сутки жизни ($M \pm m$)

Показатели	ГЗФАП ($n = 161$)	Без ГЗФАП ($n = 130$)	p
Индекс резистентности передней мозговой артерии	0,9±0,09	0,7±0,06	0,043
Кровоток по вене Галена, см/с	4,5±2,9	5,8±0,8	0,0001
Диаметр артериального протока, мм	5,1±1,2	2,5±1,4	0,0001

Индекс резистентности в передней мозговой артерии в группе детей с ГЗФАП составил 0,9±0,09, в группе без ГЗФАП – 0,7±0,06 ($p = 0{,}043$), скорость кровотока по вене Галена у пациентов 1-й группы был значительно ниже, чем в группе контроля (4,5±2,9 см/с против 5,8±0,8 см/с). При этом замедление кровотока отмечалось при более тяжелом гипоксическом повреждении головного мозга ($r = +0{,}34$). Корреляционные связи между диаметром артериального протока и

индексом резистентности, скоростью по вене Галена представлены в табл. 21. У 17,4% детей выявлен феномен «диастолического обкрадывания» в передней мозговой артерии. При увеличении диаметра протока (более 5 мм) увеличивалась тяжесть неврологических изменений в виде ПВЛ (r = +0,53) и ВЖК (r = +0,57).

Таблица 21

Значение коэффициента корреляции между показателями мозгового кровотока, неврологической патологией и диаметром артериального протока

Показатели	*r*	*p*
Диаметр артериального протока – индекс резистентности	0,25	0,22
Диаметр артериального протока – скорость по вене Галена	0,34	0,16
Диаметр артериального протока – перивентрикулярная лейкомаляция	0,53	0,03
Диаметр артериального протока – ВЖК	0,57	0,026

У недоношенных новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ с нарастанием дыхательных нарушений снижение диастолических и систолических объемов ЛЖ и низкий ударный объем ЛЖ, а также сочетание ООО с ГЗФАП характеризовалось снижением мозгового кровотока у 26,2% детей, что приводило к гипоксически-ишемическому поражению головного мозга и гипоксически-геморрагическим изменениям (r = +0,36). Данные НСГ выявили ВЖК 2-й степени в 14,3%, одностороннее ВЖК 2-3-й степени в 5,8%, двустороннее ВЖК 3-й степени в 5,8% случаев ПВЛ с формированием в динамике кист. У 5% пациентов с трикуспидальной регургитацией 2-3-й степени в динамике прогрессировала степень ВЖК до 3-й степени.

При ухудшении показателей внутрисердечной гемодинамики на 5-7-е сутки жизни в виде увеличения размеров ООО до 4 мм со сбросом крови слева направо отмечаются нарастание тяжести РДС, отсроченная динамика формирования зрелого типа легочного кровотока с признаками легочной гипертензии.

У 30,9% больных (34 ребенка) с гемодинамическими нарушениями выявлены нарушение оксигенации крови, десинхронизация с аппаратом, при детализации причин и исключения неврологической симптоматики выявлена высокая легочная гипертензия (ПЛГ), показатель среднего градиента давления (СГД) в легочной артерии составлял 52,05±12,5 мм рт. ст.

На 3-и сутки жизни у 16 детей с ЭНМТ (23,1%) отмечено сочетание ООО с СГД до 42,3 ±11,1 мм рт. ст. с право-левым внутрисердечным шунтированием.

Таким образом, частота функционирования артериального протока в первые 72 ч у детей с ЭНМТ составляет 75,3%, а у детей с ОНМТ – 63,1%, у доношенных – 1,3%. Длительное функционирование ОАП у глубоконедоношенных детей отмечается в 37,7% случаев (ОНМТ – 11,6%, $p = 0,0001$) и сопровождается высокой частотой развития тяжелого гипоксически-геморрагического поражения ЦНС ($r = +0,72$) в виде ВЖК (25,9%), ПВЛ (26,2%) и ухудшает течение РДС (30,9% против 3,4%, $p = 0,0001$). На 3-й неделе жизни у 7,2% детей с ЭНМТ (1,8% у детей с ОНМТ, $p = 0,04$) отмечается повторное открытие артериального протока вследствие присоединения воспалительного процесса. У недоношенных новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ с нарастающими дыхательными нарушениями имеют место сохраняющийся фетальный тип кровотока, низкие диастолический и ударный объем ЛЖ. Это приводит к высокому функциональному напряжению, что необходимо учитывать при назначении инфузионной терапии и включении дополнительных терапевтических мероприятий для предупреждения кардиоваскулярных осложнений.

3.4. Особенности течения транзиторной ишемии миокарда у недоношенных новорожденных

В качестве критерия ТИМ использовалась шкала Jedeikin et al., по которой дисфункциями миокарда левого желудочка считались снижение фракции выброса менее 60%, снижение фракции укорочения менее 30%, снижение объема кровообращения (сердечного выброса) менее 200 мл/кг массы тела в минуту.

В качестве ЭКГ критериев ТИМ применялись данные А.В. Прахова (1997): изменения желудочкового комплекса QRS и конечной части желудочкового комплекса ST-T.

Наличие ТИМ с ЭНМТ отмечено у 58% с ЭНМТ и у 42,1% с ОНМТ ($p = 0,009$). Частота и тяжесть ТИМ у детей с ЭНМТ могли быть обусловлены низкой сократительной способностью миокарда, неспособностью увеличить сер-

дечный выброс за счет увеличения силы сокращения, что ведет к появлению начальных признаков недостаточности кровообращения.

По данным литературы, клиническая картина ТИМ у доношенных новорожденных неспецифична и часто маскируется под другие заболевания, а тяжесть состояния колеблется от минимальной до тяжелой. Основными симптомами ТИМ у доношенных новорожденных можно считать бледность кожных покровов, акроцианоз, наличие «мраморного» рисунка кожи, тахипноэ, глухость сердечных тонов при нормальной или несколько увеличенной ЧСС, систолический шум, нарушение ритма сердца, иногда развивается сердечно-сосудистая недостаточность с расширением границ относительной сердечной тупости [117; 130]. Мы выяснили как проявляется ТИМ у недоношенных. Клиническими проявлениями ТИМ для новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ являются нарушения ритма сердца в виде появления повторных эпизодов брадикардии (ЧСС менее 90 уд./мин), которая отмечалась у 23,7% против 9,8% случаев у детей с респираторными нарушениями ($p = 0{,}002$), тахикардии (ЧСС более 180 уд./мин) у 20,3% против 39,2% случаев ($p = 0{,}042$). Изменения аускультативной картины проявляются в виде систолического шума у 32,2% детей с массой тела до 1000 г против 21,5% детей с массой тела от 1000 до 1500 г ($p = 0{,}043$), глухости сердечных тонов у 63,7% пациентов против 51,8% у детей 2С группы ($p = 0{,}04$) (табл. 22).

Таблица 22

Характеристика клинических проявления транзиторной ишемии миокарда

Характеристика клинических проявлений	**1С группа ($n = 115$)**		**2С группа ($n = 51$)**		***p***
	абс.	**%**	**абс.**	**%**	
Брадикардия (ЧСС менее 90 уд./мин)	27	23,7	5	9,8	0,002
Систолический шум	37	32,2	11	21,5	0,043
Глухость сердечных тонов	73	63,7	30	51,8	0,040
Тахикардия (ЧСС более 180 уд./мин)	23	20,3	21	39,2	0,042

Примечание. Группа 1С ($n = 115$) – новорожденные с ЭНМТ с ТИМ; группа 2С ($n = 51$) – новорожденные с ОНМТ с ТИМ.

Таким образом, для новорожденных с ЭНМТ в качестве клинических проявлений ТИМ характерны появление глухости тонов сердца, брадикардии, что, вероятно, связано с увеличением сердечного выброса за счет увеличения ЧСС. По данным литературы, эта особенность характеризует появление начальных признаков недостаточности кровообращения на фоне ТИМ.

Исследование сократительной способности миокарда левого желудочка у детей с ЭНМТ и ОНМТ показало снижение фракции выброса у 47,5% и 30,5% (p = 0,004) детей сравниваемых группы, соответственно (табл. 23). В то же время у 6,8% новорожденных с ОНМТ отмечено повышение сократительной способности миокарда, что могло спровоцировать нарушение коронарного кровотока и привести к метаболическим изменениям, нарушениям биохимического профиля с развитием признаков ишемического поражения на ЭКГ (табл. 24).

Таблица 23

Сравнительные по показатели фракции выброса/фракции укорочения детей сравниваемых групп по данным эхокардиографии, %

Показатели фракции выброса/ фракции укорочения, %	**1-е сутки (до начала лечения)**		***z***	***p***
	1С группа (n = 115)	**2С группа (n = 51)**		
50-60/22-30	47,5	30,5	1,62	0,105
60-75/30-37,5	45,7	66,4	1,98	0,047
Выше 75/37,5	6,8	-	-	-

Примечание. Группа 1С (n = 115) – новорожденные с ЭНМТ с ТИМ; группа 2С (n = 51) – новорожденные с ОНМТ с ТИМ.

Таблица 24

Показатели фракции выброса и фракции укорочения у недоношенных сравниваемых групп по данным эхокардиографии по дням жизни, %

Показатели фракции выброса/ фракции укорочения, %	**Дни жизни**		
	1-е сутки	**2-е – 3-и сутки**	**7-10-е сутки**
50-60/22-30	47,5	86,6	-
60-75/30-37,5	45,7	6,7	93,3
Выше 75/37,5	6,8	6,7	6,7

Показатели сократительной способности миокарда коррелировали с низкими показателями АД у новорожденных с ЭНМТ ($r = +0,42$, $p = 0,0038$) и были у них достоверно ниже (у детей группы 1С 35,0±12,0 против 40,0±4,0, $p = 0,004$) (табл. 25), а, по данным литературы, при снижении сердечного выброса развивается вазоконстрикция сосудов головного мозга с церебральной гипоперфузией [255]. При отсутствии ауторегуляции головного мозга у глубоконедоношенных имеет место несовершенство церебрального кровотока, которое сопровождается развитием нарушений неврологического статуса и их прогрессированием, что нами наблюдалось в динамике.

Таблица 25

Показатели среднего значения АД у детей исследуемых групп (*M±m*)

Показатели артериального давления, мм рт. ст.	**Группа**		***p***
	1С группа (*n* = 115)	**2С группа (*n* = 51)**	
Систолическое давление	48,5±12,5	50,5±15,5	0,379
Диастолическое давление	28,0±13,0	33,0±12,0	0,021
Среднее давление	35,0±12,0	40,0±4,0	0,004

Примечание. Группа 1С ($n = 115$) – новорожденные с ЭНМТ с ТИМ; группа 2С ($n = 51$) – новорожденные с ОНМТ с ТИМ.

Помимо этого изменение сократительной способности миокарда у детей с ЭНМТ и ОНМТ происходило быстро в течении нескольких часов (у 86,6% детей с ЭНМТ снижение систолической функции миокарда желудочков нарастало на 2-е – 3-и сутки жизни, против 9,8% у детей с ОНМТ, $p = 0,001$), что в условиях незрелости миокарда приводило к падению среднего АД до 24,0±3,5 мм рт. ст. в 1-й группе и до 26,5±4,0 мм рт. ст. во 2-й группе ($p = 0,0001$), развитию шока и централизации кровообращения с обеднением мозгового кровотока, поэтому ранняя диагностика и поддержание способности миокарда нести дополнительную нагрузку являются наиболее сложной задачей.

По данным ЭКГ исследования в правых грудных отведениях зубец Т был положительный, у недоношенных с ЭНМТ его амплитуда составила 3,8±0,2 мм, у де-

тей с ОНМТ 3,3±0,15 мм ($p = 0,001$). В левых грудных отведениях у 20,3% пациентов с ЭНМТ и 34,4% детей с ОНМТ ($z = 1,74$, $p = 0,081$) зубец Т был отрицательным, его амплитуда была в 1-й группе –0,2±0,1 мм и –0,3±0,2 мм ($p = 0,001$).

Лишь у 12,3% детей 1-й группы и 18,4% детей 2-й группы ($z = 0,85$, $p = 0,39$) сегмент ST по данным ЭКГ исследования был на изолинии. Депрессия сегмента ST отмечалась в двух и более отведениях (2,5±0,3 у детей 1-й группы и 2,6±0,4 у детей 2-й группы ($p = 0,08$)). У 20,3% пациентов депрессия сегмента ST была в сочетании с нарушением морфологии зубца Т. У 57,6% детей выявлены ЭКГ признаки субэндокардиальной ишемии миокарда левого желудочка. У 7 детей (6,1%) с ЭНМТ выявлено удлинение интервала QT до 0,28±0,1. Отмечалось снижение вольтажа зубцов по данным ЭКГ, у одного пациента (1,9%) с ОНМТ – нарушение ритма сердца по типу желудочковой экстрасистолии.

Полученные результаты привели к объединению детей с ЭНМТ и ОНМТ в единую группу и формированию двух групп сравнения. В 1-ю группу ($n = 98$) вошли глубоконедоношенные дети с клиническими проявлениями ТИМ в сочетании с изменениями по ЭКГ и Эхо-КГ (с выраженной ТИМ), во 2-ю группу ($n = 68$) – без клинических проявлений, но с ишемическими изменениями по ЭКГ и Эхо-КГ (умеренная ТИМ).

При поражении миокард в кровь выделяются различные структурные компоненты миокардиоцита, которые могут рассматриваться как диагностические маркеры. В качестве таких маркеров выступают некоторые ферменты внутриклеточных органелл, по их уровню или активности можно судить о глубине и массивности поражения. В нашей работе мы проводили определение АлСТ, АсАТ с подсчетом коэффициента де Ритиса, предложенные Д.С. Крючко (2009). Кардиоспецифическими ферментами являются креатинфосфокиназа (КФК) и его фракция МВ (КФК-МВ), они содержатся в цитоплазме миоцитов, поэтому повышение концентрации этих ферментов в сыворотке крови указывает на нестабильное состояние мембран кардиомиоцитов [80].

У новорожденных с ТИМ отмечалось достоверное увеличение активности трансаминаз. У детей 1С группы АсАТ более выражен, чем в группе контроля

(94,7±3,6 против 41,7±1,8 ($p = 0,001$)). Увеличение АлАТ также выражено, но его уровень увеличивается незначительно (41,5±3,5 против 28,5±2,1 в группе сравнения, $p = 0,0001$), а изменения трансаминаз коррелировали с тяжестью ТИМ ($r = +0,52$, $p = 0,032$). Учитывая неравномерную ферментативную активность у недоношенных новорожденных с ТИМ, мы применили расчет коэффициента де Ритиса в качестве маркера повреждения миокарда. Уровень коэффициента был выше (больше нормального значения 2) у пациентов основной группы. Расчет коэффициента у недоношенных новорожденных к концу неонатального периода указывал на тенденцию к его снижению (1,3±0,9 против 2,3±0,4, $p = 0,048$), обусловленную снижением АсАТ, при этом активность АлАТ оставалась на прежнем уровне или изменялась незначительно (табл. 26).

Таблица 26

Показатели активности ферментов
у недоношенных новорожденных сравниваемых групп (*M±m*)

Показатели	Группа		*p*
	1С группа (*n* = 115)	2С группа (*n* = 51)	
АсАт, Ед	94,7±3,57	41,7±1,8	0,001
АлАт, Ед	41,5±3,53	28,5±2,1	0,001
Коэффициент де Ритиса	2,3±0,4	1,3±0,9	0,048

Примечание. Группа 1С ($n = 115$) – новорожденные с ЭНМТ с ТИМ; группа 2С ($n = 51$) – новорожденные с ОНМТ с ТИМ.

Анализ уровня КФК и КФК-МВ в 1-е сутки жизни у детей группы 1С обнаруживал двукратное увеличение по сравнению с возрастной нормой и с группой без клинических проявлений ТИМ (210,6±2,40 и 28,3±3,8 Ед/л против 109,6±0,90 и 12,5±0,90 Ед/л, $p = 0,001$). Высокий уровень показателя сохранялся на протяжении первой недели жизни. К концу раннего неонатального периода активность КФК снижалась до 175,5±1,47 и 19,55±1,47 Ед/л ($p = 0,001$), а у детей группы сравнения его количество не изменялось (102,5±0,80 и 11,3±1,1 Ед/л), что сходно с данными, полученными С.П. Ермоленко и др. [63] (табл. 27). По литературным

данным, величина повышения КФК соответствует величине пораженной зоны миокарда [185; 186].

Таблица 27

Показатели активности КФК у недоношенных сравниваемых групп, Ед/л

Сутки жизни	Группа		*p*
	1-я (основная) (*n* = 98)	2-я (контрольная) (*n* = 68)	
1-е сутки	210,6 ± 2,40	109,6 ± 0,90	0,0001
5-7-е сутки	175,5 ± 1,47	102,5 ± 0,80	0,0001
15-21-е сутки	75,2±3,59	72,4±2,1	0,021

Примечание. 1-я группа (*n* = 98) – дети с выраженной ТИМ; 2-я группа (*n* = 68) – дети с умеренной ТИМ.

Следовательно, активность КФК в сыворотке крови при ТИМ возрастает в первые сутки от начала ишемического повреждения, что показано в нашем исследовании. В течение последующих 5 суток его активность снижается в 1,5 раза у пациентов 1-й группы. У новорожденных 2-й группы отмечена небольшая тенденция к снижению показателей активности КФК и КФК-МВ, несмотря на это, показатели достоверности различий сохранялись ($p = 0,021$).

На 2-3-й неделе жизни в процессе постнатальной адаптации активность кардиоспецифических ферментов у новорожденных сравниваемых групп имела тенденцию к снижению, и достоверных различий между показателями сравниваемых групп выявлено не было ($p = 0,063$). По всей вероятности, снижение активности КФК и КФК-МВ в 1-й группе является отражением хронического антенатального стресса и свидетельствует о более быстром переходе кардиомиоцитов на взрослый тип метаболизма, т.е. об аэробном гликолизе.

Мы провели корреляционный анализ между малым сроком гестации, низкой массой тела при рождении и тяжестью ТИМ. Выявлена обратная корреляционная связь со сроком гестации ($r = –0,72$; $p = 0,001$; $r = –0,45$; $p = 0,001$, соответственно)

и положительная корреляционная связь с тяжестью ТИМ (r = +0,53; p = 0,001; r = 0,48; p = 0,001). Было установлено увеличение частоты взаимосвязи между ТИМ и частотой тяжелых гипоксически-геморрагических поражений головного мозга (r = +0,38 p = 0,003). При умеренных проявлениях ТИМ тяжесть неврологических изменений в виде ВЖК и ПВЛ была меньше (r = +0,47, p = 0,021), при выраженной ТИМ доминировали ВЖК 2-3-й степени (r = +0,53, p = 0,001). Так, ВЖК 1-й степени обнаружено у 26,2%, ВЖК 2-й степени – у 14,3%, одностороннее ВЖК 2-3-й степени – у 5,8%, двустороннее ВЖК 3-й степени – у 5,8%. ПВЛ с формированием в динамике кист диагностирована у 26,2%. Выявлено, что при ухудшении состояние новорожденных с ЭНМТ в виде нарастания признаков ТИМ приводит к нарастанию степени ВЖК и тяжести РДС. Летальность детей с массой менее 1000 г составила 47,5%, выживаемость – 52,5%. Причиной летальных исходов во всех случаях явились тяжелое поражение головного мозга в виде тотальной лейкомаляции или тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний на фоне генерализованного инфекционного процесса.

Таким образом, на основании проведенных исследований выявлено, что частота ТИМ у недоношенных с ЭНМТ выше, чем у новорожденных с большим сроком гестации и большей массой тела (58% у детей с ЭНМТ и 46,1% у новорожденных с ОНМТ (p = 0,009)) и протекает тяжелее, что связано с низкой сократительной способностью миокарда левого желудочка у 47,5% детей и низким АД (r = +0,42), неспособностью увеличить сердечный выброс за счет увеличения силы сокращения. При ТИМ отмечается повышение активности кардиоспецифических ферментов КФК, коэффициента де Ритиса у детей, которые находятся в прямой зависимости от тяжести поражения сердечной мышцы и обратной зависимости от срока гестации. Наличие клинических признаков ТИМ увеличивало тяжесть неврологических изменений (r = +0,53, p = 0,001), особенно у новорожденных с детей с ЭНМТ.

3.5. Особенности нарушения дыхания и адаптация дыхательной системы у новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ с гемодинамическими нарушениями

Сразу после рождения и на протяжении раннего неонатального периода в организме ребёнка происходят последовательные изменения, конечным результатом которых является возможность жить в новых внеутробных условиях. Становление функции дыхания у новорожденных является наиболее слабым звеном в системе общей адаптации его к внеутробному переходу жизни. До момента рождения легкие сохраняют плодное состояние. Альвеолы заполнены альвеолярной жидкостью, а легочные сосуды находятся в состоянии спазма, обусловленного гипоксией. В процессе родов происходит раздражение тройничного нерва и вестибулярного аппарата, перевязка пуповины ведет к резкому падению насыщения крови кислородом и накоплению углекислоты. Это, в свою очередь, вызывает раздражение хеморецепторов дуги аорты и каротидного синуса. Импульсы мощным потоком поступают в ретикулярную формацию и резко повышают ее активность, что является основным в механизме первого вдоха. Затем дыхание поддерживается тоническими влияниями верхних отделов ствола головного мозга. Возникновение первого вдоха и становление функции внешнего дыхания у новорожденных детей являются одним из ключевых моментов периода ранней неонатальной адаптации.

У большинства недоношенных особенности ритма дыхания зависят от степени зрелости нервной и дыхательной системы. Своеобразный ритм дыхания от отсутствия дыхания до дыхания типа «гаспингс» может держаться в течение нескольких недель после рождения. Имеет место структурно-функциональная незрелость легких и системы сурфактанта.

Мы выяснили особенности становления дыхания у глубоконедоношенных младенцев в родзале и в раннем неонатальном периоде, виды нарушения дыхания у недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ.

По нашим данным, в родзале для недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ характерны нарушения дыхания в виде позднего появления первого самостоя-

тельного вдоха, при этом у детей с ОНМТ первый вдох отмечен в конце первой минуты жизни, у детей с ЭНМТ появление самостоятельного дыхания отмечено на 3-4-й мин жизни. Нормализация ритма дыхания была специфична после применения методики раздувающего вдоха, введения сурфактанта в родзале неинвазивным методом (LIST). Частота применения LIST у детей с ЭНМТ – 100%, у детей с ОНМТ – 33% ($z = 7,7$, $p = 0,001$).

Отсутствие дыхания к 5-й мин жизни у детей с ЭНМТ составляло 19% и встречалось достоверно чаще, чем у детей с ОНМТ (у детей с ОНМТ – 4%, $z = 2,142$, $p = 0,032$).

Редкое нерегулярное дыхание отмечалось у 15% детей с ЭНМТ, тогда как у детей с ОНМТ в 28% случаев ($z = 2,64$, $p = 0,004$). Обращало на себя внимание то, что у детей с ЭНМТ и ОНМТ не было отмечено патологического дыхания типа «гаспингс». Неравномерность дыхания, отсутствие патологического дыхания по-видимому, обусловлены физиологической незрелостью и невысокой возбудимостью дыхательного центра, а также, возможно, затруднениями проведения импульсов по центростремительным волокнам блуждающего нерва.

Характерным было то, что у недоношенных детей обеих групп нерегулярное дыхание отмечалось с втяжением уступчивых мест грудной клетки в сочетании с дыханием по типу «качелей», цианозом при дыхании воздухом.

На 20-30-й мин жизни у 20% детей с ОНМТ и у 2% детей с ЭНМТ ($z = 4,3$, $p = 0,0001$) появлялось стонущее дыхание, что является результатом рефлекторного закрытия голосовой щели и служило созданием адекватной функциональной остаточной емкости легких (ФОЕ). Мы выявили отличия в частоте дыхания у недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ: средняя частота дыхания недоношенных с ОНМТ составила 54-58 в минуту, ЭНМТ – 34-39 в минуту, для них были характерны учащение апноэ и прекращение дыхания. Поверхностное дыхание, затруднение реализации глубокого вдоха, отсутствие стонущего дыхания у детей с ЭНМТ являются, главным образом, следствием слабой возбудимости дыхательного центра и низкого тонуса дыхательной мускулатуры.

По данным литературы, в течение раннего неонатального периода у недоношенных имеет место тенденция к увеличению дыхательного объёма при отсутствии выраженного изменения кровотока по сосудам малого круга кровообращения, что отличает их от более зрелых недоношенных детей, у которых существенно увеличиваются дыхательный объём и кровоток без изменений частоты дыхания. Полученные данные свидетельствуют о том, что функция внешнего дыхания у недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ в раннем неонатальном периоде осуществляется менее эффективно и более выражена у детей с ЭНМТ.

У новорожденных обеих групп мы попытались оценить тяжесть течения дыхательных нарушений по шкале Downes (у детей с ЭНМТ не более 4 баллов, у ОНМТ более 5 баллов). Не было выявлено корреляционной связи между степенью тяжести дыхательных нарушений, проведением респираторной терапии (ИВЛ, CPAP) и оценкой по шкале Downes у ЭНМТ ($r = +0{,}11$, $p = 0{,}16$). У детей с ОНМТ выявлена слабая корреляционная связь между исследуемыми параметрами ($r = +0{,}26$, $p = 0{,}062$). Мы пришли к выводу, что данная оценка, особенно у детей с ЭНМТ, была малоинформативна и не отражала тяжесть течения РДС.

Мы выяснили морфофункциональную картину легких у детей с ЭНМТ и ОНМТ и их отличия. Изучение морфологической картины легких проводилось по данным патологоанатомических исследований 40 детей, родившихся на сроке гестации от 22 до 32 недель с массой тела 530–1448 г. Детей с ЭНМТ было 24 (60%), детей с ОНМТ – 16 (40%). В качестве морфологических данных были использованы данные протоколов патологоанатомических исследований и гистологические препараты парафиновых срезов тканей и органов, взятых на аутопсии. Основной причиной смерти были внутрижелудочковые кровоизлияния (41,7%), сепсис новорожденных (33%), язвенно-некротический энтероколит (12,5%) в сочетании с респираторным дистресс-синдромом, все дети находились на ИВЛ. В раннем неонатальном периоде летальный исход констатирован в 72,5% случаев, в позднем неонатальном периоде – в 27,5%. Аутопсию производили в КУ «Республиканское патологоанатомическое бюро» г. Чебоксары (начальник С.В. Плюхин, заведующая детским отделением Е.Н. Игнатьева).

У глубоконедоношенных детей выявлены толстые межальвеолярные перегородки, недостаточное количество эластической ткани в легких, недоразвитие альвеол, наличие в большей или меньшей степени участков «зародышевого» ателектаза. Частота встречаемости патологических изменений в легких по данным аутопсии детей с ЭНМТ и ОНМТ представлена в виде патоморфологических форма в табл. 28. Выявлено достоверное различие в частоте развития болезни гиалиновых мембран у детей с ЭНМТ и ОНМТ.

Таблица 28

Частота встречаемости патологических изменений в легких по данным аутопсии детей с ЭНМТ и ОНМТ

Наименование	ЭНМТ (*n* = 24)		ОНМТ (*n* = 16)		*z*	*p*
	абс.	%	абс.	%		
Диссеминированные ателектазы	22	91,6	12	75	0,98	0,32
Отечно-геморрагический синдром	15	62,5	8	50	0,45	0,64
Болезнь гиалиновых мембран	6	25	12	75	2,51	0,012

При световой микроскопии легких выявлены диссеминированные ателектазы, в подавляющем большинстве случаев они были полисегментарными. При ателектазах бронхи часто имели деформированный вид и щелевидный просвет. Отмечались фестончатость и крупная складчатость слизистой оболочки междольковых бронхов, выстланной цилиндрическими и бокаловидными клетками с крупными очагами десквамации. Выстилающий эпителий бронхиального дерева был десквамирован у 85% детей. Клетки десквамированного эпителия определялись в просветах мелких бронхов и терминальных бронхиол как группами, так и в виде пласта. Признаки очаговой пролиферации бронхиального эпителия имелись у 12,5% детей.

Респираторные бронхиолы имели овальную форму, выстилающий однослойный кубический эпителий десквамирован у 47,5%. Крупные сосуды и сосуды микроциркуляторного русла в гистологических препаратах обеих групп характеризовались резким полнокровием (99,2% всех случаев) с наличием стазов (87,5%)

и микротромбов (ЭНМТ – 57,8%, ОНМТ – 28% ($z = 1,52$, $p = 0,126$)). В 81,7% случаев отмечалось наличие эритроцитов в просвете альвеол и альвеолярных ходов – внутрилёгочные кровоизлияния (рис. 19).

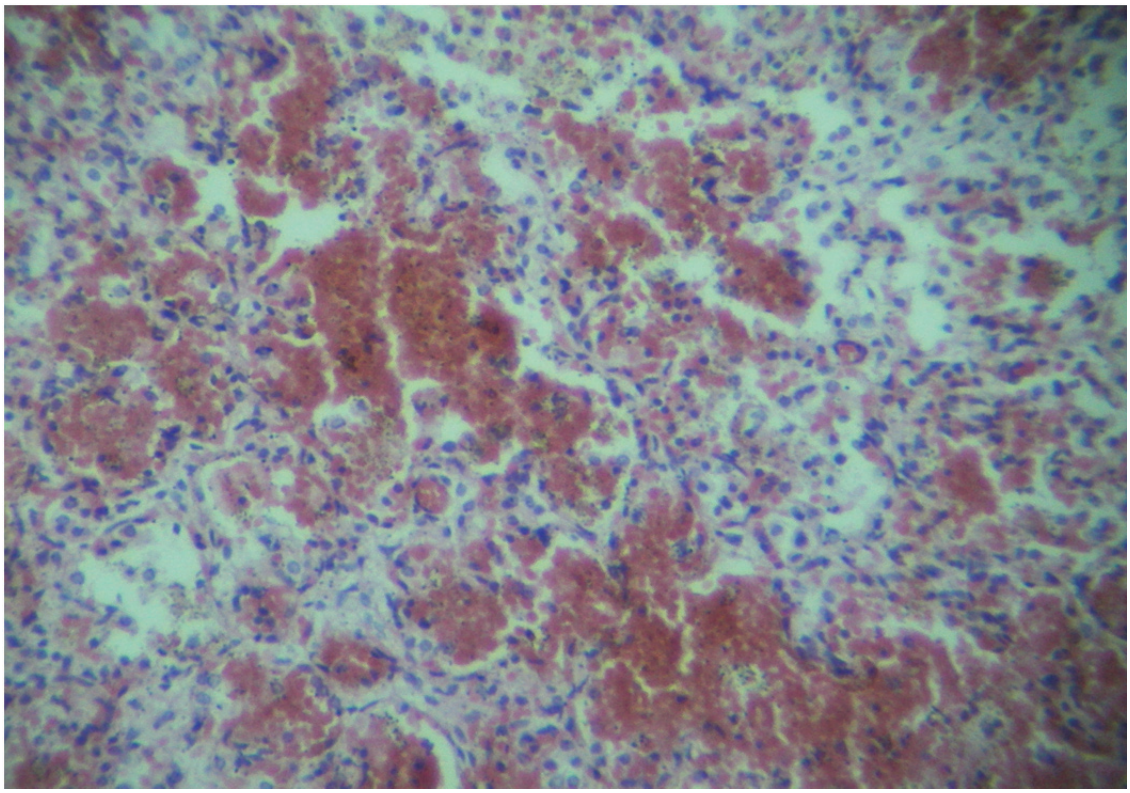


Рис. 19. Отечно-геморрагический синдром легких
(ув. × 10, окраска гематоксилин-эозином)

Мы провели корреляционный анализ между сроком гестации и частотой формирования гиалиновых мембран ($r = –0,53$, $p = 0,003$), развитием отечно-геморрагического синдрома ($r = –0,51$, $p = 0,012$) и диссеминированного ателектаза легких ($r = +0,61$, $p = 0,046$). При этом морфологическая картина легких зависела от стадии воспалительного процесса. Воспалительный процесс в легочной ткани протекал в виде асептического воспаления на фоне респираторной терапии.

Так, при экссудативной фазе воспаления превалировали тотальные ателектазы легких (68,7%) и гиалиновые мембраны (56,3%) (рис. 20). Данная картина более характерна для детей с ОНМТ в 93,8% (ЭНМТ 45,8% ($z = 3,09$, $p = 0,002$)) и, вероятно, связана с развитием интерстициального отека за счет пропотевания жидкости в просвет альвеол, инактивации сурфактанта и ухудшения механики дыхания в легких вследствие нарушения шунта диффузионных отношений.

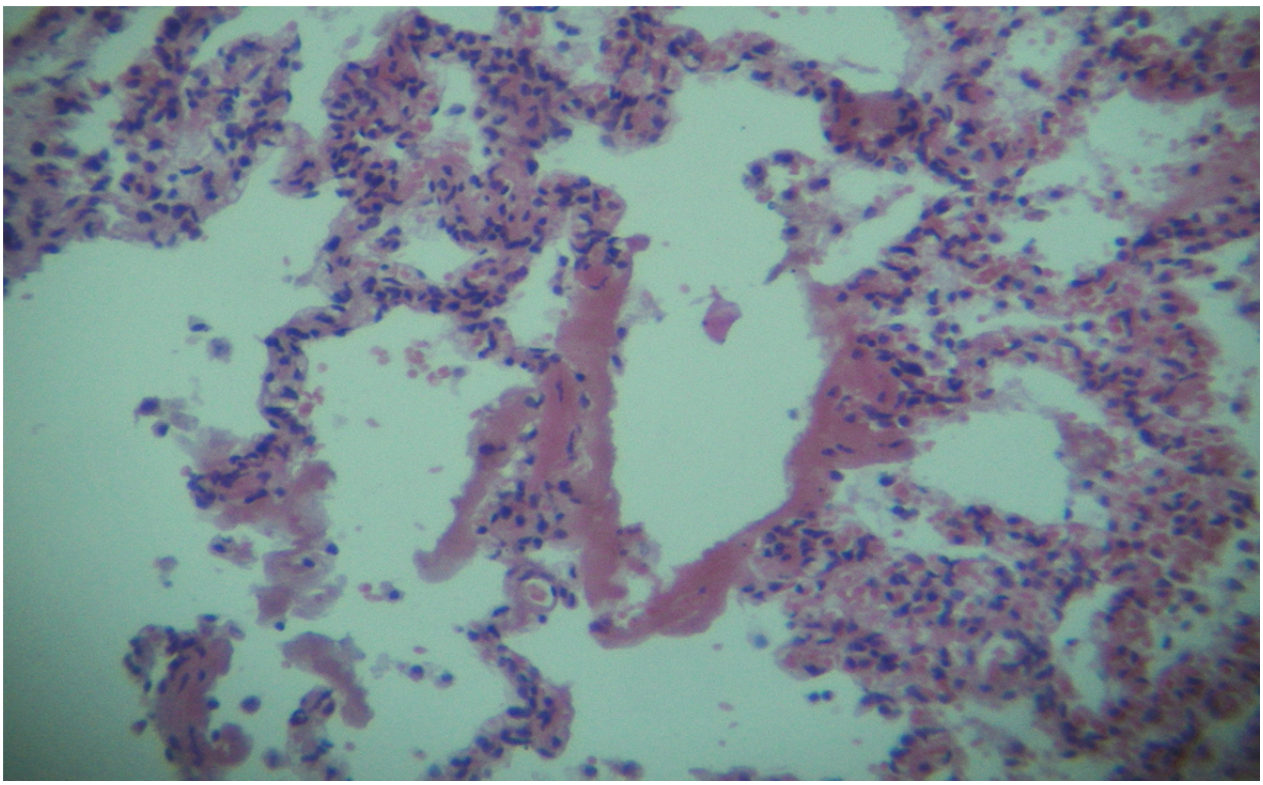


Рис. 20. Болезнь гиалиновых мембран легких
(ув. × 10, окраска гематоксилин-эозином)

Изменения в легочной ткани, характерные для продуктивного воспаления, свойственны детям с ЭНМТ (54,2%), выявляются ателектазы (79,2%) и отечно-геморрагический синдром (58,3%), в меньшей степени гиалиновые мембраны (12,5%). Данные различия, вероятно, связаны с глубокой морфофункциональной незрелостью дыхательной системы и, прежде всего, с только что начавшейся альвеолярной стадией развития легких у детей с ЭНМТ. По данным литературы, среди различных аспектов развития болезни гиалиновых мембран наиболее значимы следующие: нарушение кодирования генов, синтеза и функции сурфактанта, незрелость плода, выбор различной тактики искусственной вентиляции легких и медикаментозного лечения, недостаточность фибринолитической системы, повышенный альвеолярно-артериальный градиент, что можно объяснить большим диффузионным расстоянием между формирующимися альвеолами и альвеолярными капиллярами, значительной гетерогенностью вентиляционно-перфузионных отношений, что затрудняет пропотевание белка и минимизирует формирование гиалиновых мембран, однако травматизация легочной в ходе респираторной терапии приводит к формированию бронхолегочной диплазии (рис. 21).

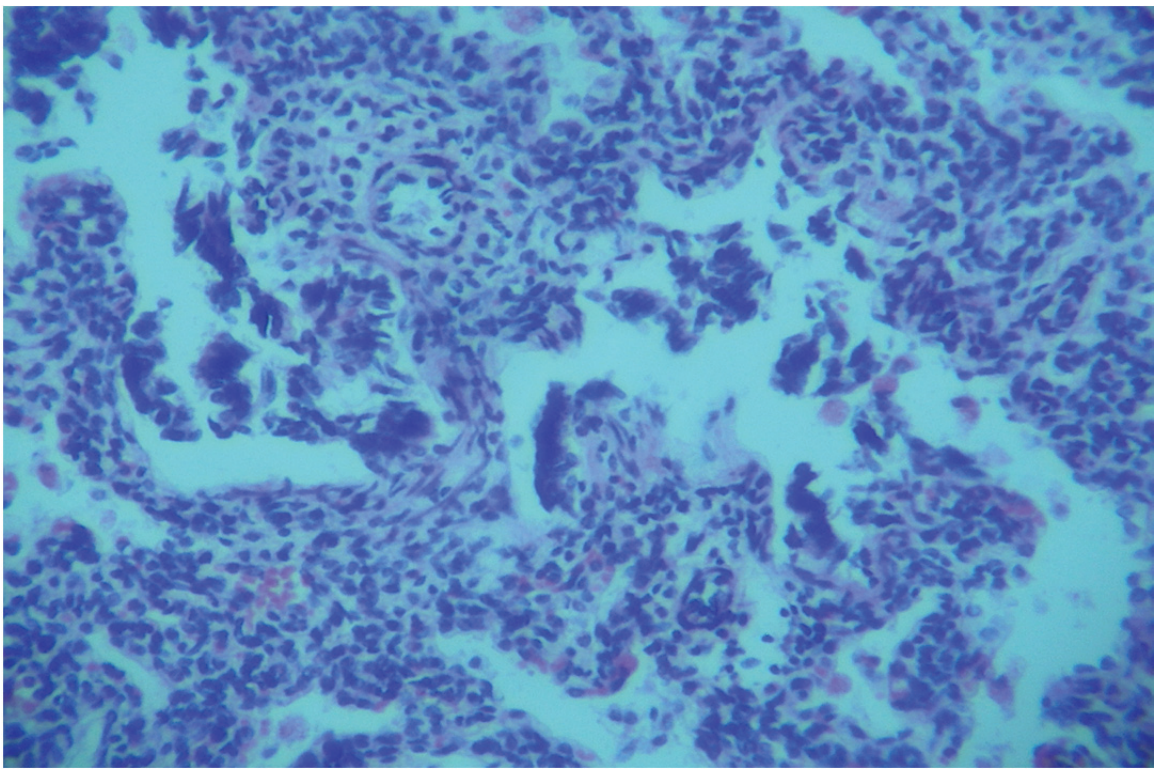


Рис. 21. Бронхолегочная дисплазия
(ув. × 10, окраска гематоксилин-эозином)

Кроме того, корреляционный анализ частоты развития гипопротеинемии показал слабую корреляционную прямую связь с развитием болезни гиалиновых мембран ($r = +0{,}39$ $p = 0{,}014$) у детей с ЭНМТ. Анализ данных показал прямую корреляционную связь характера воспалительных изменений в легочной ткани и наличия гемодинамических нарушений, что привело к выделению группы недоношенных детей с гемодинамическими нарушениями (ГЗФАП, ПЛГ) (рис. 22).

Так, для недоношенных новорожденных с ГЗФАП и ПЛГ характерна продуктивная фаза воспалительного процесса с пролиферацией в межуточную ткань ($r = +0{,}44$ $p = 0{,}02$). У детей без гемодинамических нарушений воспаление протекает в фазе альтерации ($r = +0{,}38$ $p = 0{,}44$), которое патологически проявляется в виде деструкции и некроза.

Таким образом, выявлены отличия в морфофункциональной картине легких у недоношенных детей. У недоношенных с ЭНМТ диагностированы рассеянные ателектазы и отечно-геморрагический синдром, а у детей с ОНМТ стадийный процесс в виде ателектазов, отечно-геморрагического синдрома и болезни гиалиновых мембран. Выявлена взаимосвязь со стадией воспалительного процесса. При

экссудативной фазе воспаления превалируют тотальные ателектазы легких и БГМ, при развитии продуктивной фазы воспаления развиваются ателектазы и отечно-геморрагический синдром. Следовательно, основное негативное влияние на течение дыхательных нарушений оказывают степень недоношенности, перегрузка малого круга кровообращения вследствие лево-правого сброса крови через открытые фетальные коммуникации.

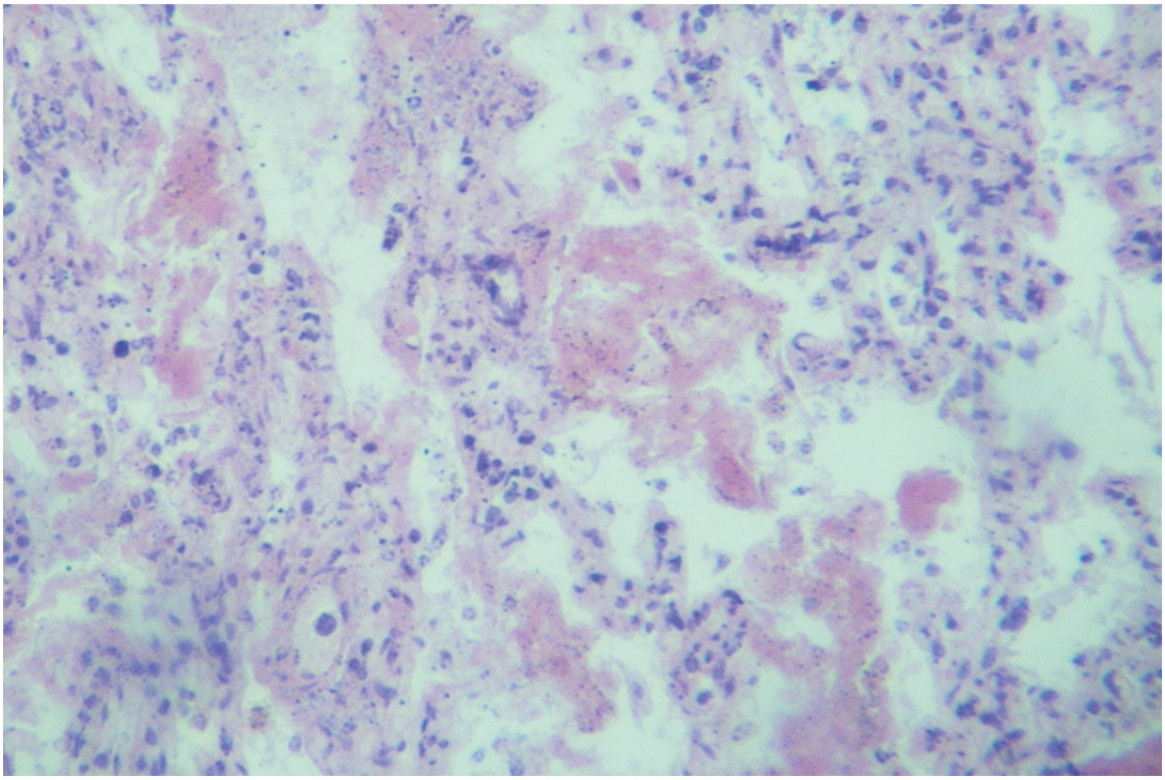


Рис. 22. Экссудативное воспаление легких
(ув. × 10, окраска гематоксилин-эозином)

Наличие у детей дыхательных нарушений позволило говорить о развитии РДС, тяжесть которого определяла тактику ведения детей. По этой причине 19% детей с ЭНМТ (4,3% детей с ОНМТ ($z = 3{,}55$, $p = 0{,}001$)) были переведены на аппаратную ИВЛ в первые минуты после рождения, 81% детей (ОНМТ была у 92,7% ($z = 1{,}70$, $p = 0{,}06$)) находился на неинвазивной вентиляции легких и назальном CPAP при сохранении устойчивого самостоятельного дыхания. В течение первых 5-7 суток жизни потребовалось проведение ИВЛ еще 33% детей с ЭНМТ и 2,1% детей с ОНМТ ($z = 6{,}3$, $p = 0{,}0001$). 48% детей с ЭНМТ и 90,6% с ОНМТ сохранили самостоятельное дыхание и неинвазивные режимы вентиляции

($z = 7{,}57$ $p = 0{,}0001$). К концу первых суток жизни у 46 детей потребовалось проведение ИВЛ в «жестких» режимах: концентрация кислорода во вдыхаемой смеси (FiO_2) > 90%, давление на вдохе (PIP) > 21 см вод. ст., частота аппаратных вдохов (RR) > 65 в минуту.

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

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

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

IO у детей без гемодинамических нарушений составлял 9,6±0,35, а у детей с гемодинамическими нарушениями в первые 48 ч жизни – 12±0,41 ($p = 0{,}001$). Периоды десинхронизации с аппаратом у детей с гемодинамическими нарушениями выявлялись чаще, чем у детей без гемодинамических нарушений (60% против 43%, $p = 0{,}085$), и требовали назначения седативных препаратов, но у некоторых детей не было эффекта от их введения, что приводило к увеличению параметров ИВЛ и предрасполагало к развитию баротравмы, длительному проведению ИВЛ и увеличению длительности пребывания новорожденных в ОРИТ и стационаре.

Для лечения РДС применялась заместительная терапия натуральными сурфактантами, наши исследования показали, что введение сурфактанта требовалось всем детям с ЭНМТ и 63% детей с ОНМТ ($z = 10{,}56$, $p = 0{,}0001$). Среди детей с гемодинамическими нарушениями сурфактант получили 67,4% детей и 42,8% в группе без гемодинамических нарушений ($z = 2{,}56$, $p = 0{,}01$). Применялось несколько методов введения препарата: до 2011 г. сурфактант вводился с профилактической целью (до 20-й мин жизни) методом INSURE и классическим методом на фоне ИВЛ, а с 2011 г. – неинвазивным методом введения в родзале. Выявлено, что профилактическое введение сурфактанта по сравнению с отсроченным в воз-

расте до 20-й мин жизни и неинвазивные методы введения снижали потребность в проведении ИВЛ недоношенных детей с ЭНМТ в 2,3 раза и сокращали длительность нахождения в ОРИТ в 2,5 раза. В отечественной и зарубежной литературе дискутируется вопрос о преимуществе введения Poractanta Alfa в дозе 200 мг/кг или 100 мг/кг. Мы вводили препарат дробно с интервалом 20-30 мин в дозе 200 мг/кг, так как нам не удавалось ввести всю дозу за один прием. Введение Poractanta Alfa детям с ЭНМТ за один прием сопровождалось десатурацией, появлением кашлевого рефлекса, забросом содержимого в ротовую полость и, следовательно, большой потерей препарата. Данный метод введения не рассматривался как повторное введение, а оценивался как продолжение начатой терапии. Введение повторной дозы определялось на основании данных оксигенации. Поэтому при выборе способа введения препаратов сурфактанта следует отдать предпочтение дробному введению с интервалом 20-30 мин.

Указанные методы приводили к снижению неврологических осложнений (ВЖК 3-4-й степени) в 3,6 раза, БЛД – в 1,5 раза, некротизирующего энтероколита – в 14 раз, летальность снизилась в 1,2 раза, произошла эволюция респираторной терапии в сторону неинвазивных малотравматичных методик.

У 58,8% детей с ЭНМТ имело место отсроченное появление гемодинамических нарушений, которое приводило к рецидивированию РДС и утяжелению тяжести дыхательных нарушений, коррекция которых была затруднительна и требовала принятия решения относительно повторного введения сурфактанта, что не всегда давало положительный эффект и требовало дополнительного обследования с дополнительной коррекцией. Выявление и коррекция гемодинамических нарушений у данной группы детей снимали необходимость лечебных мероприятий в 21,2% случаев и исключали потребность повторного введения куросурфа.

На рис. 23 показано, что длительность проведения респираторной поддержки у детей с ЭНМТ в 2,5 раза больше, чем у детей с ОНМТ.

У детей с ЭНМТ и ОНМТ одинаково опасно появление таких осложнений, как БЛД, синдром «утечки воздуха», включающий в себя интерстициальную эм-

физему легких, пневмоторакс, пневмомедиастинум. Ранним, грозным проявлением осложнений у экстремально недоношенных является пневмоторакс (односторонний или двусторонний) как следствие незрелости легочной ткани, применения жестких режимов вентиляции. Применение метода активной аспирации позволило снизить смертность детей от данной патологии. К поздним осложнениям РДС относится БЛД.

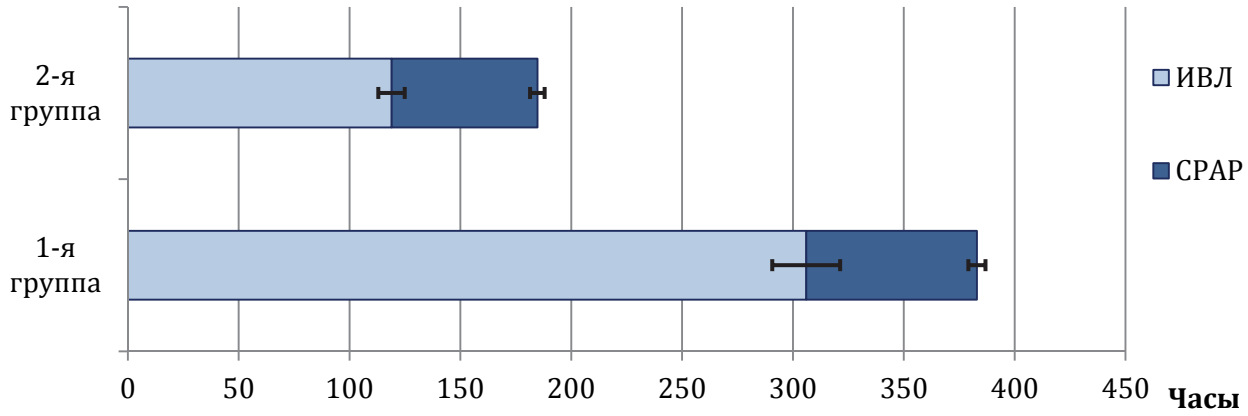


Рис. 23. Длительность респираторной терапии у детей с ЭНМТ (1-я группа) и ОНМТ (2-я группа), ч

На сроке 28 дней жизни 2 детей не имели ИВЛ, но в дальнейшем потребовали постановки диагноза БЛД. Не всегда при БЛД дети имеют клиническую картину сразу, 30% детей имели «светлый промежуток». Дети в группе новорожденных с ЭНМТ переносили тяжелый РДС и требовали более длительной ИВЛ с жесткими параметрами. Помимо этого дети с гемодинамическими нарушениями имели более тяжелый РДС, требовали длительной ИВЛ с жесткими параметрами, что приводило к формированию БЛД и более продолжительной госпитализации (53,2±9,9 против 30,6±7,8, $p = 0{,}001$). В обоих случаях (и у детей с гемодинамическими нарушениями и без них) считаем, что происходило формирование «новой формы» БЛД на фоне сурфактант-терапии.

Таким образом, у глубоконедоношенных детей дыхательные расстройства при рождении проявляются в виде отсроченного появления первого вдоха и отсутствия дыхания к 5-й мин жизни (ЭНМТ – 19%, ОНМТ – 4%, $p = 0{,}032$), редко-

го нерегулярного дыхания (ЭНМТ – 15%, ОНМТ – 28%, $p = 0{,}004$). На 20–30-й мин жизни появляется стонущее дыхание (ЭНМТ – 2%, ОНМТ – 20% детей, $p = 0{,}0001$) как проявление РДС. Для РДС у детей с ЭНМТ не характерно развитие болезни гиалиновых мембран в отличие от новорожденных с ОНМТ ($p = 0{,}012$). Для недоношенных детей с гемодинамическими нарушениями характерна продуктивная фаза воспалительного процесса с пролиферацией в межуточную ткань, что является провоцирующим фактором в развитии «новой формы» БЛД. Для детей без гемодинамических нарушений – воспаление в фазе альтерации.

Глава IV
МЕТОД ВНУТРИГОСПИТАЛЬНОЙ ТРАНСПОРТИРОВКИ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Централизация госпитализации женщин с тяжелой генитальной и экстрагенитальной патологией, увеличение преждевременных родов привели к тому, что в учреждениях 3-го уровня увеличилось количество преждевременных родов до 40% от общего количества родов и до 70% от поступлений недоношенных пациентов в ОРИТ. После рождения новорожденного ребенка, особенно недоношенного, происходят процессы постнатальной адаптации, и любые неблагоприятные факторы могут спровоцировать ухудшение общего состояния, что может привести к последующей инвалидизации и даже летальному исходу. Одним из таких факторов является этап внутригоспитальной транспортировки новорожденных из родильного зала в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных, однако данный вопрос не освещен в отечественной литературе. Во многих родовспомогательных учреждениях для транспортировки новорожденных из родильного зала в ОРИТ до недавнего времени применялся способ транспортировки «на руках». Как правило, при рождении ребенка с ОНМТ и ЭНМТ это сопровождалось нарушением температурной цепочки с критическим снижением температуры тела, проведением ИВЛ через самораспрaвляющийся мешок с подачей 100% кислорода. В современных перинатальных центрах используют специальные транспортные инкубаторы, оснащенные транспортным аппаратом ИВЛ, полифункциональным монитором, однако это сопровождается сменой аппарата ИВЛ, инкубатора и физическими манипуляциями с ребенком, что влечет за собой дополнительную тепловую нагрузку.

Для минимизации травмирующих, инвазивных манипуляций и как важный компонент лечебно-охранительного режима мы усовершенствовали метод бережной внутригоспитальной транспортировки недоношенных новорожденных. С этой целью мы сравнили два способа транспортировки недоношенных новорожден-

ных: первый способ (143 ребенка) – традиционным способом в транспортном инкубаторе AIR-SHIELDS (Draeger Medical, Германия), второй способ (97 детей) – в усовершенствованном реанимационном комплексе с инкубатором, трансформируемым в открытую реанимационную систему Giraffe OmniBed+Shuttle (GE, США). Эта система имеет принципиальное отличие от традиционного комплекса в том, что весь комплекс реанимационных мероприятий, обработка недоношенного новорожденного, транспортировка и выхаживание пациента проводятся в ней.

При оказании помощи глубоконедоношенным новорожденным очень важными оказываются действия, проводимые медицинским персоналом. Анализ количества манипуляций при проведении внутригоспитальной транспортировки показал, что в 1-й группе манипуляции сопровождаются сменой аппарата ИВЛ и негативными манипуляциями с ребенком (перекладывание новорожденного ребенка с лотка на реанимационный столик, проведение реанимационных мероприятий и уход за новорожденным, перекладывание новорожденного недоношенного на весы и взвешивание, перекладывание ребенка в транспортный инкубатор, транспортировка в ОРИТ новорожденных, перекладывание ребенка в инкубатор или реанимационный столик в палате реанимации). Установлено, что во 2-й группе количество негативных манипуляций с ребенком сократилось в 2-3 раза (перекладывание новорожденного ребенка с лотка на реанимационный стол и проведение реанимационных мероприятий, уход за новорожденным и собственно транспортировка в ОРИТ новорожденных), что обеспечивает сохранение тепловой цепочки и минимизирует количество перекладываний (табл. 29).

Поддержание нормальной температуры тела принципиально важно для выхаживания и лечения новорожденных, особенно недоношенных. После рождения температура кожи новорожденного снижается при нормальных условиях окружающей среды на 0,3°С в минуту, а температура ядра – на 0,1°С в минуту, сопровождаясь общим снижением ректальной температуры в ходе оказания помощи на 2-3°С. Недоношенный новорожденный ребенок имеет ограниченную способность регулировать теплоотдачу, мышечная гипотония также приводит к увеличению избыточных потерь тепла организмом, а теплопродукция происходит за счет по-

вышения потребления кислорода и утилизации энергии. По данным разных авторов, существует прямая линейная зависимость между гипотермией и уровнем младенческой смертности. Доказана связь гипотермии с задержкой роста, инфекционной генерализацией, склеремой, олигоурией и даже легочным кровотечением или внутрижелудочковым кровоизлиянием.

Таблица 29

Сравнение манипуляций при транспортировке новорожденных

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

Максимальная теплопотеря у новорожденных детей происходит в первые минуты жизни за счет испарения с кожи, кондукции, конвекции, а наиболее часто встречающимся осложнением бывает развитие гипотермии. Мы анализировали уровень кожной и ректальной температуры при рождении, проведении первичных реанимационных манипуляций в родзале (респираторной терапии и введении сурфактанта, обеспечении венозного доступа, взвешивании и антропометрии) и транспортировки. Показатели кожной температуры у детей в группе традиционной транспортировки и предложенной нами в начале транспортировки не различались (1-й способ – 36,9±0,2°С, 2-й способ – 37,0±0,1°С (p = 0,08)). В то же время выявле-

но снижение кожной температуры тела ребенка в момент проведения реанимационных мероприятий у детей обеих групп: во 2-й группе была в среднем на 0,2°С, а у детей 1-й группы на 0,6°С (p = 0,003) (рис. 24).

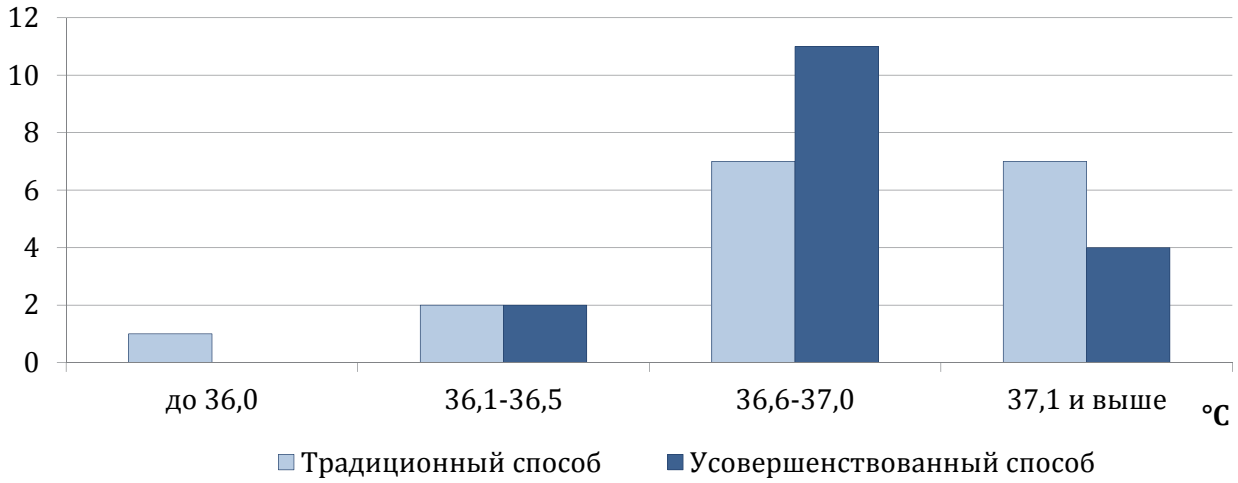


Рис. 24. Температура тела новорожденных
при проведении первичной реанимационной помощи

Уровень ректальной температуры у детей при проведении первичной реанимационной помощи традиционным способом был достоверно ниже, чем таковой при оказании помощи в реанимационном комплексе (1-й способ – 36,7±0,1°С, 2-й способ – 36,9±0,2°С (p = 0,003)) (рис. 25). Разница температур кожной и ректальной в сравниваемых группах составил: у детей 1-й способ – 0,4±0,1°С, у детей 2-й способ – 0,3±0,1°С (p = 0,003).

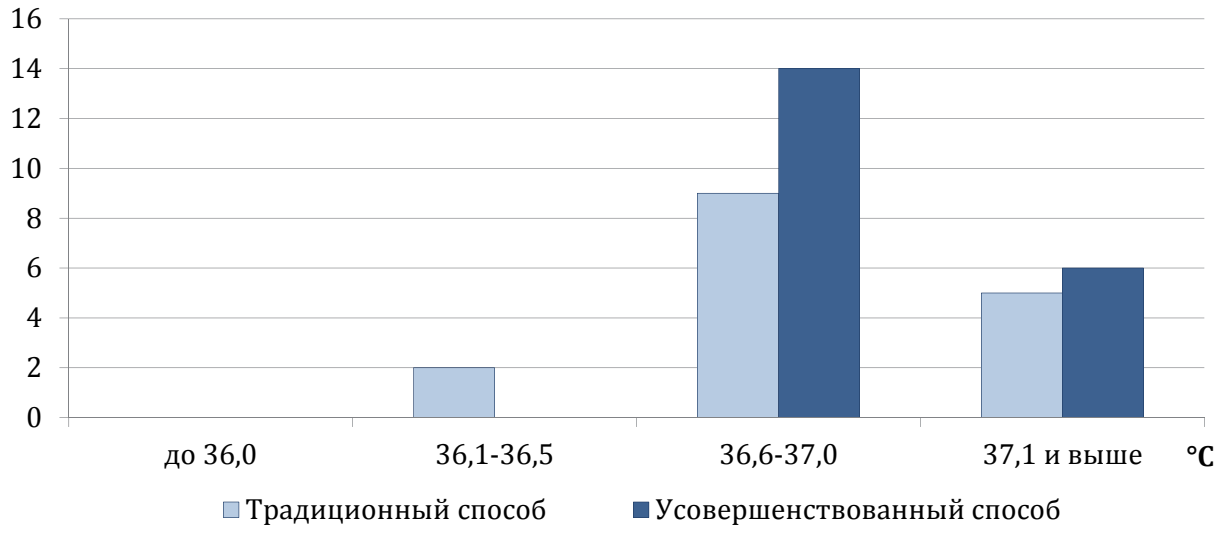


Рис. 25. Ректальная температура новорожденных
при проведении первичной реанимационной помощи

Среднее время поступления недоношенных новорожденных из родильного зала в отделение реанимации и интенсивной терапии при традиционном способе оказания помощи было значительно меньше, чем при транспортировке в реанимационном комплексе (1-й способ – 13,5±3,7 мин против 2-й способ – 17,5±2,2 мин ($p = 0,0001$)). Однако новорожденным 2-й группы удавалось сохранять адекватную кожную температуру тела (36,8±0,3°С против 36,4±0,3°С ($p = 0,001$)), а риск развития гипотермии не зависел от удлинения времени транспортировки в отличие от аналогичного показателя у детей 1-й группы.

Таким образом, несмотря на соблюдения всех условий сохранения тепловой цепочки при транспортировки традиционным методом, не удалось предотвратить риск развития гипотермии (рис. 26, 27).

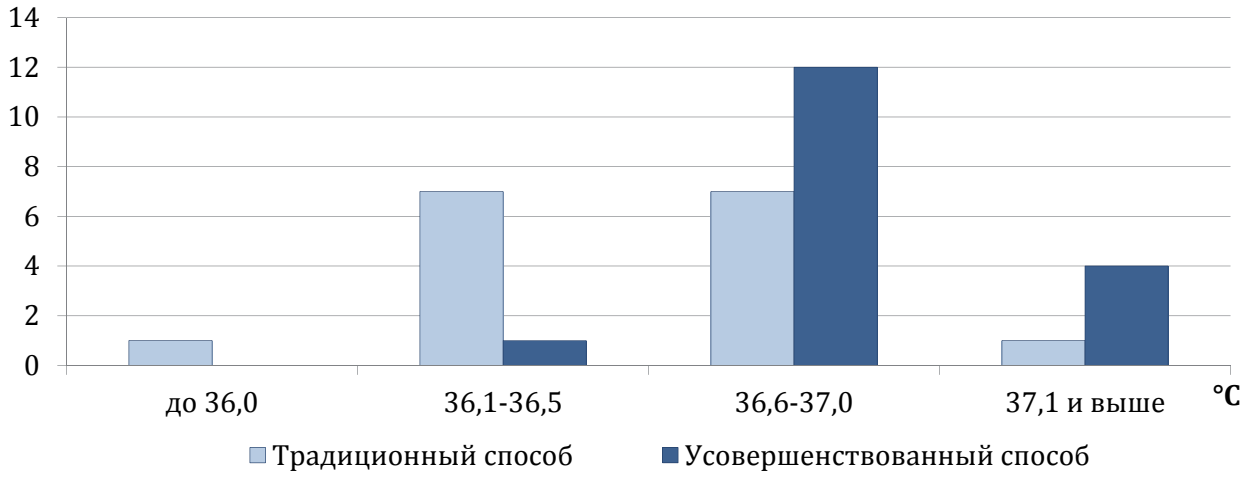


Рис. 26. Температура тела новорожденных при транспортировке в ОРИТ

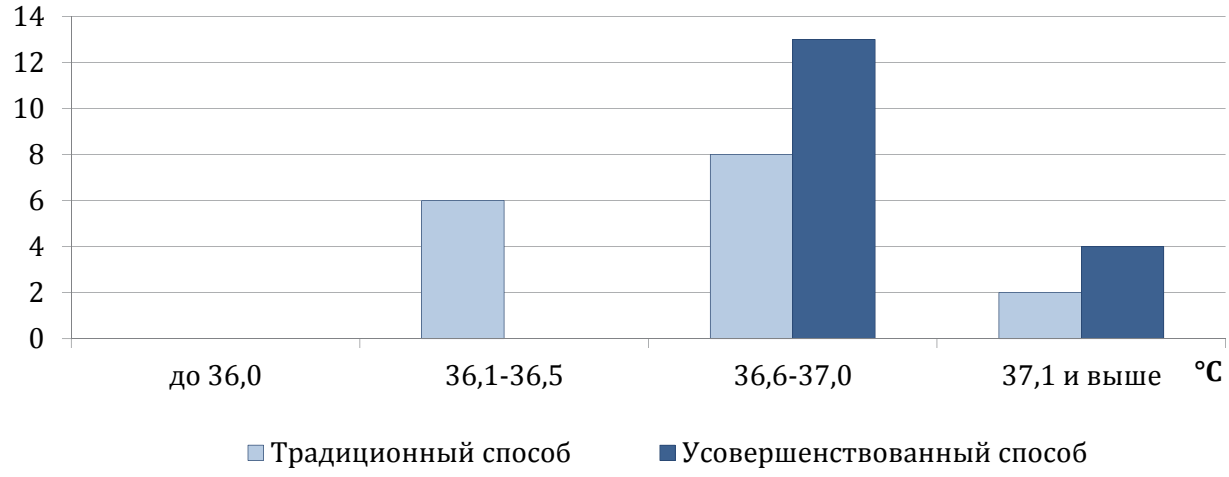


Рис. 27. Ректальная температура новорожденных при транспортировке в ОРИТ

Анализ уровня температуры при поступлении в ОРИТ новорожденных показал, что при сравнении ректальной температуры в 1-й группе детей разброс температур находится в пределах умеренной гипотермии (36,4–36,0°С) в большей степени, чем во 2-й группе исследования ($p = 0{,}048$). При этом медиана ректальной температуры новорожденных при транспортировке в реанимационном комплексе после поступления в ОРИТ равнялась 36,7°С (36,5–37,2°С), что на 0,4°С выше, чем при транспортировке детей с помощью обычного транспортного инкубатора (рис. 28, 29).

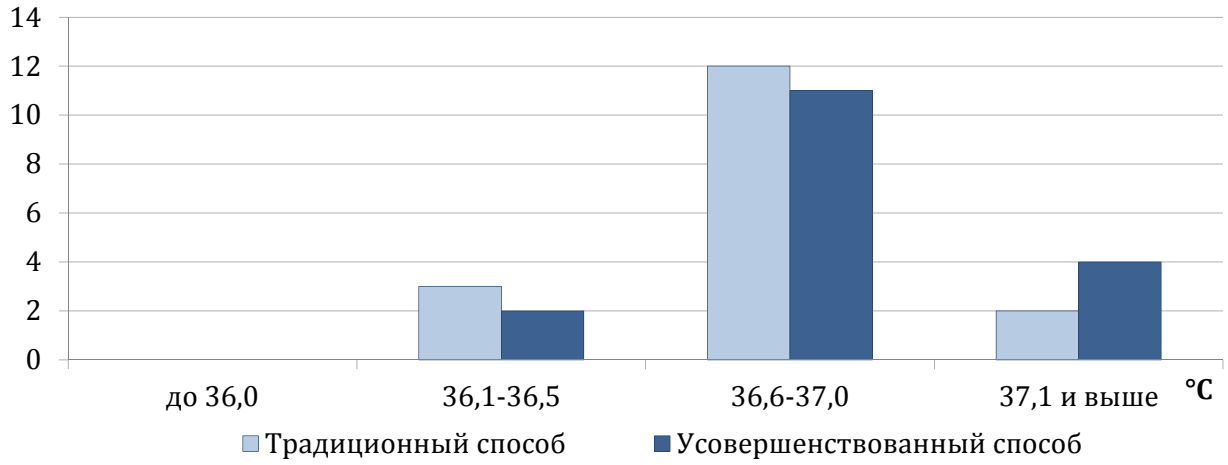


Рис. 28. Температура тела новорожденных при поступлении в ОРИТ и при проведении всех процедур

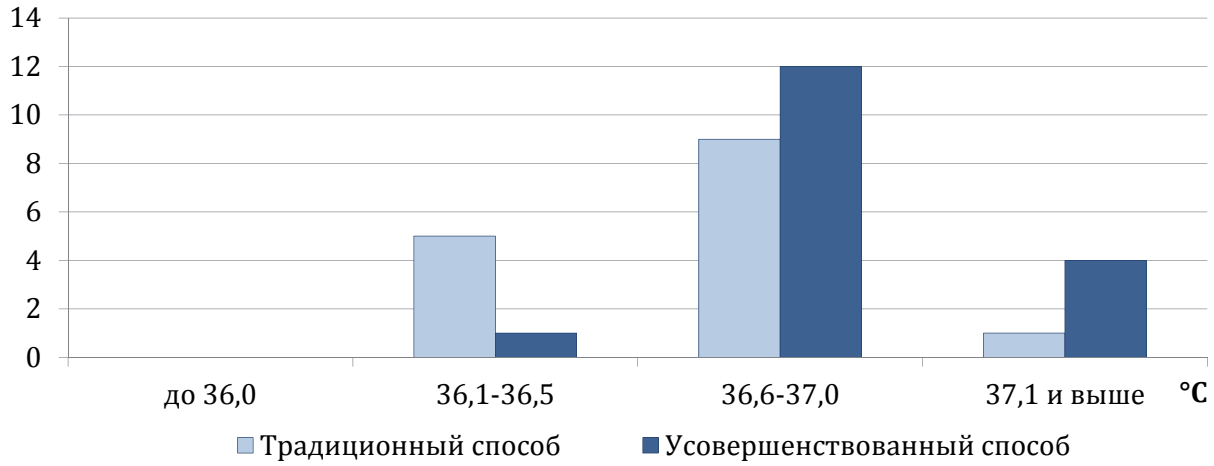


Рис. 29. Ректальная температура новорожденных при проведении манипуляций в ОРИТ

В обеих группах удалось достичь температуры, физиологичной для ребенка (36,6–37,5°С), но в 1-й группе диапазон температур в пределах более низких цифр

оставался дольше, чем во 2-й группе, что в данном случае позволяет лучше сохранить температурную цепочку у детей 2-й группы. Кроме того, после транспортировки недоношенного в ОРИТ в реанимационном комплексе не проводится смена инкубатора (выхаживание глубоконедоношенного пациента продолжается в том же инкубаторе), что позволяет сохранить адекватный лечебно-охранительный режим, снизить риск дальнейшей гипотермии и снизить нагрузку на медицинский персонал, связанную с обработкой инкубатора.

Следовательно, физиологический размах колебаний температуры у детей при различных условиях транспортировки выражен в обоих случаях, но температура при транспортировке 1-й группы находится в пределах более низких температур, увеличивая риск развития гипотермии (рис. 30, 31).

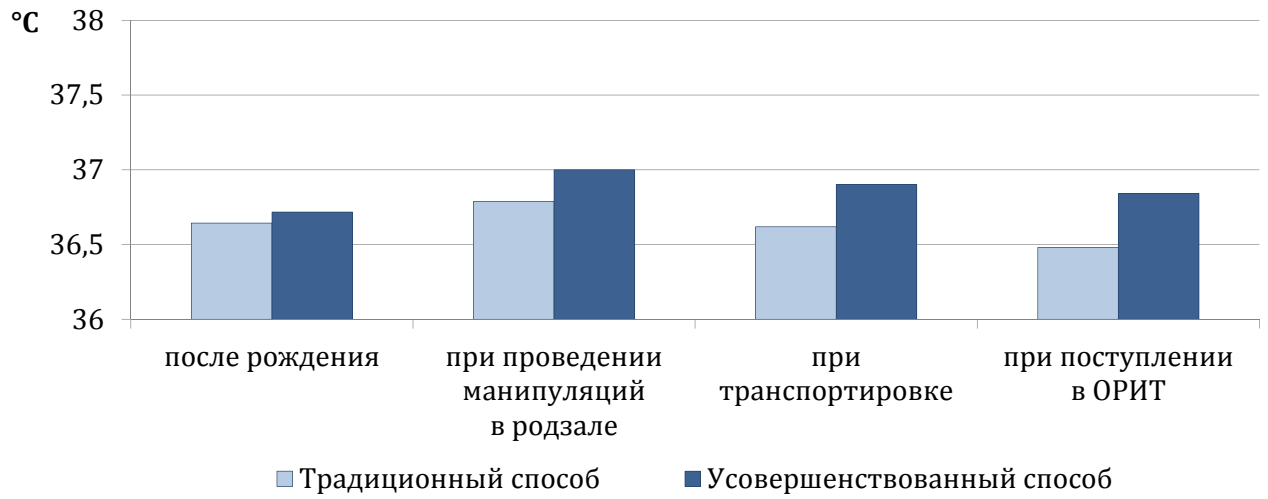


Рис. 30. Температура тела новорожденных

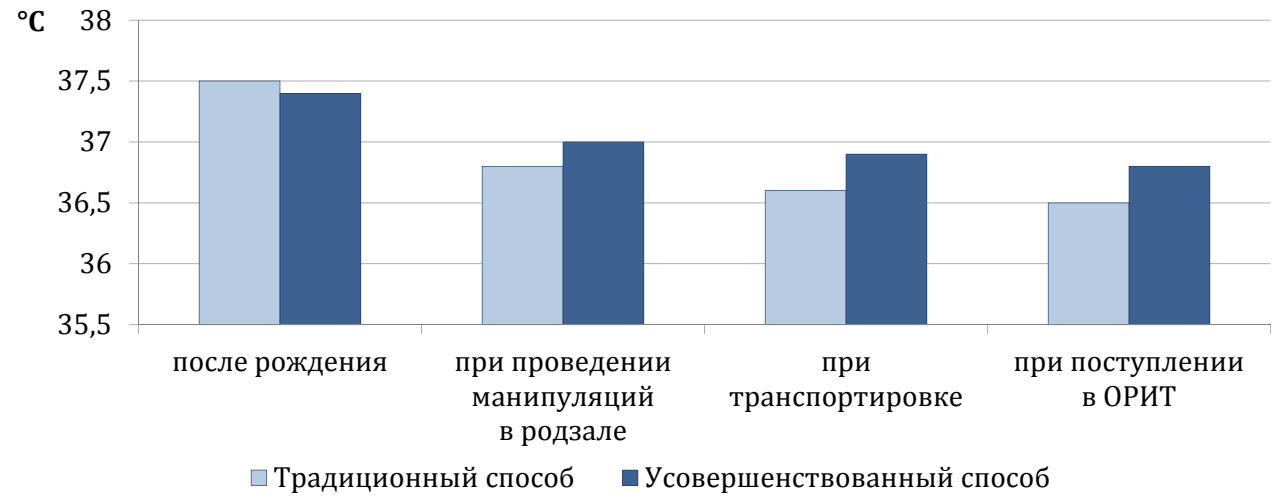


Рис. 31. Ректальная температура новорожденных

Мы проанализировали как изменилась частота развития осложнений, сопряженных с транспортировкой в отделении реанимации и интенсивной терапии, за период с 2002 г. по 2014 г. На рис. 32 представлена динамика заболеваемости ВЖК на протяжении 10 лет. Тренд демонстрирует устойчивую тенденцию к плавному снижению количества детей с тяжелым неврологическим осложнением ($z = 2{,}023$, $p = 0{,}043$). При этом в 2011–2014 гг. не регистрировалась склерема недоношенных, тогда как в 2003–2004 гг. заболеваемость составляла 1,1% ($z = 2{,}59$, $p = 0{,}024$). Следовательно, у детей, транспортируемых в усовершенствованном реанимационном комплексе, удалось снизить риск развития таких осложнений, сопряженных с гипотермией, как ВЖК, склерема новорожденных.

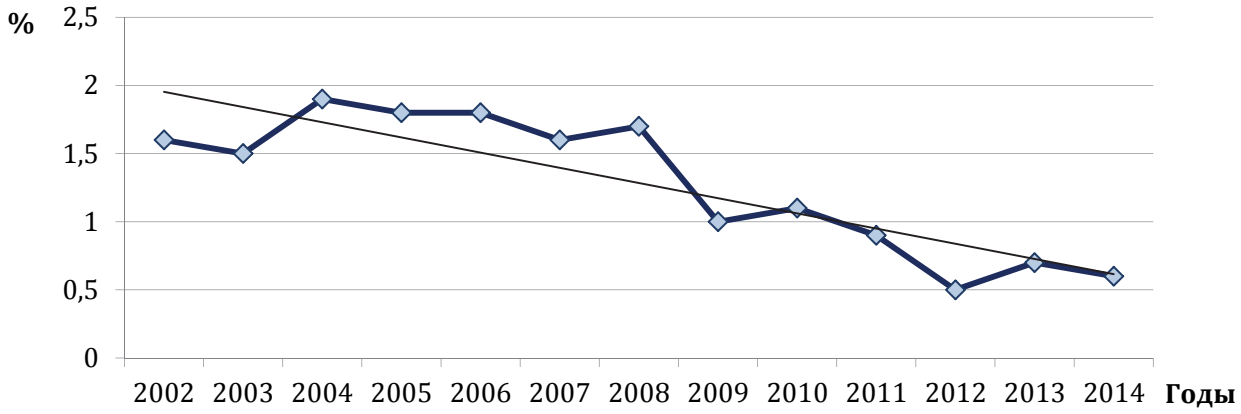


Рис. 32. Частота ВЖК у недоношенных новорожденных
в структуре заболеваемости в ОРИТ

Таким образом, выбран оптимальный способ транспортировки глубоконедоношенных новорожденных. Время, затраченное на транспортировку в реанимационном комплексе, не оказывает негативного воздействия, потому что ребенок находится в оптимальных условиях выхаживания с момента рождения. Использованный метод позволил сохранить температурную стабильность, снизить вибрацию при транспортировке новорожденного, минимизировать шумовые воздействия, уменьшить количество манипуляций и стрессовых негативных воздействий, кроме того, это привело к снижению нагрузки на медицинских сестер, связанной с обработкой оборудования.

Глава V
НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ, РАЗРАБОТКА НОВЫХ ПОДХОДОВ КОРРЕКЦИИ КАРДИОРЕСПИРАТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ И ОЦЕНКА ИХ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Известно, что дети, родившиеся недоношенными, подвергаются высокому риску развития различных осложнений, нарушающих качество их жизни в неонатальном и последующих периодах, большую часть которых можно предотвратить или купировать. Среди них ведущее место занимают синдромы персистирующего фетального кровообращения и транзиторной легочной гипертензии, транзиторной ишемией миокарда, дыхательной недостаточности у недоношенных новорожденных. В связи с этим мы провели исследования по оптимизации лечения кардиореспираторных нарушений у недоношенных новорожденных ЭНМТ и ОНМТ в первые дни и сутки жизни для адаптации.

5.1. Оптимизация терапии недоношенных новорожденных с гемодинамическими значимым функционирующим артериальным протоком и персистирующей легочной гипертензией

На функционирование артериального протока и персистирующей легочной гипертензией в ходе терапии, по данным литературы, влияют состав и объем инфузионной терапии. Мы проанализировали характер осложнений при лечении, особенности инотропной поддержки в зависимости от показателей внутрисердечной гемодинамики и показателей артериального давления, эффективность медикаментозного закрытия гемодинамически значимого артериального протока и терапии транзиторной легочной гипертензии. Все дети получали инфузионную, посиндромную и антибактериальную терапию с первых часов жизни. При анализе инфузионной терапии у глубоконедоношенных детей персистирующие фетальные

коммуникации усугубляют течение РДС и ухудшают стабилизацию состояния. Поскольку нарушениям были более подвержены больше дети с ЭНМТ для дальнейшего анализа мы взяли именно эту группу. Для этого выделили группы: 1-я – с гемодинамическими нарушениями (с ГЗФАП и персистирующей легочной гипертензией) (n = 103) и 2-я – без гемодинамических нарушений (n = 61).

Критериями легочной гипертензии являлось давление в полости правого желудочка, которое всегда повышено и составляет 35–65 мм рт. ст. (транстрикуспидальный градиент) (норма до 30 мм рт. ст.) [117]. Косвенными признаками легочной гипертензии были отклонение межпредсердной перегородки в сторону левого предсердия, наличие трикуспидальной регургитации, право-левого шунта венозной крови через артериальный проток и/или овальное окно, расширение правых отделов сердца. По данным ЭКГ во II отведении выявляли признаки P-pulmonale во II отведении более 0,3 mV, что свидетельствует о перегрузке правого предсердия.

У пациентов 1-ой группы отмечались клинические признаки отека легких, общий отечный синдром, и к 3-м суткам жизни объем инфузии у детей с ГЗФАП составил 77±3,3 мл/кг/сут., а во 2-ой группе – 90±4,7 мл/кг/сут. (p = 0,0001). У детей с ПФК объем инфузии уменьшали на 1/3. В последующие дни объем увеличивался в среднем на 10–15 мл/кг/сут. в каждой из групп и к концу 1-й недели жизни составил 105±4,3 мл/кг/сут. в 1-й группе, 120±4,6 мл/кг/сут. во 2-й группе (p = 0,0001). Анализ состава инфузионных сред показал, что соотношение солевых и бессолевых растворов было одинаковым в обеих группах и составило 1:3. Следует отметить, что 17,4% (z = 2,30, p = 0,021) новорожденным 1-ой группы в лечение включались препараты крови (свежезамороженной плазмы) в связи с развитием геморрагического синдрома (показанием явилось кровотечение из легких, желудочно-кишечного тракта). На фоне переливания плазмы у пациентов 1А группы были отмечены клинические признаки отека легких и нарастание симптомов сердечной недостаточности.

Состояние этих детей удалось стабилизировать только после назначения диуретических препаратов, увеличения дозы кардиотонических препаратов и коррекции параметров ИВЛ. Обычно у детей назначался дофамин в стартовой дозе 2 мкг/кг/мин с последующим увеличением дозы до 10-12 мкг/кг/мин, но у 3 ново-

рожденных удалось снизить влияние сердечной недостаточности сочетанием дофамина 8 мкг/кг/мин и добутрекса 4-8 мкг/кг/мин. У недоношенных без гемодинамических нарушений переливание коллоидных растворов не сопровождалось признаками сердечной недостаточности. К 5-м суткам жизни введение данных препаратов с кардиотонической целью требовалось 13 больным (30,9%) 1-й группы и лишь 6 детям (6,5%) 2-й группы ($z = 3,28$, $p = 0,001$).

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

Для подбора дозы кардиотонических препаратов (дофамина, добутрекса) и оценки эффективности проводимой терапии мы исследовали основные показатели центральной гемодинамики (фракция выброса ЛЖ, процент систолического укорочения миокарда ЛЖ, ударный объем левого желудочка по данным эхокардиографии). Определяли АД осциллометрическим методом.

Как представлено в табл. 30, не было выявлено достоверной разницы в измеряемых показателях у новорожденных сравниваемых групп.

Таблица 30

Эхокардиографические показатели и показатели среднего АД у недоношенных детей сравниваемых групп до начала инотропной поддержки

Показатели	**1-я группа (n = 103)**	**2-я группа (n = 61)**	***p***
ФВ (фракция выброса ЛЖ), %	56,8±2,50	61,0±1,60	0,05
ФУ (процент систолического укорочения миокарда ЛЖ), %	26,3±1,90	28,6±1,70	0,05
УО (ударный объем левого желудочка), мл	8,1±0,50	8,2±0,34	0,191
Среднее АД, мм рт. ст.	33,5±8,5	40,2±4,0	0,257

Учитывая результаты исследования (сократительной способности миокарда) и данные литературы [58] о взаимосвязи между ГЗФАП и объемом инфузионной терапии, коррекцию артериальной гипотензии и нарушенных показателей внутрисердечной гемодинамики, при отсутствии косвенных признаков гиповолемии мы не увеличивали объем нагрузки, а начинали титрование дофамина с вве-

дения его в дозе 2 мкг/кг/мин с последующим увеличением дозы. У недоношенных пациентов значительно увеличивается сердечный выброс с целью компенсации шунта крови через артериальный проток, а избыточная α-адренергическая стимуляция приводит к его усугублению.

У пациентов без гемодинамических нарушений инотропная поддержка начиналась с 4 мкг/кг/мин. Динамика изменения эхокардиографических показателей у недоношенных детей представлена в табл. 31. Выявлено, что у пациентов 1-й группы эхокардиографические показатели имели более низкие значения, но находились в допустимых границах, тогда как у пациентов 2-й группы резкое увеличение показателей внутрисердечной гемодинамики могли привести к ухудшению неврологического статуса и развитию осложнений в виде ВЖК.

Таблица 31

Эхокардиографические показатели и показатели среднего АД у недоношенных детей сравниваемых групп на фоне инотропной поддержки

Показатели	**1-я группа (*n* = 103)**	**2-я группа (*n* = 61)**	***p***
ФВ (фракция выброса ЛЖ), %	60,8±2,50	68,0±1,60	0,05
ФУ (процент систолического укорочения миокарда ЛЖ), %	32,3±1,90	38,6±1,70	0,05
УО (ударный объем левого желудочка), мл	12,3±0,21	11,2±0,18	0,05
Среднее АД, мм рт. ст.	32,2±9,4	37,4± 6,5	0,67

Лечение длительно сохраняющегося ГЗФАП проводилось с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов – ингибиторов циклооксигеназы («Педеа», Никомед). Для сравнения эффективности препарата назначался ибупрофен Педеа внутривенно на протяжении трех дней в дозе 10 мг/кг в 1 день, в последующие дни по 5 мг/кг 23 детям (основная группа). У 5 пациентов лечение раствором ибупрофена начиналось на 3-и сутки жизни, у 9 новорожденных – на 4-и сутки, 5 пациентов получили лечение, начиная с 5-х суток жизни, 1 ребенок – с 6-х суток, на 7-е сутки жизни – 3 детей. Следует отметить, что с профилактической целью ибупрофен у обследованных новорожденных не применялся.

В группу контроля вошли 36 новорожденных, получавших ту же стандартную терапию, без медикаментозного лечения раствором ибупрофена. Недоношенные новорожденные были сопоставимы по гестационному и постнатальному возрасту с детьми основной группы. В качестве критериев эффективности служили оценка клинических признаков и симптомов функционирующего ОАП, отсутствие потребности в дальнейшем лечении. Показатели эффективности представлены в табл. 32.

Таблица 32

Показатели эффективности назначения медикаментозного лечения детей с ЭНМТ

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

У 86,9% детей отмечена эффективность первого курса терапии ибупрофеном, при этом снижение гемодинамической значимости протока в виде уменьшения его диаметра, уменьшения перегрузки малого круга кровообращения, улучшения показателей системного кровотока наблюдалось у 65% детей.

Новорожденные, у которых сохранялась клиническая симптоматика гемодинамической значимости после первого курса лечения препаратом (3 детей, что составило 13,0%) и не было противопоказаний для повторного его введения, были отобраны для повторного курса ибупрофеном.

У 6 пациентов (26,1%) из-за наличия осложнений (геморрагический синдром, олигоурия, высокий риск развития язвенно-некротического энтероколита), но с диагностированным ГЗФАП терапия была отложена до стабилизации состоя-

ния, что привело к формированию бронхолегочной дисплазии, поздней экстубации детей, а у 1 пациента (2,8%) сформировалась ретинопатии недоношенных.

Из осложнений терапии отмечался синдром задержки жидкости, который купировался введением фуросемида, ограничением вводимой жидкости. У 1 пациента (2,8%) из 23 развился геморрагический синдром, который купировался назначением дицинона.

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

Необходимо выявлять и корригировать гемодинамические нарушения. В зависимости от выявленных нарушений показано ограничение объема инфузионной нагрузки на 20% от расчетной на данные сутки, курс ибупрофена Педеа на 5-7-е сутки жизни.

Выявлено более тяжелое течение дыхательных нарушений при сочетании его с ГЗФАП, проводимая респираторная терапия была наиболее инвазивна. ИВЛ осуществлялась в основном в режимах триггерной вентиляции с 1-х суток жизни 38 (90,5%) пациентам 1-ой группы. Остальные пациенты (4 детей – 9,5%) после введения сурфактанта находились на назальном CPAP. Во 2-ой группе в проведении ИВЛ в различные периоды жизни нуждались 58,7% детей, один ребенок 2,8% получал респираторную поддержку только путем подачи дополнительного кислорода через кислородную маску и 38 детей (41,3%) – путем назального CPAP.

Начальные параметры традиционной ИВЛ зависели от степени дыхательной недостаточности и были в режиме жестких параметров вентиляции: давление на вдохе (Pip) – 20-23 см, давление в конце выдоха (PEEP) – 4-6 см, время вдоха (Tin) – 0,28-0,31 с, соотношение времени вдоха к времени выдоха (Tin/Tex) – 1:1/1:1,5, среднее давление в дыхательных путях (MAP) – 8-10 см, FiO_2 – 80-100%.

Мы не спешили быстро уходить с высоких концентраций кислорода, поддерживая уровень сатурации (SpO_2) на уровне 85-88%. В течение двух суток после начала терапии поддерживалось PEEP и при увеличении SpO_2 в первые 24-48 часов снижали FiO_2 и PIP, а не PEEP. Сведения о параметрах ИВЛ в данной группе новорожденных представлены в табл. 33.

Таблица 33

Средние значения FiO_2, Pip, RR, MAP в течение первых 48 часов жизни у детей основной и контрольной групп

Группы	FiO_2	Pip	RR	MAP	ИО
Первые сутки жизни					
1-я группа	1,0 (0,7-1,0)	23,5±3,7	68 (60-70)	11,2±2,3	24,8 (21,3-36,7)
2-я группа	0,4 (0,23-0,75)	19,5±4,2	50 (42-58)	8,7±2,8	8,9 (6,3-23,9)
p	0,002	0,006	0,003	0,001	0,007
Вторые сутки жизни					
1-я группа	0,31 (0,25-0,4)	24,5±5,3	60±19,4	11,3±3,3	8,8±2,2
2-я группа	0,25 (0,21-0,35)	18,9±4,8	37,5±15,9	7,2±2,9	7,1±2,6
p	0,83	0,01	0,01	0,007	0,6

Примечание. 1-я группа (n = 103) – дети с ГЗФАП и ПЛГ; 2-я группа (n = 61) – дети без гемодинамических нарушений.

При детализации причин и исключения неврологической симптоматики у 34 ребенка (30,9%) с гемодинамическими нарушениями выявлены нарушение оксигенации крови, десинхронизация с аппаратом и ПЛГ.

Основной задачей терапии явились, наряду с коррекцией волемической нагрузки, подбор оптимальных параметров ИВЛ, минимизация риска осложнений респираторной терапии. У 13 пациентов, находящихся на ИВЛ, в терапии выбирали выжидательную тактику, использовали титрование сернокислой магнезии 25% в дозе насыщения 200 мг/кг в течение 20-30 мин, затем в поддерживающей дозе 20-50 мг/кг/ч в течение 2-3-х суток под контролем показателей АД, не выявлено достоверной разницы показателей артериального давления до начала терапии и после начала лечения (табл. 34).

Таблица 34

Показатели среднего значения АД
у недоношенных детей исследуемой группы
до начала лечения и после начала терапии, мм рт. ст.

Показатели	1-я группа		*p*
	до начала лечения	после начала лечения	
Систолическое давление	48,5±12,5	68,4±10,3	0,05
Диастолическое давление	28,2±7,4	28,5±5,5	0,05
Среднее давление	34,5±11,4	35,2±7,1	0,05

Как показано на рис. 33, анализ показателей среднего градиента давления (СГД) в легочной артерии выявил, что в 1-е сутки жизни на фоне выраженной дыхательной недостаточности уровень градиента давления в легочной артерии составлял 52,05±12,5 мм рт. ст. На фоне введения раствора сернокислой магнезии ко 2-м суткам удавалось добиться значимого снижения СГД 33,2±11,0 мм рт. ст., а к 4-5-м суткам привести его к физиологичной норме 16,8±8,2 мм. рт. ст. ($p = 0{,}001$), что приводило к быстрому смягчению параметров искусственной вентиляции легких и переводу ребенка на менее инвазивные методы респираторной поддержки.

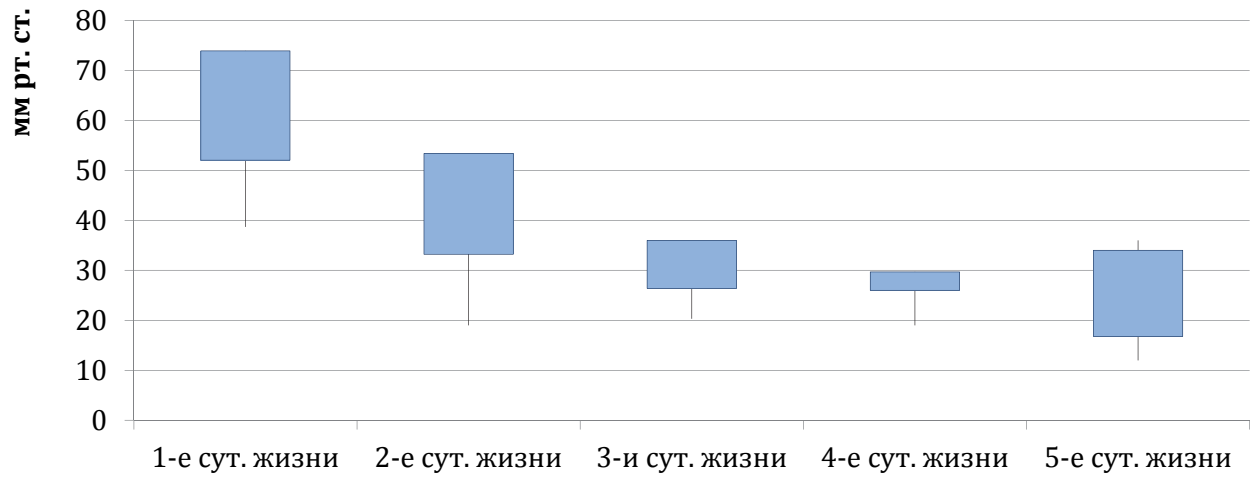


Рис. 33. Показатели СГД в легочной артерии
у недоношенных новорожденных на фоне терапии

В случае выявления нарушений систолической функции миокарда у 7 детей (77,8%) начинали проведение инотропной поддержки дофамином 4 мкг/кг/мин, а титрование сернокислой магнезии у 25% детей начинали с поддерживающей дозы 50 мг/кг/ч в течение 2-3-х суток. Сернокислая магнезия позволила снять спазм артериальных сосудов легких, что улучшало оксигенацию крови.

Таким образом, исследования подтверждают сниженную толерантность детей с ГЗФАП к введению большого объема инфузионной терапии, внутривенному введению коллоидных препаратов, а применение коллоидов приводит к увеличению длительности функционирования артериального протока. Нами сформулирован комплексный подход к коррекции ГЗФАП, включая респираторную поддержку, инфузионную терапию и медикаментозное закрытие протока (рис. 34).



Рис. 34. Особенности терапии недоношенных новорожденных с ГЗФАП

5.2. Оптимизация терапии новорожденных с транзиторной ишемией миокарда

Высокая частота гемодинамических нарушений в виде ТИМ у недоношенных новорожденных побуждает искать средства коррекции состояния без «агрессивной» медикаментозной терапии, особенно у новорожденных с ЭНМТ. При оптимизации терапии, по данным литературы, имеют большое значение наличие клинических признаков ТИМ, состав, объем инфузионной терапии. Мы проанализировали выбор инфузионной терапии, включая объем инфузионной нагрузки в зависимости от суток жизни ребенка, особенностей инотропной поддержки в зависимости от показателей внутрисердечной гемодинамики, метаболической терапии.

Показатели сократительной способности миокарда левого желудочка (фракция выброса, фракция укорочения, сердечный выброс) были ниже на 2-3-е сутки жизни в группе пациентов с признаками ТИМ и по данным Эхо-КГ сердца коррелировали с низкими показателями АД у новорожденных. При снижении сердечного выброса развивается вазоконстрикция сосудов головного мозга с церебральной гипоперфузией [255]. При нарушении ауторегуляции головного мозга имеют место несовершенство церебрального кровотока, формирование «феномена обкрадывания», которое сопровождается развитием нарушений неврологического статуса и их прогрессированием, поэтому стабилизация АД является первоочередной задачей.

Нами установлено, что показатели сократительной способности миокарда (фракция выброса, фракция укорочения, сердечный выброс) левого желудочка были достоверно ниже в группе пациентов с ЭНМТ и коррелировали с низкими показателями АД (табл. 35). Поэтому для дальнейшего анализа мы взяли именно группу детей с ЭНМТ, основная группа ($n = 115$) – с ТИМ, контрольная группа ($n = 61$) – без ТИМ. Основными принципами терапии при ТИМ были: коррекция гемодинамических нарушений в виде улучшения сократительной способности миокарда и метаболическая терапия.

Таблица 35

Показатели среднего значения АД у детей исследуемых групп до начала лечения (*M*±*m*)

Показатели	Группа		*p*
	1-я (основная) (*n* = 115)	2-я (контрольная) (*n* = 61)	
Систолическое давление, мм рт. ст.	48,5±12,5	63,5±15,5	0,044
Диастолическое давление, мм рт. ст.	28±13,2	39±12,2	0,036
Среднее давление, мм рт. ст.	35±12,1	40±4,0	0,051

С этой целью 47,5% новорожденным основной группы (с признаками ТИМ) и 33,6% новорожденным контрольной группы (без ТИМ) применяли введение дофамина в дозе 4 мкг/кг/мин с первых суток жизни. При этом частота применения дофамина у детей основной группы была достоверно чаще, чем у детей контрольной группы ($p = 0,042$). После начала терапии кардиотоническими препаратами отмечалось устойчивое повышение АД у пациентов обеих групп ($p = 0,034$) (табл. 36).

Таблица 36

Показатели среднего значения АД у детей исследуемых групп после начала лечения (*M*±*m*)

Показатели	Группа		*p*
	1-я (основная) (*n* = 115)	2-я (контрольная) (*n* = 61)	
Систолическое давление, мм рт. ст.	54,4±7,1	59,5± 9,5	0,052
Диастолическое давление, мм рт. ст.	33,2±8,2	39,3±12,1	0,06
Среднее давление, мм рт. ст.	31,5±2,5	40,5±7,5	0,06

Однако 8,5% детей основной группы потребовалось дополнительное назначение добутрекса в дозе 2-4 мкг/кг/мин из-за сохраняющейся стойкой артериальной гипотензии и тенденции к тахикардии. Одним из эффектов добутрекса у недоношенных новорождённых является увеличение АД путём увеличения сердечного выброса без выраженного влияния на общее периферическое сосудистое сопротив-

ление. По мнению H. Zotter (2004), добутрекс является препаратом выбора на начальном этапе терапии гипотензии у новорождённого с дисфункцией миокарда без признаков периферической вазодилятации [277].

Симптомы сердечной недостаточности и необходимость введения дофамина и добутрекс сохранялись более длительно у недоношенных детей с ТИМ. Введение данных препаратов с кардиотонической целью до 5-7-х суток требовалось 16 больным (13,9%) основной группы и лишь 4 детям (7,5%) контрольной группы ($p = 0,312$) (табл. 37).

Таблица 37

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

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

Нами проанализированы состав, объем инфузионной терапии (объем вводимой жидкости) в реанимационном отделении. В качестве инфузионных растворов применялся 0,9%-ный раствор натрия хлорида, 5-10%-ный раствор глюкозы (рис. 35). Выявлено, что на фоне проводимой инфузионной терапии у 82,6% пациентов с ЭНМТ к концу первых суток жизни усиливался отечный синдром (нарастали периферические отеки, появлялись признаки отека легких, сердечно-сосудистой недостаточности и др.), что требовало увеличения параметров ИВЛ, смены режима вентиляции легких с неинвазивного СРАР на ИВЛ, введения ди-

уретических препаратов (фуросемид). Тогда как у пациентов с ОНМТ нарастание описанных ваше симптомов встречалось достоверно реже (16,6% пациентов), вероятно, из-за функционирования ОАП.

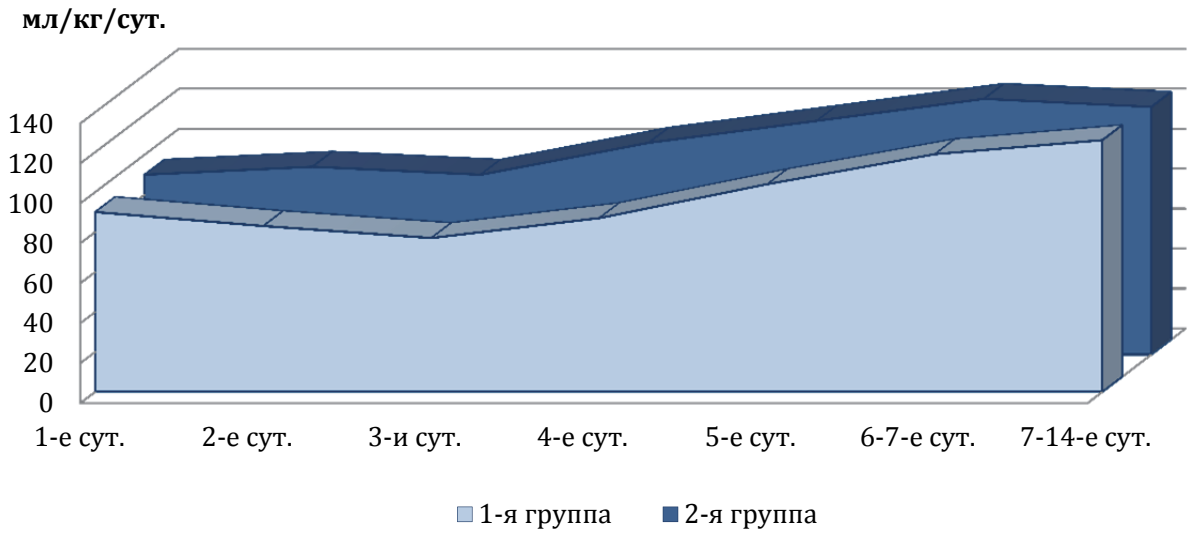


Рис. 35. Объем инфузионной терапии у недоношенных новорожденных сравниваемых групп с ТИМ в зависимости от дня жизни, мл/кг/сут.

Таким образом, в группе пациентов с ЭНМТ при ТИМ целесообразно ограничивать объем инфузионной терапии. Ко 2-м суткам жизни объем вводимой жидкости составил в среднем 70 мл/кг/сут., а в группе сравнения – 90 мл/кг/сут. В последующие дни по мере уменьшения явлений сердечной недостаточности и улучшения ультразвуковых характеристик объем инфузионной терапии доводился до нормы к концу первой недели жизни. Следует отметить, что 28,8% новорожденных из 1-й группы в лечение включались препараты крови (свежезамороженной плазмы) в связи с развитием геморрагического синдрома (показанием явилось кровотечение из легких, желудочно-кишечного тракта, прогрессированием ВЖК). 6,8% пациентов из группы с ТИМ потребовалось переливание эритроцитарной массы в дозе 10 мл/кг в связи острым развитием анемии на фоне ВЖК. На фоне переливания препаратов крови у 5,1% детей были отмечены появление клинических признаков отека легких и нарастание симптомов сердечной недостаточности, что требовало ужесточения параметров ИВЛ, введения в терапию диуретических препаратов (фуросемид) на 2-е – 3-и сутки жизни.

В качестве метаболической терапии в раннем восстановительном периоде применяли препараты, улучшающие энергетический метаболизм клетки (карнитин, элькар и др.), что вызывает отчетливый положительный эффект, способствует быстрому регрессу выявленных нарушений. L-карнитин назначали новорожденным внутрь в суточной дозе 100-150 мг/кг в 2 приема за 30 мин до кормления. Препарат Элькар назначали в виде капель для приема внутрь. Курс лечения составлял от 1 до 1,5 мес. У всех наблюдавшихся нами больных отмечен положительный эффект при включении препарата Элькар в состав терапии новорожденных. По нашим данным, при повторном обследовании у новорожденных, получавших препарат L-карнитина Элькар, наблюдались нормализация диастолической функции левого желудочка и редукция ЭКГ-признаков ишемии миокарда, что, вероятно, связано с улучшением процессов энергообеспечения кардиомиоцитов. Это согласуется с данными А.В. Прахова (2001), Л.В. Симоновой, Н.П. Котлуковой (2001) [130].

На основе анализа литературных данных и результатов собственных исследований нами разработан протокол терапии транзиторной ишемии миокарда (рис. 36). Критериями назначения кардиотонических препаратов в терапии ТИМ являются снижение систолической функции миокарда левого желудочка по данным ЭХО-кардиографии сердца (ФВ менее 60%, ФУ менее 30%), наличие клинической картины, снижение АД (ниже 30 мм рт. ст.) увеличение ферментов КФК и коэффициента де Ритиса.

При сохраняющихся низких показателях систолической функции миокарда левого желудочка, тахикардии в терапию целесообразно добавить добутамин с начальной дозой 1-2 мкг/кг/мин, при неэффективности дофамина или развитии на его фоне тахикардии – добутамин. Стартовая доза 5 мкг/кг в мин. Каждые 15 мин следует увеличивать дозу на 2 мкг/кг/мин. При тахикардии на фоне назначения дофамина подбор дозы добутамина осуществляется под контролем частоты сердечных сокращений и АД. Поэтапное (по 2 мкг/кг/мин) снижение дозы дофамина сопровождается поэтапным (по 2 мкг/кг/мин) увеличением дозы добутамина.

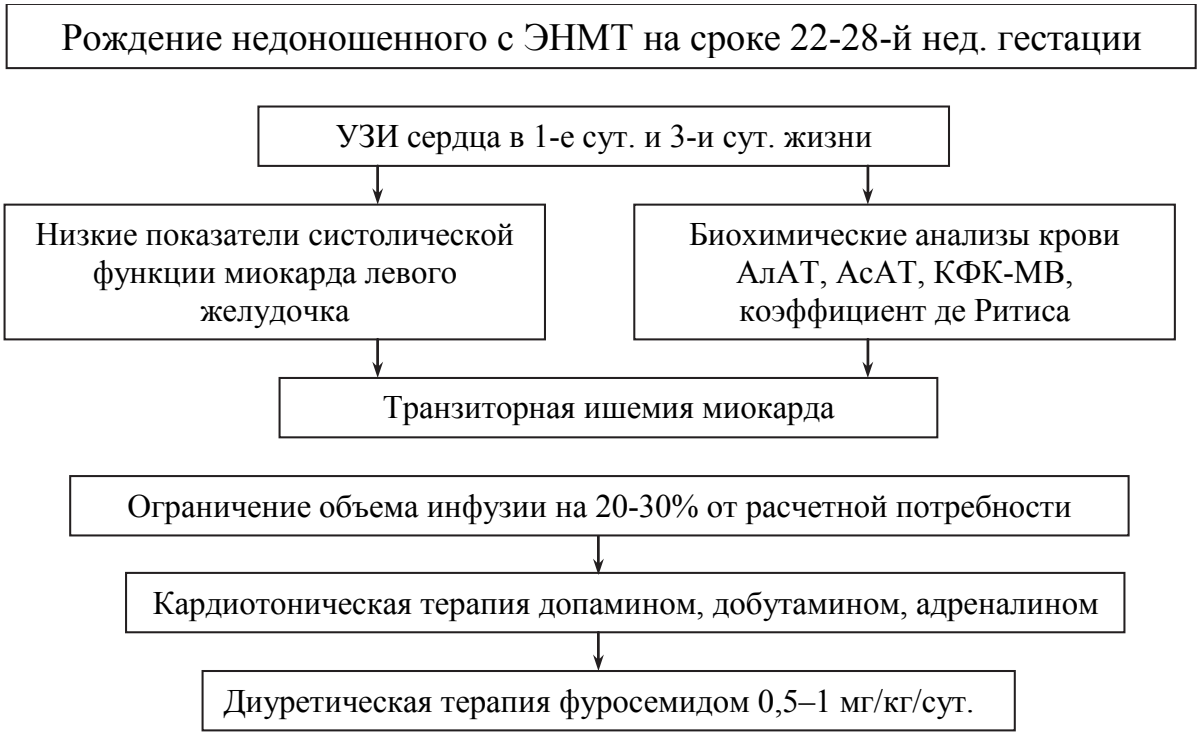


Рис. 36. Схема терапии недоношенных новорожденных с транзиторной ишемией миокарда

При развитии декомпенсированного метаболического ацидоза препаратом выбора является адреналин. При расчете инфузионной терапии объем суточной вводимой жидкости следует ограничивать на 20-30% от расчетной и доводить до нормы к концу первой недели жизни.

5.3. Современные подходы к метаболической терапии недоношенных детей

Среди этиологических факторов, наиболее значимых в патогенезе перинатальных церебральных повреждений, главная роль принадлежит гипоксии [276]. Гипоксия плода развивается вследствие патологического течения беременности и приводит к рождению недоношенного ребенка с дыхательными нарушениями. Глубоконедоношенные новорожденные имеют ряд анатомо-физиологических особенностей, таких, как гиперкатехоламинемия, рассыпной тип коронарных артерий и физиологическая карнитиновая недостаточность. Следствием чего явля-

ются резкое уменьшение образования макроэргов в митохондриях кардиомиоцитов, преобладание углеводного компонента обмена и запуск каскада нарушений. В результате гипоксии формируется респираторный ацидоз, в тканях вторично развиваются тканевая гипоксия и метаболический ацидоз. Гиперкатехоламинемия первоначально оказывает стимулирующее воздействие на сосудодвигательный центр, отмечаются усиление сердечной деятельности, повышение тонуса артериол и тенденция к гипертензии. Постепенно возникает аритмия, снижается чувствительность адреналовых рецепторов к катехоламинам, нарастает сердечная недостаточность. Глубоконедоношенный новорожденный становиться неспособнным адекватно пережить массивную перестройку кровообращения, что приводит к высокому функциональному напряжению сердечно-сосудистой системы, открытию фетальных коммуникации, присоединяется метаболический ацидоз, в результате чего еще больше усугубляется нарушение кровообращения во всех тканях, возникают расстройства мозгового кровообращения и, как следствие, неблагоприятный неврологический исход.

Это и обусловило поиск метода снижения повреждающего воздействия гипоксии и критического состояния у недоношенных новорожденных, нуждающихся в проведении реанимации и интенсивной терапии. В качестве перспективных нейропротекторов изучался лекарственный препарат, поддерживающий анаэробную продукцию макроэргов в условиях дефицита кислорода и обладающий антиоксидантной активностью – цитофлавин. В состав препарата входят сукцинат натрия, инозит, рибофлавин и никотинамид [132].

С целью коррекции тяжелых метаболических и кардиальных нарушений использовали цитофлавин внутривенно в дозе 2 мг/кг/сут. в течение 5 суток, рекомендуемый для лечения недоношенных С.О. Рогаткиным (2012) после разведения в 10%-ном растворе глюкозы в соотношении 1:5. Скорость введения полученного раствора колебалась от 1 до 4 мл/ч. Для изучения клинической эффективности цитофлавина с целью профилактики и лечения гипоксических повреждений головного мозга, ишемии миокарда и коррекции метаболических нарушений у недоношенных мы выделили группы недоношенных с длительными метаболическими нару-

шениями (более 48 ч) по данным КЩС, не поддающимися коррекции (коррекцию метаболического ацидоза проводили 4% раствором бикарбоната натрия), в 1-й группа на фоне базисной интенсивной терапии вводился цитофлавин (33 ребенка), во 2-й группе проводилась только базисная интенсивная терапия (25 пациентов). Характеристика сравниваемых групп представлена в табл. 38.

Таблица 38

Характеристика групп сравнения (*M*±*m*)

Показатели	**1-я группа (*n* = 33)**	**2-я группа (*n* = 25)**	***p***
Масса при рождении, г	1133,34±356,9	1225,1±262,7	0,365
Срок гестации, нед.	28,4±2,1	29,3±2,2	0,015
Беременность по счету	3,7±1,4	4,0±1,4	0,361
Самопроизвольные роды	10 (29,4%)	2 (12,5%)	0,335
Начало лечения, день жизни	5,3±1,3	6,4±1,8	

Мы проанализировали динамику показателей КЩС, ЭКГ, неврологического статуса.

Выявлено, что у пациентов основной группы на фоне терапии с первых часов лечения происходила быстрая нормализация показателей КЩС за счет устранения метаболической компонента смешанного ацидоза (–6,0±0,3 ммоль/л до –3,1±0,1 ммоль/л в 1-й группе и –5,7±0,2 ммоль/л до –5,0±0,2 ммоль/л во 2-й группе). Через 6-12 ч после начала лечения величина дефицита оснований (BE) в группе детей, получавших метаболическую терапию, была достоверно меньше по сравнению с таковой в контрольной группе (–4,7±0,2 ммоль/л против –5,5±0,2 ммоль/л (p = 0,001)), а в дальнейшем, к концу 2-х суток жизни, сохраняла показатели в пределах нормальных значений до окончания 5-дневного курса терапии (–1,4±0,2 ммоль/л против –3,3±0,1 ммоль/л (p = 0,001)) (рис. 37).

Помимо уровня BE мы анализировали динамику уровня сывороточного лактата у детей сравниваемых групп (рис. 38). Исходный уровень лактата составлял 3,9±0,2 ммоль/л в 1-й группе пациентов, исходный уровень лактата составлял 3,7±0,2 ммоль/л во 2-й группе. Выявлено, что через 24 ч уровень лактата у детей 1-й группы не превышал нормальных значений (1,5±0,2 ммоль/л), в группе сравне-

ния 2,3±0,1 ммоль/л ($p = 0{,}001$). В группе сравнения данный показатель удалось достичь лишь к концу 2-х суток (1,8±0,2 ммоль/л, в группе контроля 2,1±0,1 ммоль/л ($p = 0{,}001$)). Аналогичным образом выглядела динамика показателей pH крови (рис. 39). Если в группе детей, получающих терапию цитофлавином, удалось достичь показателей pH, близких к нормальным показателям в начале 2-х суток от начала терапии (pH = 7,28), то в группе контроля данный показатель удалось достич в конце 2-х суток от начала терапии ($p = 0{,}043$). Динамика показателей осмолярности у детей сравниваемых групп представлена на рис. 40.

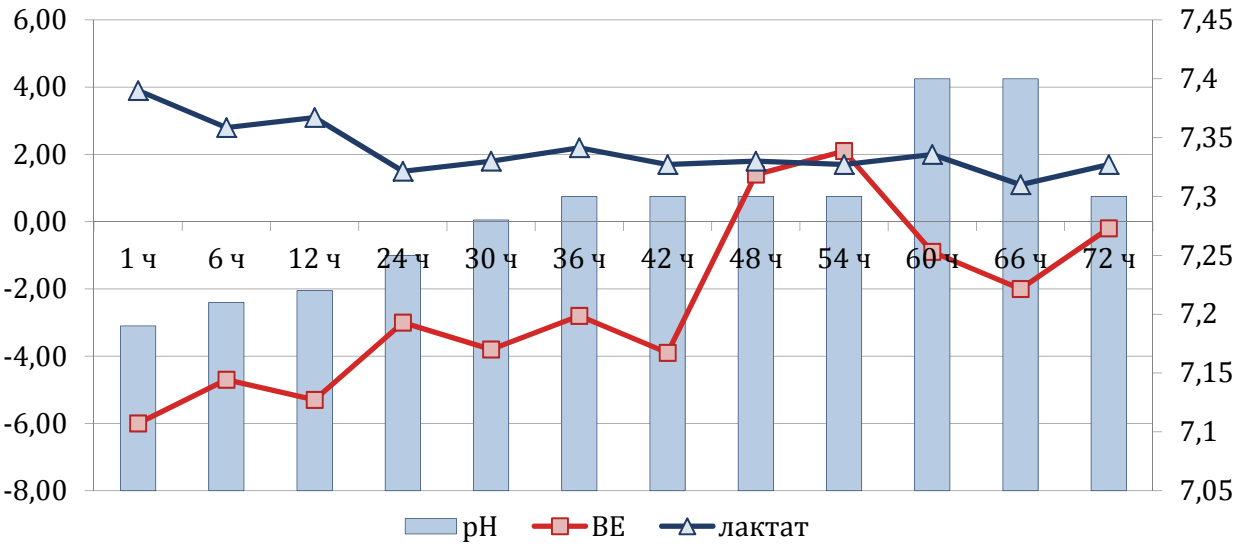


Рис. 37. Динамика КЩС крови в зависимости от BE
и лактата у детей основной группы на фоне лечения, ммоль/л

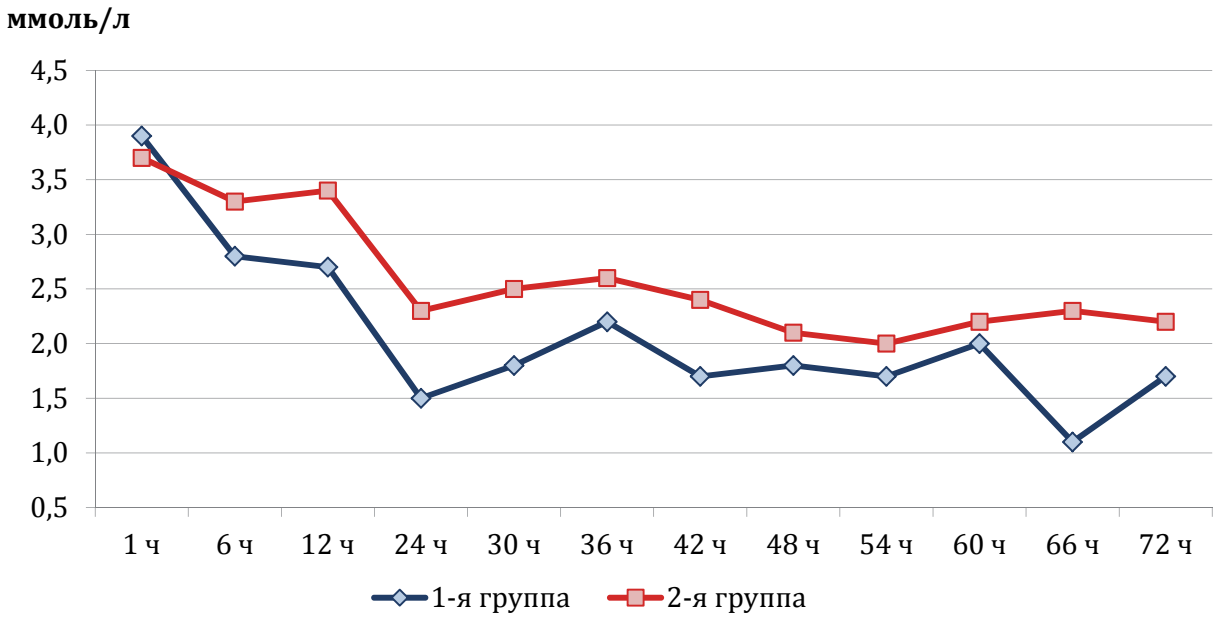


Рис. 38. Динамика уровня лактата у детей сравниваемых групп, ммоль/л

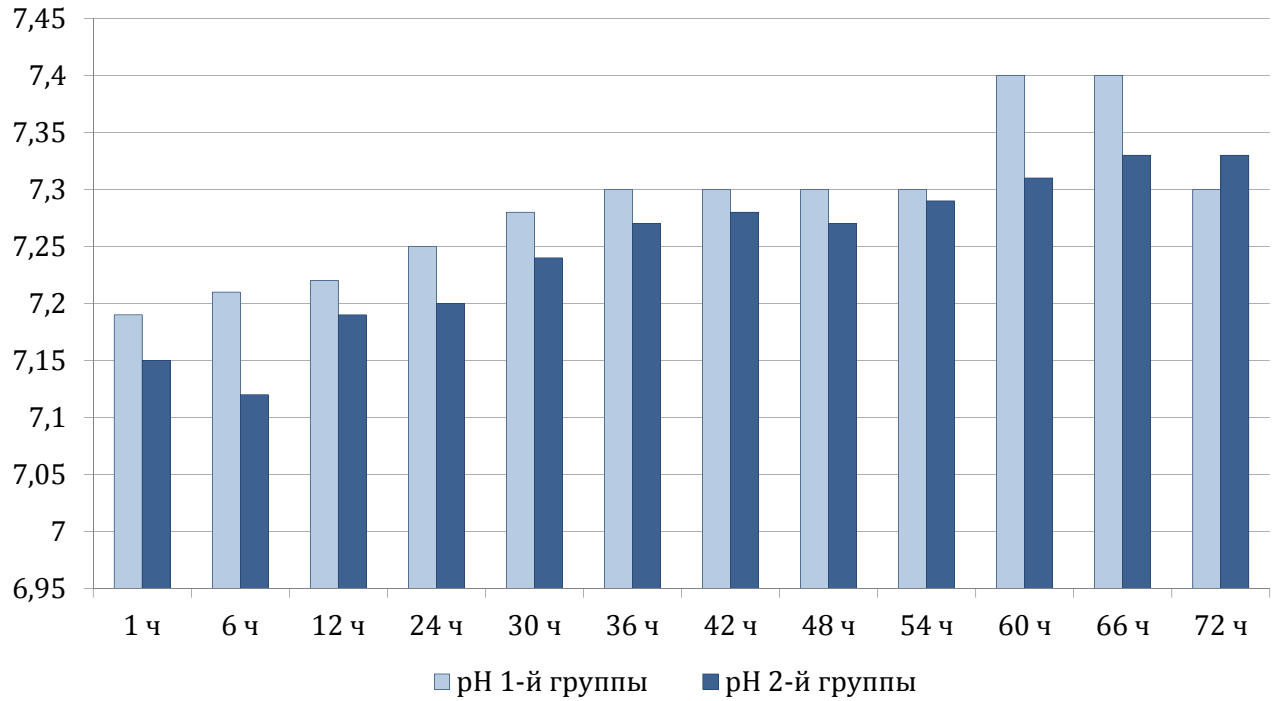


Рис. 39. Динамика pH крови у детей в зависимости от уровня газов крови на фоне лечения, ммоль/л

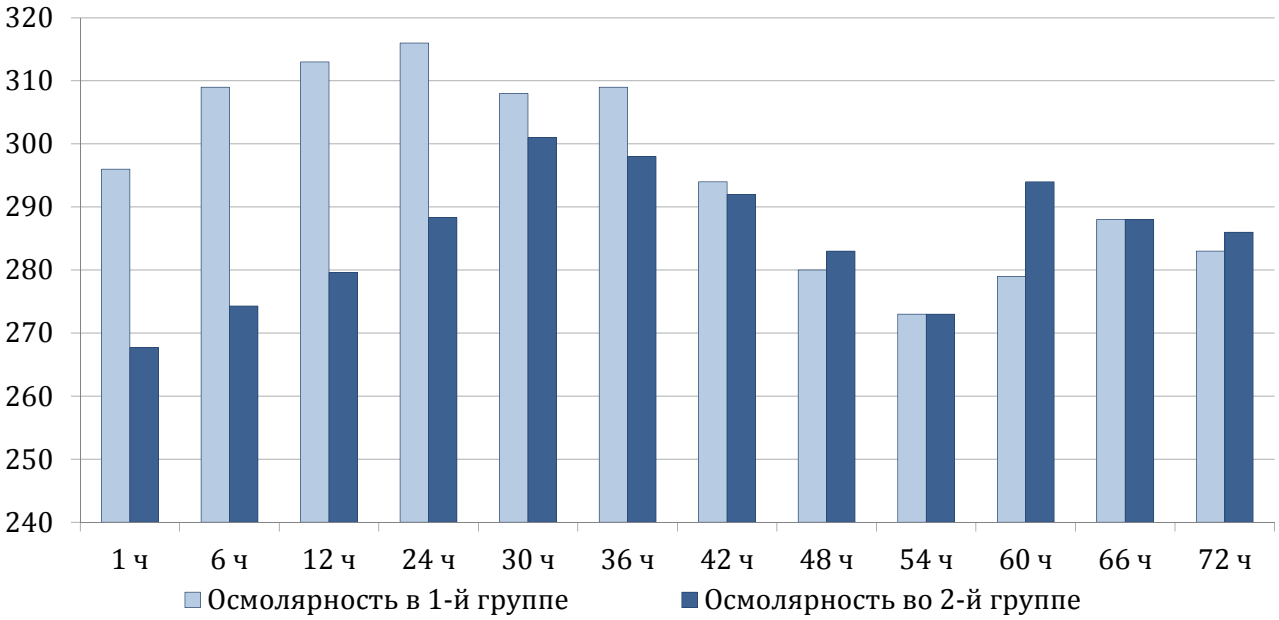


Рис. 40. Динамика показателей осмолярности у детей сравниваемых групп, ммоль/л

Установлено, что течение первых часов лечения концентрацию O_2 в дыхательной смеси у новорожденных основной группы удалось снизить до 32%, а затем и до 25%. Таким образом, уже к концу 1-х суток от начала терапии дети основной группы получали дыхательную смесь, содержащую нетоксичные концен-

трации кислорода. У детей 2-й группы концентрация O_2 в дыхательной смеси была более высокой в начале терапии (45%), что диктовалось показателями КЩС и данными транскутанного мониторинга SpO_2. Несмотря на то, что концентрацию O_2 в дыхательной смеси у детей группы контроля пытались снижать, достичь безопасных его концентраций в этой группе удалось только к концу 2-х суток.

По данным ЭКГ выявлено, что в 1-е сутки жизни у всех пациентов отмечался синусовый ритм со средней частотой 145 в минуту, правограмма со средней величиной угла α от +95° до +158°, интервал P–Q составлял 0,08–0,10 с. Длительность комплекса QRS составляла 0,04–0,06 с. Патологические изменения комплекса QRST в виде низковольтажной ЭКГ, отражающей снижение сократимости миокарда в зоне ишемии, наблюдались более чем у половины детей обеих групп (в 53% у детей 1-й группы и у 51% детей 2-й группы). Глубокий патологический зубец Q продолжительностью более 0,03 миллисекунд и амплитудой более ¼ зубца R в не менее чем в двух грудных отведениях у недоношенных детей были выявлены у 11,1% детей 1-й группы и в 1 случае в контрольной группе (10%).

С 3-го дня терапии по данным ЭКГ уменьшались признаки электрической нестабильности миокарда, энергетического дефицита, изменения реполяризации. К 5-м суткам терапии темпы положительных электрокардиографических изменений в основной группе были более быстрыми и выраженными, чем в группе сравнения, где при сходных данных ЭКГ к 5-м суткам терапии число пациентов с сохраняющимися ST-депрессией и подъемом в правых и левых грудных отведениях превысило таковое в основной группе не менее чем в 2 раза (соответственно, 39,6% и 13,9%, $p = 0{,}033$; и 19,6% и 4,6%, $p = 0{,}1$). У 15 (45,5%) детей 1-й группы и 4 (16%) 2-й группы в правых грудных отведениях зубец Т был положительным и изоэлектричным, у 33,3% пациентов 1-й группы уменьшилась ишемическая инверсия зубца Т, тогда как во 2-й группе она сохранялась в 80% наблюдений ($p = 0{,}0001$). Зубец Т в левых грудных отведениях в основной группе, изначально положительный лишь в 30% на фоне лечения цитофлавином, к 5-му дню терапии становился положительным у 73,3%, а количество детей с инверсией зубца Т уменьшилось в 4 раза (с 26,6% до 6,66% ($p = 0{,}053$)).

Мы проанализировали состояние неврологического статуса новорожденных в динамике. Наиболее распространенными среди церебральных поражений у глубоконедоношенных новорожденных являются ВЖК и ПВЛ. ВЖК чаще наблюдаются у недоношенных новорожденных как следствие незрелости сосудов герминативного матрикса и представляют серьезную опасность для недоношенных, так как являются одной из главных причин летальных исходов и тяжелых психоневрологических нарушений в дальнейшем. При нейросонографии новорожденных выявлена недостоверная разница в частоте и степени неврологических изменений: частота ВЖК 1-й степени была одинаковой в обеих группах (39% в 1-й группе и 36% во 2-й группе). ВЖК 2-й степени – в 21,2% (1-я группа) и 27,5% (2-я группа) ($z = 0{,}08$, $p = 0{,}93$), хотя ВЖК 3-й степени наблюдалось в 2 раза чаще у пациентов группы сравнения, но разница не была достоверной (5,8% и 10,1% пациентов, соответственно, $z = 0{,}097$, $p = 0{,}92$). Наблюдалась недостоверная разница синдрома угнетения ЦНС у детей сравниваемых групп на 5-е сутки терапии, хотя этот синдром встречался в 2 раза реже в 1-й группе, чем в контрольной (4,3% и 9,5% пациентов, соответственно, $z = 0{,}08$, $p = 0{,}90$). На фоне терапии цитофлавином не отмечалось нарастания степени ВЖК, а у пациентов 2-й группы (35,4%) наблюдалось сочетание ПВЛ и ВЖК на фоне глубокой незрелости головного мозга. Мы провели корреляционный анализ между степенью ВЖК в сравниваемых группах и проведенной терапией и не выявили достоверной разницы (в 1-й группе $r = +0{,}12$, $p = 0{,}12$, во 2-й группе $r = +0{,}19$, $p = 0{,}15$), следовательно, нет увеличения степени ВЖК на фоне терапии препаратом.

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

5.4. Профилактика БЛД у недоношенных новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ

Эволюция представлений о БЛД насчитывает более 40 лет. В публикации Northway в 1967 году БЛД была описана, как хроническое заболевание легких глубоконедоношенных новорожденных, развивающееся в результате применения кислородотерапии и ИВЛ. После широкого внедрения сурфактант-терапии РДС новорожденных, смертность детей с очень низкой (ОНМТ) и экстремально-низкой массой тела (ЭНМТ) в раннем неонатальном периоде существенно уменьшилась. На сегодняшний день «золотым стандартом» лечения РДС является заместительная терапия препаратами натурального сурфактанта, а последовательное выполнение принципов малоинвазивности в терапии недоношенных новорожденных и комплексного подхода могут предотвратить развитие тяжелых осложнений в виде БЛД, ретинопатии, неврологических нарушений, либо минимизировать их тяжесть [11]. Однако, наряду с классической тяжелой формой БЛД, наблюдаемой во многих регионах России в 85% случаев, имеет место «новая» БЛД, регистрируется в 15% и отмечено процентное увеличение детей именно с этой формой заболевания [112]. Хотя ряд авторов считает, что БЛД в высококвалифицированных и хорошо оснащенных ОРИТ новорожденных, применяющих пренатальную профилактику РДС, назальный CPAP в родильном зале и раннюю сурфактант-терапию РДС, может встречаться только как казуистика [113]. Следовательно, особо актуально стоит вопрос об оптимизации выхаживания глубоконедоношенных новорожденных.

Важно подчеркнуть, что диагноз БЛД ставится детям лишь на 28 день постнатального или в 36 недель постконцептуального возраста, а тяжесть определяется в зависимости от необходимости дополнительной оксигенации. Как показали наши исследования, к концу первой недели жизни имеет место ухудшение состояния, связанное с функционированием ОАП, присоединением инфекционного процесса и инактивации сурфактанта, что приводит к увеличению параметров вентиляции, смене режима респираторной поддержки с CPAP на ИВЛ. Эти нарушения предрасполагают к развитию баротравмы и БЛД, длительному проведению ИВЛ, увеличению продолжительности пребывания новорожденных в ОРИТ и стационаре. По

данным литературы, инактивации сурфактанта способствуют также продукты деградации фибрина, фибриногена и альбумина, инфекции и некоторые лекарственные препараты, в частности барбитураты [135]. Показано, что степень выраженности фибропластических процессов при БЛД пропорциональна степени угнетения активности сурфактанта. При БЛД обнаружено снижение содержания различных фракций фосфолипидов и количества сурфактант-ассоциированных белков SP-A, SP-B и SP-C, а также низкое соотношение SP-B и фосфолипидов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа [12; 208]. Белки влияют на скорость адсорбции фосфолипидов сурфактанта на поверхности альвеол, участвуя в механизме снижения поверхностного натяжения на границе раздела воздух-поверхность альвеол, усиливают антибактериальную и антивирусную активность сурфактантов [208].

В последние годы предпринимались попытки исследовать возможность профилактики и лечения бронхолегочной дисплазии с помощью сурфактант-терапии, однако МРКИ синтетического препарата lucinactant у глубоконедоношенных детей показали уменьшение потребности в повышенной концентрации кислорода, но недостоверное снижение смертности или развития БЛД [104]. А.Г. Антонов и А.Ю. Рындин (НЦАГиП РАМН, Москва) представили доказательства эффективности профилактики БЛД путем ингаляций сурфактанта-БЛ детям, находящимся на ИВЛ с повышенной концентрацией кислорода более 10 дней после рождения [12], а Н.Н.Володин, Д.Н.Дегтярев и соавт. показали возможность быстрого (в течение 2-4 суток) снятия с ИВЛ детей с БЛД, получавших ингаляции сурфактанта-БЛ после 28 дня жизни [44]. Однако остаются не выясненными оптимальные сроки начала сурфактант-терапии для профилактики БЛД и не изучены отдаленные исходы этой терапии.

Поэтому мы изучали возможность повторного введения сурфактанта детям с РДС для снижения тяжести течения новой формы БЛД и определяли наиболее оптимальные сроки терапии. Детям 1-й группы на фоне стандартной терапии вводили сурфактант-BL (Биосурф, Россия) в дозе 50 мг/кг в сутки однократно в виде ингаляций (34 пациента). Если ребенок продолжал нуждаться в кислородной поддержке (по результатам анализа газового состава крови), препарат вводили второй и третий раз с интервалом в 1-3 дня (ингалятор «Omron» или «TravelNeb»). Во 2-й группе де-

тей проводилась стандартная базовая терапия (16 детей). Характеристика групп представлена в табл. 39. Из данных таблицы видно, что по основным характеристикам обе группы детей являются сопоставимыми. Различий по антропометрическим показателям и срокам гестации между новорождёнными обеих групп не выявлено. Среди 50 детей, включенных в исследование, мальчиков было 52,3% в основной группе и 47,7% в контрольной.

Таблица 39

Характеристика групп (*M*±*m*)

Показатели	**1-я группа (*n* = 34)**	**2-я группа (*n* = 16)**	***p***
Масса при рождении, г	1233,3±348,9	1325±288,7	0,37
Срок гестации, нед.	27,5±2,3	29,5±3,2	0,02
Время введения куросурфа, ч	1,8±1,7	1,7±1,3	0,84
Беременность по счету	4,7±1,4	4,3±1,5	0,36
Самопроизвольные роды	10 (29,4%)	2 (12,5%)	0,34

Дыхательные нарушения диагностированы у всех новорожденных сравниваемых групп. Введение Poractanta Alfa в дозе 200 мг/кг в условиях родильного зала было проведено всем детям в первые часы жизни (1,8±1,7 ч 1-я группа и 1,7±1,3 ч 2-я группа). С первого часа получали кислородную поддержку и оставались на FiO_2 более 25–30% более трех суток. Все пациенты имели сниженную пневмотизацию легочных полей на рентгенограмме грудной клетки. К концу 3-5-х суток жизни значительная часть больных получала респираторную терапию методом nCPAP (79,4% детей 1-й группы и 75% детей 2-й группы) (табл. 40).

Таблица 40

Респираторная терапия у глубоконедоношенных новорожденных в возрасте 5 сут. после рождения

Показатель	**1-я группа (*n* = 34)**		**2-я группа (*n* = 16)**		***z***	***p***
	абс.	**%**	**абс.**	**%**		
ИВЛ	7	20,6	4	25	0,032	0,97
nCPAP	27	79,4	11	75	0,016	0,96
Средние показатели FiO_2, %	28,8 ± 2,0		29,2 ± 1,6		0,48	

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

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

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

В ходе наблюдения, в конце раннего неонатального периода, у 79,4% детей 1-й группы и 75% 2-й группы появлялись стонущее дыхание, ослабление дыхания, влажные и крепитирующие хрипы, участие вспомогательной мускулатуры при дыхании, западение грудины. Увеличилась потребность в средних показателях концентрации подаваемого кислорода. Возникал риск наращивания тактики респираторной терапии, увеличения параметров ИВЛ, перевода детей с неинвазивных методик респираторной терапии на инвазивные.

До ухудшения состояния индекс оксигенации у детей обоих групп составлял 3,6±0,25, а в динамике наблюдения повышался до 5,2±0,31 (p = 0,001).

Таким образом, критериями повторного неинвазивного введения сурфактанта у недоношенных детей были: повышение индекса оксигенации в динамике на фоне проводимой респираторной терапии, увеличение зависимости от FiO_2 более 40%, ухудшение рентгенологической картины легких, увеличение степени дыхательной недостаточности клинически (ослабление дыхания, влажные и крепитирующие хрипы, участие вспомогательной мускулатуры при дыхании, западение грудины).

Следует подчеркнуть, что сурфактант-BL является высоконативным препаратом из легких крупного рогатого скота и отличается от других видов сурфактантов более высоким содержанием сурфактант-асоциированных белков B и C. Препарат вводился в дозе 50 мг/кг в сутки однократно в виде ингаляций.

В результате проведённого исследования было выявлено, что повторное введение сурфактанта детям с РДС приводит к снижению тяжести течения дыхатель-

ных нарушений в виде уменьшения зависимости от фракции вдыхаемого воздуха (42,2±2,3% до проведения ингаляций, через 12 ч после ингаляции 30,2±1,5% ($p = 0{,}0001$)). Выявлено достоверное снижение индекса оксигенации с 5,2±0,31 до 2,8±0,4 ($p = 0{,}002$) в течение 24 ч после проведения ингаляции (рис. 41).

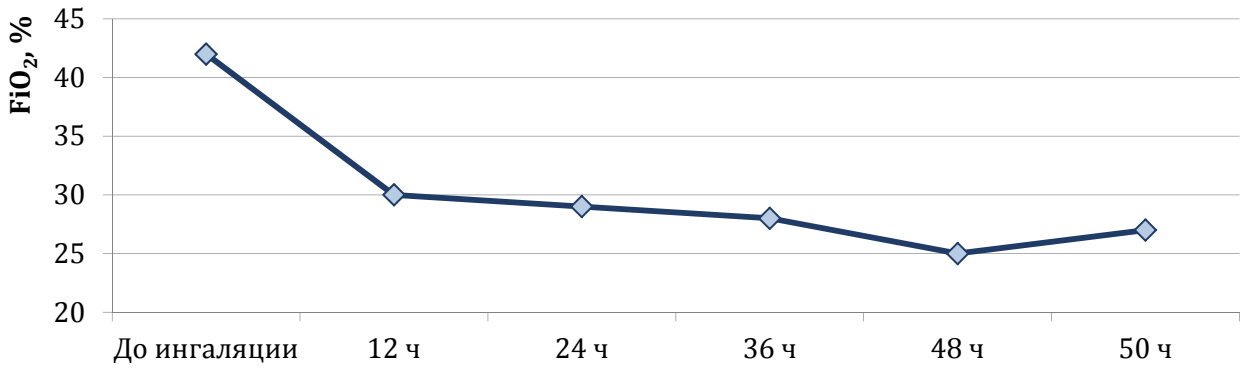


Рис. 41. Динамика показателей фракции вдыхаемого воздуха после повторного введения сурфактанта у детей 1 группы, %,

По данным КЩС у детей этой группы отмечено увеличение парциального напряжения кислорода в капиллярной крови (с 51,7±9,2 мм рт. ст. до 59,3±4,6 мм рт. ст. ($p = 0{,}003$)). С целью предотвращения гипероксии постепенно уменьшали концентрацию кислорода в газовой смеси так, чтобы сатурация (SpO_2) не превышала 93-95% (рис. 42).

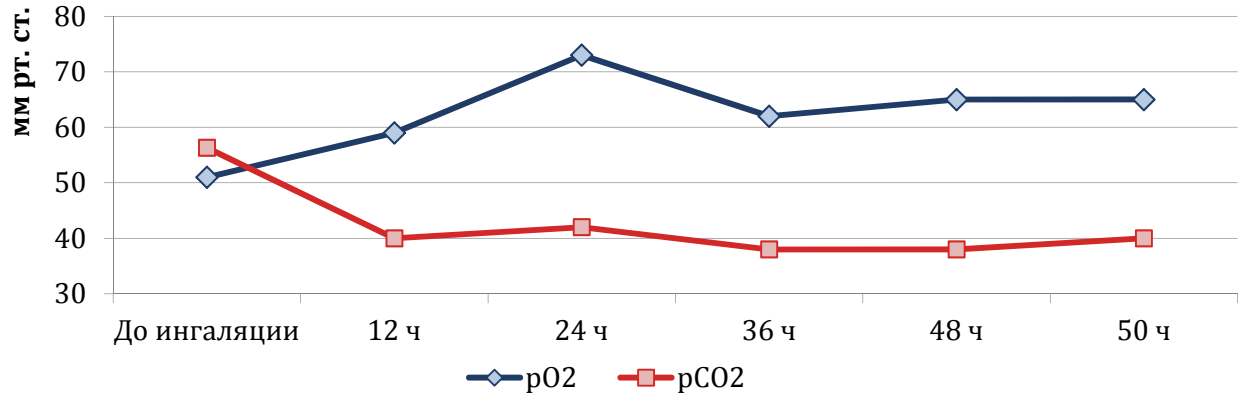


Рис. 42. Динамика показателей pO_2 и pCO_2 после повторного введения сурфактанта у детей 1 группы, %

Однократное введение препарата было у 22 пациентов (64,7%), а 2-3 ингаляции сурфактанта проведены 12 детей (35,3%). Критериями назначения повтор-

ных ингаляций были: сохраняющаяся зависимость от FiO_2 более 40% (данные газового состава крови, SpO_2), сохранение признаков дыхательной недостаточности клинически (ослабление дыхания, влажные и крепитирующие хрипы, участие вспомогательной мускулатуры при дыхании, западение грудины). При отсутствии эффекта от однократного введения препарат вводили второй и третий раз с интервалом в 1-3 дня.

Эффект дополнительной сурфактант-терапии у детей первой группы проявлялся улучшением аускультативной картины в легких и положительной динамикой на рентгенограммах грудной клетки (рис. 43, 44, 45). Быстрая положительная динамика состояния ребенка, позволяющая постепенно отменить респираторную поддержку наблюдалась у 55,3% больных основной группы и только у 34,8% детей контрольной группы (p = 0,30).



Рис. 43. Рентгенологическая картина легких до ингаляции сурфактанта-BL
(ребенок с массой тела 1038 г при рождении,
срок гестации 27 нед., 5 сутки жизни)

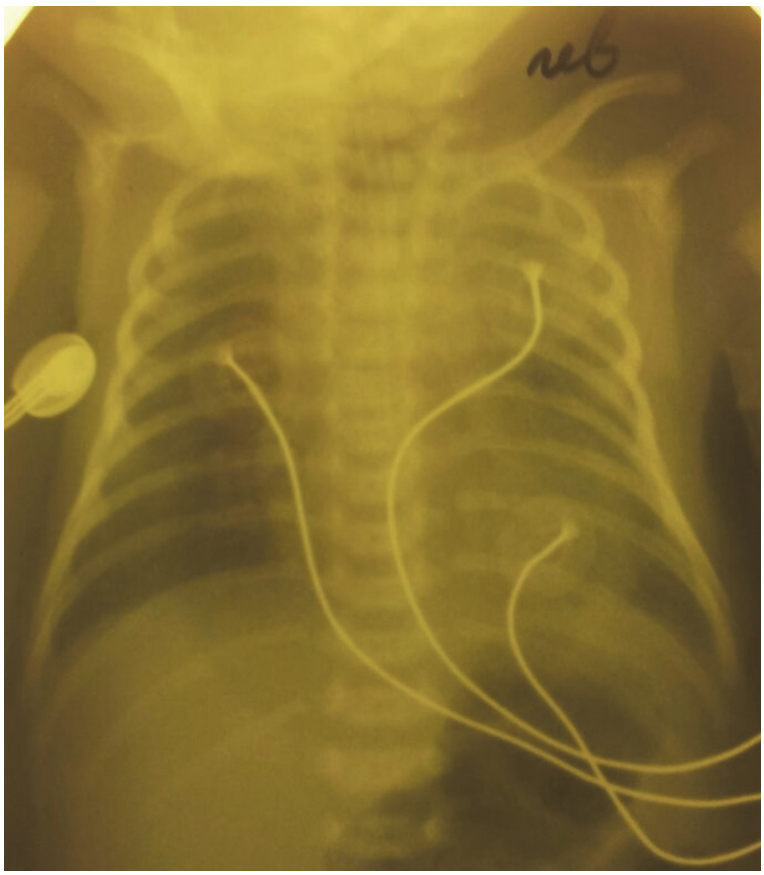


Рис. 44. Рентгенологическая картина легких после ингаляции сурфактанта-BL (ребенок с массой тела 1038 г при рождении, срок гестации 27 нед., 7 сутки жизни)

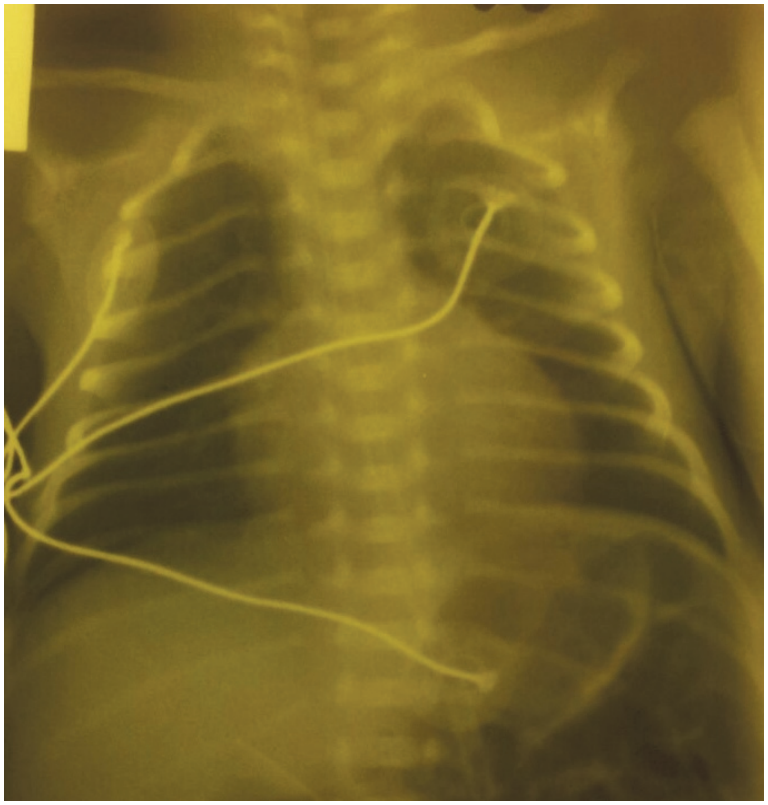


Рис. 45. Рентгенологическая картина легких через 1 нед. после ингаляции сурфактанта-BL (ребенок с массой тела 1038 г при рождении, срок гестации 27 нед., 12 сутки жизни)

Мы определили наиболее оптимальные сроки терапии. Раннее начало сурфактант-терапии было проведено 15 детям в сроки от 3 до 8 дней (4,9±0,38 дня). А при позднем начале сурфактант-терапии (19 детям) первая ингаляция проведена в сроки 14,1±1,52 дня.

Мы анализировали наличие дыхательных нарушений у детей с ЭНМТ и ОНМТ в возрасте 36 недель скорригированного возраста, получавших ингаляторную сурфактант-терапию и выявили, что изменения в характере дыхания в виде тахипоэ, участия вспомогательной мускулатуры при дыхании при физической нагрузке, отмечались у всех детей. Однако, у 18 (52,9%) обследуемых 1-й группы и всего 4 (25%) детей 2-й группы выявлено отсутствие зависимости от дополнительной оксигенации ($p = 0,136$). У 2 (5,8%) детей 1-й группы и 7 (43,8%) пациентов 2-й группы сохранялась потребность в дополнительной оксигенации и назальном CPAP ($p = 0,005$). Таким образом, можно говорить о развитии БЛД разной степени тяжести у детей обследованных групп. Мы установили обратную сильную связь с ранним началом повторного введения сурфактанта и развитием БЛД (OR = 1,63, $\chi^2 = 6,8$, $p = 0,009$; $r = –0,53$, $p = 0,004$). В табл. 41 представлены данные о степени тяжести БЛД у детей сравниваемых групп.

Таблица 41

Степень тяжести БЛД у детей сравниваемых групп в возрасте 36 недель скорригированного возраста

Степень тяжести БЛД	1-я группа ($n = 34$)		2-я группа ($n = 16$)		z	p
	абс.	%	абс.	%		
Легкая степень тяжести или без БЛД	18	52,9	4	25	1,49	0,136
Среднетяжелая степень	14	41,2	5	31,2	1,08	0,27
Тяжелая степень	2	5,8	7	43,8	2,81	0,005

Выявлена корреляционная связь между сроком первого введения сурфактанта и длительностью госпитализации в ОРИТ новорожденных ($r = +0,55±0,19$ ($p = 0,01$)). Так, при раннем повторном введении сурфактанта новорожденных переводили на второй этап выхаживания на сроки 12,4±2,44 дня, а при позднем

начале сурфактант-терапии (первая ингаляция 14,1±1,52 дня) на сроки 24,6±3,06 дня (p = 0,001) (табл. 42).

Таблица 42

Показатели сроков сурфактант-терапии и длительности госпитализации в ОРИТ, дни

Показатели	Раннее введение	Позднее введение	*p*
День введения сурфактанта	3,6±0,24	16,4±2,09	0,001
Количество дней в ОРИТ	12,4±2,44	24,6±3,06	0,001

Кроме того, мы проанализировали сроки перевода новорожденных из ОРИТ в зависимости от необходимости повторных ингаляций. В группе с однократным введением препарата было 22 ребенка, а с 2-3 ингаляциями – 12 детей. Пациентов, которым было достаточно однократной ингаляции препарата, переводили из ОРИТ через 11,6±2,07 дня, а младенцев, нуждающихся в 2-3 ингаляциях, через 30,3±4,4 дня (p = 0,007).

Таким образом, детям с тяжелым течением РДС, на фоне нарастающей дыхательной недостаточности, с риском наращивания тактики респираторной терапии и риском развития БЛД показано повторное (на 5-е сутки жизни) неинвазивное введение сурфактанта. Повторное неинвазивное введение сурфактанта у недоношенных детей приводит к уменьшению зависимости от содержания кислорода во вдыхаемом воздухе в 1,2 раза (p = 0,0001), снижению индекса оксигенации в 1,7 раза (p = 0,007), а также снижает риск развития БЛД (r = –0,53) и сокращает длительность пребывания новорожденного в ОРИТ в 2 раза.

Глава VI

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ГЛУБОКОНЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ (КАТАМНЕСТИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Развитие технологий выхаживания глубоконедоношенных детей привело к снижению летальности у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. В то же время у детей, родившихся преждевременно, зафиксирован наиболее высокий риск отдаленной инвалидизации в виде различных неврологических, сенсорных, соматических нарушений, а так же низких темпов прироста показателей физического развития [72]. В структуре детской инвалидности поражения нервной системы составляют около 50%, поэтому остро встал вопрос о правильной организации постнатального ведения этой категории недоношенных детей, совершенствования методов ранней диагностики и своевременной коррекции для улучшения прогноза их дальнейшего развития [15; 159].

Исследования состояния здоровья во всем мире показывают взаимосвязь между физическим и психомоторным развитием [210; 216; 226; 243; 278]. По данным Hintz S.R. 67% детей, у которых отмечалась значительная задержка физического развития на протяжении первых трех лет жизни, в дальнейшем также имели низкие показатели роста, веса, окружности головы и у них в 2 раза возрастал риск возникновения неврологических нарушений [243].

Следовательно, до настоящего времени основной целью специалистов, занимающихся выхаживанием глубоконедоношенных пациентов в мировой и отечественной неонатологии, является проблема уменьшения частоты формирования инвалидизирующих заболеваний и сохранения качества жизни.

С целью изучения отдаленных последствий и повышения качества оказания медицинской помощи глубоконедоношенным младенцам в периоде новорожденности и в течение первого года жизни нами ретроспективно изучалось состояние здоровья у 118 детей, рожденных с ЭНМТ после проведенного лечения за период 2002–2013 гг. Поскольку нарушениям были более подвержены дети с ЭНМТ, для

дальнейшего анализа мы взяли именно эту группу. В 1-ю группу вошли дети, пролеченные с 2002 г. по 2008 г. до внедрения алгоритма кардиореспираторной поддержки (56 человек), во 2-ю (62 ребенка) – пациенты получившие терапию с 2009 г. по 2013 г. после внедрения алгоритма кардиореспираторной терапии новорожденных с ЭНМТ.

Мы провели сравнительный анализ выживших новорожденных с ЭНМТ. При выписке из стационара каждый ребенок, родившийся с ЭНМТ, имел в среднем по 4-5 заболеваний, за счет сочетанных последствий перинатальной патологии, при этом достоверных различий в количестве заболеваний у новорожденных обеих групп не обнаружено. Все дети были отнесены к 3-й группе здоровья.

В литературе описывается, что частота неблагоприятного неврологического исхода при тяжелых геморрагиях и ПВЛ у выживших детей составляет от 38% до 74% [146; 147; 234]. Причинами столь частой инвалидизации при массивных ВЖК являются, с одной стороны, ишемические повреждения перивентрикулярной ткани стенками резко расширенного желудочка с развитием отека мозговой ткани, острым развитием внутричерепной гипертензии. С другой стороны, длительно сохраняющаяся постгеморрагическая вентрикуломегалия пролонгирует дальнейшую ишемизацию мозговой паренхимы [146; 147; 234]. Большое значение в возникновении повреждений перивентрикулярного белого вещества отводится системной воспалительной реакции, формирующейся в ответ на внутриутробно активированный синтез цитокинов у матерей с инфекционными осложнениями течения беременности.

Анализ связей с неврологическим исходом в нашем исследовании показал, что прогностически неблагоприятными явились ВЖК 3-й степени ($\chi^2 = 8{,}95$; $p = 0{,}01$) и кистозная форма перивентрикулярной лейкомаляции ($\chi^2 = 15{,}18$; $p = 0{,}001$). Выявлено, что при выписке из стационара у новорожденных после внедрения алгоритма кардиореспираторной терапии достоверно ниже количество тяжелых неврологических изменений в виде ВЖК 2-й и большей степени, а также перивентрикулярных лейкомаляций (ПВЛ) (табл. 43). Наши данные свидетельствуют о том, что 63,3% ($z = 3{,}55$, $p = 0{,}0001$) недоношенных до внедрения алгоритма кардиореспираторной терапии (против 29,0% у детей 2-й группы) имели риск по неблагоприятному неврологическому исходу в будущем.

Таблица 43

Характеристика заболеваний у новорожденных с ЭНМТ при выписке из стационара

Наименование заболеваний	До внедрения алгоритма (*n* = 56)		После внедрения алгоритма (*n* = 62)		*z*	*p*
	абс.	%	абс.	%		
Анемия недоношенных	12	21,4	14	22,6	-0,06	0,94
Замедление роста и развития	16	28,6	21	29,0	-0,08	0,93
Бронхолегочная дисплазия	19	33,9	31	50,0	1,58	0,11
ВЖК 2-й и более степени	18	35,7	14	16,1	2,23	0,026
ПВЛ	14	28,6	9	12,9	1,88	0,05

На первом году жизни все наблюдаемые дети имели отклонения в состоянии здоровья, лишь 14,5% детей 2-й группы не отставали в нервно-психическом развитии, тогда как у пациентов 1-й группы – в 7,2% случаев ($z = 6,14$, $p = 0,0001$). Отставание на 1-2 эпикризных срока было у 66,1% (против 19,6% у детей 1-й группы). Резидуальная энцефалопатия выявлена у 58,9% пациентов до внедрения алгоритма кардиореспираторной поддержки и у 85,5% детей после внедрения алгоритма ($z = 3,13$, $p = 0,002$).

При сопоставлении моторных навыков у младенцев установлено, что детский церебральный паралич встречался чаще у детей 1-й группы (19,6%) по сравнению с контрольной (11,3%), эпилепсия – у 3,6% недоношенных 1-й группы и у 1,6% детей 2-й группы ($z = 0,103$, $p = 0,916$). Наиболее неблагоприятным осложнением ВЖК 3-й и 4-й степени является окклюзионная гидроцефалия, требующая проведения вентрикуло-перитонеального шунтирования. По литературным данным, частота окклюзионной постгеморрагической гидроцефалии составляет от 34% до 65% [144]. Окклюзионная гидроцефалия выявлена у 1 ребенка (1,6%) 2-й группы, что, вероятно, связано с увеличением выживаемости данной категории детей на первом году жизни.

Но наряду с этим есть и положительные моменты в состоянии здоровья детей к 12 мес. скорригированного возраста: уверенно сидит 43 ребенка (69,4%), уверенно стоит и ходит за руку 41 ребенок (66,1%), ходят самостоятельно 9 детей (14,5%).

Следовательно, оценивая моторные навыки, можно говорить, что 14,5% детей не отстают от своих доношенных сверстников, отставание на 1-2 мес. имеет место у 66,1% и тяжелые неврологические нарушения в виде риска развития детского церебрального паралича выявлены у 11,3%. Дети, пролеченные после внедренного алгоритма, имеют лучшие показатели по состоянию ЦНС. Показатели нервно-психического развития к 12 мес. скоррегированного возраста представлены в табл. 44.

Таблица 44

Показатели нервно-психического развития детей к 12 мес. скоррегированного возраста, %

Показатели	До внедрения алгоритма (*n* = 56)		После внедрения алгоритма (*n* = 62)		*z*	*p*
	абс.	%	абс.	%		
Нормальное нервно-психическое развитие	4	7,2	9	14,5	6,14	0,0001
Отставание на 1-2 эпикризных срока	11	19,6	41	66,1	4,89	0,0001
Резидуальная энцефалопатия	33	58,9	53	85,5	3,13	0,002
ДЦП	11	19,6	7	11,3	0,996	0,319

Показатели физического развития к 40-й нед. скоррегированного возраста представлены в табл. 45. По показателям массы тела и окружности головы дети 2-й группы достоверно были развиты лучше, чем дети 1-й группы (центильные таблицы, составленные МИЭР, 2005 г.; А.В. Мазурин, И.М. Воронцов, 2000). Не было выявлено статистической значимости лишь по показателям длины тела. К 40-й нед. скоррегированного возраста у 34 (60,7%) детей показатели массы были менее 25 центили (табл. 46). Во 2-й группе недоношенные дети, выхаживающиеся по новому протоколу, имели достоверно более высокие значения массы тела (менее 25 центили 32 (51,6%)) и окружности головы по сравнению с таковыми у детей, выхаживавшихся по традиционной методике. Наименьшие показатели физического развития отмечались у детей с массой при рождении менее 750 г, выхаживавшихся традиционными методами. У них преобладал значительный дефицит массы тела: 63% детей 1-й группы имели значения массы тела менее 10 центили (менее 3600 г) к 40-й нед.

скоррегированного возраста, аналогичный показатель во 2-й группе составил 27,4%. Мы не анализировали характер вскармливания недоношенных детей и взаимосвязь массо-ростовых показателей с особенностями вскармливания детей.

Таблица 45

Показатели физического развития детей к 40-й нед. скоррегированного возраста (*M*±*m*)

Показатели физического развития	До внедрения алгоритма (*n* = 56)	После внедрения алгоритма (*n* = 62)	*p*
Масса тела, г	3046,7±363,2	3241,5±661,3	0,053
Длина тела, см	48,0±2,9	49,6±3,3	0,084
Окружность головы, см	34,5±1,8	33,5±2,4	0,012

Таблица 46

Показатели физического развития детей к 40-й нед. скоррегированного возраста

Показатель	До внедрения алгоритма (*n* = 56)		После внедрения алгоритма (*n* = 62)		p_1*	p_2**
	менее 25 центили	более 25 центили	менее 25 центили	более 25 центили		
Масса тела, г	60,7	39,2	51,6	48,4	0,038	0,412
Длина тела, см	46,4	53,6	22,6	77,4	0,009	0,011
Окружность головы, см	28,6	71,4	62,9	37,1	0,0001	0,001

Примечание. p_1* – значения менее 25 центили у сравниваемых групп; p_2** – значения более 25 центили у сравниваемых групп.

К 12 мес. скоррегированного возраста у подавляющего большинства детей сохранялись низкие показатели физического развития (на уровне 10 центили), при этом темпы развития у детей 1-й группы были хуже, чем у детей, получавших лечение после внедрения алгоритма кардиореспираторной поддержки (табл. 47), и значимо различались лишь по показателям массы тела. Так, 30 (53,6%) детей 1-й группы имели показатели массы менее 10 центили, в группе сравнения – 17 (27,4%). Показатели длины тела и окружности головы в более 80% случаев находились в значениях более 10 центили и достоверных отличий не отмечалось (табл. 48).

Таблица 47

Показатели физического развития детей к 12 мес. скоррегированного возраста (*M*±*m*)

Показатели физического развития	До внедрения алгоритма (*n* = 56)	После внедрения алгоритма (*n* = 62)	*p*
Масса тела, г	8749,7±933,3	9055,3±768,9	0,053
Длина тела, см	71,4±1,7	72,2±2,9	0,07
Окружность головы, см	45,5±2,7	44,6±3,9	0,152

Таблица 48

Показатели физического развития детей к 12 мес. скоррегированного возраста

Показатель	До внедрения алгоритма (*n* = 56)		После внедрения алгоритма (*n* = 62)		p_1	p_2
	менее 10 центили	более 10 центили	менее 10 центили	более 10 центили		
Масса тела, г	53,6	46,4	27,4	72,6	0,008	0,007
Длина тела, см	19,6	80,4	11,3	88,7	0,319	0,293
Окружность головы, см	46,4	53,6	46,8	53,2	0,853	0,853

Примечание. p_1* – значения менее 10 центили у сравниваемых групп; p_2** – значения более 10 центили у сравниваемых групп.

В сравниваемых группах темпы прироста массы тела были одинаковы примерно до 6 мес., далее у детей 1-й группы они замедлялись, в дальнейшем кривая ежемесячной прибавки массы тела была пологой (рис. 46).

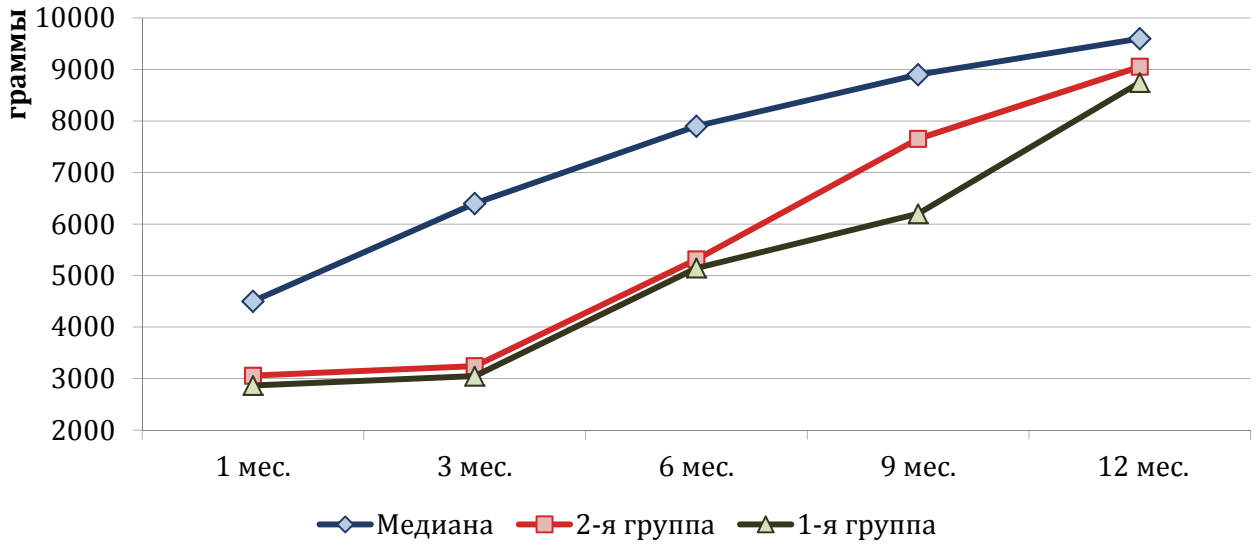


Рис. 46. Динамика массы тела на первом году жизни у детей сравниваемых групп (скоррегированный возраст)

Темпы роста длины тела на первом году жизни значимым образом не отличались (рис. 47). Анализ зависимость массы тела от роста показал, что пациенты 1-й группы находились в –1 SD, а 2-й группы были в 1 SD.

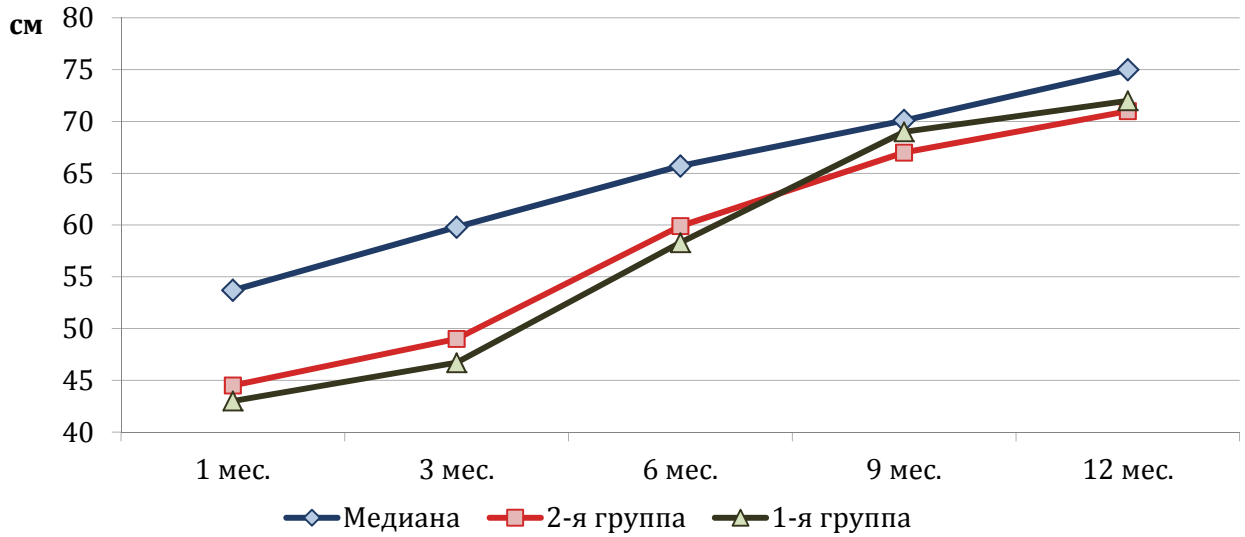


Рис. 47. Динамика длины тела на первом году жизни у детей сравниваемых групп (скоррегированный возраст)

К 12 мес. скоррегированного возраста пациенты 2-й группы имели лучшие показатели массы тела, чем дети 1-й группы.

Анализ психомоторного развития представлен в табл. 49. Большинство детей 1-й группы имели отставание в психомоторном развитии в сравнении с аналогичным показателем у детей 2-й группы, а также в сочетанном отставании психоречевого и моторного развития.

Таблица 49

Показатели психомоторного развития детей к 12 мес. скоррегированного возраста

Показатели	**До внедрения алгоритма (*n* = 56)**		**После внедрения алгоритма (*n* = 62)**		***z***	***p***
	абс.	**%**	**абс.**	**%**		
Норма, %	11	19,6	46	74,2	5,74	0,004
Задержка моторного развития, %	38	67,9	26	41,9	2,64	0,06
Задержка психоречевого развития, %	41	73,2	14	22,9	5,26	0,035
Сочетанная патология, %	34	60,7	15	24,2	3,83	0,001

Достоверной разницы в заболеваемости недоношенных новорожденных с ЭНМТ не наблюдалось, несмотря на изменение тактики лечения. Частота гематологических нарушения в виде анемии недоношенных средней и тяжелой степени составляла 21,4% во 2-й группе и 29,2% в 1-й группы ($p = 0,44$), нейтропении (63% в группе детей после внедрения алгоритма кардиореспираторной терапии и 55% в группе детей до внедрения алгоритма кардиореспираторной терапии), частота функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта, развития синдрома холестаза была одинаковой (рис. 48). Также не обнаружено достоверной разницы в частоте развития синдрома холестаза (18,3% у детей 2-й группы против 22% у детей 1-й группы, $p = 0,82$), транзиторных эндокринных нарушений (15% у детей до внедрения алгоритма против 17% у детей после внедрения алгоритма, $p = 0,87$).

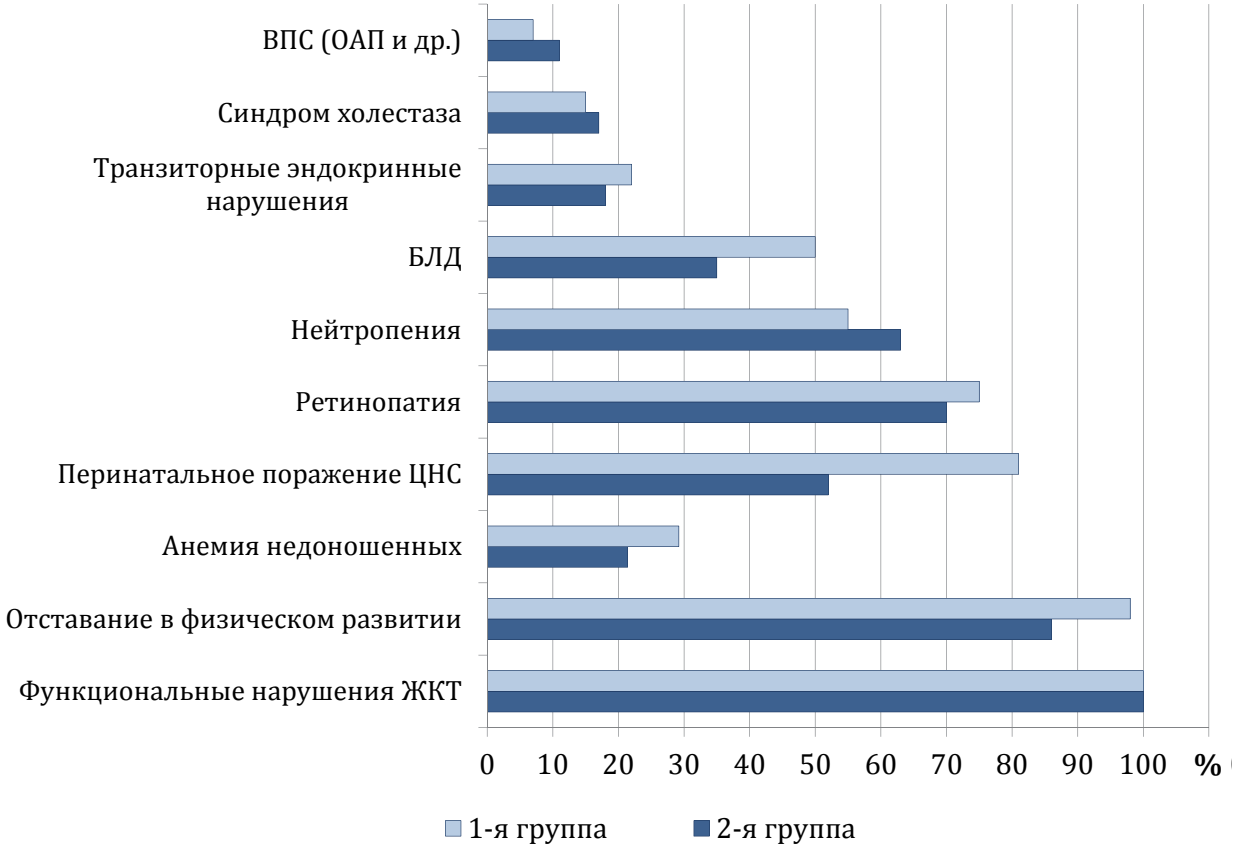


Рис. 48. Основные патологические состояния у детей, родившихся с ЭНМТ, после выписки из стационара

Степень выраженности БЛД у пациентов 2-й группы была ниже, а ее течение – легче, что, вероятно, связано с лучшей диагностикой этого заболевания, ре-

гистрацией «новой формы» БЛД и внедрением протокола кардиореспираторной поддержки (табл. 50). При анализе прогностического влияния БЛД получена достоверная корреляция с неблагоприятным неврологическим исходом ($\chi^2 = 7,27$; $p = 0,006$). Кроме того, наличие бронхолегочной дисплазии у ребенка, по данным литературы, сопровождается задержкой роста и низкими весовыми прибавками, а также потребностью в длительной специфической терапии с обязательным наблюдением пульмонолога [107].

Таблица 50

Степень тяжести БЛД у детей сравниваемых групп

Степень тяжести БЛД	**До внедрения алгоритма (*n* = 56)**	**После внедрения алгоритма (*n* = 62)**	**χ^2**	***p***
Легкая степень тяжести	3,5%	45,2%	24,7	0,0001
Среднетяжелая степень	10,7%	4,8%	0,73	0,46
Тяжелая степень	21,4%	0	12,5	0,0001
Без респираторных нарушений	64,4%	50%	2,06	0,17

Мы проанализировали количество перенесенных респираторных заболеваний на первом году жизни у детей обеих групп. К категории часто болеющих детей (болели более 6 раз в год ОРВИ) относятся 3 (5,4%) детей 1-й группы и 1 (1,6%) ребенок 2-й группы ($\chi^2 = 0,40$, $p = 0,52$). Перенесли ОРВИ 1-2 раза в год 13 (23,2%) наблюдаемых 1-й группы и 15 (24,2%) 2-й группы ($\chi^2 = 0,01$, $p = 0,92$). В течение первого года жизни бронхообструктивный синдром с частотой более 5 раз в год отмечен у 14 (22,6%) детей 2-й группы и у 16 (28,6%) детей 1-й группы ($\chi^2 = 0,01$, $p = 0,91$), не более 3-5 раз в год у 7 (11,3%) пациентов, не было – у 42 (67,7%) детей 2-й группы и у 40 (64,5%) детей 1-й группы ($\chi^2 = 1,07$, $p = 0,30$).

Не выявлено достоверной разницы в частоте ретинопатии недоношенных у детей 1-й и 2-й групп. Данное заболевание диагностировано у 42 детей 1-й группы, что составило 75% и 44 детей 2-й группы (70,9%) ($\chi^2 = 0,08$, $p = 0,77$). Однако показатель частоты развития тяжелых форм ретинопатии, потребовавшей лазерокоагуляции сетчатки, был выше у детей 1-й группы (44,6%), в группе сравнения он рав-

нялся 35,4% ($\chi^2 = 0,68$, $p = 0,41$). Среди обследованных детей 1-й группы 3-я степень болезни выявлена у 21 ребенка, 4-5-я степень – у 4 детей. У пациентов 2-й группы ретинопатия 3-й степени встречалась в 35,4% случаев (у 22 детей), а более высокой степени зарегистрировано не было ($\chi^2 = 4,55$, $p = 0,033$). Полученные данные, по нашему мнению, подтверждают гипотезу о возникновении ретинопатии в результате глубокой морфофункциональной незрелости зрительного анализатора в сочетании с токсическим воздействием длительной дополнительной оксигенации.

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

Неблагоприятным исходом у детей с ЭНМТ является нейросенсорная тугоухость ребенка. Причины нарушения слухового анализатора многообразны. В первую очередь это наличие недоношенности, сопровождающейся глубокой морфофункциональной незрелостью в сочетании с ишемическими поражениями центральной нервной системы. Имеет значение и акустическая травма, неизбежная в отделении реанимации за счет шумов, испускаемых аппаратурой (ИВЛ-аппарат, кювез и др.). Гипербилирубинемия, нередко развивающаяся у недоношенных, значительно повышает риск развития нейросенсорной тугоухости. Вместе с тем только у 1 ребенка из 2-й группы была зафиксирована потеря слуха на 50%.

Таким образом, в структуре инвалидизации на первом году жизни ведущими патологическими состояниями явились поражения нервной системы в виде риска развития ДЦП в сочетании с поражением органа зрения (41,3%). Внедрение новых алгоритмов выхаживания способствует существенному улучшению показателей здоровья глубоконедоношенных детей. После внедрения протокола кардиореспираторной поддержки частота инвалидизации детей, рожденных с ЭНМТ, снизилась в 2,5 раза за счет уменьшения частоты тяжелых форм ретинопатии, нейросенсорной тугоухости, неврологических нарушений. Следовательно, разработанные нами рекомендации по внесению дополнений к протоколам кардиоре-

спираторной поддержки позволяют улучшить выживаемость недоношенных пациентов, снизить частоту развития осложнений и улучшить отдаленные прогнозы. Совершенствование форм деятельности служб охраны здоровья матери и ребенка, использование новых технологий в выхаживании недоношенных новорожденных и стабилизации состояния после рождения позволяют снизить частоту тяжелых отдаленных последствий в виде БЛД, ВЖК, ПВЛ и тем самым улучшить состояние здоровья детей, снизить показатели смертности и инвалидизации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность изучения методов выхаживания недоношенных новорожденных, в том числе родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, не вызывает сомнения. Так, за последние два десятилетия в европейских странах наблюдается неуклонное увеличение темпов рождения недоношенных детей, в том числе со сроком гестации 34-36 недель [181; 231; 295].

В России проблемы выхаживания детей с НМТ и ЭНМТ приобрели особую актуальность в последние годы. В 2012 г. в России произошла «перинатальная революция», так как согласно Приказу Минздравсоцразвития России № 1687н от 27.12.2011 г. «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке ее выдачи» (зарегистрирован в Минюсте РФ 15.03.2012 г. № 23490) впервые в истории отечественной перинатологии и родовспоможения критерием рождения установлен срок беременности 22 недели и более, масса тела ребенка при рождении 500 граммов и более (или менее 500 граммов при многоплодных родах), длина тела ребенка при рождении 25 см и более (в случае, если масса тела ребенка при рождении неизвестна) [2]. Следствием расширения критериев рождения стали рост рождаемости за счет детей с ЭНМТ на 5,6% и увеличение уровня младенческой смертности, который (согласно новым критериям рождения) увеличился более существенно – на 17,6%.

Россия приближалась к этому шагу последовательно в течение 20 лет. Повсеместно осуществлен переход на рекомендованные ВОЗ критерии живорожденности и выхаживания недоношенных детей с экстремально низкой массой тела, внедрена единая система первичной реанимации новорожденных, все шире используются в лечении критических состояний новорожденных продленная искусственная вентиляция легких, заместительная терапия сурфактантом. В результате в тех регионах, в которых занимались выхаживанием детей с ЭНМТ, повысилась их выживаемость [3; 18; 22; 23; 24; 25; 35; 37; 61].

Благодаря развитию технологий интенсивной терапии, оптимизации перинатальной помощи с более широким профилактическим антенатальным использованием кортикостероидов, увеличению числа кесаревых сечений по показаниям со стороны плода, усовершенствованию методов первичной реанимации и постнатальному применению препаратов сурфактанта в последние годы показатели выживания детей с ОНМТ и ЭНМТ улучшились, однако хроническая заболеваемость и инвалидизация детей, которые выжили, остаются высокими и не имеют существенной, стойкой тенденции к снижению даже в наиболее развитых странах [19; 20; 22; 24; 32; 42; 60]. Несмотря на усилия неонатологов по ведению детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, направленных на обеспечение перинатальной помощи в оптимальном объеме, предотвращение критических состояний в раннем неонатальном периоде, поражений головного мозга, профилактику инвалидизации и реабилитацию детей, все же наиболее частыми причинами развития критических состояний у недоношенных новорожденных является респираторный дистресс-синдром в сочетании с постнатальной дезадаптацией сердечно-сосудистой системы [35; 39; 58; 59; 91; 125; 178; 199].

В настоящее время интенсивно разрабатываются и внедряются различные методы вентиляции легких – триггерная, высокочастотная, неинвазивная и др. Тем не менее при использовании всех указанных методов, наряду с сурфактантом, не удается полностью профилактировать самое тяжелое осложнение респираторного дистресс-синдрома – бронхолегочную дисплазию [51; 72; 77; 85; 95; 107].

В приспособлении глубоконедоношенных новорожденных к внеутробной жизни важную роль играет сердечно-сосудистая система. Сочетание напряженной работы сердечно-сосудистой системы с сопутствующими заболеваниями легких, персистированием фетальных коммуникаций, перенесенной гипоксией на фоне незрелости создает предпосылки для поражения сердечной мышцы [37; 58; 91; 125; 126; 127; 138]. У детей с ОНМТ и ЭНМТ часто встречаются постгипоксические нарушения сердечно-сосудистой системы, которые занимают одно из ведущих мест в структуре неонатальной патологии и встречаются в 40-70% случаев [22; 53; 91; 92; 123; 124; 125; 157; 200; 211].

Клинически данное состояние сопровождается транзиторной депрессией сократимости, увеличением размеров сердца, проявлениями сердечной недостаточности, повышением специфических ферментов миокардиального повреждения [10; 91]. Вместе с тем комплексная тактика лечения недоношенных детей с указанной патологией в большинстве регионов Российской Федерации не отработана и не представлена в отечественной литературе.

Последствия этих нарушений разнообразны, сохраняются длительно, регистрируясь в различные возрастные периоды и являясь истоком многих, очень тяжелых заболеваний детей и взрослых, что приводит к высокой частоте тяжелой сочетанной перинатальной патологии у данной категории детей и обусловливает рост детской инвалидности, в структуре которой ведущие позиции принадлежат патологии нервной системы и органов чувств [18; 19; 37; 59; 95; 96].

Несмотря на множество работ по изучению методов стабилизации состояния глубоконедоношенных новорожденных, разработка и внедрение оптимальных программ терапии недоношенных новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ, адекватная коррекция адаптации гемодинамики в первые дни жизни, позволяющей в будущем добиться снижения перинатальных потерь и уменьшения числа детей-инвалидов, являются актуальными проблемами перинатологии.

Все вышесказанное и определило выбор цели настоящей работы и задачи исследования, разработки и внедрения оптимальных программ терапии недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела и очень низкой массой тела для адекватной коррекции гемодинамики в первые дни жизни, позволяющей в будущем добиться снижения перинатальных потерь и уменьшения числа детей-инвалидов.

Работа была поделена в несколько этапов. Для изучения частоты рождения новорожденных с ЭНМТ проведен анализ младенческой, неонатальной летальности в Чувашской Республике на основании форм официальной статистики Росстата Чувашской Республики (форма № 32, утверждена постановлением Госкомстата России от 29.06.1999 г. № 49) за 2002–2012 гг. Количество новорожденных в ЧР в период с 2002 г. ежегодно увеличивается: в 2010 г. родилось почти на 2 тысяч де-

тей больше, чем в 2007 г., наибольший прирост количества родившихся детей отмечался в 2009 г. (темп прироста составил 7,3). При этом количество родившихся недоношенных в республике остается стабильным на протяжении 3 лет и составляет 5,1-5,4% от всех родившихся. Максимальный темп прироста рождения недоношенных детей отмечался в 2009 г. и составил 13%, когда в отличие от Российской Федерации Чувашская Республика вошла в «пилотный проект» по регистрации и выхаживанию детей с ЭНМТ. Российская Федерация (РФ) перешла на новые критерии регистрации лишь в 2012 г. Дети с ЭНМТ составляют в Чувашской Республике 0,9-1,2% от количества всех родившихся (по РФ – 0,35%) и 6,6% от количества родившихся недоношенными (по РФ 5%). Выживаемость данной группы пациентов составила 70,4% в 2012 г.

Заболеваемость новорожденных за 2007–2012 гг. показывала отсутствие положительной динамики, что объясняется не только отсутствием улучшения качества здоровья населения репродуктивного возраста, но и лучшей диагностикой заболеваний. При этом заболеваемость недоношенных выше, чем заболеваемость доношенных (у доношенных 503,4‰, у недоношенных 2303,1‰ (p = 0,032)), а у детей с ЭНМТ и ОНМТ на 1 ребенка выявляется 4-5 заболеваний одновременно, что не противоречит данным литературы.

В течение периода наблюдения произошло изменение структуры летальности новорожденных. Так, в 2002 г. в структуре летальности на первом месте были асфиксия новорожденных и ее осложнения (31,0%), на втором месте – РДС (24,1%), на третьем месте – и родовая травма (18,9%). В 2012 г. на первом месте – инфекции, специфичные для периода новорожденности (48,3%), на втором месте – врожденные пороки развития (24,1%). Изменение структуры связано с прежде всего использованием современных перинатальных технологий и уменьшением доли управляемых причин. В структуре летальности недоношенных детей с ЭНМТ доминируют респираторные нарушения и ВЖК в 30,1% случаев, инфекционная патология – в 23,9%. У недоношенных с ОНМТ и НМТ наряду с инфекционной патологией (34,4%) имеют место ВПР (25,0%) и ВЖК (21,8%). Выявлено, что в структуре летальности доношенных новорожденных основной причиной летальных исходов

детей являются инфекции, специфичные для периода новорожденности (44,4%), аспирация мекония (22,2%) и множественные ВПР (22,2%).

В рождении детей с ЭНМТ определяющим фактором риска является состояние здоровья матери (хронические заболевания матери, респираторные вирусные инфекции, перенесенные во время беременности, угрозы прерывания, фетоплацентарная недостаточность, гестозы, отслойка плаценты), и для увеличения выживаемости детей с ЭНМТ требуется совершенствование оказания помощи беременным, матерям и новорожденным.

В клинической картине у глубоконедоношенных младенцев в период адаптации к внеутробной жизни преобладали дыхательные нарушения в сочетании с гемодинамическими нарушениями, которые проявлялись респираторным дистресс-синдромом (31,9%), внутриутробной инфекцией (36,2%), сепсисом новорожденных (10,1%) и требовали длительной респираторной поддержки. Наиболее частой причиной, ведущей к дыхательным нарушениям, является респираторный дистресс-синдром, как результат дефицита сурфактанта, который начинает синтезироваться внутриутробно с 26 недель гестации [43; 51; 98; 106; 167; 230; 233].

Тяжесть дыхательных нарушений в периоде постнатальной адаптации у недоношенных новорожденных осложняют такие гемодинамические нарушения, как синдром персистирующего фетального кровообращения (ПФК), ГЗФАП, ТИМ [91; 99; 232].

В наших исследованиях было показано, у недоношенных новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ с дыхательными нарушениями имеют место сохраняющийся фетальный тип кровотока, низкие диастолический и ударный объем ЛЖ, что приводит к высокому функциональному напряжению. Этот фактор необходимо учитывать при назначении инфузионной терапии и включении дополнительных терапевтических мероприятий для предупреждения кардиоваскулярных осложнений. Наши данные сопоставимы с исследованием А.В. Прахова, Л.Е. Егорской (2007) [129]. Нами было выявлено, что частота ГЗФАП у детей с ЭНМТ в первые 72 ч составляет 75,3%, а у детей с ОНМТ – 63,1%. К концу раннего неонатального периода размер ОАП и скорость сброса по нему нарастали у 9,5% детей и станови-

лись максимальными к концу второй недели жизни, что приводило к повышению объема лево-правого шунта крови через ОАП и объемной перегрузке и расширению правых камер сердца, а функционирование протока утяжеляет общее состояние ребенка. По данным литературы, частота ГЗФАП обратно пропорциональна гестационному возрасту [58; 59; 232; 257]. У детей с массой тела при рождении менее 1500 г, по разным оценкам, она составляет от 31% до 50% в зависимости от используемых диагностических критериев [198; 259].

Последствия нарушений гемодинамики разнообразны, сохраняются длительно и проявляют себя в различные возрастные периоды [68; 125; 126; 151; 174; 262]. Доказано, что у новорожденных с наличием ГЗФАП возрастает частота бронхолегочной дисплазии, перинатальных поражений центральной нервной системы, нарушения функции почек и кишечника. За рубежом разработаны протоколы, предусматривающие мероприятия, направленные на профилактику и лечение данного состояния [73; 265]. Нами было установлено увичение частоты взаимосвязи между ГЗФАП и частотой тяжелых гипоксически-геморрагических поражений головного мозга. Так, у недоношенных новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ с дыхательными нарушениями снижение диастолических и систолических объемов ЛЖ и низкий ударный объем ЛЖ, а также сочетание ООО с ОАП характеризовались, вероятно, снижением мозгового кровотока у 26,2% детей, что приводило к гипоксически-ишемическому поражению головного мозга и гипоксически-геморрагическим изменениями, по данным НСГ, вариантами которого стали ВЖК 2-й степени в 14,3%, одностороннее ВЖК 2-3-й степени в 5,8%, двустороннее ВЖК 3-й степени в 5,8% случаев и перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) с формированием в динамике кист. У 5% пациентов с трикуспидальной регургитацией 2-3-й степени в динамике ВЖК прогрессировала до 3-й степени. К 3-й недели жизни у 7,2% детей отмечалось повторного открытие ОАП. Одной из причин могло быть присоединение инфекционного процесса у детей с ЭНМТ и у недоношенных, получавших избыточный объем жидкости в первые дни жизни, что подтверждают данные зарубежных исследователей [270; 289; 291; 302; 321].

Наличие ТИМ отмечено у 58% детей с ЭНМТ и у 42,1% детей с ОНМТ. Частота и тяжесть ТИМ у детей с ЭНМТ могла быть обусловлена низкой сократительной способностью миокарда, неспособностью увеличить сердечный выброс за счет увеличения силы сокращения и характеризуется появлением начальных признаков недостаточности кровообращения. По нашему мнению, причиной низкой сократительной способности миокарда детей с ЭНМТ является неспособность увеличить сердечный выброс за счет увеличения силы сокращения, что характеризует появление начальных признаков недостаточности кровообращения [82; 86; 137; 140; 153; 178].

Очень информативным при определении поражении миокарда оказался коэффициент де Ритиса, который увеличивается и становится больше нормального значения, что не противоречит данным литературы [85]. Изучение активности клеточных ферментов свидетельствовало о повышенной проницаемости миоцитов, синтезирующих данные ферменты для внутриклеточных процессов метаболизма. Так, изофермент КФК у детей с ЭНМТ достоверно выше, его уровень находился в прямой зависимости от тяжести поражения сердечной мышцы, взаимосвязан с малым сроком гестации и низкой массой тела при рождении. По литературным данным, величина повышения КФК соответствует величине пораженной зоны миокарда [182; 185; 186]. Анализ уровня КФК в 1-е сутки жизни у детей 1-й группы обнаруживал его двукратное увеличение по сравнению с возрастной нормой и его уровнем в группе без респираторных нарушений (210,6±2,40 Ед/л против 109,6±0,90 Ед/л, $p = 0{,}001$). Высокий уровень показателя сохранялся на протяжении первой недели жизни. К концу раннего неонатального периода активность КФК снижалась до 175,5±1,47 Ед/л ($p = 0{,}001$), а у детей группы сравнения его количество не изменялось (102,5±0,80 Ед/л). В своей диссертационной работе Д.С. Крючко (2008) показала, что такие диагностические маркеры гипоксии миокарда, как ЛДГ1 и АСТ, не являются применимыми маркерами у новорожденных в критическом состоянии [93].

С учетом высокой заболеваемости дыхательными нарушениями у недоношенных новорожденных, которые приводят к хроническим заболеваниями легких,

несмотря на широкое применение препаратов сурфактанта и различные стратегии респираторной терапии [11; 43; 51; 52; 77; 82; 84; 101; 108; 113; 141; 192; 201; 212; 221; 222]. Мы выявили виды нарушения дыхания у глубоконедоношенных детей. По нашим данным, в родзале для недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ характерны нарушения дыхания в виде позднего появления первого самостоятельного вдоха, при этом у детей с ОНМТ первый вдох отмечен в конце первой минуты жизни, у детей с ЭНМТ появление самостоятельного дыхания отмечено на 3-4-й мин жизни. Нормализация ритма дыхания было специфично после применения методики раздувающего вдоха, введения сурфактанта в родзале неинвазивным методом. Отсутствие дыхания к 5-й мин жизни у детей с ЭНМТ составляло 19% и встречалось достоверно чаще, чем у детей с ОНМТ (у детей с ОНМТ – 4%). А у 15% детей с ЭНМТ отмечалось редкое нерегулярное дыхание, тогда как у детей с ОНМТ – в 28% случаев. Неравномерность дыхания, отсутствие патологического дыхания, по-видимому, обусловлены физиологической незрелостью и невысокой возбудимостью дыхательного центра, а также, возможно, затруднениями проведения импульсов по центростремительным волокнам блуждающего нерва.

На 20-30-й мин жизни у 20% детей с ОНМТ и у 2% детей с ЭНМТ появлялось стонущее дыхание, что является результатом рефлекторного закрытия голосовой щели и служило созданием адекватной функциональной остаточной емкости легких (ФОЕ). Средняя частота дыхания недоношенных с ОНМТ составила 54–58 в минуту, ЭНМТ – 34–39 в минуту, для них было характерны учащение апное и прекращение дыхания. Поверхностное дыхание, затруднение реализации глубокого вдоха, отсутствие стонущего дыхания у детей с ЭНМТ являются, главным образом, следствием слабой возбудимости дыхательного центра и низкого тонуса дыхательной мускулатуры.

У новорожденных оценка тяжести течения дыхательных нарушений по шкале Downes малоинформативна и не отражает тяжесть течения РДС.

Мы выяснили морфофункциональную картину легких у детей с ЭНМТ и ОНМТ. Она характеризуется следующими признаками: толстые межальвеолярные перегородки, недостаточное количество эластической ткани в легких, недоразвитие

альвеол, наличие в большей или меньшей степени участков «зародышевого» ателектаза. При этом морфологическая картина легких зависела со стадии воспалительного процесса. Так, при экссудативной фазе воспаления превалировали тотальные ателектазы легких и гиалиновые мембраны. Данная картина более характерна для детей с ОНМТ и, вероятно, связана с развитием интерстициального отека за счет пропотевания жидкости в просвет альвеол, инактивации сурфактанта и ухудшения механики дыхания в легких вследствие нарушения шунта диффузионных отношений. Изменения в легочной ткани, характерные для продуктивного воспаления, свойственны для детей с ЭНМТ, выявляются ателектазы и отечно-геморрагический синдром, в меньшей степени гиалиновые мембраны. Данные различия, вероятно, связаны с глубокой морфофункциональной незрелостью дыхательной системы и прежде всего с только что начавшейся альвеолярной стадией развития легких у детей с ЭНМТ, выраженной гипопротеинемией, недостаточностью фибринолитической системы, повышенным альвеолярно-артериальным градиентом, что можно объяснить большим диффузионным расстоянием между формирующимися альвеолами и альвеолярными капиллярами, значительной гетерогенностью вентиляционно-перфузионных отношений, что затрудняет пропотевание белка и минимизирует формирование гиалиновых мембран. Кроме того, анализ данных показал прямую корреляционную связь характера воспалительных изменений в легочной ткани и наличия гемодинамических нарушений. Это привело к выделению группы недоношенных детей с гемодинамическими нарушениями (ГЗФАП, ПЛГ). Для недоношенных новорожденных с ГЗФАП и ПЛГ характерна продуктивная фаза воспалительного процесса с пролиферацией в межуточную ткань, а у детей без гемодинамических нарушений – воспаление в фазе альтерации. Следовательно, в основе негативного влияния на течение дыхательных нарушений лежат степень недоношенности, перегрузка малого круга кровообращения вследствие лево-правого сброса через открытые фетальные коммуникации.

Наличие у детей дыхательных нарушений позволило говорить о развитии РДС, тяжесть которого определяла тактику ведения детей.

Для лечения РДС применялась заместительная терапия натуральными сурфактантами, введение сурфактанта требовалось всем детям с ЭНМТ и 63% детей с ОНМТ. Среди детей с гемодинамическими нарушениями сурфактант получили 67,4% детей и 42,8% в группе без гемодинамических нарушений. Применялось несколько методов введения препарата: до 2011 г. сурфактант вводился с профилактической целью (до 20-й мин жизни) методом INSURE и классическим методом на фоне ИВЛ, а с 2011 г. применяется неинвазивный метод введения в родзале. Выявлено, что профилактическое введение сурфактанта по сравнению с отсроченным в возрасте до 20-й мин жизни и неинвазивные методы введения снижали потребность в проведении ИВЛ недоношенных детей с ЭНМТ в 2,3 раза и сокращали длительность нахождения в ОРИТ в 2,5 раза. В отечественной и зарубежной литературе дискутируется вопрос о преимуществе введения Poractanta Alfa в дозе 200 мг/кг или 100 мг/кг. Мы вводили препарат дробно с интервалом 20-30 мин в дозе 200 мг/кг, так как нам не удавалось ввести всю дозу за один прием, введение Poractanta Alfa детям с ЭНМТ за один прием сопровождалось десатурацией, появлением кашлевого рефлекса, забросом содержимого в ротовую полость и, следовательно, большой потерей препарата. Данный метод введения не рассматривался как повторное введение, а оценивался как продолжение начатой терапии. Введение повторной дозы определялось на основании данных оксигенации. Поэтому при выборе способа введения препаратов сурфактанта следует отдать предпочтение дробному введению с интервалом 20-30 мин.

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

Результатом изучения особенностей дыхательной системы и гемодинамики у недоношенных с ЭНМТ и ОНМТ явилась разработка тактики терапии глубоконедоношенных новорожденных. Требуется научное обоснование подходов к терапии недоношенных новорожденных с гемодинамическими значимым функционирующим артериальным протоком, персистирующей легочной гипертензией, транзи-

торной ишемией миокарда, дыхательными нарушениями. Для минимизации травмирующих, инвазивных манипуляций и как важный компонент лечебно-охранительного режима необходимо усовершенствование метода бережной внутригоспитальной транспортировки недоношенных новорожденных.

С целью устранения и снижения значимости ГЗФАП в Чувашской Республике мы на основании литературных данных и результатов собственных исследований разработали гипотетическую схему терапии недоношенных новорожденных. В основу взяты рекомендации сотрудников научного центра акушерства гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи (НЦАГиП) (директор академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор Г.Т. Сухих). Особенностью терапии недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ, направленной на поддержание адекватной гемодинамики у детей с ГЗФАП, является применение ибупрофена Педеа, которое приводит к 65% частоте закрытия протока, с эффективностью первого курса терапии 86,95%, начать курс ибупрофена Педеа следует на 5-7-е сутки жизни. Курс терапии состоит из трех внутривенных введений препарата с интервалом в 24 ч. Первая инъекция 10 мг/кг, вторая и третья 5 мг/кг. В случае если в течение 48 ч после последней инъекции ОАП не закрывается, возможно, проведение повторного курса терапии ибупрофеном, при его неэффективности решается вопрос о хирургической коррекции ОАП [58; 59; 93; 229; 257].

При оптимизации терапии на функционирование фетальных коммуникаций, по данным литературы, имеют важное значение состав, объем инфузионной терапии. Мы проанализировали характер осложнений при лечении, роль показателей внутрисердечной гемодинамики и АД. Проведенные исследования подтверждают сниженную толерантность детей с ГЗФАП к введению большого объема инфузионной терапии, внутривенному введению коллоидных препаратов, а применение коллоидов приводит к увеличению длительности функционирования артериального протока. Наши данные совпадают с данными, полученными Д.Н. Дегтяревым и соавт. (2006), на фоне переливания компонентов крови ими было отмечено появление клинических признаков отека легких, что потребовало увеличения па-

раметров ИВЛ и доз кардиотонических препаратов и последующей диуретической терапии [58].

Терапию ГЗФАП необходимо начинать с 1-х суток жизни. При наличии нарушения сократительной функции левого желудочка (ФВ менее 60%, ФУ менее 30%, АД не ниже 30 мм рт. ст.) и отсутствии косвенных признаков гиповолемии (синдром «белого пятна», указание на кровопотерю в анамнезе) следует воздержаться от объемной нагрузки, назначить кардиотоническую терапию (дофамин, добутрекс) с целью улучшения почечного и мезентериального кровотока. По мнению Д.С. Крючко, Е.В. Мурашко, А.Г. Антонов, Е.Н. Байбарина (2008), С.П. Ермоленко, Е.В. Михалев, Г.П. Филиппов и др. (2008), гиповолемия является весьма редкой причиной гипотензии у новорождённых [63; 71; 92; 103; 229].

Для преодоления признаков транзиторной легочной гипертензии с право-левым внутрисердечным шунтом, которая приводит к выраженной гипоксемии, назначается титрование сернокислой магнезии, что позволяет снять спазм артериальных сосудов легких, что улучшает оксигенацию крови, позволяет снизить риск баротравмы легких [71].

На основе анализа литературных данных и результатов собственных исследований нами разработан протокол терапии ТИМ. Критериями назначения кардиотонических препаратов в терапии являются снижение систолической функции миокарда левого желудочка по данным Эхо-КГ сердца (ФВ менее 60%, ФУ менее 30%), наличие картины поражения ССС (бради- или тахикардии, систолического шума, глухости сердечных тонов и др.), снижение АД (ниже 30 мм рт. ст.), увеличение ферментов КФК и коэффициента де Ритиса в первые 5 суток после ишемического повреждения миокарда, чтобы оценить степень поражения миокарда. В случае выявления повышенной сократительной способности миокарда, по мнению Л.В. Симоновой, Н.П. Котлуковой, она не должна радовать, так как в систолу происходит чрезмерное пережатие коронарных сосудов, что может поддерживать метаболические изменения в миокарде [79; 80; 83; 140; 146; 229]. У таких детей быстро происходит изменение сократительной способности сердечной мышцы в течение нескольких часов, следовательно, нужен контроль за показателями гемодинамики (эхокардиография, контроль АД, синдром «бледного пятна»). Допмин

назначается в стартовой дозе 4 мкг/кг/мин при отсутствии косвенных признаков гиповолемии. При сохраняющихся низких показателях систолической функции миокарда левого желудочка, тахикардии в терапию целесообразно добавить добутамин с начальной дозой 1-2 мкг/кг/мин под контролем АД. Каждые 15 мин необходимо увеличивать дозу на 2 мкг/кг/мин. При развитии декомпенсированного метаболического ацидоза препаратом выбора является адреналин. При расчете инфузионной терапии объем суточной вводимой жидкости следует ограничивать на 20-30% от расчетной и доводить до нормы к концу первой недели жизни.

Процессы адаптации сердечно-сосудистой системы на фоне морфофункциональной незрелости органов и систем и нарушения дыхания [37] могут приводить к патогенетически связанным с ними постгипоксическим поражениям головного мозга и формированию у таких детей серьезных проблем в будущем [81; 114; 132; 144; 145; 223; 235; 274; 275]. Мы с учетом данных литературы об эффективности ранней метаболической терапии и на основании объективных критериев выявили, что использование цитофлавина у детей с ЭНМТ и ОНМТ в первые сутки жизни приводит к улучшению тканевой перфузии, нормализации показателей pH и BE. Метаболическая терапия у новорожденных с постгипоксическими повреждениями миокарда приводит к быстрому кардиоцитопротективному эффекту, при этом отмечается более быстрая положительная динамика насосной и сократительной функций миокарда.

В качестве метаболической терапии в раннем восстановительном периоде, по данным А.В. Прахова (2001), Л.В. Симоновой, Н.П. Котлуковой (2001), рекомендуется применять препараты, улучшающие энергетический метаболизм клетки (карнитин, элькар и др.), что вызывает отчетливый положительный эффект, способствует быстрому регрессу выявленных нарушений. L-карнитин назначали новорожденным внутрь в суточной дозе 100-150 мг/кг в 2 приема за 30 мин до кормления [48; 82; 91; 128]. В ходе лечения у детей наблюдались нормализация диастолической функции левого желудочка и редукция ЭКГ-признаков ишемии миокарда, что, вероятно, связано с улучшением процессов энергообеспечения кардиомиоцитов. Курс лечения составлял от 1 до 1,5 мес. Однако, по мнению Д.С. Крючко (2008), тот факт, что в течение 2-3-х недель (в среднем к 23,15±1,5 сут.) обычно

происходит самостоятельное разрешение ишемии миокарда, делает неубедительным позитивное влияние 2-3-недельного курса лечения тем или иным препаратом [85]. Мы считаем, что применение цитофлавина является оправданным и эффективным в условиях ОРИТ новорожденных.

До недавнего времени основным методом борьбы с дыхательной недостаточностью при РДС являлась ИВЛ, относящаяся к инвазивным методам лечения [8; 64; 75; 149; 38; 41; 42], в последние годы внедрена неинвазивная вентиляция легких вместо традиционной CPAP-терапии [177; 178], применяются метод INSURE [232], маневр «продленного раздувания легких» [10; 69], метода MIST [215; 224; 261].

На сегодняшний день золотым стандартом лечения РДС у глубоконедоношенных пациентов являются препараты натурального сурфактанта. Однако, как показали наши исследования, к концу первой недели жизнь имеет место ухудшение состояния, связанное с функционированием ОАП, присоединением инфекционного процесса, что приводит к увеличению параметров вентиляции, смене режима респираторной поддержки с CPAP на ИВЛ, что предрасполагает к развитию баротравмы, длительному проведению ИВЛ и увеличению длительности пребывания новорожденных в ОРИТ и стационаре. По данным литературы, инактивации сурфактанта способствуют продукты деградации фибрина, фибриногена и альбумина, инфекции и некоторые лекарственные препараты, в частности барбитураты.

В литературе широко обсуждаются превентивные стратегии в отношении БЛД, направленные на предотвращение или минимизацию повреждения легких и стимуляцию их роста, предупреждение легочной гипертензии, купирование интерстициального отека, воспаления, бронхиальной обструкции [51; 112; 285]. Все стратегии ведения детей с бронхолегочной дисплазией начинаются с этапа формирования болезни в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Поэтому мы изучали возможность повторного введения сурфактанта-BL детям с РДС для снижения тяжести течения новой формы БЛД и определяли наиболее оптимальные сроки терапии.

Мы доказали, что детям с тяжелым течением РДС показано повторное (на 5–8-е сутки жизни) неинвазивное введение сурфактанта-BL для снижения тяжести

БЛД. Оптимальным сроком начала данной терапии у детей с ранними признаками повреждения легких и высоким риском развития БЛД при помощи введения сурфактанта-BL является 3-8-й день нахождения на кислородной поддержке. Раннее начало повторного неинвазивного введения сурфактанта для профилактики тяжелых форм БЛД сокращает длительность пребывания новорожденного в ОРИТ.

Централизация госпитализации женщин с тяжелой генитальной и экстрагенитальной патологией, увеличение преждевременных родов привели к тому, что в учреждениях 3-го уровня увеличилось количество преждевременных родов до 40% от общего числа количества родов и до 70% от поступления недоношенных пациентов в ОРИТ. Для минимизации травмирующих, инвазивных манипуляций и как важный компонент лечебно-охранительного режима усовершенствовали метод бережной внутригоспитальной транспортировки недоношенных новорожденных [69].

Мы выявили, что у детей, транспортируемых в Giraffe OmniBed+Shuttle, удалось снизить риск развития таких осложнений, как ОАП, ЯНЭК, ВЖК, т.е. осложнений, сопряженных с гипотермией. Таким образом, выбран оптимальный способ транспортировки глубоконедоношенных новорожденных. Время, затраченное на транспортировку, не оказывает негативного воздействия, потому что ребенок находится в оптимальных условиях выхаживания с момента рождения. Использованный метод позволил сохранить температурную стабильность, снизить вибрацию при транспортировке новорожденного, минимизировать шумовые воздействия, уменьшить количество манипуляций и стрессовых негативных воздействий, что привело к снижению нагрузки на медицинских сестер, связанной с обработкой оборудования.

Развитие технологий выхаживания глубоконедоношенных детей привело к снижению летальности и выживанию детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Частота инвалидизации недоношенных в 22 раза выше, чем детей, рожденных в срок [70; 73]. Частота неврологических расстройств у детей данной группы остается высокой, что требует дальнейшего совершенствования методов ранней диагностики и своевременной коррекции для улучшения

прогноза их дальнейшего развития. Эта проблема до настоящего времени остается одной из актуальных в мировой и отечественной неонатологии. Поэтому нас интересовало состояние здоровья детей, рожденных с экстремально низкой массой тела при рождении после проведенного лечения за период 2002–2011 гг. к моменту выписки их из детского стационара БУ «ППЦ» МЗ СР ЧР в возрасте 1 года.

При выписке из стационара каждый ребенок, родившийся с ЭНМТ, имел в среднем по 4-5 заболеваний.

На первом году жизни все наблюдаемые дети имели отклонения в состоянии здоровья, лишь 14,5% детей, лечившихся по разработанному алгоритму оказания помощи, не отставали в нервно-психическом развитии. Отставание на 1-2 эпикризных срока было у 66,1%. Резидуальная энцефалопатия выявлена в 58,9% у пациентов до внедрения алгоритма кардиореспираторной поддержки и у 85,5% детей после внедрения алгоритма. При сопоставлении моторных навыков у младенцев установлено, что детский церебральный паралич встречался чаще у детей 1-й группы (19,6%) по сравнению с контрольной (11,3%), эпилепсия – у 3,6% недоношенных 1-й группы и у 1,6% детей 2-й группы. Окклюзионная гидроцефалия выявлена у 1 ребенка (1,6%) 2-й группы, что, вероятно, связано с увеличением выживаемости данной категории детей на первом году жизни.

У каждого третьего ребенка к первому году жизни отмечены низкие показатели физического развития: показатели массы тела, длины и окружности головы находились категориях «низких» и «очень низких» уровней при оценке сигмальным методом (центильные таблицы, составленные МИЭР, 2005 г.). [63] Средние параметры физических показателей в 1-й группе обследованных детей находились в пределах от –2 до –3 SD (6828,3±488,6), во 2-й группе детей от –1 до –2 SD (7643,1±911,6 г).

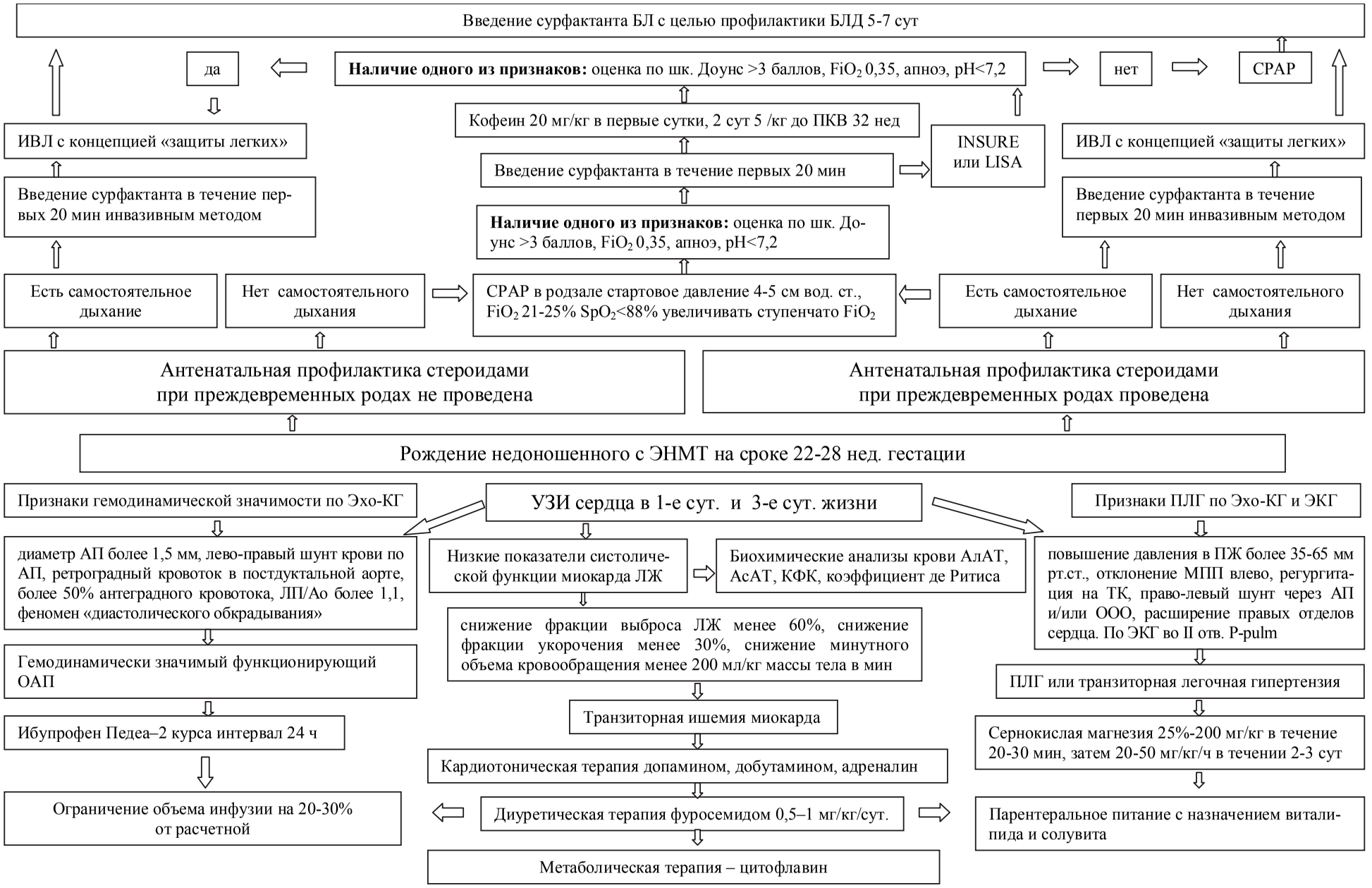
Большинство детей 1-й группы имели отставание в психомоторном развитии в сравнении с детьми 2-й группы, а также в сочетанном отставании психоречевого и моторного развития. Степень выраженности БЛД у пациентов 2-й груп-

пы была ниже, а ее течение – легче, что, вероятно, связано с лучшей диагностикой этого заболевания, регистрацией «новой формы БЛД» и внедрением протокола кардиореспираторной поддержки. В возрасте 1 года была выявлена достоверная разница в патологии органа зрения. Слепота, обусловленная ретинопатией недоношенных, была выявлена лишь у детей 1-й группы в 14,5% случаев ($p = 0,029$), тогда как у детей 2-й группы не диагностирована. 50%-ная потеря зрения была у 26,8% детей 1-й группы и у 9,7% пациентов 2-й группы ($p = 0,0001$).

В структуре инвалидности к первому году жизни ведущими патологическими состояниями явились поражения нервной системы в виде ДЦП в сочетании с поражением органа зрения (41,3%). После внедрения протокола кардиореспираторной поддержки частота инвалидизации детей, рожденных с ЭНМТ, снизилась в 2,5 раза за счет уменьшения частоты тяжелых форм ретинопатии, нейросенсорной тугоухости, неврологических нарушений.

Данная работа была включена в план научных исследований МЗ ЧР совместно с Чувашским государственным университетом и положена в основу рекомендаций по ведению недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

Таким образом, у детей с ОНМТ и ЭНМТ имеют место выраженные дыхательные нарушения в сочетании с гемодинамическими нарушениями в виде ГЗФАП, ТИМ, ПЛГ, и все дети нуждаются в кардиореспираторной поддержке. Своевременная диагностика кардиореспираторных нарушений и их дифференцированная терапия позволяют снизить частоту тяжелых отдаленных последствий в виде БЛД, ВЖК, ПВЛ и тем самым улучшить состояние здоровья детей, снизить показатели смертности и инвалидизации. Очень важным моментом является постоянное совершенствование форм деятельности служб охраны здоровья матери и ребенка, использование новых технологий в выхаживании недоношенных новорожденных, стабилизации состояния после рождения.


Введение сурфактанта БЛ с целью профилактики БЛД 5-7 сут
да
Наличие одного из признаков: оценка по шк. Доунс >3 баллов, FiO2 0,35, апноэ, pH<7,2
нет
CPAP
ИВЛ с концепцией «защиты легких»
Кофеин 20 мг/кг в первые сутки, 2 сут 5 /кг до ПКВ 32 нед
INSURE или LISA
ИВЛ с концепцией «защиты легких»
Введение сурфактанта в течение первых 20 мин инвазивным методом
Введение сурфактанта в течение первых 20 мин
Введение сурфактанта в течение первых 20 мин инвазивным методом
Наличие одного из признаков: оценка по шк. Доунс >3 баллов, FiO2 0,35, апноэ, pH<7,2
Есть самостоятельное дыхание
Нет самостоятельного дыхания
CPAP в родзале стартовое давление 4-5 см вод. ст., FiO2 21-25% SpO2<88% увеличивать ступенчато FiO2
Есть самостоятельное дыхание
Нет самостоятельного дыхания
Антенатальная профилактика стероидами при преждевременных родах не проведена
Антенатальная профилактика стероидами при преждевременных родах проведена
Рождение недоношенного с ЭНМТ на сроке 22-28 нед. гестации
Признаки гемодинамической значимости по Эхо-КГ
УЗИ сердца в 1-е сут. и 3-е сут. жизни
Признаки ПЛГ по Эхо-КГ и ЭКГ
диаметр АП более 1,5 мм, лево-правый шунт крови по АП, ретроградный кровоток в постдуктальной аорте, более 50% антеградного кровотока, ЛП/Ао более 1,1, феномен «диастолического обкрадывания»
Низкие показатели систолической функции миокарда ЛЖ
Биохимические анализы крови АлАТ, АсАТ, КФК, коэффициент де Ритиса
повышение давления в ПЖ более 35-65 мм рт.ст., отклонение МПП влево, регургитация на ТК, право-левый шунт через АП и/или ООО, расширение правых отделов сердца. По ЭКГ во II отв. P-pulm
Гемодинамически значимый функционирующий ОАП
снижение фракции выброса ЛЖ менее 60%, снижение фракции укорочения менее 30%, снижение минутного объема кровообращения менее 200 мл/кг массы тела в мин
ПЛГ или транзиторная легочная гипертензия
Ибупрофен Педеа–2 курса интервал 24 ч
Транзиторная ишемия миокарда
Сернокислая магнезия 25%-200 мг/кг в течение 20-30 мин, затем 20-50 мг/кг/ч в течении 2-3 сут
Кардиотоническая терапия допамином, добутамином, адреналин
Ограничение объема инфузии на 20-30% от расчетной
Диуретическая терапия фуросемидом 0,5–1 мг/кг/сут.
Парентеральное питание с назначением витали-пида и солувита
Метаболическая терапия – цитофлавин

По результатам исследований нами разработаны общие принципы профилактики отклонений в состоянии здоровья. Определены конкретные организационно-профилактические мероприятия, дифференцированные на уровне фазы репродукции, в перинатальном периоде, на первом году жизни. Показано, что реализация профилактических мероприятий по указанным направлениям позволит сохранить и значительно улучшить состояние здоровья детей в будущем.

ВЫВОДЫ

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

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

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

4. Частота функционирования артериального протока в первые 72 ч у детей с ЭНМТ составляет 75,3%, а у детей с ОНМТ – 63,1%, у доношенных – 1,3%. Длительное функционирование ОАП у глубоконедоношенных детей отмечается в 37,7% случаев (ОНМТ – 11,6%, $p = 0{,}0001$) и сопровождается высокой частотой развития тяжелого гипоксически-геморрагического поражения ЦНС ($r = +0{,}72$) в виде ВЖК (25,9%), ПВЛ (26,2%) и ухудшает течение РДС (30,9% против 3,4%, $p = 0{,}0001$). На 3-й неделе жизни у 7,2% детей с ЭНМТ (1,8% у детей с ОНМТ, $p = 0{,}04$) отмечается повторное открытие артериального протока вследствие присоединения воспалительного процесса.

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

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

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

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

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

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

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансферазы
АСТ – аспарагинаминотрансферазы
БЛД – бронхолегочная дисплазия
ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние
ВПР – врожденные пороки развития
ВУИ – внутриутробная инфекция
ГЗФАП – гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток
ДЛП – диаметр левого предсердия
ДПЖ – диаметр правого желудочка
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИФА – иммуноферментный анализ
Кдо – конечно-диастолический объем ЛЖ
Кдр – конечно-диастолический
Ксо – конечно-систолический объемы ЛЖ
Кср – конечно-систолический размер
КЩС – кислото-щелочное состояние
КФК – креатинфосфокиназа
ЛЖ – диаметры левого желудочка
НСГ – нейросонография
НЭК – некротизирующий энтероколит
ОАП – открытый артериальный проток
ОНМТ – очень низкая масса
ООО – открытое овальное окно
ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции
ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция
ПКВ – постконцептуальный возраст
ПЛГ – персистирующей легочной гипертензией

РДС – респираторный дистресс-синдром

CPAP – спонтанное дыхание под постоянным положительным давлением в конце выдоха

ТИМ – транзиторная ишемия миокарда

УО ЛЖ – ударный объем ЛЖ

ФВ – фракция выброса

ЦМВИ – цитомегаловирусная инфекция

ЭКГ – электрокардиография

ЭНМТ – экстремально низкая масса

Эхо-КГ – эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамова, О.А. Медико-социальные аспекты формирования врожденных пороков развития плода: автореф. дис. … канд. мед. наук / О.А. Абрамова. – Самара, 2009. – 24 с.

2. Александрова, Г.А. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации [Электронный ресурс] / Г.А. Александрова, И.М. Сон, С.А. Леонов, Е.В. Огрызко и др. – URL: www.mednet.ru/images/stories/files/statistika/for_miac/materinstvo_i_detstvo_2010.pdf (дата обращения: 15.08.2013).

3. Альбицкий, В.Ю. Медико-социальные проблемы современного сиротства / В.Ю. Альбицкий, А.А. Баранов, Т.А. Гасиловская и др. – М.: Литера, 2007. – 193 с.

4. Альбицкий, В.Ю. Социальный фактор в формировании здоровья российского подростка / В.Ю. Альбицкий // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2005. – № 3-4. – С. 10–13.

5. Альбицкий, В.Ю. Смертность новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении / В.Ю. Альбицкий, Е.Н. Байбарина, З.Х. Сорокина // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2010. – № 2. – С. 16–21.

6. Алямовская, Г.А. Особенности физического развития глубоконедоношенных детей на первом году жизни / Г.А. Алямовская, Е.С. Кешишян, Е.С. Сахарова // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6. – С. 6–14.

7. Андреева, А.А. Состояние сердечно-сосудистой системы и активность сердечного изофермента креатинкиназы у новорожденных с задержкой внутриутробного развития / А.А. Андреева, Ж.Н. Тумасова, Д.С. Додхоев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2004. – Т. 49, № 5. – С. 61–62.

8. Антонов, А.Г. Принципы ведения новорожденных с РДС / А.Г. Антонов, Е.Н. Байбарина, В.А. Гребенников и др.; под ред. Н.Н. Володина. – М.: ГОУ ВУН НЦ, 2002. – 80 с.

9. Антонов, А.Г. Транзиторная ишемия миокарда новорожденных / А.Г. Антонов, Д.С. Крючко // Вопросы практической педиатрии. – 2007. – Т. 2, № 5. – С. 9.

10. Антонов, А.Г. Факторы риска формирования транзиторной ишемии миокарда у новорожденных с респираторной патологией / А.Г. Антонов, Д.С. Крючко // Вопросы практической педиатрии. – 2008. – Т. 3, № 5. – С. 8–9.

11. Антонов, А.Г. Интенсивная терапия и принципы выхаживания детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении: метод. письмо Минздравсоцразвития России № 15-0/10/2-11336 от 16.12.2011 г. / А.Г. Антонов, О.А. Борисевич, А.С. Буркова, О.В. Ионов и др.; под ред. Е.Н. Байбариной, Д.С. Детярева, В.И. Широковой [Электронный ресурс] // Гарант: информ.-прав. портал – URL: http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70030486.

12. Антонов, А.Г. Сурфактант-БЛ в комплексной терапии респираторных нарушений у новорожденных детей / А.Г. Антонов, А.Ю. Рындин // Вопросы практической педиатрии. – 2007. – Т. 2, № 4. – С. 61–64.

13. Антонов, А.Г. Первичная и реанимационная помощь новорожденным детям: метод. письмо Минздравсоцразвития России от 21.04.2010 г. № 15-4/10/2-3204 / А.Г. Антонов, Д.Н. Дегтярев, О.В. Ионов, Д.С. Крючко и др.; гл. ред. Н.Н. Володин, Е.Н. Байбарина, Г.Т. Сухих [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс: офиц. сайт. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_102275.

14. Афуков, И.И. Искусственная вентиляция легких методом управляемого давления и гарантированного объема у новорожденных / И.И. Афуков, С.М. Степаненко, В.А. Михельсон // Общая реаниматология. – 2005. – Т. 1, № 6. – С. 33–37.

15. Ахмадеева, Э.Н. Соматическое здоровье детей на первом году жизни с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, перенесших респираторный дистресс-синдром / Э.Н. Ахмадеева, Н.Н. Крывкина, О.А. Брюханова // Вестник РГМУ. – 2008. – № 63(4). – С. 11–12.

16. Байбарина, Е.Н. Раннее применение назального СДППД с вариабельным потоком у недоношенных со сроком гестации 28–32 недели / Е.Н. Байбарина, А.Г. Антонов, О.В. Ионов // Интенсивная терапия. – 2006. – № 2.

17. Байбарина, Е.Н. Диагностика и лечение респираторного дистресс-синдрома (РДС) недоношенных / Е.Н. Байбарина, А.М. Верещинский, К.Д. Горелик и др. // Интенсивная терапия. – 2007. – № 2. – С. 30–36.

18. Байбарина, Е.Н. Исходы беременности в сроки 22–27 недель в медицинских учреждениях Российской Федерации / Е.Н. Байбарина, З.Х. Сорокина // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 17–20.

19. Байбарина, Е.Н. Экспертный анализ качества помощи новорожденным как методика перинатального аудита Российской Федерации / Е.Н. Байбарина, З.Х. Сорокина // Проблемы управления здравоохранением. – 2011. – № 1. – С. 34–40.

20. Байбарина, Е.Н. Переход Российской Федерации на международные критерии регистрации рождения детей: взгляд организатора здравоохранения / Е.Н. Байбарина, М.П. Шувалова, З.Х. Сорокина и др. // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 6. – С. 4–8.

21. Балашова, Е.Н. Оптимизация методов коррекции гиповолемических состояний у новорожденных / Е.Н. Балашова, Е.Н. Байбарина, А.Г. Антонов // Вопросы практической педиатрии: научно-практический журнал для неонатологов и педиатров. – 2007. – Т. 2, № 5. – С. 60–67.

22. Барабанов, С.В. Физиология сердца: учеб. пособие / С.В. Барабанов и др.; под ред. Б.И. Ткаченко. – 2-е изд., испр. и доп. – СПб.: СпецЛит, 2001. – 143 с.

23. Баранов, А.А. Региональные особенности воспроизводства и ранних потерь. Европейское лонгитудинальное исследование беременности и детства / А.А. Баранов, Р.М. Игнатьева, В.И. Каграманов, А.Б. Сугак. – М., 2005. – 152 с.

24. Баранов, А.А. Смертность детского населения России / А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий. – М.: Литерра, 2007. – 328 с.

25. Баранов, А.А. Актуальные проблемы сохранения и укрепления здоровья детей в Российской Федерации / А.А. Баранов, А.Г. Ильин // Российский педиатрический журнал. – 2011. – № 4. – С. 7–12.

26. Белозеров, Ю.М. Детская кардиология / Ю.М. Белозеров. – М.: МЕД-пресс-информ, 2004. – 600 с.

27. Белозеров, Ю.М. Кровообращение плода и новорожденного / Ю.М. Белозеров // Физиология и патология сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни / под ред. М.А. Школьниковой, Л.А. Кравцовой. – М.: Медпрактика-М, 2002. – С. 16.

28. Бирюкова, Т.В. Диагностическая информативность уровня прокальцитонина в сыворотке крови новорожденных при раннем неонатальном сепсисе / Т.В. Бирюкова, И.Г. Солдатова, О.А. Бабак и др. // Вопросы практической педиатрии. – 2007. – Т. 2, № 3. – С. 5–11.

29. Бирюкова, Т.В. Клиника и эпидемиология респираторного дистресс-синдрома у новорожденных / Т.В. Бирюкова, В.А. Гриценко, А.А. Вялкова и др. // Российский педиатрический журнал. – 2007. – № 3. – С. 62–64.

30. Блинов, Д.В. Иммуноферментный анализ нейроспецифических антигенов в оценке проницаемости гематоэнцефалического барьера при гипоксически-ишемических поражениях ЦНС в перинатальном периоде (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. … канд. мед. наук / Д.В. Блинов. – М., 2004.

31. Богдан, И.Я. Дыхательная терапия тяжелых форм РДС у глубоконедоношенных детей в раннем неонатальном периоде: автореф. дис. … канд. мед. наук / И.Я. Богдан. – М., 2000. – 20 с.

32. Богданова, Р.З. Генетические маркеры дыхательных расстройств у новорожденных / Р.З. Богданова, А.И. Фатыхова, К.В. Данилко и др. // Вопросы практической педиатрии. – 2008. – Т. 3, № 6. – С. 12–16.

33. Бочкова, Л.Г. Новорожденный ребенок с крайне малой массой тела при рождении / Л.Г. Бочкова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6, № 3. – С. 641–646.

34. Брин, И.Л. Элькар в комплексной терапии нарушений нервно-психического развития детей с последствиями перинатальных поражений мозга / И.Л. Брин, М.Л. Дунайкин, О.Г. Шейнкман // Вопросы современной педиатрии. – 2005. – № 4(1). – С. 32–39.

35. Бурмистрова, Т.И. Младенческая смертность в Приморском крае и современные технологии её снижения / Т.И. Бурмистрова, В.Н. Лучанинова, В.Н. Приходько // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2002. – № 3(10). – С. 22–25.

36. Василенко, Ю.В. Видеоэндоскопическая экстравазальная окклюзия открытого артериального протока: автореф. дис. … докт. мед. наук / Ю.В. Василенко. – М., 2003. – 48 с.

37. Володин, Н.Н. Актуальные проблемы неонатологии / Н.Н. Володин. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 448 с.

38. Володин, Н.Н. Принципы выхаживания детей с экстремально низкой массой тела / Н.Н. Володин, Д.Н. Дегтярев // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. – 2003. – № 2. – С. 11–15.

39. Володин, Н.Н. Неонатология: учеб. пособие для вузов / Н.Н. Володин, В.Н. Чернышов, Д.Н. Дегтярев; под ред. Н.Н. Володина и др. – М.: Академия, 2005. – 448 с.

40. Володин, Н.Н. Современная концепция организации перинатальной помощи в России / Н.Н. Володин, Е.Н. Байбарина, Дегтярев Д.Н. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. – Т. 51, № 6. – С. 19–22.

41. Володин, Н.Н. Неонатология: Национальное руководство / Н.Н. Володин; под ред. Н.Н. Володина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 848 с.

42. Володин, Н.Н. Сопоставление результатов разных методов респираторной терапии РДС у глубоконедоношенных детей / Н.Н. Володин, Д.Н. Дегтярев, Ю.Н. Воронцова и др. // Новые технологии в перинатологии: материалы II ежегодного конгресса специалистов по перинатальной медицине. – М., 2007. – С. 15.

43. Володин, Н.П. Принципы ведения новорожденных с респираторным дистресс синдромом: метод. рекомендации / Н.П. Володин; под ред. академика РАМН Н.Н. Володина. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: РАСПМ, 2009. – С. 34.

44. Володин, Н.Н. Использование экзогенного сурфактанта у недоношенных детей при бронхолегочной дисплазии / Н.Н. Володин, Д.Н. Дегтярев, О.А. Бабак, А.В. Левадная // Вестник РГМУ. – 2010. – № 2. – С. 41–46.

45. Володин, Н.Н. Лечение детей, перенесших перинатальную гипоксию в период ранней неонатальной адаптации / Н.Н. Володин, С.О. Рогаткин, Е.В. Людовская // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – № 1. – С. 20–25.

46. Володин, Н.Н. Клинико-рентгенологические особенности синдрома дыхательных расстройств и пневмоний у глубоко недоношенных детей / Н.Н. Володин, Д.Н. Дегтярев, И.Е. Котик, И.С. Иванова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2003. – Т. 2, № 5/6. – С. 16–20.

47. Бронхолегочная дисплазия: метод. рекомендации / под ред. Н.Н. Володина. – М.: РГМУ, 2010. – С. 56.

48. Гармаева, В.В. Дефицит карнитина и его коррекция у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом: автореф. дис. … канд. мед. наук / В.В. Гармаева. – М., 2008.

49. Геппе, Н.А. Новая рабочая классификация бронхолегочных заболеваний у детей / Н.А. Геппе, Н.Н. Розинова, И.К. Волков и др. // Доктор.Ру. – 2009. – № 1. – С. 7–13.

50. Глуховец, Б.И. Клинико-морфологическая характеристика респираторного дистресс-синдрома у новорожденных с экстремально низкой массой тела / Б.И. Глуховец, Н.А. Белоусова, И.Б. Глуховец и др. // Мать и дитя в Кузбассе. – 2006. – № 4. – С. 19–22.

51. Гребенников, В.А. Дыхательные расстройства / В.А. Гребенников, О.И. Ионов, А.В. Мостовой и др. // Неонатология. Национальное руководство / под ред. Н.Н. Володина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 246–292.

52. Горюнов, И.А. Дополнительные методы оценки зрелости легких новорожденного с респираторным дистресс-синдромом в постнатальном периоде / И.А. Горюнов, И.Г. Джиоев // Вестник Международной академии экологии и безопасности жизнедеятельности (МАНЭБ). – 2008. – Т. 14, № 3. – С. 46–48.

53. Гнусаев, С.Ф. Роль функциональных методов исследования и определения кардиоспецифического тропонина Т сыворотки крови в диагностике гипоксической ишемии миокарда у новорожденных / С.Ф. Гнусаев, А.Н. Шибаев, О.Б. Федерякина, Д.А. Иванов // Россиский вестник перинатологии и педиатрии. – 2005. – № 1. – С. 28–32.

54. Гнусаев, С.Ф. Сердечно-сосудистые нарушения у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию / С.Ф. Гнусаев, А.Н. Шибаев, О.Б. Федерякина // Педиатрия. – 2006. – Т. 1. – С. 28–33.

55. Гурина, О.И. Моноклональные антитела к нейроспецифическим антигенам. Получение, иммунохимический анализ, исследование проницаемости гематоэнцефалического барьера: автореф. дис. … докт. мед. наук / О.И. Гурина. – М., 2005.

56. Давыдова, И.В. Формирование, течение и исходы бронхолегочной дисплазии у детей: автореф. дис. … докт. мед. наук / И.В. Давыдова. – М., 2010.

57. Дегтярева, Е.А. Некоторые аспекты восстановительного лечения и первичной реабилитации детей с цереброкардиальным синдромом / Е.А. Дегтярева, О.И. Жданова, А.А. Михеева, А.А. Авакян // Кардиосоматика. – 2011. – Т. 2, № 1. – С. 18–23.

58. Дегтярев, Д.Н. Особенности постнатальной адаптации недоношенных детей с сочетанной перинатальной патологией, осложненной наличием гемодинамически значимого функционирующего артериального протока / Д.Н. Дегтярев, Е.В. Малышева, Т.И. Вакуева // Вопросы практической педиатрии, 2006. – Т. 1, № 1. – С. 16–20.

59. Дегтярев, Д.Н. Протокол ведения недоношенных детей с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком / Д.Н. Дегтярев, Д.С. Крючко, А.Г. Антонов и др.; под ред. Н.Н. Володина, Е.Н. Байбариной. – М., 2009. – С. 34.

60. Дегтярева, М.В. Обзор основных положений Европейского консенсуса по тактике ведения респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорожденных детей. Пересмотр 2010 года / М.В. Дегтярева, В.А. Гребенников, Н.Н. Володин // Вопросы практической педиатрии. – 2011. – № 3. – С. 103–108.

61. Дементьева, Г.М. Выхаживание глубоконедоношенных детей: Современное состояние проблемы / Г.М. Дементьева, И.И. Рюмина, М.И. Фролова // Педиатрия. – 2004. – № 3. – С. 60–66.

62. Демьянова, Т.Г. Наблюдение за глубоконедоношенными детьми на первом году жизни / Т.Г. Демьянова, Л.Я. Григорьянц, Т.Г. Авдеева и др. – М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2006. – 148 с.

63. Диспансерное наблюдение детей, рожденных раньше срока: руководство для врачей / под ред. Н.Л. Черной. – Ярославль: Аверс Плюс, 2012. – 128 с.

64. Евтюков, Г.М. Синдром дыхательных расстройств у новорожденных / Г.М. Евтюков, Д.О. Иванов // Проблемы формирования здоровья человека в перинатальном периоде и в детском возрасте: сб. науч. тр. – СПб., 2004. – С. 172.

65. Ермоленко, С.П. Клинико-лабораторная диагностика поражения миокарда у недоношенных новорожденных от матерей с декомпенсированной формой фетоплацентарной недостаточности / С.П. Ермоленко, Е.В. Михалев, Г.П. Филиппов и др. // Актуальные вопросы педиатрии и гемостазиологии: материалы науч.-практ. конф. (Новосибирск, 1–2 октября 2008 г.). – Новсибирск, 2008. – С. 33–35.

66. Ефремов, С.О. Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных: патофизиологические особенности и современные подходы к диагностике и лечению / С.О. Ефремов, М.Р. Туманян М.Р., А.Г. Андерсон // Детские болезни сердца и сосудов. – 2005. – Т. 1. – С. 8–17.

67. Жирнов, В.А. Синдром дыхательных расстройств как фактор высокого риска развития бронхолегочной патологии у детей / В.А. Жирнов, И.В. Ружейникова, Д.А. Шугуров // Актуальные проблемы педиатрии: сб. материалов XV Конгресса педиатров России с международным участием. – М., 2011. – С. 288.

68. Зедгенизова, Е.В. Особенности показателей мозгового кровотока и центральной гемодинамики у детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) / Е.В. Зедгенизова, Д.О. Иванов, Н.Ф. Прийма, Ю.В. Петренко // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2012. – № 3. – С. 76–82.

69. Иванов, Д.О. Интенсивная терапия и транспортировка новорожденных детей / Д.О. Иванов, Г.М. Евтюков. – СПб.: Человек, 2009. – 612 с.

70. Иванов, Д.О. Нарушение обмена глюкозы у новорожденных / Д.О. Иванов // Детская медицина Северо-Запада. – 2011. – Т. 2, № 1. – С. 68–92.

71. Иванов, Д.О. Персистирующая легочная гипертензия у новорожденных / Д.О. Иванов, Д.Н. Сурков, М.А. Цейтлин // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2011. – № 5. – С. 94–112.

72. Иванов, Д.О. Гипергликемии у новорожденных / Д.О. Иванов, Ю.В. Петренко, Е.А. Курзина, Т.А. Федосеева // Детская медицина Северо-Запада. – 2012. – Т. 3, № 3. – С. 3–14.

73. Иванов, Д.О. Особенности оказания медицинской помощи детям, родившимся в сроках гестации 22-27 недель / Д.О. Иванов, О.Г. Капустина, Т.К. Мавропуло и др.; под ред. Д.О. Иванова, Д.Н. Суркова. – СПб.: Информ-Навигатор, 2013. – 132 с.

74. Иванов, Д.О. Практические аспекты водно-электролитных и эндокринных нарушений у детей раннего возраста / Д.О. Иванов, Д.Н. Сурков, Т.К. Мавропуло; ред. Д.О. Иванов. – СПб.: Информ-Навигатор, 2014. – 368 с.

75. Иванова, И.Е. Гипотрофия и задержка внутриутробного развития у детей. Практическое руководство для врачей / И.Е. Иванова, В.А. Родионов, Т.В. Зольникова. – Чебоксары: ГОУ ДПО ИУВ, 2011. – С. 109.

76. Ижедерова, И.Р. Особенности развития гипоксических повреждений внутриутробного плода и новорожденного при антифосфолипидном синдроме / И.Р. Ижедерова, Л.Н. Иванов, Т.Н. Охотина // Медицинский альманах. – 2010. – № 4 (13). – С. 105–108.

77. Ионов, О.В. Высокочастотная осцилляторная вентиляция легких в комплексной терапии тяжелых дыхательных нарушений у новорожденных с болезнью гиалиновх мембран и врожденной пневмонией: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.В. Ионов. – М., 2004. – 23 с.

78. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. – М.: Российское респираторное общество. – 2009. – С. 18.

79. Калинина Н.Ю. Влияние гипоксии на сердечно-сосудистую систему у доношенных новорожденных с задержкой внутриутробного развития: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.Ю. Калинина. – М., 2001. – 57 с.

80. Калинина, Н.Ю. Маркеры повреждения сердечной мышцы при транзиторной ишемии миокарда у доношенных новорожденных с задержкой внутриутробного развития / Н.Ю. Калинина, М.Б. Колесникова, С.П. Пантилейкина // Актуальные проблемы педиатрии: сб. науч. работ / под ред. А.Г. Муталова. – Уфа, 2009. – С. 93–96.

81. Капустина, О.Г. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия у новорожденных: современное состояние проблемы / О.Г. Капустина, Д.Н. Сурков,

Д.О. Иванов // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2013. – № 2. – С. 84–105.

82. Качан, Г.Л. Искусственная вентиляция легких у недоношенных детей на фоне пренатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома / Г.Л. Качан // Медицинские новости. – 2001. – № 9. – С. 62–65.

83. Кельмансон, И.А. Отсроченный риск кардиоваскулярной патологии, ассоциированный с малой массой тела при рождении / И.А. Кельмансон // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1999. – № 2. – С. 12–18.

84. Киртбая, А.Р. Сопоставление эффективности методов респираторной терапии синдрома дыхательных расстройств у глубоконедоношенных детей / А.Р. Киртбая, Ю.Н. Воронцова, Е.М. Яковлева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – № 4, Т. 53. – С. 15–18.

85. Киртбая, А.Р. Оптимизация подходов к респираторной терапии новорожденных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела: автореф. дис. … канд. мед. наук / А.Р. Киртбая. – М., 2009.

86. Кольцова, Н.С. Формирование здоровья недоношенных детей с сочетанной перинатальной патологией / Н.С. Кольцова, Л.И. Захарова, Л.В. Чикина // Вопросы современной педиатрии. – 2005. – № 4. – Прил. 1. – С. 243.

87. Котлукова, Н.П. Кардиоваскулярная патология у новорожденных и детей раннего возраста: автореф. дисс. ... докт. мед. наук / Н.П. Котлукова. – М., 2001. – 57 с.

88. Котлукова, Н.П. Некоторые аспекты современных представлений о механизмах формирования и развития патологии сердца у детей первого года жизни / Н.П. Котлукова, Л.В. Симонова, А.А. Давыдовский и др. // Детские болезни сердца и сосудов. – 2004. – № 2. – С. 51–56.

89. Кулаков, В.И. Проблемы и перспективы выхаживания детей с экстремально низкой массой тела на современном этапе / В.И. Кулаков, А.Г. Антонов, Е.Н. Байбарина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. – № 4. – С. 8–11.

90. Кулаков, В.И. Анестезия и реанимация в акушерстве и гинекологии / В.И. Кулаков, В.Н. Серов, А.М. Абубакирова. – М.: Триада-Х, 2000. – 383 с.

91. Крукович, Е.В. Мониторинг физического развития детей г. Владивостока (1966–2002) / Е.В. Крукович, В.Н. Лучанинова, Л.Н. Нагирная и др. // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2003. – № 2 (12). – С. 35–38.

92. Кравцова, Л.А. Особенности сердечно-сосудистой системы недоношенных детей на первом году жизни / Л.А. Кравцова, Е.Г. Верченко, Е.С. Кешищан // Физиология и патология сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни / под ред. М.А. Школьниковой, Л.А. Кравцовой. – М.: Медпрактика-М, 2002. – С. 46–57.

93. Крючко, Д.С. Транзиторная ишемия миокарда новорожденных при критических состояниях, обусловленных респираторной патологией (диагностика и принципы терапии): автореф. … дис. канд. мед. наук / Д.С. Крючко. – М., 2008.

94. Крючко, Д.С. Транзиторная ишемия миокарда у новорожденных с респираторной патологией / Д.С. Крючко, Е.В. Мурашко, А.Г. Антонов, Е.Н. Байбарина // Вопросы практической педиатрии. – 2008. – Т. 3, № 5. – С. 92–96.

95. Крючко, Д.С. Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных / Д.С. Крючко, Е.Н. Байбарина, А.Г. Антонов, А.А. Рудакова // Вопросы практической педиатрии. – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 57–65.

96. Кулаков, В.И. Пренатальная диагностика и лечение врожденных пороков развития на современном этапе / В.И. Кулаков, Ю.Ф. Исаков, Ю.И. Кучеров, Е.Н. Байбарина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. – № 6. – С. 63–65.

97. Леонтьева И.В., Сухоруков В.С. Значение метаболических нарушений в генезе кардиомиопатий и возможности применения L-карнитина для терапевтической коррекции // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. – 2006. – С. 2.

98. Липагина, А.А. Диагностическое и прогностическое значение исследования белков острой фазы и иммуноглобулинов у новорожденных детей из груп-

пы риска по развитию гнойно-септических заболеваний: автореф. дис. … канд. мед. наук / А.А. Липагина. – М., 2000. – 20 с.

99. Лобзова А.В. Роль средовых факторов в формировании врожденных пороков развития: автореф. дис. … канд. мед. наук / А.В. Лобзова. – Бишкек, 2008.

100. Любименко, В.А. Высокочастотная искусственная вентиляция легких в неонатологии: руководство / В.А. Любименко, А.В. Мостовой, С.Л. Иванов. – М.: СПб. гос. педиатр. мед. акад., 2002. – 125 с.

101. Мавропуло, Т.К. Особенности оказания неотложной и реанимационной помощи новорожденным, родившимся в 22–27 недель гестации / Т.К. Мавропуло, Д.О. Иванов, Д.Н. Сурков, А.Ю. Фот // Детская медицина Северо-Запада. – 2012. – Т. 3, № 2. – С. 4–13.

102. Малкова, Е.М. Клинико-морфологические критерии и патогенез синдрома дыхательных расстройств у новорожденных детей: автореф. дис. … докт. мед. наук / Е.М. Малкова. – Томск, 2000. – 39 с.

103. Малышева, Е.В. Гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток и его влияние на течение перинатальных заболеваний у глубоконедоношенных новорожденных / Е.В. Малышева, Т.И. Вокуева, О.А. Бабак // Вопросы практической педиатрии. – 2007. – Т. 2, № 5. – С. 26–27.

104. Малышева, Е.В. Гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток: встречаемость, влияние на течение перинатальных заболеваний и прогноз для жизни у глубоконедоношенных новорожденных: автореф. дис. … канд. мед. наук / Е.В. Малышева. – М., 2008. – 25 с.

105. Мешков, М.В. Влияние высокочастотной ИВЛ при положительном давлении на газообмен и гемодинамику во время анестезии у новорожденных с атрезией пищевода / М.В. Мешков, А.Е. Завьялов, Е.Н. Чуйков и др. // Анестезиология и реаниматология. – 2008. – № 1. – С. 8–11.

106. Михельсон, В.А. Детская анестезиология и реаниматология / В.А. Михельсон, В.А. Гребенников. – 2-е изд. – М.: Москва, 2001. – 480 с.

107. Мостовой, А.В. Принципы ведения новорожденных с респираторным дистресс-синдромом / А.В. Мостовой и др.; под ред. Н.Н. Володина. – 2-е изд., перераб. и доп.– М.: ГОУ ВУНМЦ, – 2002. – 80 с.

108. Мостовой, А.В. Профилактическое применение сурфактантов у новорожденных с экстремально низкой массой тела / А.В. Мостовой // Интенсивная терапия. – 2006. – № 2.

109. Мостовой, А.В. Влияние сроков введения сурфактанта на исходы у новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела / А.В. Мостовой, Ю.С. Александрович, О.И. Сапун и др. // Анестезиология и реаниматология. – 2009. – № 1. – С. 43–46.

110. Овсянников, Д.Ю. Терапия и профилактика бронхолегочной дисплазии: от патогенеза к доказательной медицине / Д.Ю. Овсянников // Вопросы практической педиатрии. – 2009. – Т. 4, № 4. – С. 30–40.

111. Овсянников, Д.Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией. Руководство для практикующих врачей / Д.Ю. Овсянников; под ред. Л.Г. Кузьменко. – М.: МДВ, 2010. – 152 с.

112. Овсянников, Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия у детей первых трех лет жизни: автореф. дис. … докт. мед. наук / Д.Ю. Овсянников. – М., 2010.

113. Овсянников, Д.Ю. Эпидемиология бронхолегочной дисплазии: данные отечественных и зарубежных исследований / Д.Ю. Овсянников // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 2. – С. 102–107.

114. Пальчик, А.Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных / А.Б. Пальчик, Н.П. Шабалов. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 253 с.

115. Палилова, Л.А. Изменения отдельных показателей гемостаза, липидного обмена и способы их коррекции при респираторном дистресс-синдроме у недоношенных новорожденных детей: автореф. дис. … канд. мед. наук / Л.А. Палилова. – Иваново, 2001. – 24 с.

116. Паршин, Е.В. Постоянное положительное давление в дыхательных путях через носовые канюли (назальный CPAP) в профилактике и лечении респи-

раторного дистресса у новорожденных: пособие для врачей / Е.В. Паршин, Ю.С. Александрович. – Петрозаводск, 2007. – 41 с.

117. Паршин, Е.В. Диагностическая и прогностическая роль показателей глубокой картины кислородного статуса артериальной крови у новорожденных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении с респираторным дистресс синдромом недоношенных / Е.В. Паршин, Л.А. Кушнерик, С.А. Блинов // Детская медицина Северо-Запада. – 2010. – Т. 1, № 1. – С. 41–46.

118. Пат. 2416388 РФ, МПК A61H31/02, A61K38/17, A61K9/12, A61P11/00 (2006.01). Способ профилактики бронхолегочной дисплазии у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении / Рындин А.Ю., Антонов А.Г.; патентообладатель ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.». – № 2009132041/14; заяв. 26.08.2009; опубл. 20.04.2011, Бюл. № 11. – 16 с.

119. Перепелица, С.А. Влияние экзогеных сурфактантов на показатели газового состава крови у новорождённых с респираторным дистресс-синдромом / С.А. Перепелица, А.М. Голубев, В.В. Мороз // Общая реаниматология. – 2007. – Т. 3, № 3. – С. 59–64.

120. Перепелица, С.А. Изменения внутрисердечной гемодинамики у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом / С.А. Перепелица // Анестезиология и реаниматология. – 2009. – № 1. – С. 37–40.

121. Перепелица, С.А. Изменения газового состава и кислотно-основного состояния крови у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом в результате применения «Сурфактанта BL» / С.А. Перепелица, И.Ф. Острейков // Общая реаниматология. – 2006. – Т. 2, № 4. – С. 82–87.

122. Перетятко, Л.П. К патогенезу повреждения сурфактанта при респираторном дистресс-синдроме у недоношенных новорожденных детей / Л.П. Перетятко // Актуальные проблемы здоровья семьи: сб. – Иваново, 2000. – С. 239–243.

123. Петренко, Ю.В. Оценка органной недостаточности у новорожденных / Ю.В. Петренко, Д.О. Иванов, Е.А. Курзина // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2011. – № 2. – С. 43–50.

124. Петрова, Н.А. Апноэ и периодическое дыхание у новорожденных детей с бронхолегочной дисплазией / Н.А. Петрова // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 1. – С. 13–18.

125. Прахов, А.В. Клинико-электрокардиографические особенности транзиторной ишемии миокарда у новорожденных, перенесших гипоксию / А.В. Прахов, Е.В. Мурашко // Педиатрия. – 1996. – № 1. – С. 38–41.

126. Прахов, А.В. Неонатальная кардиология / А.В. Прахов. – Н. Новгород: Изд-во Нижегородской госмедакадемии, 2008. – С. 388.

127. Прахов, А.В. Болезни сердца плода и новорожденного ребенка / А.В. Прахов, В.А. Гапоненко, Е.Г. Игнашина. – Н. Новгород: Изд-во Нижегородской госмедакадемии, 2001. – С. 188.

128. Прахов, А.В. Клиника, диагностика, особенности течения и методы коррекции постгипоксической ишемии миокарда у новорожденных детей: дис. … докт. мед. наук / А.В. Прахов. – М., 1997.

129. Прахов, А.В. Внутрисердечное кровообращение у недоношенных новорожденных детей с тяжелым перинатальным поражением ЦНС и синдромом дыхательных расстройств / А.В. Прахов, Л.Е. Егорская // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, № 1. – С. 28–31.

130. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 02.10.2009 № 808н «Об утверждении Порядка оказания акушерско-гинекологической помощи» (Зарегистрировано в Минюсте РФ 31.12.2009 № 15922) [Электронный ресурс] // Гарант: информ.-прав. портал. – URL: http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/12072455.

131. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 01.06.2010 № 409н «Об утверждении Порядка оказания неонатологической медицинской помощи» (Зарегистрировано в Минюсте РФ 14.07.2010 № 17808) [Электронный ресурс] // Гарант: информ.-прав. портал. – URL: http://base.garant.ru/12177289.

132. Рогаткин, С.О. Диагностика, профилактика и лечение перинатальных постгипоксических поражений центральной нервной системы у новорожденных и детей раннего возраста: автореф. дис. … докт. мед. наук / С.О. Рогаткин. – М., 2012. – С. 44.

133. Романенко, В.А. Оценка встречаемости синдрома утечки воздуха и бронхолегочной дисплазии при проведении искусственной вентиляции легких / В.А. Романенко, К.В. Романенко, А.П. Аверин и др. // Вопросы практической педиатрии. – 2008. – № 3(5). – С. 46.

134. Рооз, Р. Неонатология. Практические рекомендации / Р. Рооз, О. Генцель-Боровичеши, Г. Прокитте. – М.: Медицинская литература, 2011. – 568 с.

135. Рындин, А.Ю. Заместительная терапия сурфактантом у новорожденных / А.Ю. Рындин, А.Г. Антонов, О.В. Ионов // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 6. – С. 3–5.

136. Рябчикова, Н.П. Выживаемость детей с тяжелой бронхолегочной дисплазией / Н.П. Рябчикова // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, № 5. – С. 65–68.

137. Сафанеева, Т.А. Суточный ритм артериального давления у новорожденных в раннем неонатальном периоде: автореф. дис. … канд. мед. наук / Т.А. Сафанеева. – Волгоград, 2007. – С. 27.

138. Сафина, А.И. Нарушения ритма сердца у новорожденных / А.И. Сафина, И.Я. Лутфуллин, Э.А. Гайнуллина // Практическая медицина. Педиатрия. – 2010. – № 6. – С. 38–43.

139. Сафонов, И.В. Интенсивная терапия новорожденных с респираторным дистресс-синдромом различными типами экзогенных сурфактантов: автореф. дис. … канд. мед. наук / И.В. Сафонов. – М., 1999. – 24 с.

140. Симонова, Л.В. Постгипоксическая дезадаптация сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей / Л.В. Симонова, Н.П. Котлукова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2001. – № 2. – С. 8–12.

141. Смагин, А.Ю. Бронхолегочная дисплазия у недоношенных новорожденных детей (оптимизация диагностики и лечения): автореф. дис. … канд. мед. наук / А.Ю. Смагин. – Екатеринбург, 2004.

142. Солдатова, И.Г. Оптимизация оказания медицинсой помощи детям с неонатальными инфекциями: автореф. дисс. ...докт. мед. наук / И.Г. Солдатова. – М., 2011.

143. Сувальская, Н.А. Клинико-экспериментальное обоснование оптимизации выхаживания новорожденных с респираторным дистресс-синдромом: автореф. дис. … канд. мед. наук / Н.А. Сувальская. – М., 2006. – 22 с.

144. Сурков, Д.Н. Современные стратегии выхаживания недоношенных детей / Д.Н. Сурков, Д.О. Иванов, А.И. Оболонский и др. // Детская медицина Северо-Запада. – 2012. – Т. 3, № 1. – С. 4–9.

145. Сурков, Д.Н. Заболеваемость и смертность новорожденных, родившихся в сроке гестации 22–27 недель / Д.Н. Сурков, Д.О. Иванов, Т.К. Мавропуло, Ю.В. Петренко // Детская медицина Северо-Запада. – 2012. – Т. 3, № 3. – С. 14–17.

146. Сурков, Д.Н. Минимально инвазивная терапия в выхаживании недоношенных новорожденных / Д.Н. Сурков, Д.О. Иванов, А.И. Оболонский, О.Г. Капустина // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2012. – № 4. – С. 28–33.

147. Суханова, Л.П. Детская и перинатальная смертность в России: тенденции, структура, факторы риска [Электронный ресурс] / Л.П. Суханова, М.С. Скляр // Социальные аспекты здоровья населения. – 2007. – № 4. – URL: http://healthquality.ru/open/index_con.php? = co_library& = index (дата обращения: 23.02.2012).

148. Степанова, О.А. Комплексная перинатальная стратегия по ведению респираторного дистресс-синдрома недоношенных новорожденных: основные положения Европейского консенсуса. Пересмотр 2013 года / О.А. Степанова, А.И. Сафина // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6. – С. 129–135.

149. Стельмашук, Т.В. Анализ перинатальной патологии недоношенных с экстремально низкой массой тела / Т.В. Стельмашук, Н.В. Матыскина, А.В. Белкина, И.В. Леонова // Вопросы практической педиатрии. – 2010. – № 5(1). – С. 79.

150. Ступак, В.С. Региональная модель профилактики перинатальной патологии в субъекте Российской федерации с низкой плотностью населения (на примере Хабаровского края): автореф. дис. ... докт. мед. наук / В.С. Ступак. – Хабаровск. – 2012. – С. 53.

151. Таболин, В.А. Актуальные проблемы перинатальной кардиологии / В.А. Таболин, Н.П. Котлукова, Л.В. Симонова и др. // Педиатрия. – 2000. – № 5. – С. 13–22.

152. Тимошенко, В.Н. Недоношенные новорожденные дети: учеб. пособие / В.Н. Тимошенко. – Ростов н/Д.: Феникс, 2007. – 184 с.

153. Тунелл, Р. Базовая помощь новорожденному – международный опыт / Р. Тунелл, Ф. Укса, И.И. Рюмина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 203 с.

154. Уланова, Е.Н. Влияние различных способов синхронизации с респиратором на показатели центральной гемодинамики и регионарного кровотока при ИВЛ у новорожденных детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.Н. Уланова. – М., 2000. – 23 с.

155. Улезко, Е.А. Ультразвуковая диагностика болезней новорожденных / Е.А. Улезко, Б.Б. Богданович, О.Е. Глеиевич. – М.; Минск: АСТ-ХАРВЕСТ, 2001. – 77 с.

156. Устинович, Ю.А. Влияние методов интенсивной терапии на клинико-метаболические аспекты течения респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорожденных: автореф. дис. … канд. мед. наук / Ю.А. Устинович. – Минск, 2000. – 19 с.

157. Уфимцева, Л.А. Катамнестическое изучение состояния здоровья детей, перенесших внутрижелудочковые кровоизлияния / Л.А. Уфимцева, Е.В. Аронскинд, Э.Г. Курова и др. // Нейрохир. и неврол. дет. возраста. – 2003. – № 1. – С. 49–52.

158. Фейгенбаум, Х. Эхокардиография / Х. Фейгенбаум; пер. с англ. под ред. В.В. Митькова. – М.: Видар, 1999. – 512 с.

159. Федорова, Л.А. Неврологические исходы критических состояний раннего неонатального периода у недоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.А. Федорова. – СПб., 2003. – С. 21.

160. Федорова, Л.А. Программа, направленная на улучшение качества жизни недоношенных детей с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении / Л.А. Федорова, А.М. Пулин, Э.К. Цыбулькин // Медико-социальная реабили-

тация детей с органическими поражениями нервной системы: материалы 5-го междунар. Украинско-Баварского симпозиума (Киев, 11–14 октября 2001 г.). – Киев, 2001. – С. 197–200.

161. Фомичев, М.В. Респираторная поддержка в неонатологии / М.В. Фомичев. – Екатеринбург, 2002. – С. 31–38.

162. Фомичев, М.В. Персистирующая легочная гипертензия / М.В. Фомичев // Интенсивная терапия. – 2006. – № 2. – С. 15–18.

163. Хижняк, Д.Г. Влияние гемодинамики на течение СДР / Д.Г. Хижняк, И.В. Киричок, Р.Т. Тахтарова // Критические состояния в акушерстве и неонатологии: материалы Всерос. Междисц. науч.-практ. конф. – Петрозаводск: Интел-Тек, 2003. – С. 410–411.

164. Холичев, Д.А. Клинико-лабораторные проявления воспалительной реакции у новорожденных детей с церебральной ишемией: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.А. Холичев. – Хабаровск, 2008. – 22 с.

165. Цыпин, Л.Е. Лечение нарушений дыхания у новорожденных с респираторным дистресс синдромом / Л.Е. Цыпин, Л.И. Ильенко, Н.А. Сувальская и др. // Вестник интенсивной терапии. – 2006. – № 2. – С. 45–48.

166. Чехонин, В.П. Иммунохимический анализ нейроспецифических антигенов / В.П. Чехонин, Т.Б. Дмитриева, Ю.А. Жирков. – М.: Медицина, 2000. – С. 415.

167. Шабалов, Н.П. Основы перинатологии / Н.П. Шабалов, Ю.В. Цвелева. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 572 с.

168. Шабалов, Н.П. Асфиксия новорожденных / Н.П. Шабалов, В.А. Любименко, А.Б. Пальчик, В.К. Ярославский. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 367 с.

169. Шабалов, Н.П. Неонатология / Н.П. Шабалов. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – Т. 1. – С. 608.

170. Шаламов, В.Ю. Оценка эффективности триггерной искусственной вентиляции легких в лечении новорожденных с тяжелой дыхательной недостаточностью: дис. … канд. мед. наук / В.Ю. Шаламов. – М., 2000.

171. Шейбак, Л.Н. Влияние фактора гипоксии на сердце новорожденного / Л.Н. Шейбак // Медицинские новости. – 2008. – № 2. – С. 18–22.

172. Широкова, В.И. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации [Электронный ресурс] / В.И. Широкова, Л.А. Михайлова, Е.В. Гусева и др. – URL: http://healthquatity.ru/open/index_con.php?=co_library&=index (дата обращения: 23.02.2012).

173. Эммануилидис, Г.К. Сердечно-легочный дистресс у новорожденных / Г.К. Эммануилидис, Б.Г. Байлен; пер. с англ. Д.В. Небиеридзе, Л.Д. Мочаловой. – М.: Медицина, 1994. – С. 395.

174. Ярцева, И.Н. Клинико-метаболические критерии эффективности лечения и прогнозирования ранних исходов респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорожденных: автореф. дис. … канд. мед. наук / И.Н. Ярцева. – Самара, 2008. – 30 с.

175. Яцык, Г.В. Диагностика и комплексная реабилитация перинатальной патологии новорожденных детей / Г.В. Яцык. – М.: Педиатръ, 2012. – 155 с.

176. Abman, S.H. Approach to the child with pulmonary hypertension and bronchopulmonary dysplasia / S.H. Abman // Advances in pulmonary hypertension. – 2011. – Vol. 10 (2). – P. 98–103.

177. Neonatology. The science and practice of pediatric cardiology / J.M. Adams, A. Garson, J.T. Bricker, D.G. McNamara. – Philadelphia; London: Lea & Febiger, 1994. – Vol. 3. – P. 2477–2489.

178. Adamcova, M. Troponins in children and neonates / M. Adamcova // Acta Pediatr. – 2003. – Vol. 92. – P. 1373–1375.

179. Aquino, S.L. High-resolution inspiratory and expiratory CT in older children and adults with bronchopulmonary dysplasia / S.L. Aquino, M.S. Schechter, C. Chiles et al. // Am. J. Roentgenol. – 1999. – Vol. 173(4) – P. 963–967.

180. Aggarwal, R. Patent ductus arteriosus in preterm neonates / R. Aggarwal, A. Bajpai, A.K. Deorari, V.K. Paul // Indian J. Pediatr. – 2001. – Vol. 68(10), Oct.– P. 981–984.

181. Alameh, J. Alveolar capillary dysplasia: a cause of persistent pulmonary hypertension of the newborn / J. Alameh, A. Bachiri, L. Devisme et al. // Eur. J. Pediatr. – 2002. – Vol. 161. – P. 262.

182. American Academy of Pediatrics (2004) Committee on Fetus and Newborn. Policy statement: Age terminology during the perinatal period // Pediatrics. – 2009. – Vol. 114 (5). – P. 1362–1365.

183. An, H.S. Pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia / H.S. An, E.J. Bae, G.B. Kim et al. // Korean Circ. J. – 2010. – Vol. 40(3). – P. 131–136.

184. Azevedo, V.M. The role of L-carnitine in nutritional status and echocardiographic parameters in idiopathic dilated cardiomyopathy in children / V.M. Azevedo, F.M. Albanesi, M.A. Santos et al. // J. Pediatr. (Rio J.). – 2005. – Vol. 81(5). – P. 368–372.

185. Bancalari, E. Bronchopulmonary displasia and surfactant / E. Bancalari, T. Moral // Biology of the neonate. – 2001. – Vol. 80, № 1. – P. 7–13.

186. Bancalari, E. Changes in the Pathogenesis and Prevention of Chronic Lung Disease of Prematurity / E. Bancalari // American J. of perinatology. – 2001. – Vol. 18, № 1. – P. 1– 9.

187. Bancalary, E. Bronchopulmonary dysplasia: changes in patogenesis, epidemiology and definition / E. Bancalary, N. Claure, I.R.S. Sosenko // Seminars in neonatology. – 2003. – Vol. 8. – P. 63–71.

188. Baraldi, E. Chronic lung disease after premature birth / E. Baraldi, M. Filippone // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357. – P. 1946–1955.

189. Benterud, T. Cesarean section is associated with more frequent pneumothorax and respiratory problems in the neonate / T. Benterud, L. Sandvik, R. Lindemann // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2009. – Vol. 88 (3). – P. 359–361.

190. Begg, C. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement / C. Begg, M. Cho, S. Eastwood et al. // JAMA. – 1996. – Vol. 276(8), Aug. 28. – P. 637–639.

191. Berseth, C.L. Prolonging Small Feeding Volumes Early in Life Decreases the Incidence of Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth / C.L. Berseth, J.A. Bisquera, V.U. Paje // Weight Infants. Pediatrics. – 2003. – Vol. 111(3), March 1. – P. 671–672.

192. Bhandari, V. Using early (S)NIPPV, with or without surfactant administration, especially in the youngest infants at the highest risk for adverse outcome / V. Bhandari // J. Perinatol. – 2010. – Vol. 30. – P. 505.

193. Blanckmon, L.R. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants / L.R. Blanckmon, E.F. Bell, W.A. Engle // Pediatrics. – 2002. – Vol. 109, № 2. – P. 330–338.

194. Bode, M.M.Outcomes of extreme prematurity. A prospective comparison of 2 regional cohorts born 20 years apart / M.M. Bode, D.B. D'Eugenio, N. Forsyth et al. // Pediatrics. – 2009. – Vol. 124. – P. 866–874.

195. Boyce, T.G. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid / T.G. Boyce, B.G. Mellen, E.F. Mitchel Jr. et al. // J. Pediatr. – 2000. – Vol. 137(6). – P. 865–870.

196. Bonner, C.M. Effects of parenteral L-carnitine supplementation on fat metabolism and nutrition in premature neonates / C.M. Bonner, K.L. de Brie et al. // J. Pediatr. – 1995. – Vol. 126(2). – P. 287–292.

197. Bonnefoy, E. Troponin I, troponin T, creatine kinase-MB to detect perioperative myocardial damage after coronary artery bypass surgery / E. Bonnefoy, S. Filley, G. Kirkorian et al. // Chest. – 2002. – Vol. 114, № 2. – P. 482–486.

198. Borke, W.B. Reduced Left Ventricular Function in Hypoxemic Newborn Pigs: A Strain Doppler Echocardiographic Study / W.B. Borke, N.T. Edvardsen, D. Fugelseth et al. // Ped. Res. – 2006. – Vol. 59, № 5. – P. 630–635.

199. Bosk, A. Aspects of care for very low birth weight preemies <1500 g / A. Bosk // NICU Local Protocol. Diakonissen-Stiftungs-Krankenhaus, Speyer, Germany. 2011

200. Boon, N. Comparison of serum cardiac troponin T and creatine kinase MB isoenzyme mass concentrations in asphyxiated term infants during the first 48 of life / N. Boon, H. Hafidz, H. Nawawi et al. // J. Paediatr. Child. Health. – 2005. – Vol. 41, № 7. – P. 331–337.

201. Bohlin, K. Surfactant metabolism in the newborn: the impact of ventilation strategy and lung disease / K. Bohlin. – Stokholm: Karolinska Institute, 2005. – P. 124.

202. Bohlin, K. Implemetation of surfactant treatment during continuous positive airway pressure / K. Bohlin, T. Gudmundsdottir et al. // Perinatology. – 2007. – Vol. 27(7). – P. 422–427.

203. Bush, A. COPD: a pediatric disease / A. Bush // COPD: Journal of chronic obstructive pulmonary disease. – 2008. – № 2. – P. 53–67.

204. Cabal, L.A. Cardiogenic shock associated with perinatal asphyxia in preterm infants / L.A. Cabal, U. Devaskar, B. Siassi et al. // J. Pediatr. – 1980. – Vol. 96(4), Apr. – P. 705–710.

205. Charafeddine, L. Atypical chronic lung disease patterns in neonates / L. Charafeddine, C.T. D'Angio, D.L. Phelps // Pediatrics. – 1999. – Vol. 103. – P. 759–765.

206. Cherif, A. Risk factors of the surfactant treatment by transient intubation during nasal continuous positive airway pressure in infants / A. Cherif, C. Hachani, N. Khrouf // Am. J. Perinatol. 2008. – Vol. 25, № 10. – P. 647–652.

207. Chotigeat, U. Comparison outcomes of surfactant therapy in respiratory distress syndrome in two periods / U. Chotigeat, N. Promwong, W. Kanjanapattanakul et al. // J. Med Assoc Thai. – 2008. – Oct. 91, Suppl . 3. – P. 109–114.

208. Cole, C.H. Early inhaled glucocorticoid therapy to prevent bronchopulmonary dysplasia / C.H. Cole, T. Colton, B.L. Shah et al. // N. Engl. J Med. – 1999. – Vol. 340. – P. 1005–1010.

209. Cooke, R.J. Postnatal growth and development in the preterm and small for gestational age infants. Importance of growth for health and development / R.J. Cooke, A. Lucas, M. Makrides, E.E. Ziegler et al. // Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser Pediatr Program. – 2010. – Vol. 65. – P. 85–98.

210. Costa, S. Is serum troponin T usefull of myocardial damage in newborn infants with perinatal asphyxia / S. Costa, E. Zecca, G. de Rossa et al. // Acta Paediatrica. – 2007. – Vol. 96. – P. 181–184.

211. Dargaville, P.A. OPTIMIST-A. Multicentre randomized controlled trial of minimally-invasive surfactant therapy in preterm infant 25-28 weeks gestation on continuous positive airway pressure. 2011 / P.A. Dargaville. – URL: http://www.anzctr.org.au/ACTRN12611000916943.aspx.

212. Dargaville, P.A. Minimally invasive surfactant therapy in preterm infants on CPAP / P.A. Dargaville, A. Aiyappan // Arch. Dis. Child. Fetal Neonat Ed. – 2011. – Vol. 96. – P. 243–248.

213. Dargaville, P.A. Preliminary evaluation of a new technique of minimally invasive surfactant therapy / P.A. Dargaville, A. Aiyappan, A. Cornelius // Arch. Dis. Child. Fetal Neonat Ed. – 2011. – Vol. 96. – P. 243–248.

214. De Menezes, M.S. Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn. 2006 / M.S. de Menezes. – URL: http://emedicin.medscape.com/article/1183351 (дата обращения: 21.05.2013).

215. Ehrenkranz, R.A. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants / R.A. Ehrenkranz, A.M. Dusick, B.R. Vohr et al. // Pediatrics. – 2006. – Vol. 117. – P. 1253–1261.

216. Elias, S. The hight risk fetus / S. Elias, O.P. Rhillips; eds C. Win et al. – Berlin, 1993. – P. 590–629.

217. Embleton, N.E. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? / N.E. Embleton, N. Pang, R.J. Cooke // Pediatrics. – 2001. – Vol. 107. – P. 270–273.

218. Fellman, V. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden / V. Fellman, L. Hellström-Westas, M. Norman et al. // JAMA. – 2009. – Vol. 301 (21). – P. 2225–2233.

219. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome // J. Perinat. Med. – 2007. – Vol. 35. – P. 175–186.

220. European Consensus Guidelines on the Management of 12. Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants – 2013 Update / D.G. Sweet, V. Carnielli, G. Greisen, M. Hallman et al. // Neonatology. – 2013. – Vol. 103. – P. 353–368.

221. Engle, W.A. American Academiy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Surfactant-replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonat / W.A. Engle // Pediatrics. – 2008. – Vol. 121, № 2. – P. 419–432.

222. Ferriero, D.M. Neonatal brain injury / D.M. Ferriero // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351, № 19. – P. 1985–1995.

223. Finer, N.N. Delivery room continuous positive airway pressure/positive end-expiratory pressure in extremally low birth weight infants: a feasibility trial / N.N. Finer, A.C. Wildemar, D. Shahnaz et al. // Pediatrics. – 2004. – Vol. 114, № 3. – P. 651–657.

224. Finer, N.N. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infant / N.N. Finer, W.A. Cargo // NEJM. – 2010. – Vol. 362. – P. 1970–1979.

225. Franz, A.R. Intrauterine, early neonatal, and postdischarge growth and neurodevelopmental outcome at 5,4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal nutrition support / A.R. Franz, F. Pohlandt, H. Bode // Pediatrics. – 2009. – Vol. 123. – P.101–109.

226. Funch, H. Predictors of early nasal CPAP failure and effect of various intubation criteria on the rate of mechanical ventilation in preterm infant of <29 weeks gestation age / H. Funch, W.A. Linder, A. Leiprecht // Arch. Dis. Child. Fetal Neonat Ed. – 2011. – Vol. 96. – P. 343–347.

227. Geary, C.A. Improved Growth and Decreased Morbidities in < 1000 g Neonates After Early Management Changes / C.A. Geary, R.A. Fonseca, M.A. Cascev, M.H. Malloy // J. Perinatol. – 2008. – Vol. 28, № 5. – P. 347–353.

228. Gien, J. Controversies in the management of patent ductus arteriosus / J. Gien // NeoReviews. – 2008. – Vol. 9. – P. 477–482.

229. Gill, A.B. Pulmonary artery pressure changes in the very low birthweight infant developing chronic lung disease / A.B. Gill, A.M. Weindling // Arch. Dis. Child. – 1993. – Vol. 68 (3), Mar. – P. 303–307.

230. Goldenberg, R.G. Intrauterine infection and preterm delivery / R.G. Goldenberg, J.C. Hauth, W.W. Andrews // The New England J. of Medicine. – 2000. – Vol. 18. – 1500 p.

231. Gokmen, T. Efficacy and safety of oral versus intravenous ibyprofen in very low birth weight preterm infants with patient ductus arteriosus / T. Gokmen, O. Erdeve, N. Altug // J. of Pediatrics. – 2011. – Vol. 158, № 4. – P. 549–554.

232. Gordon, A.B. Avery's Neonatology: Pathophysiology and management of the newborn / A.B. Gordon, M.G. Mhairi, M.D. Mullett, M.M. Seshia. – 6th ed. – Lippincott Williams & Wilkins, 2005. – P. 1504.

233. Greenough, A. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants (Cochrane Review) / A. Greenough, A.D. Milner, G. Dimitriou; The Cochrane Library; 1: Update Softwareю – Oxford, 2002.

234. Grow, J. Pathogenesis of hypoxic-ischemic cerebral injuary in the term infant: current concepts / J. Grow, J.D. Barks // Clin. Perinatol. 2002. – Vol. 29, № 4. – P. 585–602.

235. Grow, J. Pathogenesis of hypoxic-ischemic brain damage. Practical Neurogimaging in Stroke: A Case-Based Approach / J. Grow, J.D. Barks // Medical. – 2009. – Vol. 1. – P. 1–17.

236. [Guirdeline] American Academy of pediatrics, American Heart Association. Textbook of Naeonatal Resuscitation. – 5th ed. – American Heart Association, 2006. – P. 300.

237. [Guirdeline] Ten, V.S. Room air or 100% oxygen for resustitation of infants with perinatal depresson / V.S. Ten, D. Matsiukevich // Curr. Opin. Pediatr. – 2009. – Vol. 21, № 2. – P. 188–193.

238. Hayes, D.J. Pulmonary function outcomes in bronchopulmonary dysplasia through childhood and into adulthood: implications for primary care / D.J. Hayes, T. Meadows, B. Murphyc et al. // Prim. Care Respir. J. – 2011. – Vol. 20 (2). – P. 128 – 133.

239. Hausdorff, W.P. Turning off the signal: desensitization of b-adrenergic receptors / W.P. Hausdorff, M.G. Caron, R.J. Lefkowitz // FASEB J. – 1990. – Vol. 4. – P. 2881–2890.

240. Hawdon, J.M. Patterns of metabolic adaptation for preterm and term infants in the first neonatal week / J.M. Hawdon, M.P. Ward Piatt, A. Aynsley-Green // Arch Dis Child. – 1992. – Vol. 67. – P. 357–365.

241. Hansen, A.R. Material preeclampsia predicts the development of bronchopulmonary dysplasia / A.R. Hansen, C.M. Barnes, J. Folkman, T.F. McElrath // J. Pediatr. – 2010. – Vol. 156. – P. 532–536.

242. Helton, E. Metabolic aspects of myocardial disease and a role for L-carnitine in the treatment of childhood cardiomyopathy / E. Helton, R. Darragh, P. Francis et al. // Pediatrics. – 2000. – Vol. 105. – P. 1260–1270.

243. Hintz, S.R. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis / S.R. Hintz, D.E. Kendrick, B.J. Stoll // Pediatrics. – 2005. – Vol. 115. – P. 696–703.

244. Javid, P.J. The role of enteral nutrition in the reversal of parenteral nutrition-associated liver dysfunction in infants / P.J. Javid, S. Collier, D. Richardson et al. // J. Pediatr. Surg. – 2005. – Vol. 40. – P. 1015.

245. Jedeikin, R. Serial electrocardiographic changes in healthy and stressed neonates / R. Jedeikin, A. Primhak, A.T. Shenan et al. // Arch, of Disease in Childhood, 1983. – Vol. 58, № 8. – P. 605–611.

246. Jobe, A.H. Bronchopulmonary dysplasia. NICHD-NHLBI-ORD Workshop / A.H. Jobe, E. Bancalary // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 163. – P. 1723–1729.

247. Jurco, F.Jr. Echocardiographic evaluation of left ventricle postnatal growth in newborn and infants / F.Jr. Jurco // Bratisl. Lek Listy. – 2004. – Vol. 105(2). – P. 678–685.

248. Kamitsuka, M.D. The incidence of necrotizing enterocolitis after introducing standardised feeding schedules for infants between 1250g and 2500g and less than 35 weeks of gestation / M.D. Kamitsuka, M.K. Horton, M.A. Williams // Paediatrics. – 2005. – Vol. 116. – P. 1391–1400.

249. Kailj, M. Neurodevelopmental Outcome at 5 Years of Age of a National Cohort of Extremely Low Birth Weight Infant Who were Born in 1996-1997 / M. Kailj // Pediatrics. – 2000. – Vol. 105. – P. 1260–1270.

250. Kaufman, S.S. Parenteral nutrition associated liver disease / S.S. Kaufman, G.E. Gondolesi, T.M. Fishbein // Semin Neonatol. – 2003. – Vol. 8. – P. 375.

251. Kearney, M.L. Effect of hypoxemia on the cardiovascular response to intracranial hypertension in postnatal lambs / M.L. Kearney, J.E. Backofen et al. // Am. J. Physiol. – 1993. – Vol. 256. – P. 1557–1563.

252. Kelmanson, I.A. Low birth weight and risk of cardiac arrhythmias in children / I.A. Kelmanson, A.V. Adrianov, T.A. Zolotukhina // J. Cardiovasc. Risk. – 1998. – Vol. 5(1). – P. 47–51.

253. Kissack, C.M. 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 / C.M. Kissack, R. Garr, S.P. Wardle, A.M. Weindling // Pediatr Res. – 2004. – Vol. 55. – P. 400–405.

254. Khwaja, O. Pathogenesis of cerebral white matter injury of premature… Is it HIE? And why that matters / O. Khwaja, J.J. Volpe // Acta Pediatrica. – 2007. – Vol. 66. – P. 1113–1114.

255. Kluckow, M. Low superior vena cava flow and intraventricular haemorrhage in preterm infants / M. Kluckow, N. Evans // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. – 2000. – Vol. 82. – P. 188–194.

256. Kobaly, K. Source. Outcomes of extremely low birth weight (<1 kg) and extremely low gestational age (<28 weeks) infants with bronchopulmonary dysplasia: effects of practice changes in 2000 to 2003 / K. Kobaly, M. Schluchter, N. Minich et al. // Pediatrics. – 2008. – Vol. 21(1). – P. 73–81.

257. Korbmacher, B. Management of the persistent ductus arteriosus in infants of very low birth weight: early and long-term results / B. Korbmacher // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. – 2004. – Vol. 3. – P. 460–464.

258. Koumantakis, E. Plasma carnitine levels of pregnant adolescents in labor / E. Koumantakis, S. Sifakis, Y. Koumantaki, E. Hassan et al. // J. Pediatr Adolesc Gynecol. – 2001. – Vol. 14. – P. 65–69.

259. Kusuda, S. Morbidity and mortality of infants with very low birth weight in Japan: center variation / S. Kusuda // Pediatrics. – 2006. – Vol. 118. – P. 1130–1138.

260. Levine, E. Mode of delivery and risk of respiratory diseases in newborns / E. Levine, V. Ghai, J. Barton, C. Strom // Obstet Gynecol. – 2001. –Vol. 97. – P. 439.

261. Lindwall, R. Respiratory distress syndrome aspects of inhaled nitric oxide, surfactant and nasal CPAP / R. Lindwall. – Stokholm: Karolinska Institute, 2005. – P. 3–13.

262. Madan, J.C. Patient ductus arteriosus therapy: impact on neonatal and 18-month outcome / J.C. Madan et al. // Pediatrics. – 2009. – Vol. 123, № 2. – P. 674–681.

263. Maternal, Fetal, & Neonatal Physiology: A Clinical Perspective 3 ed. Improved outcomes with a standardized feeding protocol for very low birth weight infants / S. Blackburn, K.R. McCallie, H.C. Lee, O. Mayer et al. // J. Perinatol. – 2011. – Vol. 31. – P. 61–67.

264. McClure, R.J. Randomised controlled study of clinical outcome following trophic feeding / R.J. McClure, S.J. Newell // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. – 2000. – Vol. 82. – P. 29–33.

265. Ment, L.R. Vascular endothelial growth factor mediates reactive angiogenesisin the postnatal developing brain / L.R. Ment, W.B. Stewart, R. Fronc et al. // BrainRes. Dev. BrainRes. – 1997. – Vol. 100. – P. 52–61.

266. Mupanemunda, R.H. Cardiovascular support of the sick neonate / R.H. Mupanemunda // FASEB J. – 1990. – Vol. 4. – P. 2881–2890.

267. Muraskas, J. Neonatal-perinatal risk factors for the development of persistent pulmonary hypertension of the newborn in preterm newborns / J. Muraskas, L. Juretschke, M. Weiss et al. // Am. J. Perinatol. – 2001. – Vol. 18. – P. 7.

268. Nagdyman, N. Early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy after birth asphyxia / N. Nagdyman, W. Komen, H.K. Ko et al. // Pediat. Res. 2001. – Vol. 49. – P. 502–506.

269. Northway, W.H. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease / W.H. Northway, R.C. Rosan, D.Y. Parker // The New England J. of Medicine. – 1967. – Vol. 276. – P. 357–374.

270. Noori, S. Pathophysiology of neonatal shock / S. Noori, P. Friedlich, I. Seri // Polin RA, Fox W.W., Abman S., editors. Fetal and Neonatal Physiology. – 3rd ed. – Philadelphia, PA: W.B. Saunders Co, 2003. – P. 772–782.

271. Noori, S. Cardiovascular and renal effects of dobutamine in the neonate / S. Noori, P. Friedlich, I. Seri // NeoReviews. – 2004. – Vol. 5(11). – P. 22–26.

272. Nuntnarumit, P. Blood pressure measurements in the newborn / P. Nuntnarumit, W. Yang, H.S. Bada-Ellzey // Clin. Perinatol. – 1999. – Vol. 26. – P. 981–996.

273. Osborn, D. Randomised trial of dopamine and dobutamine in preterm infants with low systemic blood flow / D. Osborn, N. Evans, M. Kluckow // J. Pediatr. – 2002. – Vol. 140. – P. 183–191.

274. Parker, R.A. Improved surviral acconnts for most, but not all, of increase in bronchopulmonary dysplasia / R.A. Parker, D.P. Lindstrom, R.B. Cotton // Pediatrics. – 1992. – Vol. 90(8). – P. 663.

275. Perlman, J.M. Brain injury in the term infant / J.M. Perlman J.M. // Semin. Perinatol. – 2004. – Vol. 28, № 6. – P. 415–424.

276. Perlman, J.M. Neurology: neonatology questions and controversies / J.M. Perlman; cons. ed. R.A. Polin. – Saunders; Elsevier, 2008. – P. 225.

277. Pietz, J. Prevention of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A 20-Year Experience / J. Pietz, A. Babu, L. Lawrence et al. // Pediatrics. – 2007. – Vol. 119. – P. 164–170.

278. Powers, G.C. Postdischarge growth and development in a predominantly Hispanic, very low birth weight population / G.C. Powers, R. Ramamurthy et al. // Pediatrics. – 2008. – Vol. 122. – P. 1258–1265.

279. Randala, M. Pulmonary artery pressure in term and preterm neonates / M. Randala, M. Eronen, S. Andersen et al. // Acta Pediatr. – 1996. – Vol. 85(11). – P. 1344.

280. Raju Tonse, N.K. Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn. 2003 / N.K. Raju Tonse, T. Rosenkrantz, R. Konop. – URL: http:/www.emedicine.com/ped/byname/hypoxic-ischemic-encephalopathy.htm (дата обращения 25.01.2013).

281. Raju Tonse, N.K. Research in Neonatology for the 21st Century: Executive Summary of the National Institute of Child Health and Human Development / N.K. Raju Tonse, R.L. Ariagno, R. Higgins et al. // American Academy of Pediatrics Workshop. Part I: Academic Issues. Pediatrics. – 2005. – Vol. 115. – P. 468–474.

282. Rakowsky, H. Canadian consensuns recommendations for the measurement and reporting diastolic dysfunction by echocardiography / H. Rakowsky, C. Appleton, K. Chan et al. // J. Am. Soc. Echo. – 1996. – Vol. 9. – P. 736-760.

283. Rossi, L. Anatomohistological features of the heart's conduction system and innervation in SIDS / L. Rossi, L. Matturri // Sudden infant death syndrome. New trends in nineties / ed. T.O.'Rognum. – Oslo: Scandinavian University Press, 1995. – P. 207–212.

284. Rudolph, A.M. The fetal circulation and response to stress / A.M. Rudolph // J. Dev. Physiol. – 1984. – Vol. 6. – P. 11–19.

285. Rush, M.G. Current therapy bronchopulmonary dysplasia / M.G. Rush, T.A. Hasinski // Clin. Perinat. – 1992. – Vol. 19(3). – P. 563–590.

286. Sabir, H. Increased inspired oxygen in the first hours of life is associated with adverse outcome in newborns treated for perinatal asphyxia with therapeutic hypothermia / H. Sabir, S. Jary, J. Tooley, X. Liu, M. Thoresen // J. Pediatr. – 2012. – Vol. 161, № 3. – P. 409–416.

287. Sandri, F. Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants / F. Sandri, R. Plavka, G. Ancora et al. // Pediatrics. – 2010. – Vol. 1402–1409.

288. Saunders, W.B. Avery‘s diseases of the newborn. 8th ed. / W.B. Saunders. – Philadelphia, 2004. – P. 398–409.

289. Schmidt, B. Indometacin prophilaxis, patent ductus arteriosus, and the risk of bronchopulmonary dysplasia: further analyses from the Trial of Indometacin in Prophilaxis in Preterm / B. Schmidt, S. Roberts, A. Fanaroff // The Journal of Pediatrics. – 2006. – Vol. 148, № 6. – P. 713–714.

290. Seri, I. Cardiovascular, renal, and endocrine actions of dopamine in neonates and children / I. Seri // J. Pediatr. – 1995. – Vol. 126. – P. 333–344.

291. Seri, I. Cardiovascular effects of hydrocortisone in preterm infants with pressor-resistant hypotension / I. Seri, R. Tan, J. Evans // Pediatrics. – 2001. – Vol. 107. – P. 1070–1074.

292. Seri, I. Systemic and pulmonary effects of vasopressors and inotropes in the neonate / I. Seri // Biol. Neonate. – 2006. – Vol. 89. – P. 340–342.

293. Seri, I. Inotrope, Lusitrope, and Pressor Use in Neonates / I. Seri // J. of Perinatology. – 2005. – Vol. 25. – P. S28–S30.

294. Shah, B. Improved long-term glucose control in neonatal diabetes mellitus after early sulfonylurea allergy / B. Shah, E. Breidbart, M. Pawelczak et al. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 25, № 3-4. – P. 353–356.

295. Shapiro-Mendoza. Effect of Late-Preterm Birth and maternal medical Conditions of newborn morbidity risk / Shapiro-Mendoza et al. // Pediatrics. – 2008. – Vol. 121. – P. 223–232.

296. Sisk, P.M. Human milk consumption and full enteral feeding among infants who weigh ≤ 1250 grams / P.M. Sisk, C.A. Lovelady et al. // Pediatrics. – 2008. – Vol. 121. – P.1528–1533.

297. Soll, R.F. Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants / R.F. Soll // Cochrane Database Syst. Rev. – 2000. – Issue 2: CD000511.

298. Soll, R.F. Synthetic surfactant for respiratory distress syndrome in preterm infants / R.F. Soll // Cochrane Database Syst. Rev. – 2000. – Issue 2: CD001149.

299. Soll, R.F. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants / R.F. Soll, C.J. Morley // Cochrane Database Syst. Rev. – 2001. – Issue 2: CD000510.

300. Su, B.H. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: echocardiographic assessment / B.H. Su, C.T. Peng, C.H. Tsai // Acta Pediatr. Taiwan. – 2001. – Vol. 42 (4). – P. 218–223.

301. Sun, M.K. Central neural mechanisms mediating excitation of sympathetic neurons by hypoxia / M.K. Sun, D.J. Reis // Prog. Neurobiol. – 1994. – Vol. 44 (2). – P. 197-219.

302. Stark, M.J. Microvascular flow, clinical illness severity and cardiovascular function in the preterm infant / M.J. Stark, V.L. Clifton, I.M.R. Wright // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. – 2006. – Vol. 91. – P. 213–220.

303. Stephens, B.E. First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants / B.E. Stephens, R.V. Walden, R.A. Gargus et al. // Pediatrics. – 2009. – Vol. 123. – P. 1337–1343.

304. Stevens, T.P. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant fnd continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome / T.P. Stevens, E.W. Harrington, M. Blennow, R.F. Soll // Cochrane Database Syst Rev. – 2007. – Issue 2: CD0030063.

305. Sweet, D. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome / D. Sweet, G. Bevilacqua, V. Carnielli, G. Greisen et al. // J. Perinat. Med. – 2007. – Vol. 35(3). – P. 175–186.

306. Sweet, D.G. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2013 update / D.G. Sweet, V. Carnielli, G. Greisen, M. Hallman et al. // Neonatology. – 2013. – Vol. 103(4). – P. 353–368.

307. Hoffman, T.M. Efficacy and Safety of Milrinone in Preventing Low Cardiac Output Syndrome in Infants and Children After Corrective Surgery for Congenital Heart Disease / T.M. Hoffman, G. Wernovsky, A.M. Atz, T.J. Kulik, et. al. // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 996–1002.

308. Thomson, M. Early nasal continuous positive airway pressure with prophylactic surfactant in infants at risk for RDS the IFDAS multi-centre randomized trial / M. Thomson // Pediatr. Res. – 2002. – Vol. 51. – P. 379.

309. Tooley, W.H. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia / W.H. Tooley // J. Pediatr. – 1979. – Vol. 95. – P. 851.

310. Zamora, S. Renal handling of carnitine in ill preterm and term neonates / S. Zamora, N. Benador, G. Lacourt et al. // J. Pediatr. – 1995. – Vol. 12. – P. 975–978.

311. Zanelli, S.A. Hypoxic-ischemic encephalopatihy. 2012 / S.A. Zanelli, D.P. Stanley, D. Kaufman. – URL: http://emedicine.medscape.com/article/973501 (дата обращения: 25.01.2013).

312. Zotter, H. Avery‘s diseases of the newborn / H. Zotter. – 8th ed. – Philadelphia: WB Saunders Co, 2004. – P. 398–409.

313. Vaillant, M.C. Transient Hypertrophic cardiomyopathy in neonate after acuta fetal distress / M.C. Vaillant, A. Chantepie, A. Casasoprana // Pediatr. Cardiol. – 1997. – Vol. l. – P. 52–56.

314. Verkhratsky, A. Glial neurobiology: a textbook / A. Verkhratsky, A. Butt. – L.: John Wiley & Sons Ltd, 2007. – P. 209.

315. Volpe, J.J. Neurology of the Newborn / J.J. Volpe. – 5th ed. – Philadelphia: Elsevier, 2008. – P. 1042.

316. Walsh, M. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. Rational therapy based on pathophysiology / M. Walsh, E. Stork // Clin. Perinatol. – 2001. – Vol. 28(3). – P. 609–627.

317. Walsh, M. Impact of a physiologic defi nition on bronchopulmonary dysplasia rates / M. Walsh, Q. Yao, P. Gettner et al. // Pediatrics. – 2004. – Vol. 114. – P. 1305–1311.

318. Walsh-Sukys, M. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide practice variations and outcomes / M. Walsh-Sukys, J. Tyson, L. Wright et al. // Pediatrics. – 2000. – Vol. 105. – P. 14–20.

319. Walther, F.J. Cardiac output in newborn infants with transient myocardial dysfunction / F.J. Walther, B. Siassi et al. // J. Pediatr. – 1985. – Vol. 107, № 5. – P. 781–785.

320. Watterberg, K.L. Prophylaxis against early adrenal insufficiency to prevent chronic lung disease in premature infants / K.L. Watterberg, J.S. Gerdes, K.L. Gifford, H.M. Lin // Pediatrics. – 1999. – Vol. 104. – P. 1258–1263.

321. Watterberg, K.L. Adrenal insuffi ciency and cardiac dysfunction in the preterm infant / K.L. Watterberg // Pediatr. Res. – 2002. – Vol. 51. – P. 422–424.

322. Winter, S.C. Cardiomyopathy in childhood, mitochondrial dysfunction, and the role of L-carnitine / S.C. Winter, N.R. Buist // Am. Heart J. – 2000. – Vol. 139. – P. 63–69.