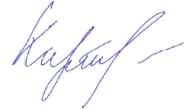


На правах рукописи



Киртбая Анна Ревазиевна

**Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению
перинатальных поражений головного мозга у новорожденных детей в
условиях отделения реанимации и интенсивной терапии**

14.01.08 – Педиатрия

Автореферат

диссертации на соискание учёной степени

доктора медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Дегтярев Дмитрий Николаевич

Официальные оппоненты:

Кешишян Елена Соломоновна – доктор медицинских наук, профессор, Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Центр коррекции развития детей раннего возраста и научного отдела неонатологии и патологии детей раннего возраста, руководитель Центра

Одинаева Нуринисо Джумаевна – доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Детский клинический многопрофильный центр Московской области, главный врач; Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», факультет усовершенствования врачей, кафедра неонатологии, профессор кафедры

Харламова Наталья Валерьевна – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел неонатологии и клинической неврологии детского возраста, заведующий отделом; главный неонатолог

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

Защита диссертации состоится «20» июня 2022 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.09 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19

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

Автореферат разослан «__» _____ 2022г.

Учёный секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

 **Чебышева Светлана Николаевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Перинатальные поражения центральной нервной системы (ЦНС) являются ведущими причинами инвалидности детей (Кешишян Е.С.). Поражения ЦНС могут проявляться нарушением слуха, зрения, речи, судорогами, двигательными нарушениями и развитием детского церебрального паралича (ДЦП). Экономическое и социальное бремя, связанное с поддержкой пациентов с ДЦП и их семей, является значительным, поэтому патофизиологическое понимание причин поражения ЦНС, разработка эффективных методов профилактики и лечения являются неотложными потребностями здравоохранения. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) является ведущей причиной развития ДЦП у доношенных и поздних недоношенных детей. Частота встречаемости ГИЭ составляет от 1 до 6 случаев на 1000 живорождений, несмотря на лечение, до 50% детей развивают инвалидизирующие осложнения (Singhi S J.M., Haruo S., Felderhoff-Müser U.). У недоношенных детей ведущими причинами неблагоприятных неврологических исходов являются развитие внутрижелудочковых и паренхиматозных кровоизлияний, постгеморрагической гидроцефалии и перивентрикулярной лейкомаляции (Jeffrey M. Perlman). Риск развития тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний обратно пропорционален гестационному возрасту новорожденных детей (Ivan L. Hand). 17% недоношенных детей имеют когнитивные нарушения, 8%- нарушение речи, 7% -ДЦП (Do С.Н.Т.). 40%–60% детей гестационного возраста 27 недель и менее развивают умеренные или тяжелые неврологические нарушения (Parikh P., Torchin H.)

Благодаря достижениям современной перинатальной и педиатрической помощи за последние 50 лет отмечается снижение неонатальной смертности на 62%, более 95% недоношенных детей доживают до взрослого возраста. Во всем мире в настоящее время насчитывается более 10 миллионов людей, рожденных преждевременно (Crump С., Aleem S.). Однако, улучшение выживаемости и выхаживание ранее некурабельных недоношенных детей сопровождается долгосрочными рисками для здоровья, преждевременные роды связаны с повышенным риском различных сопутствующих заболеваний, включая кардиометаболические, респираторные и нервно-психические расстройства (Raju T.N.K., Chung E.H.). Совершенствование медицинской помощи новорожденным – важнейшая веха на пути снижения частоты перинатальных поражений ЦНС и неблагоприятных неврологических исходов. В последние годы за счет совершенствования методов профилактики, диагностики и поддерживающей терапии в этом направлении достигнуты значительные успехи (Sotiriadis A., Stark M.J., Spittle A.).

Известно, что развитие головного мозга не заканчивается к 40 неделям внутриутробного развития и, что перинатальный период представляет собой время уязвимости развивающегося

головного мозга. В этот критический период развития мозг новорожденных детей подвергается воздействию экзогенных и эндогенных факторов, включая гипоксию, гипоксию-ишемию, гипероксию, воспаление, эксайтотоксичность и избыток свободных радикалов. Дефицит макро- и микронутриентов, а также воздействие боли, света, шума, лекарств и других факторов в условиях интенсивной терапии новорожденных также играют определенную роль в нарушении развития головного мозга (Jeffrey M., Parikh P.). 20% детей, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии, имеют поражение ЦНС. Угрожаемы по развитию поражения ЦНС не только глубоко недоношенные дети, но и новорожденные с выраженной сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточностью, метаболическими нарушениями, инфекционными заболеваниями (Bonifacio S.L.).

Несмотря на достигнутые в снижении неонатальной смертности, прогнозировать неблагоприятные исходы развития нервной системы, по-прежнему, крайне сложно. В настоящее время остается актуальным поиск предикторов перинатальных поражений ЦНС, дальнейшая разработка научных подходов к защите мозга новорожденных детей, требующих интенсивной терапии в раннем неонатальном периоде.

Степень разработанности темы

При анализе научной литературы выявлено, что отдаленные неблагоприятные неврологические исходы у детей, потребовавших с рождения терапию в условиях ОРИТ, являются социально значимой проблемой. Преждевременные роды происходят в 11,1% всех родов в мире, из которых 10% ГВ 28–31 недель и 5% недоношенных ГВ менее 28 недель. Это составляет почти 15 миллионов детей в год, и их число продолжает расти (Harrison M.S.2016). Несмотря на использование современных технологий при лечении детей, потребовавших с рождения в условиях ОРИТ, медиана распространенности ДЦП, двигательных, когнитивных и общих нарушений развития нервной системы у детей, родившихся ГВ менее 37 недель остается крайне высокой (Evensen K.A.I. 2020, Yeo K.T. 2020, Maduray F.M. 2019).

В литературе имеются данные о нейропротективной терапии в виде терапевтической гипотермии у поздних недоношенных и доношенных детей, перенесших асфиксию в родах и развивших ГИЭ (Ahearne C.E. 2016, Garfinkle J. 2016). Однако предикторы неблагоприятного неврологического исхода остаются не до конца изученными, что не позволяет оценить эффективность данного вида лечения.

Концепция нашей научной работы заключалась в анализе неврологических исходов у детей, потребовавших для стабилизации состояния использование различных технологий интенсивной терапии в условиях ОРИТ, в выявлении предикторов неблагоприятных неврологических исходов, а также разработка, внедрение и иллюстрации эффективности внедрения нейропротективной терапии в неонатальную практику.

Цель исследования:

Разработать комплекс диагностических, профилактических и лечебных мероприятий, направленных на снижение частоты и тяжести поражения центральной нервной системы у новорожденных детей различного гестационного возраста в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

Задачи исследования:

1. Определить место перинатальных поражений ЦНС в структуре заболеваемости детей различного гестационного возраста, родившихся в тяжелом состоянии и потребовавших проведения интенсивной терапии в раннем неонатальном периоде.
2. Изучить особенности патоморфологических изменений головного мозга у умерших новорожденных детей различного гестационного возраста
3. На основании анализа данных результатов клинико-лабораторных и инструментальных исследований выявить предикторы перинатальных поражений ЦНС у детей различного гестационного возраста.
4. Оценить неврологические исходы глубоко недоношенных детей, получавших лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, в постконцептуальном возрасте 12 месяцев жизни. Выявить ранние предикторы неблагоприятных отдаленных последствий перинатальных поражений ЦНС.
5. Определить нейропротективную эффективность терапевтической гипотермии у поздних недоношенных и доношенных новорожденных детей, перенесших среднетяжелую и тяжелую асфиксию, с учетом неонатальных и отдаленных (в постконцептуальном возрасте 12 месяцев жизни) исходов.
6. На основании полученных результатов исследования разработать комплекс диагностических и терапевтических мероприятий по снижению частоты и тяжести поражений центральной нервной системы у новорожденных детей различного гестационного возраста, получающих лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.
7. Сравнить результаты выхаживания глубоко недоношенных детей (ГВ 32 недели и менее) до и после внедрения комплекса диагностических и терапевтических мероприятий по снижению частоты и тяжести поражений центральной нервной системы у новорожденных детей в деятельности отделения реанимации и интенсивной терапии.

Научная новизна

Впервые проведен комплексный анализ факторов, предрасполагающих к развитию среднетяжелых и тяжелых поражений ЦНС у детей различного гестационного возраста,

потребовавших терапию в раннем неонатальном периоде в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Впервые продемонстрировано, что развитие и прогрессия внутрижелудочковых кровоизлияний у крайне незрелых детей ГВ 27 недель и менее зависят от сочетания гемодинамических, гемостазиологических и метаболических нарушений. Определены пороговые значения суточной вариабельности частоты сердечных сокращений, уровня лактата, уровня международного нормализованного отношения (МНО), ассоциированные с развитием внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоко недоношенных детей.

Разработаны прогностические модели расчета индивидуального риска развития геморрагического поражения ЦНС у глубоко недоношенных детей с учетом функционального состояния свертывающей системы крови с диагностической эффективностью 80%, с чувствительностью 85% и специфичностью 73%.

Расширены представления об изменениях патоморфологической картины головного мозга у недоношенных новорожденных различного гестационного возраста.

На основании компьютерного анализа показано, что предикторами тяжести неблагоприятных отделенных неврологических исходов у поздних недоношенных и доношенных детей, перенесших тяжелую асфиксию в родах, несмотря на своевременное применение терапевтической гипотермии, являются: необходимость в медикаментозной терапии в родильном зале, стойкая лактатемия в первые 2 часа жизни, повышение нейроспецифического белка S100 в сыворотке крови в первые 24 часа жизни, наличие множественных участков повреждения белого вещества головного мозга.

Научно обоснована необходимость включения в стандарт обследования глубоко недоношенных детей в условиях ОРИТ новорожденных: нейросонографии (НСГ) в сочетании с доплерометрией сосудов головного мозга, эхокардиографии (ЭХО-КГ) с доплеровским анализом, амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии (аЭЭГ).

Продemonстрировано, что значимое снижение частоты и тяжести перинатальных поражений ЦНС (ППЦНС) может быть достигнуто путем оптимизации комплекса реанимационных мероприятий с первых минут жизни и внедрения индивидуального подхода к выбору методов респираторной, кардиотонической, вазопрессорной и противосудорожной терапии в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

Установлено, что регулярная оценка центральной и церебральной гемодинамики с использованием доплерометрии, а также мониторинг биоэлектрической активности головного мозга с использованием аЭЭГ в процессе лечения является необходимым элементом контроля эффективности и безопасности интенсивной терапии, и способствует снижению частоты тяжелых геморрагических поражений ЦНС у глубоко недоношенных детей.

Впервые показано, что внедрение в практику отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных комплекса диагностических, профилактических и лечебных мероприятий по снижению частоты и тяжести поражений центральной нервной системы у новорожденных детей приводит к достоверному снижению частоты ВЖК 2–3 степени у недоношенных детей гестационного возраста 24–32 недель и способствует уменьшению количества детей с ДЦП.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Многофакторный анализ ante-, интра- и постнатальных факторов, предрасполагающих к развитию перинатальных поражений ЦНС у доношенных и недоношенных детей различного гестационного возраста, позволил выявить предикторы и ранние маркеры неврологических осложнений и неблагоприятных отдаленных исходов. Разработанный, с учетом полученных данных, и внедренный в практику отделения реанимации и интенсивной терапии комплекс диагностических, профилактических и лечебных мероприятий позволил уменьшить частоту тяжелых геморрагических поражений ЦНС у недоношенных детей и снизить частоту неблагоприятных отдаленных неврологических исходов перинатальных заболеваний у детей различного гестационного возраста. В рамках проведенного научного исследования улучшение результатов лечения было достигнуто за счет оптимизации протокола реанимации и стабилизации состояния новорожденных детей в родильном зале, протоколов интенсивной респираторной и кардиотонической терапии. Внедрение метода нейромониторинга амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии позволило сократить назначение противосудорожных препаратов «по подозрению». Использование терапевтической гипотермии с нейропротективной целью детям, перенесших тяжелую и среднетяжелую асфиксию и развивших гипоксически-ишемическую энцефалопатию, привело к снижению летальности и развития детского церебрального паралича у поздних недоношенных и доношенных детей.

Методология и методы исследования

Методологической основой для проведения диссертационной работы послужили работы зарубежных и отечественных авторов по теме исследования. Объектами исследования являлись дети, получавшие терапию в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. При проведении исследования использованы клиничко-anamнестические, лабораторно-инструментальные методы. Обработка результатов осуществлялась с помощью методов математической статистики. Полученные результаты систематизированы, изложены в главе «результаты собственных исследований». Сформулированы выводы, практические рекомендации.

Исследование одобрено комиссией по этике биомедицинских исследований при Национальном медицинском исследовательском центре акушерства, гинекологии и перинатологии им.

академика В.И. Кулакова Минздрава России (протокол заседания № 9 от 17 октября 2014 года).

Положения, выносимые на защиту

1. Перинатальные поражения ЦНС среднетяжелой и тяжелой степени (классификация РАСПМ, 2000 г) диагностируются у 16,5% детей, родившихся в тяжелом состоянии и получающих интенсивную терапию в неонатальном периоде. В структуре перинатальных поражений ЦНС у доношенных детей преобладают гипоксически-ишемические поражения, у недоношенных - геморрагические поражения. Частота и тяжесть поражений ЦНС у недоношенных детей зависят как от их состояния при рождении и гестационного возраста, так и от методов реанимации и интенсивной терапии, применяемых для лечения в родильном зале и в раннем неонатальном периоде.

2. Факторами, способствующими развитию геморрагических поражений ЦНС у недоношенных детей, являются: тяжелые дыхательные расстройства, требующие проведения инвазивной респираторной терапии, сердечно-сосудистая недостаточность, обуславливающая необходимость проведения кардиотонической и/или вазопрессорной терапии, врожденные инфекции (пневмония и сепсис). Тяжесть геморрагических поражений ЦНС коррелирует с уровнем лактатемии и гипернатриемии, с амплитудой колебаний синусового сердечного ритма, выраженностью гемостазиологических нарушений. Использование амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии у глубоко недоношенных детей позволяет своевременно выявлять/исключать наличие судорог у детей различного гестационного возраста и контролировать эффективность противосудорожной терапии.

3. Предикторами неблагоприятных отдаленных неврологических исходов недоношенных детей, независимо от гестационного возраста, являются: ВЖК 2–3 степени, бронхолегочная дисплазия (БЛД) среднетяжелой и тяжелой формы и генерализованное течение инфекционных заболеваний в неонатальном периоде. Предикторами неблагоприятного неврологического исхода у глубоко недоношенных детей (ГВ 32 недели и менее), по данным МРТ исследования в постконцептуальном возрасте 36–38 недель, являются геморрагические поражения ЦНС и повышения уровня лактата при H1 мультivoксельной МР -спектроскопии. У крайне недоношенных детей (ГВ 27 недель и менее) дополнительным предиктором является кровоизлияние в мозжечок.

4. Предикторами неблагоприятных неврологических исходов у доношенных и поздних недоношенных детей с ГИЭ 2-3 степени, лечение которых проводилось с использованием терапевтической гипотермии, являются: повышение концентрации белка S100 в сыворотке крови выше 1,7 мг/л в первые сутки жизни; сохраняющийся вазопарез в передней мозговой артерии по данным НСГ с доплерометрией и сохраняющийся неактивный низковольтажный паттерн биоэлектрической активности головного мозга на 3-е сутки жизни на фоне проведения

терапевтической гипотермии; множественные участки повреждения белого вещества головного мозга по данным исследования методом магнитно-резонансной томографии (МРТ).

5. Внедрение комплекса диагностических, профилактических и лечебных мероприятий, направленных на снижение частоты и тяжести поражения центральной нервной системы у недоношенных детей в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, таких как: стабилизация состояния в родильном зале, методика малоинвазивного введения сурфактанта, фокусная ЭХО-КГ, система профилактики метаболических нарушений приводит к значимому снижению частоты ВЖК 2-3 степени у недоношенных детей гестационного возраста 24-32 недель на стационарном этапе выхаживания и способствует уменьшению количества детей с ДЦП в постконцептуальном возрасте 12 месяцев жизни.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность результатов исследования подтверждается количеством пациентов, включенных в исследование (4014), достаточными объемами медицинских баз данных; использованием современных методов исследования и обработки информации, соответствующих методологии, целям и задачам диссертационной работы. Проводилась регистрация анамнестических, клинических, лабораторно-инструментальных данных. Использовались современные методы статистической обработки.

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертации и результаты работы представлены, доложены и обсуждены на VIII, IX, X, XII, XIV Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезиология и реанимация в акушерстве и неонатологии» Москва 2015, 2016, 2017, 2019, 2021гг.; XVII, XXII Всероссийском научно-образовательном конгрессе «Мать и дитя» Москва 2016, 2021гг.; XI Ежегодном Конгрессе Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ) «Современная перинатология: организация, технологии, качество» Москва 2016г., VI Евроазиатском неонатальном форуме, г. Екатеринбург 2019г.; Межрегиональной научно-практической конференции «Современные проблемы акушерства, гинекологии и перинатологии» г. Самара 2016г.; 3 межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы современной неонатологии» 2019г Воронежская область; Региональной образовательной школе РОАГ, г. Барнаул 2019; Междисциплинарные вопросы детского и женского здоровья г. Белгород, г. Коломна г. Воронеж, г. Курск 2020, 2021гг.

Апробация работы проведена на заседании апробационной комиссии института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. Кулакова В.И.» Минздрава России (протокол № 17 от 10 декабря 2021г).

Внедрение результатов исследования в практику здравоохранения. По результатам заседания Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, а также по решению Совета Российского общества неонатологов и Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины рекомендованы к использованию на территории Российской Федерации клинические рекомендации по терапевтической гипотермии у новорожденных детей, по ведению детей с респираторным дистресс-синдромом. Указанные протоколы успешно используются с 2015 года в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных им профессора А.Г. Антонова института неонатологии и педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, областного перинатального центра ГБУЗ г. Челябинск, областного перинатального центра ГБУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница №1», областного перинатального центра ГБУЗ МО «МОПЦ». В том числе на результатах данного исследования разработано методическое письмо «Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале» и рекомендовано Министерством здравоохранения Российской Федерации использование при организации медицинской помощи в родильном зале с 2020 года. Издано руководство для врачей «Неотложные состояния у новорожденных детей».

Личный вклад автора в получении научных результатов. Автор лично принимал непосредственное участие в организации и проведении лечебно-диагностических мероприятий, сформулировал цель, задачи, дизайн исследования и этапы выполнения работы, осуществлял сбор первичных клинико-лабораторных данных, проводил обработку, анализ, интерпретацию и обсуждение полученных результатов. Катamnестическое наблюдение проводилось в научно-консультативном педиатрическом отделении ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 33 научных работ, в том числе научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук – 10; статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, Web of Science – 10. Иных публикаций по результатам исследования – 13, из них: в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций – 2; учебное пособие – 1; монография – 1.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.01.08 (3.1.21.) Педиатрия; формуле специальности – область клинической медицины, изучающая здоровье ребенка в процессе его

развития, физиологию и патологию детского возраста, а также разработку методов диагностики, профилактики и лечения детских болезней.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 184 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 232 источников использованной литературы, из которых 69 на русском и 163 на иностранных языках. Работа иллюстрирована 26 рисунками, 57 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им В.И. Кулакова» Минздрава России (директор - академик РАН Г.Т. Сухих). В основу данной работы были положены результаты комплексного клинико-лабораторного обследования 4014 новорожденных детей гестационного возраста 24-42 недели: 3791 новорожденный ребенок, потребовавший проведения терапии в условиях ОРИТ в 2013-2018гг и 223 ребенка, потребовавшие проведения терапии в условиях в отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных им. профессора А.Г. Антонова института неонатологии и педиатрии (ОРИТ) в 2019-2020гг. (заведующий ОРИТ - д.м.н Ионов О.В.; директор института неонатологии и педиатрии - д.м.н. Зубков В.В.). Во всех случаях осуществлялось динамическое общеклиническое наблюдение за новорожденными детьми и мониторинг жизненно важных функций, включающий измерение частоты сердечных сокращений и артериального давления, показателей сатурации и контроль газового состава крови, контроль температуры тела.

За период наблюдения детям проводилось комплексное клинико-лабораторное (общеклинические анализы крови, мочи, биохимическое исследование крови, исследование маркеров воспаления, исследование коагулограммы и тромбоэластографии) и инструментальное обследование (НСГ, ЭХО-КГ, УЗИ органов грудной и брюшной полости, рентгенологическое исследование, ЦФМ, МРТ). Специальные методы исследования осуществлялись в клинико-диагностической лаборатории (заведующая – д.б.н. Т.Ю. Иванец). Ультразвуковые исследования выполнялись сотрудниками отдела ультразвуковой диагностики в неонатологии и педиатрии (заведующая лабораторией - к.м.н. Филиппова Е.А.). МРТ исследование выполнялись сотрудниками отделения лучевой диагностики (заведующий к.м.н. - Быченко В.Г.). Консультации детей при проведении дифференциальной диагностики и при катамнестическом наблюдении осуществлялись сотрудниками научно-консультативного отделения педиатрии и неонатологии института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им Кулакова В.И.» Минздрава России (заведующая отделением - д.м.н. Пекарева Н.А.). Работа проводилась в два

этапа: первый этап - ретроспективное обсервационное исследование «случай-контроль» (2013-2018гг), второй этап - проспективное когортное исследование (2019-2020гг).

Первый этап исследования. Для определения места перинатальных поражений ЦНС в структуре заболеваемости детей различного гестационного возраста, родившихся в тяжелом состоянии и потребовавших проведения интенсивной терапии в раннем неонатальном периоде, проведен анализ 3791 случая лечения новорожденных детей в условиях ОРИТ. В зависимости от наличия или отсутствия геморрагического поражения ЦНС пациенты были распределены по группам в зависимости от гестационного возраста: Группа I - 27 недель и менее (122 ребенка), группа II - 28–31 недель (444 ребенка), группа III - 32–33 недели (539 детей), группа IV - 34–36 недель (1160 детей). С целью определения биоэлектрической активности головного мозга, исключения или подтверждения наличия судорожного синдрома с 2014 по 2016гг. был проведен анализ 114 исследований методом нейромониторинга – амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии у 81 ребенка с ГВ 36 недель и менее.

С целью изучения особенностей патоморфологических изменений головного мозга у умерших новорожденных детей различного гестационного возраста проведен анализ 89 патологоморфологических исследований.

С целью выявления предикторов перинатальных поражений ЦНС у детей различного гестационного возраста и взаимосвязи между степенью геморрагических поражений ЦНС, тяжестью дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности у недоношенных детей различного гестационного возраста и особенностями интенсивной терапии проведен анализ данных результатов клинико-лабораторных и инструментальных исследований 100 недоношенных детей, требовавших лечение в условиях ОРИТ с рождения и развивших ВЖК в неонатальном периоде. Степени ВЖК выставлялись согласно методическим рекомендациям (внутрижелудочковые кровоизлияния, постгеморрагическая гидроцефалия у новорожденных детей), разработанной Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины (РАСПМ) и Международной классификацией болезней 10 пересмотра (МКБ -10).

Для оценки неврологических исходов глубоко недоношенных детей, получавших лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, и выявления ранних предикторов неблагоприятных отдаленных последствий перинатальных поражений ЦНС проанализированы при катamnестическом исследовании отдаленные неврологические исходы недоношенных детей ГВ 32 недели и менее в ПКВ 12 месяцев - 152 ребенка и в 24 месяца - 148 детей. Дети были разделены на 3 группы в зависимости от ГВ при рождении и ПКВ при катamnестическом обследовании: группа I - 27 недель и менее (33 ребенка ПКВ 12 месяцев), (32 ребенка ПКВ 24 месяца); группа II - 28–29 недель (38 детей ПКВ 12 месяцев), (36 детей ПКВ 24 месяца); группа III - 30–32 недели (81 ребенок ПКВ 12 месяцев), (80 детей ПКВ 24 месяца). Оценка

неврологического статуса при катамнестическом наблюдении проводилась врачами неврологами. Неврологический диагноз сформулирован в соответствии с классификацией последствий перинатальных поражений ЦНС у детей первого года жизни, разработанной Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины (РАСПМ) и Международной классификацией болезней 10 пересмотра (МКБ-10) на основании сбора анамнестических данных; оценки возраста по методике Баллард и неврологического статуса по методике Бадаляна с выявлением отклонений от возрастной нормы; оценка двигательных нарушений проводилась с помощью шкалы глобальных моторных функций GMFCS (Gross Motor Function Classification System); оценка моторного и психо-речевого развития ребенка проводилась с использованием шкалы ментального развития Гриффитс и календарного метода.

Для оценки эффективности нейропротективной терапии у поздних недоношенных и доношенных новорожденных детей, перенесших среднетяжелую и тяжелую асфиксию и развивших гипоксичеки-ишемическую энцефалопатию 2 или 3 степени, нами были проанализированы 50 историй развития новорожденных, гестационного возраста 35-42 недели, получавших нейропротективную терапию в виде общей терапевтической гипотермии в ОРИТ им профессора А.Г. Антонова с 2013г по 2020г. Лечебная гипотермия проводилась по утвержденному протоколу ОРИТ им. проф. А.Г. Антонова института неонатологии и педиатрии и с февраля 2019 года по клинической рекомендации по терапевтической гипотермии у новорожденных детей. Диагноз ГИЭ выставлялся по классификации гипоксической ишемической энцефалопатии у новорожденных (стадии/степени ГИЭ у доношенных детей по Sarnat H., Sarnat M., 1976 в модификации Stoll B., Kliegman R., 2004). Системная гипотермия проводилась аппаратом Allon 2001, использовались одноразовые фигурные матрасики. Время начала гипотермии первые 6 часов жизни.

Показаниями для начала процедуры являлись наличие критериев из групп А, В, С.

Критерии группы А: оценка по шкале Апгар ≤ 5 на 10 минуте или сохраняющаяся потребность в ИВЛ на 10 минуте жизни или в первом анализе крови (пуповинной, капиллярной или венозной), взятом в течение первых 60 минут жизни, - рН <7.0 или в первом анализе крови (пуповинной, капиллярной или венозной), взятом в течение 60 минут жизни, - дефицит оснований (BE) ≥ 16 ммоль/л.

Критерии группы В: клинически выраженные судороги (тонические, клонические, смешанные) или мышечная гипотония и гипорефлексия или выраженный гипертонус и гипорефлексия или нарушения зрачкового рефлекса (сужен и не реагирует на затемнение, расширен и не реагирует на свет, слабая реакция зрачка на изменение освещения).

Критерии группы С: паттерн с нормальной амплитудой (верхний край тренда-максимальная амплитуда, более 10 мкВ, нижний край тренда – минимальная амплитуда, более 5 мкВ) в

сочетании повторными судорогами или прерывистый паттерн с максимальной амплитудой более 10 мкВ, минимальной амплитудой менее 5 мкВ с отсутствием циклической variability или депрессия биоэлектрической активности при верхней границе менее 10 мкВ и нижней менее 5 мкВ или судорожная активность, высокоамплитудный паттерн с низкой variability амплитуд.

Уровень охлаждения при проведении гипотермии составлял $33,5^{\circ}\text{C}$, длительность процедуры 72 часа, согревание проводилось постепенно на $0,5^{\circ}\text{C}$ в час.

Для дальнейшего анализа дети, которым проводилась лечебная гипотермия, были разделены на 2 группы в зависимости от отсутствия (34 ребенка) или наличия (16 детей) неблагоприятных исходов, включающие себя перевод в специализированное учреждение, летальный исход, ДЦП.

Второй этап исследования. С целью сравнения результатов выхаживания глубоко недоношенных детей до и после внедрения комплекса диагностических и терапевтических мероприятий в деятельность отделения реанимации и интенсивной терапии по снижению частоты и тяжести поражений центральной нервной системы у новорожденных детей было проанализировано 171 случай лечения детей ГВ 32 недели и менее, находившихся в ОРИТ в 2019-2020гг. и при катamnестическом исследовании для выявления отдаленных неврологических исходов проанализировано 15 детей.

При анализе работы оценивались следующие показатели: анамнестические данные, антропометрические данные, результаты клинико-лабораторных исследований, анализ исходов, длительность госпитализации, данные катamnестического наблюдения.

Кардиореспираторный мониторинг с регистрацией ЧСС, SpO₂, среднего, систолического и диастолического артериального давления осуществлялся с помощью полифункционального монитора Mindray V12.

Мониторинг кислотно-основного состояния (КОС) и газов крови проводился на газовом анализаторе Radiometer ABL 800 Flex.

Клинический анализ крови выполнялся на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XS-800i методом проточной цитометрии.

Биохимический анализ крови проводился на автоматических анализаторах Biosystems A-15, A-25 фотометрическими и турбидиметрическими методами.

Исследование гемостаза выполнялось на автоматическом анализаторе STA Compact клоттинговым и хромогенными методами.

Ультразвуковое исследование головного мозга, внутренних органов и ЭХО-КГ проводились на приборе Vivid-q General Electric.

Рентгенологическое исследование проводилось с помощью мобильного рентгеновского аппарата ITALRAY srl Compact E-100R HF X22.

Магнитно-резонансная томография проводилась на аппарате Magnetom Verio с индукцией магнитного поля 3,0Т, исследование выполнялось на фоне седации, достигаемой путем ингаляционного введения препарата Севофлуран или в/в введения препарата Диазепам. При исследовании использовалась специализированная педиатрическая катушка. Для оценки концентрации метаболитов в веществе головного мозга использовалась H1 мультивоксельная МР – спектроскопия на уровне субкортикальных отделов белого вещества лобных и теменных отделов головного мозга и на уровне подкорковых ядер.

Определение церебральной функции головного мозга проводилось монитором Olympic CFM 6000 и нейромонитором «Нейрософт».

Системная терапевтическая гипотермия проводилась аппаратом Allon 2001.

Респираторная терапия проводилась аппаратами: Infant Flow Sipar при неинвазивной респираторной терапии, аппаратом для проведения ИВЛ новорожденным Avea при потребности в искусственной вентиляции легких и для проведения высокочастотной вентиляции - Sensors Medics 3100A.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью статистических программ «SPSS Statistic» v26.0, StatTech v. 1.2.0, «Microsoft Excell». Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3) или интерквартильного размаха (IQR). Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, проводилось методами параметрической статистики: t-тест для сравнения данных в 2-х значениях. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий), критерия Геймса-Хауэлла (при неравных дисперсиях).

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения - с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовались показатели отношения шансов (ОШ) или относительного риска (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ) в зависимости от дизайна исследования.

Для оценки качества прогностической модели и определения оптимального порогового значения использовался ROC анализ с построением ROC-кривой.

С целью изучения взаимосвязи одной зависимой переменной с несколькими независимыми переменными использовался метод CHAID (Chi Squared Automatic Interaction Detection) построения дерева решений.

Результаты и их обсуждение

Исследование частоты перинатальных поражений ЦНС у новорожденных детей, потребовавших лечение в условиях ОРИТ.

Наше исследование показало, что поражение ЦНС было диагностировано у 623 детей, что составило 16,5% от всех детей, получавших терапию в ОРИТ за анализируемый период. Поражение ЦНС включало в себя такую патологию как: родовая травма, геморрагическое поражение ЦНС, гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, неонатальные судороги. Геморрагическое поражение ЦНС являлось самым многочисленным и составляло 10,8%. В 5,5% случаев у детей диагностировалось гипоксически-ишемическое поражение ЦНС (Таблица 1).

Таблица 1 - Абсолютное количество и частота выявления перинатального поражения ЦНС

Патогенетическая характеристика/нозологическая форма		Кол-во детей с перинатальным поражением ЦНС/ общее количество детей N=623/3791 (%)
Ишемические	Геморрагическое поражение ЦНС	408 (10,8%)
	Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС	207 (5,5%)
Травматические		2 (0,05%)
Метаболические		4 (0,1%)
Инфекционные		2 (0,05%)

В структуре перинатальных поражений ЦНС у доношенных детей преобладали гипоксически-ишемические поражения (60,5% случаев), у недоношенных – гипоксически геморрагические поражения (80% случаев от недоношенных детей с ППЦНС). По результатам нашей работы самой многочисленной патологией в структуре перинатального поражения ЦНС явилось геморрагическое поражение ЦНС и составило 66%. По итогам анализа общего материала установлено, что чем меньше гестационный возраст, тем чаще развивается геморрагическое поражение ЦНС. Частота геморрагического поражения ЦНС у детей ГВ 27 недель и менее составила 51,6%. Частота геморрагического поражения ЦНС в данной группе детей выше и статистически значима, чем в группе детей большего ГВ возраста. Шансы развития геморрагического поражения ЦНС у детей ГВ 27 недель и менее в 10,3 раз выше, чем с ГВ 28 недель и более (ОШ=10,3; 95% ДИ: 7,1–14,9).

Частота геморрагического поражения ЦНС среди детей ГВ 28–31 неделя составила 28,4%. Различия частоты геморрагического поражения ЦНС от ГВ статистически значимы. Шансы развития геморрагического поражения ЦНС у детей ГВ 28–31 недели в 5,4 раза выше, чем с ГВ 32 недели и более (ОШ=5,4; 95% ДИ: 4,2–7,0). Также получены статистически значимые различия развития геморрагического поражения ЦНС в группе детей ГВ 32–33 недели по сравнению с детьми большего гестационного возраста (ОШ=2,0; 95% ДИ: 1,5–2,9) (Рисунок 1).

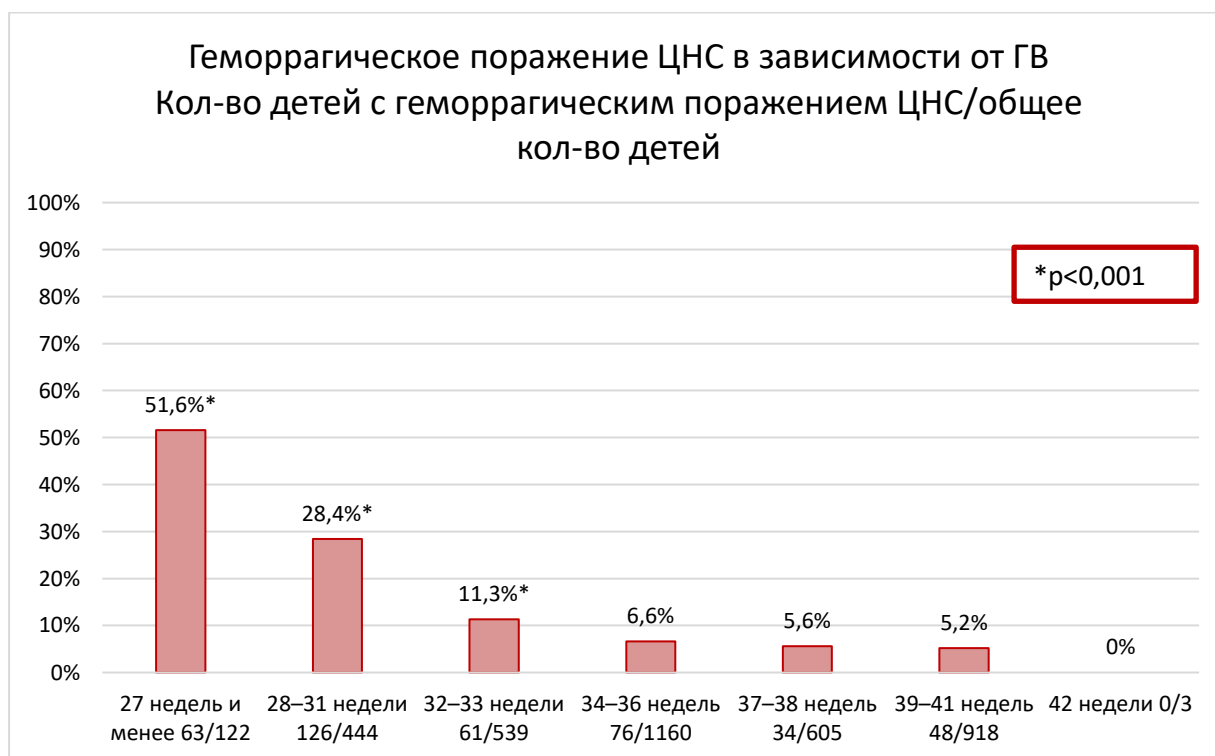


Рисунок 1 – Геморрагическое поражение ЦНС в зависимости от ГВ

Сравнительный анализ структуры геморрагического поражения ЦНС в каждой группе показал, что развитие ВЖК различной степени, паренхиматозного кровоизлияния, САК,

кровоизлияния в мозжечок статистически достоверно чаще отмечалось в первой и во второй группе, т.е у крайне незрелых детей ГВ 31 неделя и менее:

В I группе – врожденное геморрагическое поражение ЦНС составило 7,4%. В неонатальном периоде развилось: ВЖК 1 степени у 12,3%; ВЖК 2 степени у 17,2%, ВЖК 3 степени у 14,8%, паренхиматозное кровоизлияние у 4,9%, САК у 4,1%, кровоизлияние в мозжечок у 5,7%. Постгеморрагическая вентрикуломегалия у 2,5%, гидроцефалия у 3,3%.

Во II группе - врожденное геморрагическое поражение ЦНС составило 4,3%. В неонатальном периоде развилось: ВЖК 1 степени у 12,4%; ВЖК 2 степени у 6,8%, ВЖК 3 степени у 3,4%, паренхиматозное кровоизлияние у 2,5%, САК у 1,6%, кровоизлияние в мозжечок у 0,9%. Постгеморрагическая вентрикуломегалия у 1,1%, гидроцефалия у 1,8%.

В III группе - врожденное геморрагическое поражение ЦНС составило 3,7%. В неонатальном периоде развилось: ВЖК 1 степени у 5%; ВЖК 2 степени у 1,5%, ВЖК 3 степени у 1,1%, паренхиматозное кровоизлияние у 0,4%, САК у 0,2%, кровоизлияние в мозжечок у 0,6%. Постгеморрагическая вентрикуломегалия у 0,6%, гидроцефалия у 0,2%.

В IV группе - врожденное геморрагическое поражение ЦНС составило 2,4%. В неонатальном периоде развилось: ВЖК 1 степени у 3,2%; ВЖК 2 степени у 0,3%, ВЖК 3 степени у 0,2%, паренхиматозное кровоизлияние у 0,2%, САК у 0,2%, кровоизлияние в мозжечок у 0,4%. Постгеморрагическая вентрикуломегалия и гидроцефалия ни развилась ни у одного ребенка.

Наше исследование показало, что у детей ГВ 27 недель и менее шансы развития ВЖК 3 степени и паренхиматозного кровоизлияния в 24,2 раза и в 7,2 раза выше, чем у детей ГВ 28 недель и более. Среди детей ГВ 28–31 недели шансы развития ВЖК 3 степени и паренхиматозного кровоизлияния в 10,2 раза и в 5,4 раза выше, чем у детей ГВ 32 недели и более, соответственно.

Проведенный анализ факторов риска продемонстрировал, что к факторам, в 1,5-3,5 раза достоверно чаще приводящим к геморрагическому поражению ЦНС у детей ГВ менее 30 недель, относятся: потребность в инвазивной искусственной вентиляции легких и потребность в проведении кардиотонической терапии; у детей ГВ 30-32 недели – потребность в инвазивной искусственной вентиляции легких, течение инфекционного процесса у детей на неинвазивной респираторной терапии; у детей ГВ более 32 недель - потребность в кардиотонической терапии и течение инфекционного процесса (Рисунок 2).



Рисунок 2 – Факторы, влияющие на развитие геморрагического поражения ЦНС

Из представленных данных видно, что у недоношенных детей ГВ менее 30 недель к факторам, достоверно чаще приводящим к геморрагическому поражению ЦНС, относятся потребность в инвазивной ИВЛ и потребность в проведении кардиотонической терапии. Наличие этих факторов в 1,5 раза повышают риск поражения ЦНС у данной категории детей. Для детей ГВ 30–32 недели потребность в инвазивной респираторной терапии повышает риск развития геморрагического поражения ЦНС в 3,5 раза. Дети ГВ 30–32 недели с течением врожденной инфекции, потребовавшие неинвазивной респираторной терапии, в 1,8 раз чаще развивают геморрагическое поражение ЦНС по сравнению с детьми без инфекционного процесса. У детей более 32 недель гестационного возраста течение врожденной инфекции (пневмонии) и потребность в кардиотонической терапии относятся к факторам риска, приводящему к геморрагическому поражению ЦНС, и в 1,7 раз повышают риск поражения ЦНС (специфичность – 99,5%). Общий процент верно предсказанных значений зависимой переменной – 90,2±0,5%.

Таким образом, по результатам нашего исследования установлено, что каждый 4 ребенок, требующий лечения в условиях ОРИТ, имеет поражение ЦНС. Геморрагическое поражение ЦНС является самой многочисленной и, чем меньше гестационный возраст, тем чаще развивается геморрагическое поражение ЦНС. К предикторам геморрагического поражения ЦНС относится: низкая оценка по Апгар, потребность в инвазивной респираторной терапии, потребность в кардиотонической и вазопрессорной терапии, течение инфекционного процесса.

Патологическая неврологическая симптоматика в виде развития неонатальных судорог в период с января 2013 года по декабрь 2018 года отмечалась у 153 детей (4%), которым требовалась комплексная реанимационная и интенсивная терапия в неонатальном периоде (Таблица 2).

Таблица 2 – Абсолютное количество и частота выявления неонатальных судорог у недоношенных детей в зависимости от гестационного возраста

ГВ	Неонатальные судороги абс. (%)		p
	есть	нет	
ГВ 27 недель и менее N=122	36 (29,75)	86 (70,25)	<0,001*
ГВ 28–31 нед N=444	40 (9,01)	404 (90,99)	
ГВ 32–33 нед N=539	12 (2,23)	527 (97,77)	
ГВ 34–36 нед N=1160	17 (1,47)	1143(98,53)	
ГВ 37 недель и более N=1571	48 (3,15)	1523 (96,85)	

Как следует из представленных данных, у детей ГВ 27 недель и менее частота развития неонатальных судорог составила около 30%, что в 3,3 раза чаще, чем у детей ГВ 28–31 недель. Шансы развития неонатальных судорог в 12,7 раза выше, чем у детей ГВ 28 недель и более (ОШ=12,7; 95% ДИ:8,2-19,5). У детей гестационного возраста 28–31 неделя неонатальные судороги отмечались в 9% случаев, что в 4 раза чаще, чем у детей 32–33 недели. Среди детей ГВ 28–31 недели шансы развития неонатальных судорог в 2,8 раз выше, чем у детей ГВ 32 недели и более (ОШ=2,8; 95% ДИ: 1,9–4,1).

С целью определения биоэлектрической активности головного мозга, исключения или подтверждения наличия судорожного синдрома с 2014 по 2016гг. было проведено 114 исследований методом нейромониторинга – амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии (81 первичных, 33 повторных) у 81 ребенка с ГВ 36 недель и менее. Неонатальные судороги по данным ЦФМ были подтверждены только в 30,9% случаев (у 25 из 81 ребенка). В то же время детям ГВ 31 неделя и менее показанием для ЦФМ являлось не только подозрение на развитие судорог, но и наличие эпизодов апноэ или брадикардии. Из 19 детей ГВ 31 неделя и менее у 5 детей (26,3%) были выявлены электрографические судороги при клиническом проявлении в виде апноэ и брадикардии. Таким образом, проведение мониторинга церебральных функций у детей с подозрением на развитие неонатальных судорог, а также с эпизодами апноэ и брадикардии неясного генеза позволяет подтвердить или опровергнуть наличие судорог, позволяет своевременно назначить противосудорожную терапию детям с неонатальными судорогами, а также детям с электрографической эпиактивностью без клинических проявлений. В то же время исключает необоснованное назначение противосудорожных препаратов.

Особенности патоморфологических изменений головного мозга в зависимости от гестационного возраста.

В 2013-2018гг летальный исход зафиксирован у 98 детей (2,6%) в ОРИТ, несмотря на проводимую комплексную интенсивную терапию. При этом 80 детей (81%) из 98 умерших составили недоношенные дети. Летальный исход у 69 детей (70,4%) наступил в раннем неонатальном периоде, в позднем неонатальном периоде летальный исход отмечен у 18 детей (18,4%), у 11 детей (11,2%) смерть наступила в возрасте более 28 дней жизни, вследствие осложнения основного заболевания и/или сопутствующих патологий. Патологоанатомическое исследование проведено в 89 случаях (90%), у 9 пациентов не проведено вследствие отказа от вскрытия по религиозным соображениям, что предусмотрено ст.67, ФЗ №323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Патоморфологическое исследование проводилось на основании приказа МЗ РФ от 06.06.2013 г № 354 н «О порядке проведения патологоанатомических вскрытий» и в соответствии с общепринятыми рекомендациями, а также использованием электронной версии протокола патологоанатомического вскрытия плода, мертворожденного и умершего новорожденного. Проведен анализ 89 патологоморфологических исследований: 39 исследований – пациентов 27 недель и менее, 24 исследования - пациентов 28–31 недель, 4 исследования – пациентов 32–33 недели, 4 исследования – пациентов 34–36 недель. Результаты исследования показали, что в структуре летальности 43,8% составили дети ГВ 27 недель и менее, что в 1,6 раз больше, чем детей ГВ 28–31 недель, и в 4,8 раз чем детей ГВ 32–36 недель, что подтверждают литературные данные о высоком риске, прогрессирующей полиорганной недостаточности с развитием летального исхода у крайней степени недоношенных новорожденных. По результатам анализа основного патологоанатомического диагноза было выявлено, что основными патологическими состояниями, приводящим к летальному исходу у детей, потребовавших лечение в условиях ОРИТ, являлись инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода и врожденные пороки развития. При анализе основных заболеваний в зависимости от ГВ было выявлено, что развитие бактериального сепсиса новорожденного (врожденного сепсиса) и пневмонии значимо чаще наблюдались у детей меньшего ГВ. Множественные врожденные пороки развития и врожденный порок сердца значимо чаще являлись причиной смерти у детей с большим ГВ. Патологоморфологические изменения органов, характерные при инфекционном поражении, отмечались у 57 детей (64% случаев), структурные изменения головного мозга отмечались у 30 детей (33,7%), геморрагическое поражение ЦНС у 53 детей (60%), геморрагические поражения других органов и систем у 80 детей (90%). У детей ГВ 27 недель и менее недель при патологоморфологическом исследовании были выявлены признаки наличия инфекционного процесса в 79,5% и геморрагического поражения ЦНС в 69,2%. Сопоставимые значения признаков наличия инфекционного процесса и геморрагического

поражения ЦНС были диагностированы у детей ГВ 28–31 недель в 70,8% и 75% случаев, соответственно. У детей ГВ 32–36 недель признаки наличия инфекционного процесса отмечались в 25% случаев, что в 3 раза меньше, чем у детей ГВ 31 недель и менее. Геморрагическое поражение было выявлено также в 25% случаев, что в 2,8 раз меньше, чем у детей ГВ 31 недель и менее. Для детального изучения структуры геморрагического поражения ЦНС в зависимости от ГВ, нами был проведен анализ данных, выявленных при патологоморфологическом исследовании у глубоко недоношенных детей. Был выполнен анализ наличия сочетанного геморрагического поражения ЦНС, включающий в себя внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) и/или субэпендимальные, САК, и/или кровоизлияние в мозжечок, и/или кровоизлияние в ЗЧЯ в зависимости от ГВ и было выявлено, что у недоношенных детей ГВ 31 недель и менее в 50% случаев отмечалось сочетанное поражение ЦНС, что в 2 раза чаще, чем у недоношенных детей ГВ 32-36 недель ($p = 0,059$). Особое внимание обращает на себя тот факт, что лейкомаляция была выявлена в 2 раза чаще у детей с ГВ 33 недели и менее (81%) по сравнению с умершими новорожденными с большим ГВ (41%) ($p=0,022$). Таким образом, на основании проведенного анализа установлено, что врожденные инфекции и пороки развития плода являются патогенетически значимыми факторами, способствующими структурному поражению головного мозга. При гистологическом исследовании головного мозга умерших новорожденных, родившихся на сроке гестации 33 недели и менее, практически у всех детей отмечались патологические изменения в виде выраженного отека и/или набухания головного мозга. Наиболее частым поражением головного мозга у умерших новорожденных с ГВ 31 неделя и менее явились внутрижелудочковые кровоизлияния различной степени тяжести с прорывом кровоизлияний в третий, четвертый желудочки головного мозга, а также в заднюю черепную ямку.

Исследование факторов, влияющих на развитие и прогрессию внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных детей в неонатальном периоде, требовавших лечение в условиях ОРИТ.

Так как развитию ВЖК способствует множество факторов, в нашей работе было проанализировано 100 случаев приобретенного ВЖК в неонатальном периоде у детей, потребовавших лечение в условиях ОРИТ в 2013-2016гг.

Дети были разделены на 3 группы в зависимости от степени ВЖК:

I группа 66 детей с ВЖК 1 степени

II группа 26 детей с ВЖК 2 степени

III группа 8 детей с ВЖК 3 степени

В нашей работе были подтверждены литературные данные что, чем меньше ГВ, масса тела и длина, тем тяжелее степень развития ВЖК. Также был проанализирован возраст возникновения

ВЖК и было выявлено, что ВЖК 2–3 степени развивается на 2 сутки жизни, ВЖК 1 степени на 5 сутки жизни ($p = 0,005$).

Но в нашей работе, в отличие от литературных данных, нам не удалось установить зависимости выставленной оценки Апгар к концу 1 и 5 минуты жизни и развития ВЖК различной степени.

В то же время, у детей с ВЖК 2-3 степени значительно чаще требовалось проведение инвазивной респираторной терапии и кардиотонической терапии: в I группе потребность в инвазивной ИВЛ отмечалось в 34,8% случаев, во II группе - 80,8% случаев, в III группе - в 100% случаев; проведение кардиотонической терапии с целью стабилизации гемодинамики в I группе потребовалось в 13,6% случаев, во II группе - в 50% случаев, в III группе - в 100% случаев. Кроме этого, было установлено, что чем выше дозы адренергических и дофаминергических средств (Допамин 4% и Добутамин 1,25%), используемых для стабилизации гемодинамики, тем выше у детей частота ВЖК 2–3 степени (Таблица 3).

Таблица 3 - Потребность в инвазивной респираторной терапии и в кардиотонической терапии у детей с различными степенями ВЖК

Показатели	Внутрижелудочковые кровоизлияния			p
	1 степень N=66	2 степень N=26	3 степень N=8	
Потребность в проведении инвазивной респираторной терапии, абс. %	23 (34,85)	21 (80,77)	8 (100)	<0,001* P 1 степень - 2 степень <0,001* P 1 степень - 3 степень = 0,003*
ВЧОВЛ у детей с потребностью проведения инвазивной респираторной терапии, абс. %	6 (26,09)	14 (66,67)	7 (87,5)	0,001* P 1 степень - 2 степень = 0,033* P 1 степень - 3 степень = 0,027*
Потребность в кардиотонической и вазопрессорной терапии, абс. %	10 (15,15)	18 (69,23)	8 (100)	<0,001* P 1 степень - 2 степень <0,001* P 1 степень - 3 степень <0,001*
Доза Допамина, мкг/кг/мин, Me (Q ₁ -Q ₃)	5 (3–7)	9 (7–11)	10 (8–13)	0,004* P 1 степень - 2 степень = 0,019* P 1 степень - 3 степень = 0,006*
Доза Добутамина, мкг/кг/мин, Me (Q ₁ -Q ₃)	4 (2–8)	12 (10–15)	15 (12–15)	0,012* P 2 степень - 1 степень = 0,042* P 3 степень - 1 степень = 0,014*
Доза Адреналина, мкг/кг/мин, Me (Q ₁ -Q ₃)	0 (0–2,5)	5 (2–5)	5 (5–5)	0,141

При анализе ежечасного мониторинга показателей ЧСС, SpO₂, артериального систолического, диастолического и среднего давления было установлено, что минимальное диастолическое давление у детей, развивших ВЖК 3 степени было в 1,6 раз ниже, чем у детей, развивших ВЖК 1 степени. Также на степень ВЖК значительно влияют колебания диастолического АД в течение 24 часов. При колебаниях диастолического АД в течение суток от минимального до максимального значения ($M \pm SD$) 29 ± 4 мм.рт.ст достоверно чаще развивается ВЖК 3 степени. В прогностической модели вычислено пороговое значение минимального диастолического давления, которое составило 23,5 мм.рт.ст. (Рисунок 3)

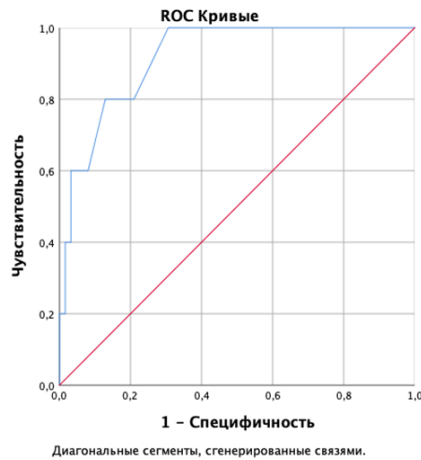


Рисунок 3 - ROC кривая минимального диастолического давления

Площадь под ROC-кривой составила $0,918 \pm 0,049$ с 95% ДИ: 0,822–1,0. Пороговое значение минимального диастолического давления в точке cut-off составило 23,5 мм.рт.ст. При диастолическом давлении равном 23,5 мм.рт.ст. и менее прогнозировался высокий риск ВЖК 3 степени, полученная модель была статистически значимой ($p=0,002$). Чувствительность и специфичность метода составили 80% и 79%, соответственно.

Также нами был вычислено пороговое значение показателя колебаний синусового сердечного ритма (разница между минимальным и максимальным показателем ЧСС) в течение суток и составило 40 ударов. При колебаниях ЧСС 40 ударов и более прогнозировался высокий риск ВЖК 3 степени (Рисунок 4)

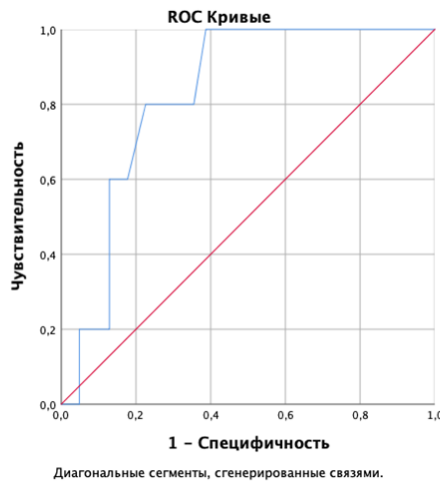


Рисунок 4 – ROC кривая колебания ЧСС

Площадь под ROC-кривой составила $0,824 \pm 0,063$ с 95% ДИ: 0,701–0,947. Пороговое значение показателя колебаний ЧСС в точке cut-off составило 40 ударов. При колебаниях синусового сердечного ритма 40 ударов и более прогнозировался высокий риск ВЖК 3 степени, полученная модель была статистически значимой ($p=0,016$). Чувствительность и специфичность метода составили 80% и 78%, соответственно.

Был проведен анализ сопутствующего геморрагического синдрома у детей в зависимости от степени развития ВЖК. В геморрагический синдром были включены: легочное кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, кровоизлияние в кожу. Исходя из полученных данных, нами были установлены статистически значимые различия ($p = 0,002$). При развитии ВЖК 3 степени наличие легочного кровотечения отмечалось в 50% случаях, что в 4 раза чаще, чем при ВЖК 1 степени, в 1,4 раза чаще, чем при ВЖК 2 степени ($p=0,005$). Наличие ЖКТ кровотечения при ВЖК 3 степени отмечалось в 5,5 раз чаще, чем у детей с ВЖК 1 степенью и в 3,2 раза чаще, чем у детей с ВЖК 2 степенью ($p<0,001$). Следует отметить, что при наличии геморрагического синдрома из двух локусов в 6,4% раз и в 1,5 раз чаще развивалось ВЖК 3 степени по сравнению с ВЖК 1 степени и ВЖК 2 степени, соответственно ($p=0,001$).

При оценке показателей КОС и газов крови, уровня натрия, глюкозы, гемоглобина, взятых на исследование за сутки до возникновения ВЖК в зависимости от степени развития ВЖК, не удалось установить статистически значимых различий. Однако, было выявлено, что уровень лактата у детей, развивших ВЖК 3 степени был от 2,5 до 3,3 раз выше, чем у детей, развивших ВЖК 1 и 2 степени ($p=0,028$), соответственно. Следует отметить, что несмотря на статистически недостоверные различия показателей по уровню натрия, у детей с развитием ВЖК 3 степени уровень натрия был более 145 ммоль/л.

При оценке показателей коагулограммы было установлено: уровень фибриногена у детей, развивших ВЖК 3 степени, в среднем составил менее 2 мг/л; уровень протромбина по Квику у

детей с развитием ВЖК 3 степени был в 2 раза ниже, чем у детей с ВЖК 1 степени и в 1,4 раза ниже, чем у детей с ВЖК 2 степени ($p=0,001$); уровень МНО (Ме) у детей с развитием ВЖК 3 степени составил 1,58, что в 1,4 раза выше, чем у детей с ВЖК 1 степени ($p<0,001$). Также следует отметить, что уровень Д-димера у детей, развивших ВЖК 3 степени, в 5 раз был выше, чем у детей с ВЖК 1 и 2 степени, и составил (Ме) 9309 нг/мл и удлинение АЧТВ на 30 сек по сравнению с детьми с ВЖК 1 степени и значения составили 78 и 48 сек, соответственно. Нами были определены пороговые значения показателей, статистически значимо влияющие на прогрессию ВЖК: ГВ 28, 5 недель и менее (Se 73%, Sp 63%; $p=0,002$), МНО $\geq 1,23$ (Se 72%, Sp 65%; $p=0,001$); уровень протромбина по Квику $\leq 68,4\%$ (Se 73%, Sp 67%; $p=0,001$), уровень тромбоцитов $\leq 181 \cdot 10^9/\text{л}$ (Se 73%, Sp 64%; $p=0,031$) и имеющие прямую связь с вероятностью развития прогрессии ВЖК. Для выявления зависимости вышеперечисленных факторов по отдельности или в совокупности на прогрессию ВЖК был проведен анализ методом бинарной логистической регрессии, построены регрессионные модели (Таблица 4)

Таблица 4 - Регрессионные модели

Модели	показатели	p	Диагностическая эффективность	Se %	Sp %
1	ГВ	0,001	80%	85%	73%
	Протромбин по Квику				
	МНО				
	Уровень тромбоцитов				
2	ГВ	<0,001	80%	85%	73%
	Протромбин по Квику				
	МНО				
3	ГВ	<0,001	80%	85%	73%
	МНО				

Мы проанализировали прогрессию степени ВЖК при коррекции факторов свертывания крови методом трансфузии СЗП. И, по результатам нашей работы, коррекция факторов свертывания крови методом трансфузии СЗП не предотвращает прогрессию ВЖК. У детей, которым была проведена трансфузия СЗП, шансы прогрессии ВЖК были выше в 2,04 раза, по сравнению с детьми, которым трансфузия СЗП не проводилась, различия шансов не были статистически значимыми (95% ДИ: 0,56–7,39). Также оценивалась прогрессия ВЖК в зависимости от дозы СЗП в мл/кг (Ме; Q1-Q3) - 10; 10–15 мл/кг, и нам не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,533$).

Анализ отдаленных неврологических исходов при катамнестическом наблюдении глубоко недоношенных детей, родившихся в тяжелом состоянии и потребовавших проведения интенсивной терапии в раннем неонатальном периоде.

Выживаемость детей ГВ 32 недели и менее в 2013–2016 гг. в нашем отделении составила более 90%. Нами было проведено катамнестическое наблюдение детей, рожденных ГВ 32 недели и менее. В проведенном нами катамнестическом исследовании в ПКВ 12 месяцев (152 ребенка) и 24 месяца (148 детей) недоношенных детей ГВ 32 недели и менее были проанализированы отдаленные неврологические исходы. Дети были разделены на 3 группы в зависимости от ГВ при рождении и ПКВ при катамнестическом обследовании:

Группа I - 27 недель и менее (33 ребенка ПКВ 12 месяцев), (32 ребенка ПКВ 24 месяца)

Группа II - 28–29 недель (38 детей ПКВ 12 месяцев), (36 детей ПКВ 24 месяца)

Группа III - 30–32 недели (81 ребенок ПКВ 12 месяцев), (80 детей ПКВ 24 месяца).

При сопоставлении результатов катамнестического наблюдения в ПКВ 12 месяцев были получены статистически значимые различия ($p < 0,001$):

В I группе синдром двигательных нарушений наблюдался в 30,3% случаев, структурная эпилепсия - в 18,2% случаев, синдром мышечной дистонии - в 57,6% случаев, задержка психомоторного развития отмечалась в 30,3% случаев, ДЦП - 24,2%.

Во II группе синдром двигательных нарушений наблюдался в 2,6% случаев, структурная эпилепсия - в 7,9% случаев, синдром мышечной дистонии - в 26,3% случаев, задержка психомоторного развития отмечалась в 5,2% случаев, ДЦП - 2,6%.

В III группе синдром двигательных нарушений наблюдался в 4,9% случаев, структурная эпилепсия - в 1,2% случаев, синдром мышечной дистонии - в 21% случаев, задержка психомоторного развития отмечалась в 5% случаев, ДЦП - 2,4%.

Психомоторное развитие по шкале Гриффитс соответствовало ПКВ 12 месяцев в 34,8%, 83,3%, 74,4% случаев в I группе, во II группе и в III группе, соответственно ($p=0,001$). При анализе распределения баллов Me (Q1-Q3) по шкале Гриффитс в зависимости от гестационного возраста нами были выявлены значимые различия ($p = 0,003$) (Рисунок 5)

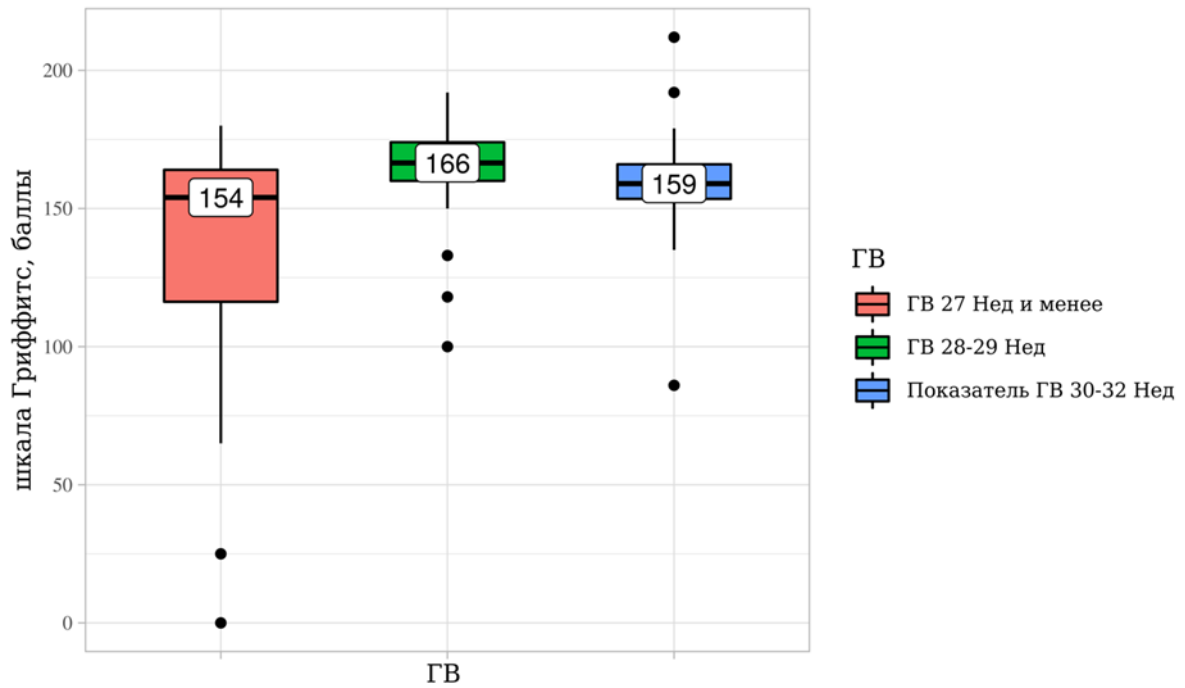


Рисунок 5 - Распределение баллов по Шкале Гриффитс в ПКВ 12 месяцев в зависимости от ГВ при рождении

При сопоставлении результатов катамнестического наблюдения в ПКВ 24 месяца нами было выявлено, что у крайне незрелых детей ГВ 27 недель и менее достоверно чаще развивалась патологическая неврологическая симптоматика. Структурная эпилепсия отмечалась лишь у детей ГВ 27 недель и менее. Задержка психомоторного развития в 3 раза чаще отмечалось у детей ГВ 27 недель и менее по сравнению с детьми ГВ 28–29 недель и в 6 раз чаще, чем у детей ГВ 30–32 недели ($p=0,002$). Частота диагноза ДЦП при катамнестическом наблюдении в 24 месяца по сравнению с катамнестическим наблюдением в 12 месяцев у крайне незрелых детей ГВ 27 недель и менее возросло на 10,2%, с 24,2% до 34,4%, у детей ГВ 28-29 недель на 3%, с 2,6 до 5,6%, у детей ГВ 30-32 недели на 2,5%, с 2,5 до 5%. Психомоторное развитие по шкале Гриффитс при ПКВ 24 месяца: в I группе соответствовало в 54,2% случаев, во II группе в 86,7% случаев и III группе 87,2% ($P=0,008$). При анализе распределения баллов Me (Q1-Q3) по шкале Гриффитс в ПКВ 24 месяца в исследуемых группах нами были выявлены значимые различия ($p = 0,006$) (Рисунок 6)

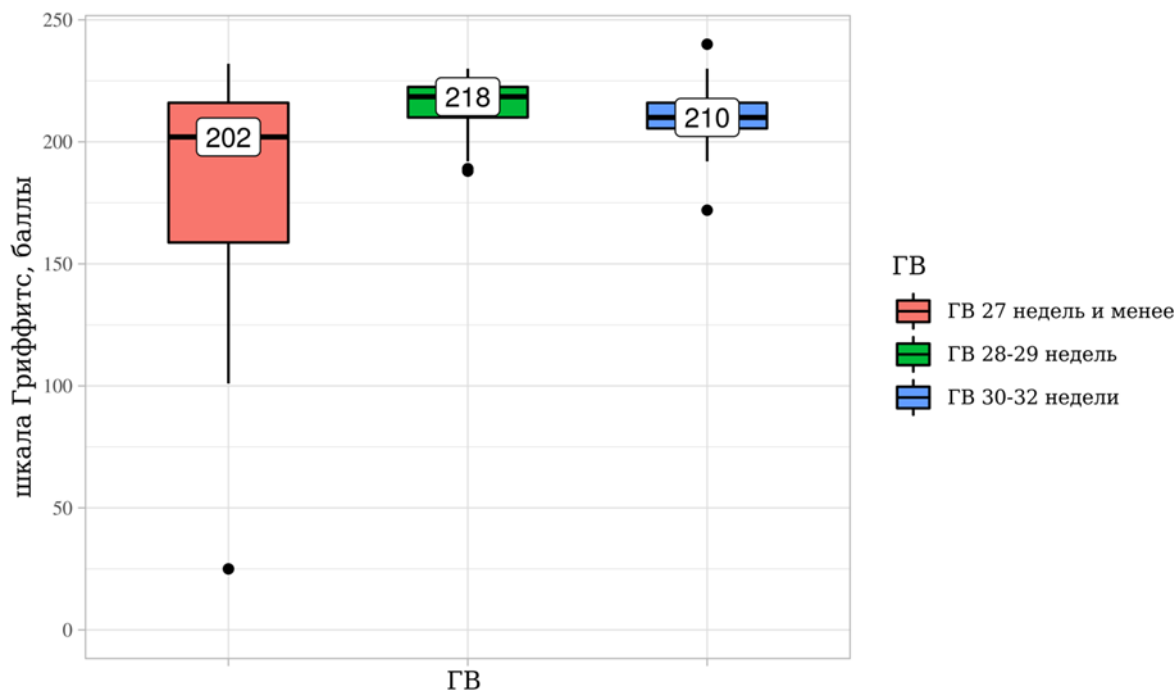


Рисунок 6 - Распределение баллов по Шкале Гриффитс в ПКВ 24 месяца в зависимости от ГВ при рождении

Из 148 детей ГВ 32 недели и менее, прошедших неврологический осмотр в ПКВ 24 месяцев детский церебральный паралич был диагностирован у 17 детей (11,5%). По результатам анализа формы ДЦП диагностированы: диплегия у 9 детей (53%), гемиплегия у 3 детей (17,6%), двусторонняя гемиплегия у 3 детей (17,6%), атонически-астатическая форма диагностирована у 2 детей (11,8%).

Учитывая, что ДЦП является основной причиной детской неврологической инвалидности в мире, нами был проведен анализ клинических данных в неонатальном периоде у детей, которым был диагностирован ДЦП в ПКВ 24 месяца. Полученные результаты убедительно демонстрируют, что вероятность развития ДЦП выше у крайне незрелых детей ГВ 27 недель и менее ($p=0,001$), а также у детей ЭНМТ ($p<0,001$), у детей с ВЖК 2–3 степени ($p=0,008$) и развивших бронхолегочную дисплазию (БЛД) среднетяжелой и тяжелые формы (0,013). Также следует отметить, что многоплодная беременность, по результатам нашей работы, не повышала риск развития ДЦП.

С целью выявления предикторов неблагоприятного неврологического исхода 54 детям ГВ 32 недели и менее было проведено МРТ исследование головного мозга. Катамнестическое наблюдение в ПКВ 24 месяца прошли 28 детей (52%) из 54 детей ГВ 32 недели и менее, которым проводилось МРТ исследование. ДЦП был диагностирован у 8 детей (29%) из 28 детей, прошедших катамнестическое наблюдение в ПКВ 24 месяца. При сопоставлении данных МРТ исследования и развития ДЦП в ПКВ 24 месяца были выявлены предикторы: геморрагическое поражение ЦНС и повышение уровня лактата при МР-спектроскопии (Таблица 5)

Таблица 5 - Результаты МРТ исследования у детей с ДЦП в ПКВ 24 месяца

Данные МРТ	ДЦП в ПКВ 24 месяца		p
	Нет n=20	Есть n=8	
ВЖК абс., (%)	6 (30,0)	7 (87,5)	0,011*
Внутричерепные кровоизлияния абс., (%)	2 (10,0)	5 (62,5)	0,009*
Повышение уровня лактата при МР-спектроскопии абс., (%)	2 (10,0)	4 (50,0)	0,038*

При выявлении у недоношенных детей ГВ 32 недели и менее гемorragического поражения ЦНС и повышения уровня лактата при H1 мультимодальной МР -спектроскопии можно значимо чаще ожидать развитие ДЦП в постконцептуальном возрасте 24 месяца. При сопоставлении данных МРТ исследования и развития ДЦП у крайне незрелых детей ГВ 27 недель и менее дополнительно был выявлен предиктор – кровоизлияние в мозжечок (p=0,040).

Эффективность нейропротективной терапии у поздних недоношенных и доношенных новорожденных детей, перенесших среднетяжелую и тяжелую асфиксию.

Проведение терапевтической гипотермии с нейропротективной целью детям, перенесшим среднетяжелую и тяжелую асфиксию в родах, в 2013-2020гг потребовалось в 50 случаях. Детям гестационного возраста Me [IQR] (min-max) 39,0 [38-40] (35-42) недель, массой тела при рождении $M \pm SD$ (95% ДИ) 3363 ± 448 г (3235;3490), распределение по гендерному признаку было 62% и 38% мальчиков и девочек. Нами был проведен анализ соматического и акушерского анамнеза матерей, антропометрических данных, оценки Апгар к концу 1 и 5 минуты жизни, степени развития ГИЭ и неблагоприятных исходов, таких как летальный исход, развитие тотальной лейкомаляции и ДЦП при катамнестическом наблюдении. Неврологическое наблюдение осуществлялось с первых суток жизни. Неврологических исходы анализировались при переводе из ОРИТ, при выписке домой, при катамнестическом наблюдении. Следует отметить, что минимальный возраст начала терапевтической гипотермии от момента рождения составлял 82 минуты, а максимальный возраст составлял 2 часа, что соответствует оптимальному времени начала терапевтической гипотермии по литературным данным.

По результатам нашей работы ГИЭ 2 степени была диагностирована у 37 детей (74%), ГИЭ 3 степени - у 13 детей (26%). Неблагоприятные исходы отмечались у 16 детей, что составило 32% от всех детей, которым проводилась терапевтическая гипотермия. Шансы развития неблагоприятных исходов у детей с ГИЭ 3 степени в 5,8 раза выше, чем у детей с ГИЭ 2 степени (P=0,014).

Для дальнейшего анализа дети, которым проводилась лечебная гипотермия, были разделены на 2 группы в зависимости от отсутствия (34 ребенка) или наличия (16 детей) неблагоприятных исходов, включающие в себя перевод в специализированное учреждение, летальный исход, ДЦП. Было установлено, что детям с неблагоприятными исходами применение лекарственных

препаратов в родильном зале требовалось в 7 раз чаще, чем детям с благоприятными исходами ($p=0,007$); антибактериальные препараты «резерва» в 2 раза чаще применялись у детей с неблагоприятными исходами ($p=0,034$), а также в 5 раз чаще отмечалась потребность в коррекции метаболических нарушений препаратом Гидрокарбонат натрия в раннем неонатальном периоде у детей с неблагоприятными исходами по сравнению с детьми с отсутствием неблагоприятных исходов ($p=0,027$). Полученные данные, вероятно, свидетельствуют о тяжести состояния и выраженности метаболических нарушений и полиорганной недостаточности.

При оценке двукратно исследуемых показателей КОС в первые 2 часа жизни в зависимости от неблагоприятных исходов, было установлено, чем выше значение лактата на 2-м часу жизни, тем хуже исход у детей, потребовавших проведения терапевтической гипотермии. При уровне лактата равном или превышающем 11,9 ммоль/л прогнозировался высокий риск неблагоприятного исхода ($p=0,05$, Se 76,9%, Sp 56,2 %) (Рисунок 7)

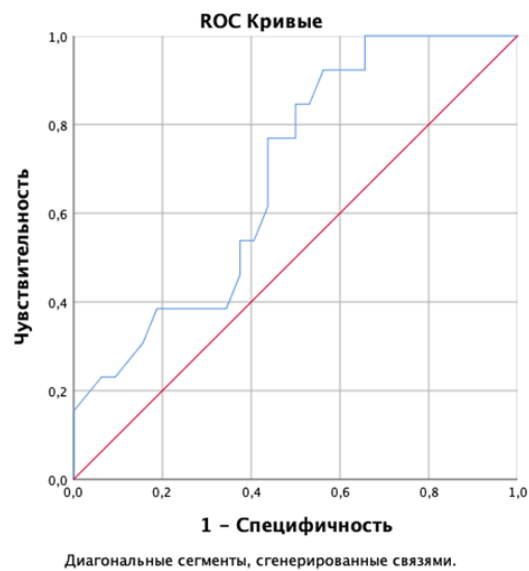


Рисунок 7 – Пороговое значение уровня лактата

Для диагностики и прогноза поражений ЦНС нами контролировались в сыворотке крови нейроспецифический белок S100, нейроспецифическая енолаза (NSE), уровень аммиака. Были установлены существенные различия при сравнении показателя уровня нейроспецифического белка S100 в сыворотке крови в 1 сутки жизни в зависимости от неблагоприятных исходов ($p=0,021$). Значения нейроспецифического белка S100 в 10 раз превышали нормативные значения в первые сутки у детей с неблагоприятными исходами. Методом ROC-анализа выявлено оптимальное разделяющее значение уровня S100 в 1-е сутки, которое составило 1,7 мг/л ($p=0,037$, Se 77%, Sp 52 %) (Рисунок 8)

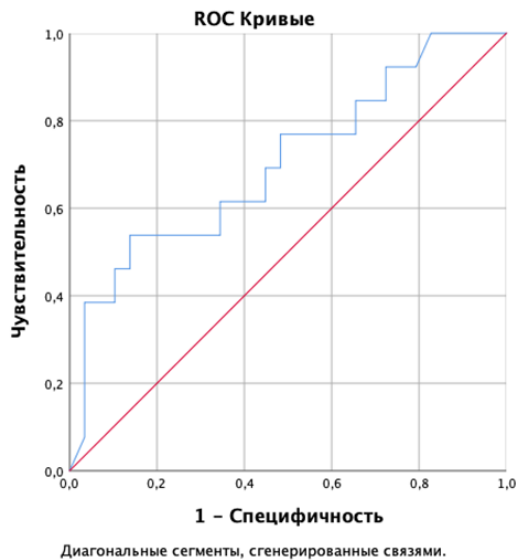


Рисунок 8 – Пороговое значения уровня S100 в сыворотке крови

При сопоставлении показателей гемостазиограммы в возрасте 1 суток жизни в зависимости от неблагоприятных исходов, не удалось выявить статистически значимых различий. Однако, в результате оценки показателей при исследовании гемостазиограммы на 3 сутки жизни в зависимости от неблагоприятных исходов, нами были установлены статистически значимые различия для значений фибриногена, протромбина по Квику, D-dimer. У детей с неблагоприятными исходами уровень фибриногена был в 1,4 раза ниже ($p=0,041$), уровень протромбина по Квику был ниже в 1,3 раза ($p=0,014$), уровень D-dimer в 5 раз выше ($p=0,037$). Данные позволяют нам предположить, что у детей с неблагоприятным исходом более выражен фибринолиз и имеет место течение ДВС синдрома.

При сопоставлении данных результатов нейровизуализации (НСГ исследование с доплерометрией) и нейромониторинга (аЭЭГ) у детей с неблагоприятными исходами отмечались следующие значимые факторы: на 3 сутки терапии отмечался вазопарез в передней мозговой артерии (ПМА) ($p=0,048$), патологический паттерн в виде Flat trace – неактивного низковольтажного плоского паттерна. Следует отметить, что у детей с неблагоприятными исходами эпилептичность в 1,4 раза была чаще в первые и на третьи сутки.

С целью определения структурных поражений ЦНС и выявления предикторов неблагоприятных исходов было проведено МРТ исследование 45 детям (однократно 39 детям и двукратно 6 детям, суммарно 51 исследований) и 25 детям проведена спектрометрия. У детей с неблагоприятными исходами в 2,2 раза чаще отмечались множественные очаги повреждения в белом веществе головного мозга. По результатам спектрометрии у детей с неблагоприятными исходами отмечалось повышение уровня N ацетиласпартата. Также следует отметить, что у детей с

неблагоприятными исходами в 1,6 раз чаще были диагностированы подбололочные кровоизлияния и САК.

Таким образом, на основании проведенного исследования и полученных данных выявлено, что нейропротективная терапия в виде терапевтической гипотермии у поздних недоношенных и доношенных детей с ГИЭ 2 степени эффективна в 78,4% случаев, с ГИЭ 3 степени в 38,5% случаев.

Сравнение результатов выхаживания глубоко недоношенных детей (32 недели и менее) до и после внедрения комплекса диагностических и терапевтических мероприятий по снижению частоты и тяжести поражений центральной нервной системы у новорожденных детей в деятельности отделения реанимации и интенсивной терапии.

Учитывая полученные результаты исследования, в отделении реанимации и интенсивной терапии им. профессора А.Г. Антонова в 2017-18 годах были разработаны и внедрены: комплексная система профилактики ВЖК; новая методика респираторной терапии в родильном зале; усовершенствованная методика малоинвазивного введения сурфактанта; технология высокочастотной ИВЛ с гарантированным объемом; подбор кардиотонических и вазопрессорных препаратов у критически больных пациентов на основе модифицированной фокусной ЭХО-КГ, система профилактики нарушений водно-электролитного баланса у глубоко недоношенных детей. В комплексную систему профилактики ВЖК включены:

1) Температурный режим

(соблюдение тепловой цепочки: температура тела в родильном зале 36,5-37,5°C и при транспортировке 36,5-37,5°C. При снижении температуры тела менее 36,5°C - постепенное согревание на 0,5°C/час).

2) Оптимизация респираторной терапии

(стартовая респираторная терапия СРАР в родильном зале, транскутанный мониторинг рСО₂ детям на ИВЛ, своевременная коррекция параметров респираторной терапии, профилактика гипо- и гиперкарбии, санация трахеобронхиального дерева закрытой санационной системой по показаниям).

3) Уход и охранительный режим.

(положение ребенка: голова расположена по срединной линии тела, минимальная тактильная стимуляция, ограничение световой стимуляции (очки, шапочка, повязка), ограничение шумовых раздражителей (мониторы, громкий разговор).

4) Оценка боли по шкале N-PASS каждые 3 часа, обезболивание перед манипуляциями (перорально 25% глюкоза или в/в наркотические анальгетики по показаниям).

5) Коррекция гемодинамических нарушений по результатам динамического ЭХО-КГ исследования.

б) Капельное введение внутривенных препаратов, поддержание уровня натрия в сыворотке крови 135–145 ммоль/л.

По результатам внедрения комплекса мероприятий, направленных на снижение частоты ВЖК, был проведен анализ частоты развития ВЖК у 171 выживших детей, получавших терапию в ОРИТ в 2019-2020г. (Рисунок 9, 10)

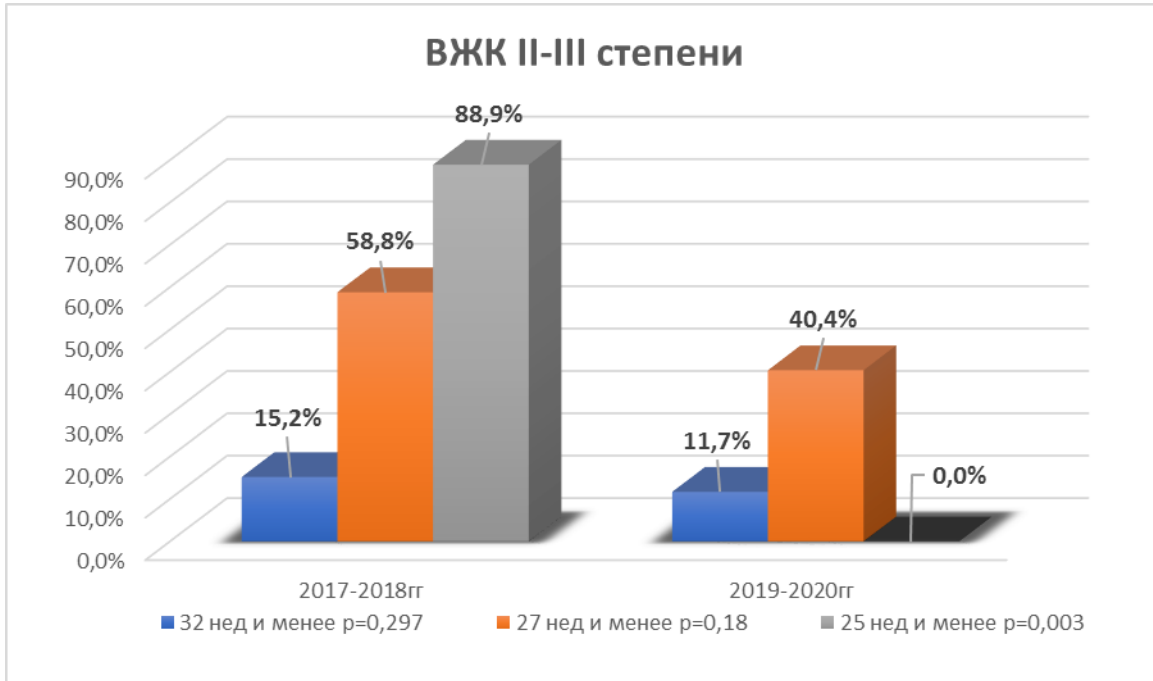


Рисунок 9 - Частота ВЖК 2–3 степени у детей в зависимости от ГВ

По представленным данным видно, что у крайне незрелых детей ГВ 25 недель и менее не отмечается развитие ВЖК 2-3 степени, у детей ГВ 27 недель и менее частота снизилась в 1,5 раза, у детей ГВ 32 недели и менее в 1,3 раза.

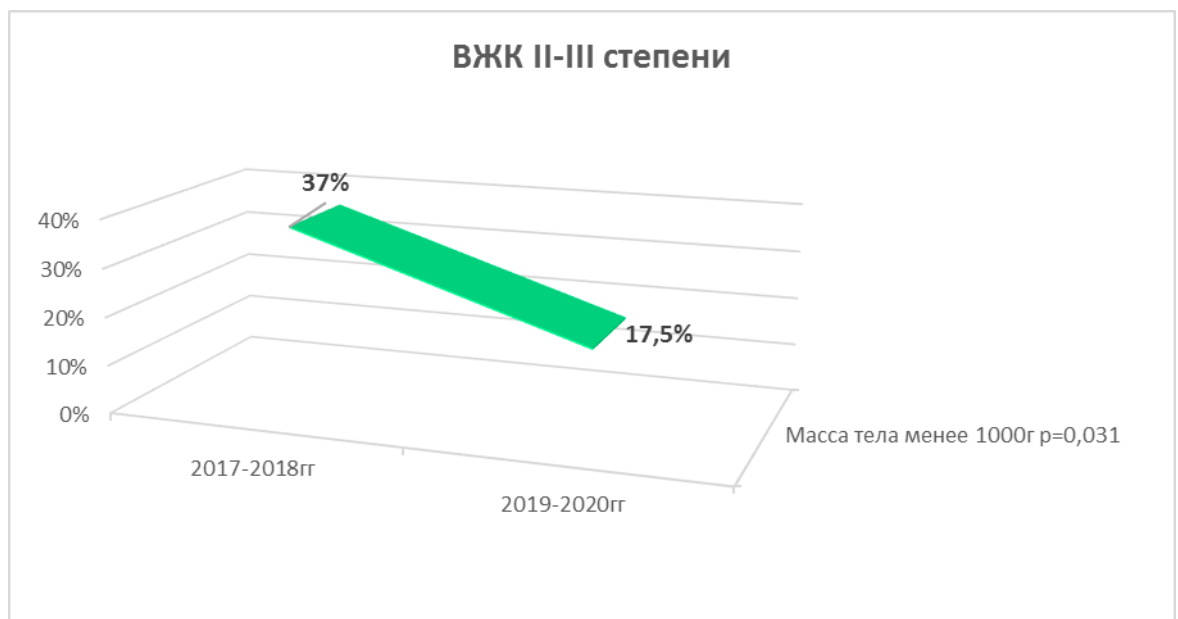


Рисунок 10 - Частота ВЖК 2–3 степени у детей массой тела менее 1000г

У детей с экстремально низкой массой тела отмечается снижение частоты развития ВЖК 2–3 степени в 2,1 раза на фоне внедрения вышеперечисленных мероприятий.

Таким образом, полученные результаты внедрения комплекса мероприятий, снижающих частоту и тяжесть ВЖК, демонстрируют достоверную эффективность у детей ГВ 25 недель и менее и у детей с массой тела менее 1000г ($p=0,003$, $p=0,031$).

Также нами были проанализированы отдаленные неврологические исходы в ПКВ 12 месяцев у 15 детей, получавших терапию в ОРИТ с использованием комплексной системы профилактики ВЖК в 2019-2020гг. (Рисунок 11)

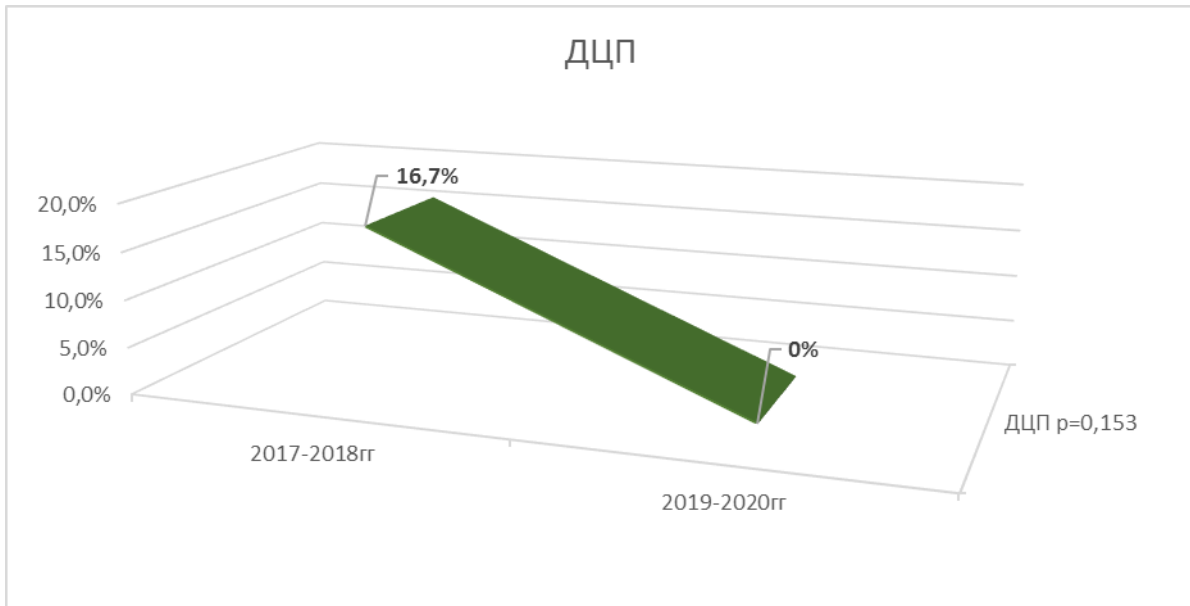


Рисунок 11 - Частота развития ДЦП у недоношенных детей ГВ 32 недели и менее

Таким образом, полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что внедрение комплекса технологий, снижающих частоту развития ВЖК и БЛД в неонатальном периоде, являются основополагающими звеньями выхаживания глубоко недоношенных детей и снижения детской неврологической инвалидности.

ВЫВОДЫ

1. Частота перинатальных поражений ЦНС среднетяжелой и тяжелой степени в 2013-18гг составляет 16,5% среди детей, потребовавших проведения комплекса реанимационных мероприятий в родильном зале и интенсивной терапии в неонатальном периоде в условиях ОРИТ. В структуре перинатальных поражений ЦНС у доношенных детей преобладают гипоксически - ишемические поражения (60,5%), у недоношенных – гипоксически - геморрагические поражения (80%). У детей ГВ 27 недель и менее геморрагическое поражение ЦНС отмечается в 51,6% случаев (ОШ=10,3; 95% ДИ: 7,1–14,9), у детей 28–31 недель – 28,4%

(ОШ=5,4; 95% ДИ: 4,2–7,0), 32–33 недели – 11,3% (ОШ=2,0; 95% ДИ: 1,5–2,9), 34–36 недель – 6,6 %, у детей ГВ 37 недель и более – в 5,4% случаев.

2. Частота неонатальных судорог у недоношенных новорожденных зависит от ГВ: у детей ГВ 27 недель и менее частота развития неонатальных судорог составляет 29,7%, что в 3,3 раза чаще, чем у детей ГВ 28–31 недели. Шансы развития неонатальных судорог в 12,7 раза выше, чем у детей ГВ 28 недель и более (ОШ=12,7; 95% ДИ:8,2-19,5). У детей гестационного возраста 28–31 неделя неонатальные судороги отмечаются в 9% случаев, что в 4 раза чаще, чем у детей ГВ 32–33 недели. Среди детей ГВ 28–31 недели шансы развития неонатальных судорог в 2,8 раз выше, чем у детей ГВ 32 недели и более (ОШ=2,8; 95% ДИ: 1,9–4,1). При этом регистрация эпиактивности по данным ЦФМ отмечалась в 30,9% случаев. Кроме того, при клинических проявлениях в виде апноэ и брадикардии электрографические судороги были диагностированы в 26,3% случаях у детей ГВ 31 неделя и менее.

3. Структурные поражения ЦНС посмертно выявляются у 74% новорожденных независимо от основной причины смерти, в 67% случаев определяется лейкомаляция. У глубоко недоношенных новорожденных лейкомаляция выявляется в 2,2 раза чаще (92% случаев), чем в группе поздних недоношенных и доношенных детей (41%). Геморрагическое поражение головного мозга при постмортальном исследовании выявляется у недоношенных детей ГВ 27 недель и менее в 69,2% случаев, у детей ГВ 28–31 неделя в 75% случаев, 32–33 недели и 34–36 недель по 25% случаев, соответственно, у детей ГВ 37 недель и более в 33,3% случаев.

4. Установлена статистически значимая обратная пропорциональность между гестационным возрастом, антропометрическими показателями при рождении и степенью ВЖК у новорожденных детей ($p < 0,001$). К факторам, предрасполагающим к развитию геморрагических поражений ЦНС у недоношенных детей ГВ 33 недели и менее, относятся низкая оценка по Апгар к концу первой и пятой минуты жизни, а также отягощенный соматический анамнез матери. Наиболее уязвимым периодом для развития ВЖК являются первые 5 дней жизни. Развитие ВЖК 2 и 3 степени в среднем происходит в первые 48 часов жизни, развитие ВЖК 1 степени в среднем на 5 сутки жизни ($p = 0,005$).

5. Наличие тяжелых дыхательных и гемодинамических нарушений, а также врожденной инфекции с необходимостью применения инвазивной респираторной, вазопрессорной и кардиотонической терапии у детей гестационного возраста 30 недель и менее, статистически значимо увеличивают риск развития геморрагических поражений ЦНС ($p < 0,001$). Развитие ВЖК 3 степени ассоциировано с потребностью в инвазивной респираторной терапии у новорожденных, в том числе в ВЧОВЛ (87,5%), а также у 100% детей с проведением массивной кардиотонической и вазопрессорной терапии. Развитие ВЖК 2 степени статистически значимо

чаще сопровождается потребностью в проведении инвазивной респираторной терапии (80,8%), в том числе ВЧОВЛ (66,7%), в 69,2% - в кардиотонической и вазопрессорной терапии.

6. Предикторами вероятной прогрессии ВЖК у недоношенных новорожденных являются: значение диастолического АД $\leq 23,5$ мм.рт.ст. у детей ГВ 27 \pm 2 недель (Se 80%, Sp 79%); колебание синусового сердечного ритма 40 ударов и более в течении суток (Se 80%, Sp 78%); уровень натрия более 145 ммоль/л, а также сочетание факторов: ГВ 28,5 недель и менее, МНО $\leq 1,23$ и уровень протромбина по Квику $\leq 68,4\%$ (Se 85%, Sp 73%).

7. У глубоконедоношенных детей, родившихся ГВ 27 недель и менее и потребовавших интенсивной и реанимационной помощи в неонатальном периоде в условиях ОРИТ, в ПКВ 12 месяцев статистически значимо чаще выявляются: синдром двигательных нарушений (30,0%), синдром мышечной дистонии (57,6%), структурная эпилепсия (18,2%), задержка психомоторного развития (30,3%). У крайне незрелых детей гестационного возраста 27 недель и менее задержка психомоторного развития регистрируется в 4,1 раза чаще, чем у детей ГВ 28–32 недели. ДЦП в ПКВ 12 месяцев диагностирован в 7,2% случаев всех обследованных детей, при этом среди детей ГВ 27 недель и менее ДЦП выявлен в 6,5 раза чаще (24,2%), чем у детей ГВ 28–32 недели (3,7%). Обследование в 24 месяца ПКВ показало увеличение процента диагностики ДЦП у глубоко недоношенных детей с 7,2% до 11,5%, в том числе у детей ГВ 27 недель и менее при рождении ДЦП увеличился до 34,4%, у детей ГВ 28–32 недели - до 5,2%.

8. Факторами риска формирования ДЦП у глубоко недоношенных детей в ПКВ 24 месяца являются: ВЖК 2-3 степени в неонатальном периоде, а также наличие среднетяжелой или тяжелой формы бронхолегочной дисплазии. Установлены предикторы ДЦП (по данным МРТ исследования) у недоношенных детей ГВ 32 недели и менее в ПКВ 36–38 недель: геморрагическое поражения ЦНС и повышение уровня лактата при Н1 мультिवоксельной МР – спектроскопии; кроме того, у недоношенных детей ГВ 27 недель и менее - кровоизлияние в мозжечок ($p < 0,05$).

9. Эффективность нейропротективной терапии в сочетании с терапевтической гипотермией у поздних недоношенных и доношенных детей с ГИЭ 2 степени была продемонстрирована в 78,4% случаев, с ГИЭ 3 степени - в 38,5% случаев. Предикторами неблагоприятного исхода у поздних недоношенных и доношенных новорожденных, перенесших среднетяжелую и тяжелую асфиксию при рождении, являются: концентрация лактата $\geq 11,9$ ммоль/л в первые 120 минут жизни, концентрация белка S100 в сыворотке крови в 1е сутки жизни $\geq 1,7$ мг/л, сохраняющийся вазопарез в ПМА (по данным НСГ с доплерометрией) на 3 сутки жизни, патологический паттерн в виде Flat trace – неактивного низковольтажного плоского паттерна (по данным аЭЭГ) на 3 сутки жизни и множественные участки повреждения белого вещества головного мозга (по данным МРТ исследования).

10. Разработана комплексная система лечебно-диагностических и профилактических мероприятий, направленных на снижение частоты и тяжести поражений центральной нервной системы у новорожденных детей различного гестационного возраста, включающая: стабилизацию состояния в родильном зале, методику малоинвазивного введения сурфактанта, использование фокусной ЭХО-КГ, систему профилактики нарушений водно-электролитного баланса, НСГ исследование с доплерометрией. Внедрение системы привело к значимому снижению частоты ВЖК 2-3 степени у недоношенных детей гестационного возраста 24-32 недель на стационарном этапе выхаживания. У детей, получавших терапию в ОРИТ им. профессора А.Г. Антонова в 2019-2020гг, развитие ВЖК 2-3 степени не отмечается у крайне незрелых детей ГВ 25 недель и менее, у детей ГВ 27 недель и менее частота снизилась в 1,5 раза, у детей ГВ 32 недели и менее в 1,3 раза по сравнению с 2017-2018гг. При катамнестическом наблюдении в ПКВ 12 месяцев у детей ГВ 32 недели и менее, получавших терапию в условиях ОРИТ им. профессора Антонова в 2019-2020гг., не отмечено ни одного случая развития ДЦП.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

С целью снижения частоты и тяжести перинатальных поражений ЦНС у новорожденных детей различного гестационного возраста, а также минимизации неблагоприятных исходов, предлагается к практическому использованию в отделениях неонатального профиля комплексная система лечебно-диагностических и профилактических мероприятий, включающая:

1. Организацию оказания реанимационной неонатологической помощи в родильном зале с обязательным мониторингом у новорожденного температуры тела, ЧСС и SpO₂, использование при проведении респираторной терапии увлажненной и подогретой воздушно-кислородной смеси; при оказании реанимационной помощи детям ГВ 35 недель и более, перенесших тяжелую асфиксию с потребностью проведения непрямого массажа сердца, предусмотреть начало в родильном зале проведение процедуры пассивной гипотермии.

2. Проведение НСГ исследования с доплерометрией в первые 24 часа жизни;

3. при развитии геморрагического синдрома проводить исследование коагулограммы, коррекция факторов свертывания крови путем трансфузии СЗП показана при наличии изменений в коагулограмме;

4. При развитии геморрагического поражения ЦНС проведение МРТ исследования и Н1 мультिवоксельной МР – спектроскопии.

5. При подозрении на развитие неонатальных судорог, апноэ и брадикардии неясного генеза у недоношенных детей и детям, развившим ГИЭ вследствие перенесенной среднетяжелой и тяжелой асфиксии в родах, проведение амплитудо-интегрированной электроэнцефалографии.

6. Новорожденным детям, перенесшим среднетяжелую и тяжелую асфиксию в родах, исследование КОС и газов крови при рождении или в первый час жизни с повторным исследованием в возрасте 2-х часов жизни;

7. Новорожденным детям, родившимся на сроке беременности 35 недель и более, развившим ГИЭ 2–3 степени вследствие перенесенной среднетяжелой и тяжелой асфиксии, проведение процедуры терапевтической гипотермии;

8. Детям, потребовавшим проведения терапевтической гипотермии, исследование концентрации лактата в первые 120 минут жизни, концентрации белка S100 в сыворотке крови в 1е сутки жизни, проведение амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии, НСГ с доплерометрией в динамике, МРТ исследования головного мозга и H1 мультиспектральной МР-спектроскопии после 14 суток жизни.

9. Всем детям, потребовавшим лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, рекомендуется катамнестическое наблюдение.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Байбарина Е.Н. Первичная и реанимационная помощь новорожденным детям. Володин Н.Н., Байбарина Е.Н., Сухих Г.Т., Антонов А.Г., Дегтярев Д.Н., Ионов О.В., Крючко Д.С., Ленюшкина А.А., Мостовой А.В., Пруткин М.Е., Терехова Ю., Филиппов О.С., Чумакова О.В., Аверин А.П., Галунин А.П., Карпова А.Л., **Киртбая А.Р.**, Мухаметшин Ф.Г., Романенко В.А., Романенко К.В. и др. // Методическое письмо № 15-4/10/2-3204 от 21 апреля 2010 года Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации - Москва, 2010 – 36 с.
2. Ионов О.В. Протокол проведения лечебной гипотермии детям, родившимся в асфиксии. Ионов О.В., Балашова Е.Н., **Киртбая А.Р.**, Антонов А.Г., Мирошник Е.В., Дегтярев Д.Н. // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2014. № 2 (4). С. 81-83.
3. Антонов А.Г. Методика проведения лечебной гипотермии детям, родившимся в состоянии асфиксии. Антонов А.Г., Ионов О.В., **Киртбая А.Р.**, Балашова Е.Н., Никитина И.В., Рындин А.Ю., Мирошник Е.В., Дегтярев Д.Н. // **Анестезиология и реаниматология**. 2014. Т. 59. №6. С. 76-77. [Scopus]
4. Ионов О.В. Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. Методические рекомендации под редакцией академика РАМН Н.Н. Володина. Ионов О.В., Дегтярев Д.Н., Пруткин М.Е., Мостовой А.В., Байбарина Е.Н., Дегтярева М.В., Гребенников В.А., Антонов А.Г., Рындин А.Ю., **Киртбая А.Р.**, Ленюшкина А.А., Мухаметшин Ф.Г., Панкратов Л.Г., Романенко К.В., Аверин А.П., Солдатова И.Г. // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2014. № 1 (3). С. 129-144.

5. Ionov O.V. New Protocol 'First Day Stabilisation of Very Preterm Babies': Results of Implementation. O.V. Ionov, A.R. **Kirtbaya**, E.N. Balashova, I.V. Nikitina, A.A. Lenushkina, D.S. Kryuchko, A.Y. Ryndin, V.V. Zubkov, D.N. Degtyarev // Neonatology. 2016. Vol. 109(4):391.
6. Крючко Д.С. Артериальная гипотония и шок у новорожденных. протокол отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных отдела неонатологии и педиатрии ФГБУ "Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова" Минздрава России. Крючко Д.С., Ионов О.В., Балашова Е.Н., **Киртбая А.Р.**, Ленюшкина А.А., Рудакова А.А., Рындин А.Ю., Зубков В.В., Дегтярев Д.Н. // **Неонатология: новости, мнения, обучение.** 2016. № 2 (12). С. 108-122. [ВАК]
7. Крючко Д.С. Сравнение двух подходов в терапии артериальной гипотонии у недоношенных новорожденных. Крючко Д.С., Байбарина Е.Н., Ионов О.В., Балашова Е.Н., **Киртбая А.Р.**, Краснова Л.А., Рудакова А.А., Тимофеева Л.А., Зубков В.В., Дегтярев Д.Н. // **Неонатология: новости, мнения, обучение.** 2016. № 2 (12). С. 81-88. [ВАК]
8. Ионов О.В., Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. Аверин А.П., Антонов А.Г., Байбарина Е.Н., Гребенников В.А., Дегтярев Д.Н., Дегтярева М.В., Иванов Д.О., Ионов О.В., **Киртбая А.А.**, Ленюшкина А.А., Мостовой А.В., Мухаметшин Ф.Г., Панкратов Л.Г., Петренко Ю.В., Пруткин М.Е., Романенко С.В., Рындин А.Ю., Солдатова И.Г., Бабак О.А., Верещинский А.М. и др. // В книге: Клинические рекомендации (протоколы) по неонатологии под редакцией Д.О. Иванова. Санкт-Петербург: ООО Информ-Навигатор, 2016 - С. 217-250.
9. Тимофеева Л.А. Поздние недоношенные дети: насколько они нуждаются в специализированной медицинской помощи? Тимофеева Л.А., **Киртбая А.Р.**, Дегтярев Д.Н., Шарафутдинова Д.Р., Цой Т.А., Карапетян А.О., Балашова Е.Н., Ионов О.В. // **Неонатология: новости, мнения, обучение.** 2016. № 4 (14). С. 94-101. [ВАК]
10. Антонов А.Г. Врожденная пневмония (клинические рекомендации). Антонов А.Г., Байбарина Е.Н., Балашова Е.Н., Дегтярев Д.Н., Зубков В.В., Иванов Д.О., Ионов О.В., Карпова А.Л., **Киртбая А.Р.**, Крохина К.Н., Крючко Д.С., Ленюшкина А.А., Ли А.Г., Малютина Л.В., Мебелова И.И., Никитина И.В., Петренко Ю.В., Рындин А.Ю., Рюмина И.И., Романенко А.В. и др. // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2017. № 4 (18). С. 133-148.
11. Чугунова Л.А. Возможности трехмерной нейросонографии в оценке постнатального формирования коры головного мозга у глубоко недоношенных детей. Чугунова Л.А., Нароган М.В., Рюмина И.И., **Киртбая А.Р.**, Гус А.И. // **Акушерство и гинекология.** 2017. № 7. С. 120-129. [Scopus]
12. Ионов О.В. Система профилактики и контроля госпитальной инфекции в отделениях (палатах) реанимации и интенсивной терапии для новорожденных в акушерских стационарах и детских больницах. Методические рекомендации. Ионов О.В., **Киртбая А.Р.**, Балашова Е.Н.,

Никитина И.В., Ленюшкина А.А., Скворцова М.А., Кормилицина Т.В., Припутневич Т.В., Минакова Е.Н., Авдеева О.В., Антонов А.Г., Зубков В.В., Дегтярев Д.Н., Байбарина Е.Н. // **Неонатология: новости, мнения, обучение.** 2017. № 3 (17). С. 108-126. [ВАК]

13. Шарафутдинова Д.Р. Эффективность профилактики и лечения ранней анемии недоношенных у новорожденных детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела. Шарафутдинова Д.Р., Балашова Е.Н., Павлович С.В., Ионов О.В., **Киртбая А.Р.**, Ленюшкина А.А., Зубков В.В., Дегтярёв Д.Н. // **Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.** 2017. Т. 16. № 4. С. 13-20. [Scopus]

14. Дегтярева А.В. Неонатальная гипераммониемия - транзиторное состояние или маркер наследственных болезней обмена веществ? Дегтярева А.В., **Киртбая А.Р.**, Соколова Е.В., Балашова Е.Н., Ионов О.В., Высоких М.Ю., Никитина И.В., Зубков В.В. // **Неонатология: новости, мнения, обучение.** 2018. Т. 6. № 1 (19). С. 96-102. [ВАК]

15. Приходько А.М. Биомаркеры повреждения головного мозга у новорожденных. Приходько А.М., **Киртбая А.Р.**, Романов А.Ю., Баев О.Р. // **Неонатология: новости, мнения, обучение.** 2018. Т. 6. № 1 (19). С. 70-76. [ВАК]

16. Ионов О.В. Влияние времени вдоха на эффективность неинвазивной искусственной вентиляции легких с переменным потоком у недоношенных новорожденных. Ионов О.В., Косинова Т.А., **Киртбая А.Р.**, Балашова Е.Н., Зубков В.В., Байбарина Е.Н. // **Неонатология: новости, мнения, обучение.** 2019. Т. 7. № 1 (23). С. 38-43. [ВАК]

17. Ionov O.V. Non-invasive respiratory support failure in preterm infants: the influence of inspiratory time on the efficiency of bi-level cpap. Randomised prospective trial. Oleg Ionov, T. Kosinova, Bezlepkina M.B., **A Kirtbaya**, Ekaterina Balashova, A Ryndin, V Zubkov, D Degtyarev, E Baibarina // *Pediatric Research.* 2019 vol. 86: 33-34.

18. Ионов О.В. Результаты внедрения протокола стабилизации глубоконедоношенных новорожденных в родильном зале, включающего использование по показаниям продленного вдоха в комбинации с методом СРАР. Ионов О.В., Косинова Т.А., **Киртбая А.Р.**, Балашова Е.Н., Рындин А.Ю., Зубков В.В., Байбарина Е.Н. // **Неонатология: новости, мнения, обучение.** 2019. Т. 7. № 2 (24). С. 33-41. [ВАК]

19. Шарафутдинова Д.Р. Эффективность применения различных схем терапии рекомбинантным человеческим эритропоэтином у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Шарафутдинова Д.Р., Балашова Е.Н., Ионов О.В., **Киртбая А.Р.**, Голубцова Ю.М., Зубков В.В., Дегтярев Д.Н., Павлович С.В. // **Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.** 2019. Т. 18. № 2. С. 75-82. [Scopus]

20. Тимофеева Л.А. Роль преэклампсии в исходах беременности: взгляд неонатолога. Ионов О.В., **Киртбая А.Р.**, Никонец А.Д., Михеева А.А., Васильченко О.Н., Зубков В.В., Шмаков Р.Г., Дегтярев Д.Н. // **Акушерство и гинекология**. 2019. № 4. С. 73-78. [Scopus]
21. Шарафутдинова Д.Р. Влияние анемии у беременных на состояние здоровья их недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Шарафутдинова Д.Р., Балашова Е.Н., Ионов О.В., **Киртбая А.Р.**, Голубцова Ю.М., Павлович С.В. // **Акушерство и гинекология**. 2019. № 9. С. 111-117. [Scopus]
22. Нароган М.В. Перинатальный артериальный ишемический инсульт: частота, диагностика, варианты клинического течения, ранние исходы. Нароган М.В., Быченко В.Г., Ушакова Л.В., Амирханова Д.Ю., Рюмина И.И., Артамкина Е.И., Дегтярев Д.Н., Александровский А.В., Орловская И.В., Донников А.Е., **Киртбая А.Р.**, Зубков В.В. // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского**. 2019. Т. 98. № 2. С. 35-42. [Scopus]
23. Шакая М.Н. Перинатальные факторы риска, влияющие на результаты выхаживания недоношенных детей от многоплодной монохориальной беременности. Шакая М.Н., Ионов О.В., Дегтярев Д.Н., Костюков К.В., Гладкова К.А., **Киртбая А.Р.**, Балашова Е.Н., Голубцова Ю.М., Рындин А.Ю., Зубков В.В. // **Неонатология: новости, мнения, обучение**. 2019. Т. 7. № 2 (24). С. 24-32. [ВАК]
24. Дегтярева А.В. Моторное и психопредречевое развитие глубоконедоношенных детей, перенесших врожденную пневмонию и ранний неонатальный сепсис, в первые 12 мес скорректированного возраста. Дегтярева А.В., Михайлова О.В., Амирханова Д.Ю., Никитина И.В., Ушакова Л.В., **Киртбая А.Р.**, Дегтярев Д.Н. // **Неонатология: новости, мнения, обучение**. 2019. Т. 7. № 4 (26). С. 18-26. [ВАК]
25. Крючко Д.С. Открытый артериальный проток у недоношенных. Зубков В.В., Дегтярев Д.Н., Ионов О.В., Никитина И.В., Буров А.А., Балашова Е.Н., Титков К.В., Ленюшкина А.А., **Киртбая А.Р.** // Учебное пособие. Москва, 2019 – 48 с.
26. Антонов А.Г. Врожденная пневмония. Байбарина Е.Н., Балашова Е.Н., Дегтярев Д.Н., Зубков В.В., Иванов Д.О., Ионов О.В., Карпова А.Л., **Киртбая А.Р.**, Крохина К.Н., Крючко Д.С., Ленюшкина А.А., Ли А.Г., Малютина Л.В., Мебелова И.И., Никитина И.В., Петренко Ю.В., Рындин А.Ю., Рюмина И.И., Романенко В.А. // В книге: Клинические рекомендации. Неонатология под редакцией Н.Н. Володина, Д.Н. Дегтярева, Д.С. Крючко. // Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019 - С. 170-192.
27. Артамкина Е.И. Повреждения головного мозга у недоношенных детей, ассоциированные с врожденной пневмонией. Артамкина Е.И., Дегтярев Д.Н., Квеквескири М.Д., **Киртбая А.Р.**, Амирханова Д.Ю., Безнощенко О.С., Быкова Ю.К., Голубцова Ю.М., Балашова Е.Н., Ионов О.В. // **Акушерство и гинекология**. 2020. № 12. С. 159-168. [Scopus]

28. Безнощенко О.С. Высокий уровень D-димера прогнозирует геморрагические осложнения у недоношенных новорожденных. Безнощенко О.С., Маркелов М.И., Квеквескири М.Д., **Киртбая А.Р.**, Балашова Е.Н., Ионов О.В., Дегтярев Д.Н., Кречетова Л.В., Тимофеева Л.А., Макиева М.И. // *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение.* 2020. Т. 8. № 1 (27). С. 79-80.
29. Ионов О.В. Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале. Методическое письмо под ред. Проф. Е.Н. Байбариной. Антонов А.Г., Буров А.А., Володин Н.Н., Горев В.В., Дегтярев Д.Н., Дегтярева М.В., Зубков В.В., Иванов Д.О., Ионов О.В., Карпова А.Л., **Киртбая А.Р.**, Крючко Д.С., Ленюшкина А.А., Малютина Л.В., Мебелова И.И., Мустафина-Бредихина Д.М., Мостовой А.В., Петренко Ю.В., Пруткин М.Е., Романенко В.А. и др. // *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2020. Т. 8. № 1 (27). С. 34-52.
30. Ионов О.В. Неотложные состояния у новорожденных детей. Балашова Е.Н., Бокерия Е.Л., Буров А.А., Ионов О.В., Карпова А.Л., **Киртбая А.Р.**, Крючко Д.С., Ленюшкина А.А., Мебелова И.И., Межинский С.С., Морозова Н.Я., Мостовой А.В., Нароган М.В., Пруткин М.Е., Романенко В.А., Романенко К.В., Рындин А.Ю., Сапун О.И. и др. // *Руководство для врачей.* – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020 - 416 с.
31. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия. Ашерова И.К., Бабак О.А., Богданова А.В., Бокерия Е.Л., Болибок А.М., Бойцова Е.В., Брыскина Е.Ю., Буров А.А., Геппе Н.А., Гитинов Ш.А., Гребенников В.А., Грошева Е.В., Давыдова И.В., Даниэл-Абу М., Дегтярев Д.Н., Дегтярева А.В., Егорова М.В., Ионов О.В., **Киртбая А.Р.**, Жакота Д.А., Желенина Л.А., Жесткова М.А., и др. // **Монография.** – Москва: РУДН, 2020 – 176 с.
32. Суворов И.А. Неонатальные судороги у глубоко недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении: распространенность и трансформация в структурную эпилепсию. Суворов И.А., Амирханова Д.Ю., Дегтярева А.В., Дегтярев Д.Н., Албегова М.Б., **Киртбая А.Р.**, Филиппова Е.А. // *Акушерство и гинекология.* 2021. № 10. С. 134-142. [Scopus]
33. Балашова Е.Н. Особенности дыхательных и сердечно-сосудистых нарушений у недоношенных детей, рожденных у матерей с вращением плаценты. Балашова Е.Н., Ионов О.В., **Киртбая А.Р.**, Никонец А.Д., Михеева А.А., Васильченко О.Н., Зубков В.В., Шмаков Р.Г., Дегтярев Д.Н. // *Акушерство и гинекология.* 2021. № 5. С. 85-93. [Scopus]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БЛД – бронхолегочная дисплазия

БЭА – биоэлектрическая активность головного мозга

ВЕ – дефицит оснований

ВЖК – внутрижелудочковые кровоизлияния

ВПС – врожденный порок сердца

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ВУИ – внутриутробное инфицирование

ВЧОВЛ – высокочастотная осцилляционная вентиляция легких

ГБН – гемолитическая болезнь новорожденных

ГВ - гестационный возраст

ГЗФАП – гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток

ГИЭ – гипоксически - ишемическая энцефалопатия

ДЦП – детский церебральный паралич

ЖКТ – желудочно – кишечный тракт

ЗЧЯ – задняя черепная ямка

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

КОС – кислотно-основное состояние

МВПР – множественные врожденные пороки развития

МНО – международное нормализованное отношение

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСДЭГ – множественные стигмы дисэмбриогенеза

НБО – наследственные болезни обмена

НК – недостаточность кровообращения

НСГ - нейросонография

НЭК – некротизирующий энтероколит

ОНМТ - очень низкая масса тела

ОПН – отделение патологии новорожденных

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОХРИТ – отделение хирургии, реанимации и интенсивной терапии

ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция

ПЖ – правы желудочек сердца

ПКВ – постконцептуальный возраст

ПМА – передняя мозговая артерия
ПТВ – протромбиновое время
ППЦНС – перинатальные поражения центральной нервной системы
РДС – респираторный дистресс - синдром
РКМФ – растворимые комплексы фибрин-мономера
РП - ретинопатия
САК – субарахноидальное кровоизлияние
СЭК – субэпендимальная киста
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФВ – фракция выброса
ФУ – фракция укорочения
ФФТС – фето-фетальный трансфузионный синдром
ЦИ – церебральная ишемия
ЦНС - центральная нервная система
ЦФМ – монитор церебральной функции
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭНМТ - экстремально низкая масса тела
ЭХО-КГ – эхокардиография
Viphasic – неинвазивная вентиляция легких
CPAP – постоянное положительное давление в дыхательных путях
Ddimer - продукт распада фибрина
Glu - глюкоза
Hb - гемоглобин
Ht - гематокрит
Lac - лактат
PCO₂ – напряжение углекислого газа
Peep – остаточное давление на выдохе
PH - кислотность
PO₂ – напряжение кислорода
SpO₂ – насыщение гемоглобина кислородом