

Тупикова Светлана Александровна

**Постнатальная дисадаптация глубоконедоношенных детей,
как фактор риска развития внутрижелудочковых кровоизлияний
при рождении в условиях Перинатального центра**

14.01.08 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Самара - 2015

Диссертационная работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Захарова Людмила Игоревна**

Официальные оппоненты:

Ахмадеева Эльза Набиахметовна, доктор медицинских наук, профессор; государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Башкирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии, заведующая кафедрой;

Ледяйкина Людмила Викторовна - доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева" Министерства образования и науки Российской Федерации, кафедра педиатрии медицинского института, доцент.

Ведущая организация: государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Оренбургский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Оренбург.

Защита состоится «__» _____ 2015 г. в 12.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.085.04 при государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165б.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале библиотеки (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/science/referats/>) государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автореферат разослан «__» _____ 201__ г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Жирнов Виталий Александрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. В последнее время очень остро встает проблема внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) у глубококонедоношенных детей. Разработка проблемы профилактики, диагностики и лечения ВЖК с недопущением тяжелых форм этой патологии - не только медико-социальная, но и важная экономическая задача (Антонов А.Г., 2005; Ахмадеева Э.Н., 2011).

По данным многих авторов, ВЖК различной степени тяжести возникают более чем у 60% глубококонедоношенных детей, причем легкие формы кровоизлияний часто перерастают в тяжелые (Барашнев Ю.И., 2001, 2002; Володин Н.Н. и др., 2008, 2011; Шабалов Н.П., 2011; Volpe J.J., 2001; Wilson-Costello D. et al, 2005; 2007; Mwaniki M.K. et al., 2012). ВЖК II и III ст являются одной из главных причин летальных исходов у недоношенных детей, а у выживших в 55,4% случаев становятся причиной психоневрологических нарушений, занимающих первое место (30%) среди причин детской инвалидности (Суханова Л.П., 2007; Широкова О.С., 2007; Osborn D.A., 2003).

Помимо анатомо-морфологических особенностей сосудистого русла перивентрикулярной области головного мозга в раннем онтогенезе, в механизме развития ВЖК установлена роль асфиксии (91,9%), респираторного дистресс - синдрома (96,1%), внутриутробной инфекции (58,9%), причем у большинства детей при рождении отмечается сочетание 2-3 факторов риска (Аверьянов П.Ф. и др., 2007; Володин Н.Н. и др., 2008; Нейман Е.Г., 2003; 2012; Морозова Е.А. и др., 2011; Каганова Т.И., Садовская И.К., 2007). Чаще ВЖК возникают в первые трое суток жизни (60-75%), реже на 2-4-й неделе жизни (10%), а при проведении ИВЛ могут возникнуть в течение всего периода вентиляции (Пальчик А.Б., Шабалов Н.П., 2009). Между процессом ранней неонатальной адаптации и состоянием постнатальной дисадаптации – очень тонкая грань, особенно применительно к детям с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении. Так, уязвимость головного мозга к повреждениям все чаще рассматривается как «функция» гестационного возраста (Ramenghi L.A., 2013).

Остается открытым вопрос о роли тромбоцитарного звена гемостаза в развитии ВЖК и роли фибронектина, как маркера поражения сосудов эндотелия в «моделировании» ВЖК. Являясь носителями биомолекул с множественными функциями, тромбоциты способны вступать в ответную реакцию на стрессовое воздействие, включая острую гипоксию свободные радикалы, травму, инфекцию, и позиционируются как клетки раннего реагирования в условиях сосудистого повреждения (Васильев С.А., 1988).

Следуя выше изложенному важно определить гестационные особенности в раннем онтогенезе показателей плазменного фибронектина и агрегационной активности тромбоцитов, исходя из гипотезы содружественного их участия в генезе ВЖК у глубококонедоношенных детей. Представляется важным выявить и оценить влияние перинатальных факторов относительного риска, в частности отклонений от протоколов ведения глубококонедоношенных детей, которые опосредуют их постнатальную дисадаптацию с развитием ВЖК, для смягчения этих влияний.

Цель исследования: снизить частоту развития ВЖК у недоношенных детей с учетом вариантов постнатальной дисадаптации по состоянию церебрального кровотока, уровню плазменного фибронектина и агрегационной активности тромбоцитов периферической крови

Задачи исследования:

1. Установить особенности материнского анамнеза у недоношенных детей двух групп наблюдения с учетом развития ВЖК I ст у детей I группы в первые сутки жизни
2. Сравнить гистоморфологические характеристики плаценты в двух группах наблюдения
3. Выявить синдромокомплекс клинико-метаболических проявлений ранней постнатальной дисадаптации недоношенных детей двух групп наблюдения и разных сроков гестации по данным традиционных методов исследования
4. Установить особенности церебрального кровотока при развитии ВЖК по данным ДГ сосудов головного мозга в первые и третьи сутки жизни

5. Определить содержание плазменного фибронектина и агрегационной активности тромбоцитов крови у детей двух групп наблюдения

6. Разработать оценочно-прогностические таблицы по комплексу клинико-анамнестических блоков для выявления факторов относительного риска развития ВЖК у глубоконедоношенных детей

7. Выработать рекомендации по профилактике развития ВЖК у недоношенных детей

Научная новизна исследования: впервые по данным перинатального аудита установлена совокупность клинико-анамнестических, организационных и метаболических предикторов, опосредующих развитие и тяжесть ВЖК 1 ст у новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ при рождении в условиях Перинатального центра. В процессе клинико-функционального исследования с применением НСГ и ДГ сосудов головного мозга выявлено замедление кровотока в бассейне ПМА, СМА и оттока по вене Галена у детей, развивших ВЖК 1 ст в 1-е сутки жизни. В процессе комплексного клинико-метаболического исследования впервые определены референсные значения показателей фибронектина в плазме крови у глубоконедоношенных детей в 1-е и 3-и сутки жизни – и их отличие в группе детей, реализовавших ВЖК 1 ст в первые сутки жизни. Обоснована патогенетическая роль отклонений в содержании фибронектина и агрегационной активности тромбоцитов крови для развития ВЖК.

Практическая значимость исследования: предложено мониторирование церебрального кровотока с применением НСГ и ДГ в 1-е и 3-и сутки жизни. Адаптирован метод проведения НСГ и ДГ глубоконедоношенным детям (защищено рационализаторское предложение). Сформулировано представление о 2-х гемодинамических ситуациях в перивентрикулярной области по уровню кровотока в ПМА, СМА и вене Галена. Установленные низкие значения плазменного фибронектина и сниженная агрегационная активность тромбоцитов крови могут быть использованы в качестве предикторов развития ВЖК. Разработаны оценочно-прогностические таблицы по комплексу клинико-анамнестических блоков для выявления факторов относительного риска развития ВЖК 1 ст в 1-е сутки жизни и программа для ЭВМ "Программа прогнозирования риска развития внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) у глубоконедоношенных детей" с выходом на тактику их ведения.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Синдромокомплекс ранней постнатальной дисадаптации глубоконедоношенных детей протекает в первые 3-5 суток жизни с сочетанным наличием RDS (Р 22.0) и церебральной ишемии (Р 91), на фоне которых развиваются ВЖК 1 ст с частотой, зависящей от срока гестации, без патогномичной клиники, выявленные методом НСДГ – скрининга в 1 и 3 сутки жизни

2. В синдромокомплексе ранней постнатальной дисадаптации глубоконедоношенных детей установлено участие замедления скорости кровотока по мозговым артериям и оттока по вене Галена с развитием ВЖК в зоне герминального матрикса

3. Клинико-метаболическая характеристика синдромокомплекса ранней постнатальной дисадаптации с развитием ВЖК 1 ст дополнена патогенетическим участием снижения уровня плазменного фибронектина в сочетании с очень низкой агрегационной активностью тромбоцитов

4. Индивидуальный комплекс клинико-анамнестических данных недоношенных детей и их матерей может быть оценен по разработанным оценочно-прогностическим таблицам и программе для ЭВМ с выходом на тактику ведения недоношенных детей с учетом церебральной гемодинамики и уровня плазменного фибронектина и агрегационной активности тромбоцитов.

Апробация результатов исследования. Основные положения работы доложены и обсуждены на: V и VII Ежегодных Конгрессах специалистов перинатальной медицины "Современная перинатология: организация, технологии, качество" (Москва, 2010, 2012); I Международном Конгрессе по перинатальной медицине и VI Ежегодном Конгрессе

специалистов перинатальной медицины (Москва, 2011); региональном научном форуме "Здоровый ребенок 2012" (Самара, 2012); научно-практической конференции "Аспирантские чтения" (Самара, 2013); XVI и XVII Международных научных конференциях "Здоровье семьи - XXI век" (Будапешт, 2012; Лиссабон, 2013).

Апробация диссертации была проведена на совместном заседании кафедр детских болезней, детских инфекций, госпитальной педиатрии и кафедры педиатрии института последипломного образования ГБОУ ВПО "СамГМУ" 25 ноября 2014 года.

Личный вклад автора заключается в динамическом наблюдении, лечении и выхаживании 90 недоношенных детей в раннем неонатальном периоде в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии для новорожденных и недоношенных детей Перинатального центра; проведении исследования и интерпретации их результатов; разработке оценочно-прогностических таблиц и программы для ЭВМ с выходом на 2 алгоритма их ведения.

Номер государственной регистрации: 01201352006

Внедрение результатов в практику. Материалы исследования внедрены в практическую работу неонатологических отделений педиатрического и акушерского корпусов ГБУЗ СОКБ им. М.И.Калинина. Ряд теоретических положений, сформулированных в диссертации, используется в учебном процессе для студентов и клинических ординаторов на кафедре детских болезней ГБОУ ВПО "СамГМУ" МЗ России.

Публикации. По теме диссертации опубликованы 32 печатные работы, их них 6 статей – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ; одно свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ; 1 удостоверение на рационализаторское предложение.

Объем и структура диссертации. Диссертация написана в традиционном плане, состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы исследования, главы собственных результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Диссертация изложена на 154 страницах текста, без учета списка литературы, иллюстрирована 23 рисунками, 27 таблицами, приведен 1 клинический пример. Библиографический указатель содержит 352 источника (226 отечественных и 126 зарубежных авторов).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Дизайн работы: клинико-патогенетическое исследование события (ВЖК 1 ст) в процессе ранней неонатальной адаптации глубоко недоношенных детей, в сопоставлении с группой сравнения, с выработкой прогноза, индивидуальной профилактики развития и прогрессирования ВЖК.

Работа проводилась в течение 2011-2014 гг. в Перинатальном центре на базе ГБУЗ "СОКБ им. М.И. Калинина". Под нашим наблюдением находилось 90 недоношенных детей 22-34 нед. гестации с сочетанной перинатальной патологией, которая характерна для всех недоношенных детей в периоде ранней постнатальной адаптации/дисадаптации: респираторный дистресс синдром (РДС, Р 22.0), церебральная ишемия (ЦИ, Р91), установленные по клинико-anamnestическим и лабораторно-функциональным показателям в качестве основного клинического диагноза. Из числа этих детей - 47 развили ВЖК 1 ст (как сопутствующий диагноз) в первые сутки жизни (основная группа) и 43 ребенка с сопоставимой патологией, но без ВЖК составили II группу наблюдения. В каждой группе новорожденные были подразделены на гестационные подгруппы: дети с ЭНМТ, ОНМТ и новорожденные с НМТ. В основу деления на гестационные подгруппы мы взяли массу тела, так как включали в наблюдение детей,

развитие которых соответствовало гестационному возрасту. Сопоставление всех клинико-анамнестических, лабораторно-функциональных показателей проводили с учетом этого подразделения по массе тела (рис. 1).

Частота развития ВЖК зависела от срока гестации и массы тела при рождении. В наше исследование мы включили детей с ЭНМТ, родившихся в Перинатальном центре за этот период, не умерших в первые сутки жизни и соответствовавших критериям включения; частота ВЖК составила у них 55%. Дети с ОНМТ были включены в исследование в количестве 27 человек из 90 родившихся с такой массой тела, при этом ВЖК у них развилось в 19%. Из 180 детей с массой тела от 1500,0 – 1999,9 г., родившихся за этот период, ВЖК выявлены у 20 (11,1%).

Критерии включения в I группу: недоношенные дети со сроком гестации 22-34 недели, с массой тела, соответствующей сроку гестации, имеющие проявления морфо – функциональной незрелости, RDS, синдрома общего угнетения ЦНС, находящиеся на ИВЛ, НСРАР и развившие ВЖК 1ст в 1-е сутки жизни; у половины из них предполагалось состояние внутриутробного инфицирования, без его верификации и клинической реализации.

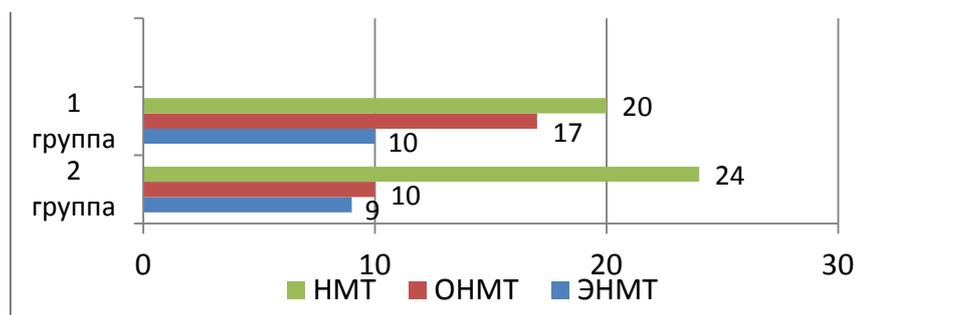


Рис.1. Группы наблюдения с подразделением на три гестационные подгруппы по массе тела

Критерии включения во II группу: недоношенные дети со сроком гестации 22-34 недели с массой тела, соответствующей сроку гестации, с аналогичной клинической симптоматикой, находящиеся на респираторной поддержке и не реализовавшие ВЖК в 1-е сутки жизни. Эта группа сравнения являлась «условно контрольной», и такой принцип деления недоношенных на группы, имеющие сопоставимую патологию и различающиеся по одному клиническому синдрому, принят в клинической медицине [Котельников Г.П., Шпигель А.С., 2012], в т. ч. в клинической неонатологии [Хазанов А.И., 2009; Иванов Д.О., 2013] и является доказательным.

Критерии исключения из группы исследования: наличие врожденной патологии развития, генетических заболеваний, периферических интравентрикулярных кровоизлияний 2-3 степени; наличие клинически реализующейся внутриутробной инфекции; дети от матерей с ВИЧ инфекцией; дети с СЗВУР.

Методы исследования. У всех 90 детей проведено углубленное изучение анамнеза о течении ante – и интранатального периодов, особенностей состояния при рождении и течении раннего неонатального периода (всего 5 клинико-анамнестических блоков) для разработки оценочно – прогностических таблиц относительного риска (ОР) развития ВЖК 1 ст, на основе которой была создана программа прогнозирования этой патологии для ЭВМ; заполнялась формализованная карта, состоящая из 8 блоков, 106 позиций, разработанная в соавторстве с Ярцевой И.Н. и адаптированная нами к выполнению намеченных задач, на основании которой была создана компьютерная база данных на каждого ребенка.

Клиническое и лабораторно – функциональное наблюдение проводилось ежедневно, в соответствии с протоколами РАСПМ. У 70 детей исследованы гистоморфологические особенности плаценты.

Основным функциональным методом диагностики ВЖК была НСГ и ДГ сосудов головного мозга в 1-е и 3-и сутки жизни, выполненные на портативном ультразвуковом сканере «LOGIQe» (Корея, 2010г) с предварительным подогревом контактного геля. Де-

ти находились в кувезах интенсивного наблюдения, с постоянным мониторингом жизненно важных функций. Каждое исследование НСГ с ДГ продолжалось не более 10 минут, при этом показатели SatO₂, pCO₂ по данным пульсоксиметрии и капнографии, а также показатели системного артериального давления не ухудшались.

Из специальных исследований, в 1-е и 3-и сутки жизни, определяли концентрацию плазменного фибронектина в микроколичественных образцах плазмы крови методом твердофазного иммуноферментного анализа и агрегационную активность тромбоцитов с АДФ и коллагеном визуальным микрометодом экспресс – оценки тромбоцитарного звена гемостаза. Мы исходили из гипотезы, что в клинических условиях определение плазменного фибронектина в комплексе с функциональными характеристиками и количеством тромбоцитов может уточнить гемостатический баланс, в частности на уровне капилляров герминального матрикса.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с позиции доказательной медицины (Г.П. Котельников, А.С. Шпигель, 2012) с индивидуальным анализом показателей у детей двух клинических групп наблюдения. Параметрические критерии обработаны методом вариационной статистики с определением средней арифметической (M), ее стандартной ошибки (M±m) и критерия Стьюдента (за статистически достоверные принимали различия при p≤0,05). Непараметрические показатели оценивались с вычислением частоты встречаемости по формуле: $x = \frac{n}{N}$, где x – изучаемый признак, n – абсолютное число случаев с этим признаком, N – общее число наблюдений (случаев). Учитывалась степень инвазивности ведения детей, с определением индекса инвазивности (ИИ), который вычисляли по формуле: ИИ = число манипуляций в сутки/ масса тела в кг и оценивали по следующим параметрам: ИИ>8 – высокая инвазивность ведения, ИИ< 8, но > 4 – умеренная, ИИ< 4 – низкая. Выявление наиболее значимых факторов относительного риска проводилось по Флетчеру Р. и соавт. (2004) в модификации М.А. Подольной и Б.А. Кобринского (2006). Статистическая обработка результатов и графическое изображение проводилось на персональном компьютере Pentium – 2000 в среде Windows XP с помощью прикладного пакета программ Microsoft Office–Excel 2007; SPSS - 20; Biostatistica, STATISTICA 10-RUS (Лицензия № STA999K347156W).

Результаты исследования и их обсуждение

При выполнении первой задачи – установление особенностей материнского анамнеза у глубоконедоношенных детей двух групп наблюдения – мы исходили из гипотезы, что патологическое течение беременности, завершающейся преждевременными родами, оказывает многокомпонентное воздействие на нейроонтогенез плода и недоношенного ребенка. Однако конкретные механизмы реализации этого влияния требуют индивидуальной оценки у каждого глубоко недоношенного ребенка, начиная с данных материнского анамнеза.

Так, анализируя **анамнез женщин (I блок клинико-анамнестического аудита)**, мы выявили причинную роль табакокурения и высокой частоты хронических заболеваний почек и очагов хронической урогенитальной инфекции, не санированных на догестационном этапе - прежде всего в наступлении преждевременных родов. Однако это состояние обычно предполагается, но редко идентифицируется в повседневной практике родильного дома, т.к. может протекать в раннем неонатальном периоде бессимптомно или в латентной форме, с низкой выявляемостью этиологических факторов (Башмакова И.Б., 2004).

Среди очагов инфекции мы выявили равную частоту периодонтита (0,2 и 0,15) у женщин двух групп наблюдения. Хронической периодонтит формирует альвеолярные пришеечные кисты с большим количеством патогенной и даже антибиотикорезистентной флоры, что, как стало известно в последние годы, коррелирует с образованием воспалительных процессов и кист в репродуктивных органах (Klebanoff M. et al., 2006). Этот фактор можно отнести к управляемым, т.к. вполне возможна его своевременная санация.

Доля женщин возрастной категории старше 35 лет чаще наблюдалась во II группе, что отражает современную тенденцию социального и репродуктивного поведения женщин. Нами выявлена большая частота первобеременных в первой группе наблюдения, а

также женщин повторнородящих, но с большим (>2) преобладанием паритета беременности над паритетом родов (0,5 и 0,6). Первый факт, по нашему мнению, связан с несовершенством в процессе первой беременности гормональной регуляции созревания плода, его головного мозга и легких; второй – с гормональным дисбалансом, к которому приводит большая насыщенность медицинскими абортами.

Из социальных факторов - статус домохозяйки и уровень образования ниже средне-специального доминировал у женщин I группы.

Высокая частота семейного положения «вне брака» у женщин обеих групп наблюдения обуславливает преждевременное развитие родов, возможно, из-за нестабильности психологической доминанты беременности.

Суммарная частота выявленных социально-биологических и медицинских факторов риска, в том числе отягощенного акушерского анамнеза, характеризует «предпосылку» для преждевременного распада единой биологической системы «мать – плацента - плод». На одну женщину первой группы приходится 10 признаков, характеризующих эти отклонения, на одну женщину второй группы - 9,8 признаков (рис.2).

Однако, сумма всех учтенных факторов ОР в баллах, была выше у детей I группы и составила 15,6, а во II группе - 9,2. Т.о., при сумме баллов ОР > 9,2 можно достаточно рано предполагать сочетание преждевременных родов и развитие ВЖК.

Учет перечисленных факторов ОР в анамнезе и своевременное воздействие на них был нами положен в основу индивидуальной программы профилактики - как преждевременных родов, так и развития ВЖК, с улучшением неонатальных исходов.

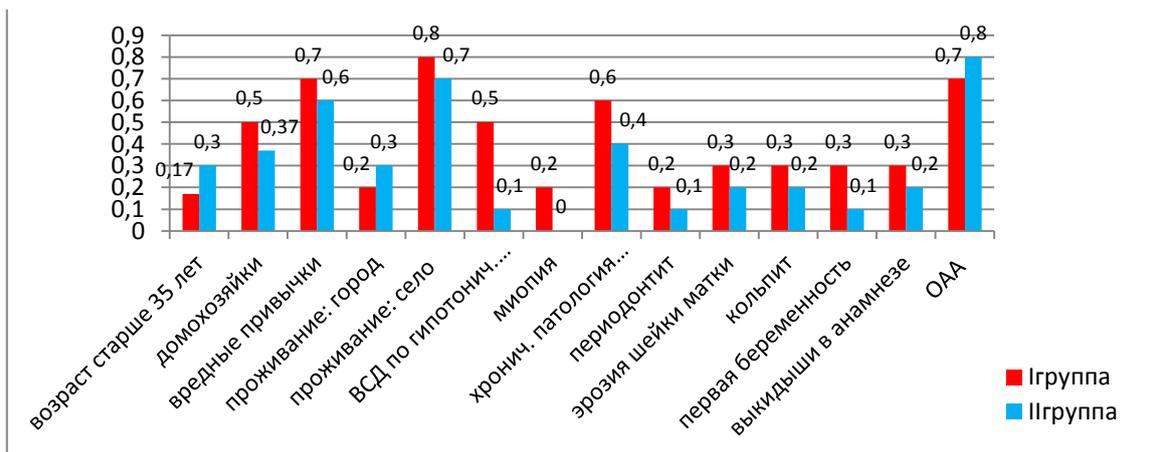


Рис. 2. Частота социально-биологических и медицинских факторов риска у женщин двух групп наблюдения

При анализе течения **данной беременности** (II блок клинико-anamнестического аудита) и **родов** (III блок) удалось выявить высокую частоту в анамнезе детей I группы: поздней постановки матери на учет по беременности, выраженного анемического синдрома, осложнений беременности в виде многоводия (рис.3). При этом отмечалась одинаково большая частота рождения детей путем операции экстренного кесарева сечения (0,7 в I и II группе), что могло быть "издержками" маршрутизации беременных женщин до организации межмуниципальных перинатальных центров в Самарской области.

Анализируя функциональное состояние плаценты (по данным II блока анамнестического аудита), мы выявили одинаково высокую частоту (0,7) хронической плацентарной недостаточности у женщин I и II группы наблюдения). Т.о., патологические фоновые состояния во время беременности (анемия, гестозы - преэклампсия, угроза прерывания беременности и др.) и хроническая плацентарная недостаточность явились наиболее частыми особенностями течения беременности у женщин, дети которых были глубоко-недоношенными и развили ВЖК; или были глубоконедоношенными без развития ВЖК. При этом, суммарная частота этих состояний в I группе составила 2,1 на одну женщину, во второй группе - 1,88.

При оценке особенностей II и III блоков клинико-anamнестического аудита (рис.3) в баллах - значения суммарного относительного риска в двух группах наблюдения составил:

20,6 и 21,31 балла. Т.о., установленные отклонения в течении беременности и родов опосредуют прежде всего сам процесс преждевременного рождения и патогенез ранней постнатальной дисадаптации глубококонедоношенных детей.

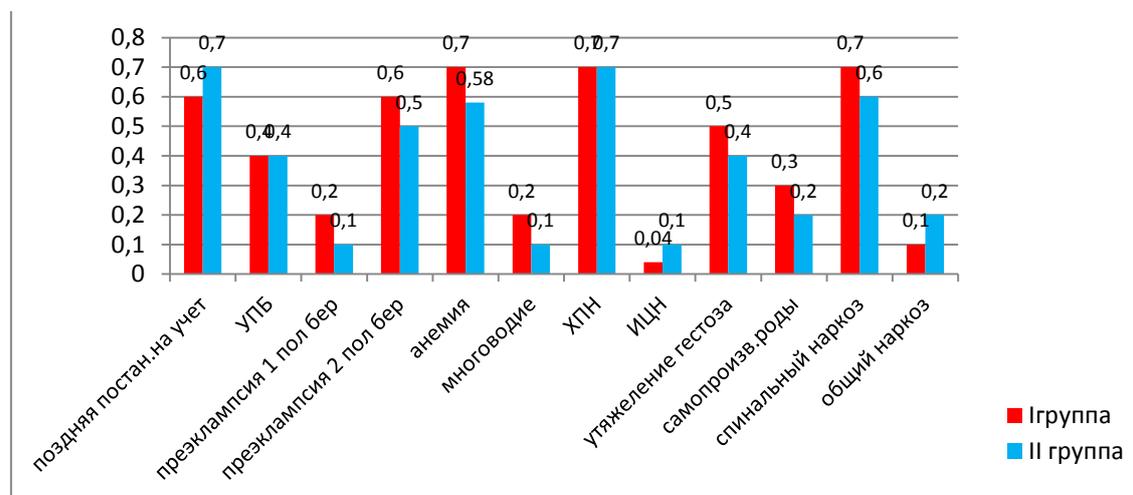


Рис. 3. Особенности течения беременности и родов у женщин двух групп наблюдения

Анализ **состояния детей при рождении** (рис.4) выявил очень тяжелое состояние и низкую оценку по шкале Апгар в конце первой минуты жизни чаще в I группе, и только две трети этих детей после оказания первичной реанимационной помощи улучшили свое состояние к пятой минуте жизни; они относились к третьей подгруппе по сроку гестации. Однако, более тяжелая степень КРД, с оценкой дыхательного компонента в 4-5 баллов по шкале Сильвермана, отмечалась у новорожденных I-ой группы с частотой 0,8, а во II-ой группе – с частотой 0,56. Большая тяжесть КРД у новорожденных I группы может опосредовать развитие ВЖК с первых суток жизни. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки у детей обеих групп наблюдения диагностировали RDS по выявлению зон гипо - и гипервентиляции на фоне респираторной поддержки. Контролируя параметры ИВЛ/НСРАР, добивались стояния купола диафрагмы на уровне 8-9 межреберья, во избежание баротравмы.

Анализ **особенностей выхаживания** глубококонедоношенных детей выявил ряд отклонений от протоколов ведения, которые могли способствовать развитию ВЖК в первые сутки жизни: позднее начало энтерального питания в I группе с частотой 0,8; высокий индекс инвазивности (ИИ>6) с частотой 0,6; позднее начало вскармливания грудным молоком с частотой 0,6. У детей II группы эти факторы встречались реже (соответственно 0,6; 0,4 и 0,4).

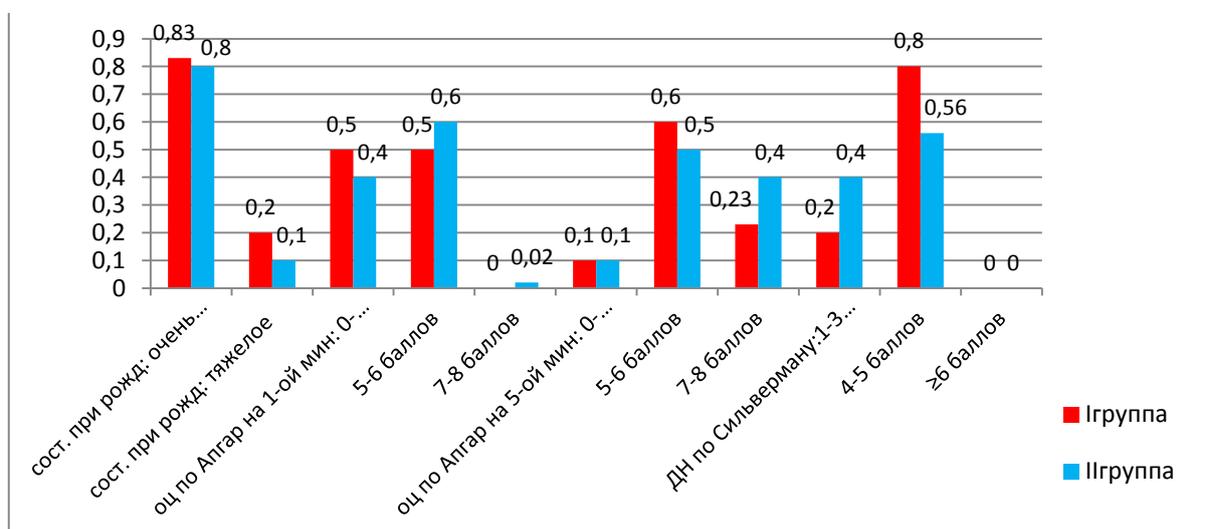


Рис. 4. Состояние новорожденных при рождении

В динамике **раннего неонатального** периода нарушение внешнего дыхания требовало у 2/3 детей I группы более длительного проведения ИВЛ (во II группе – у 1/5 детей), тогда как проведение ИВЛ менее 1 суток было достаточно только каждому десятому ребенку II группы.

В процессе комплексного исследования, которое мы проводили в течение 2011-2014 годов, происходило усовершенствование и внедрение в практику протоколов профилактики и лечения ВЖК и РДС, разработанных РАСПМ, в родильных домах г. Самара и Самарской области. По данным проведенного нами **перинатального аудита** по оценке отклонений от этих протоколов (блок IV), мы выявили в качестве факторов относительного риска по развитию ВЖК у детей двух групп наблюдения: позднее начало внутривенного введения жиров, энтерального питания, начала вскармливания грудным молоком, повышенный уровень шума, высокий индекс инвазивности (ИИ>6). Суммарная оценка этих факторов составила 13,1 баллов в I группе и 5,9 балла во II группе. Т.о., при сумме баллов $\geq 5,9$ баллов создаются условия для развития ВЖК.

Клинические особенности течения раннего неонатального периода (блок V) приведены на рис.5. У новорожденных **первой группы** превалировал общемозговой синдром угнетения ЦНС в виде выраженной гиподинамии, диффузной мышечной гипотонии, гипорефлексии. У ряда детей, прежде всего с ЭНМТ, наблюдались миофасциальные подергивания в разных группах мышц. Визуально у них чаще определялся отечный синдром, КРД с оценкой дыхательного компонента по шкале Сильвермана 4-6 баллов, аритмией дыхания, цианозом кожных покровов, что обосновывало необходимость в проведении ИВЛ с рождения и длительностью более 3-х суток. Т.о., наложение ВЖК утяжеляло проявления ранней постнатальной дисадаптации. По неонатальной шкале E. Gray, учитывающей сложность лечения, его инвазивность и степень отклонения показателей мониторинга витальных функций от нормативов, максимальная степень тяжести составляла у детей I группы в 1-е и 3-и сутки 40 и 35 баллов, у детей II группы – 38 и 30 баллов, индекс инвазивности колебался в пределах 6,0.

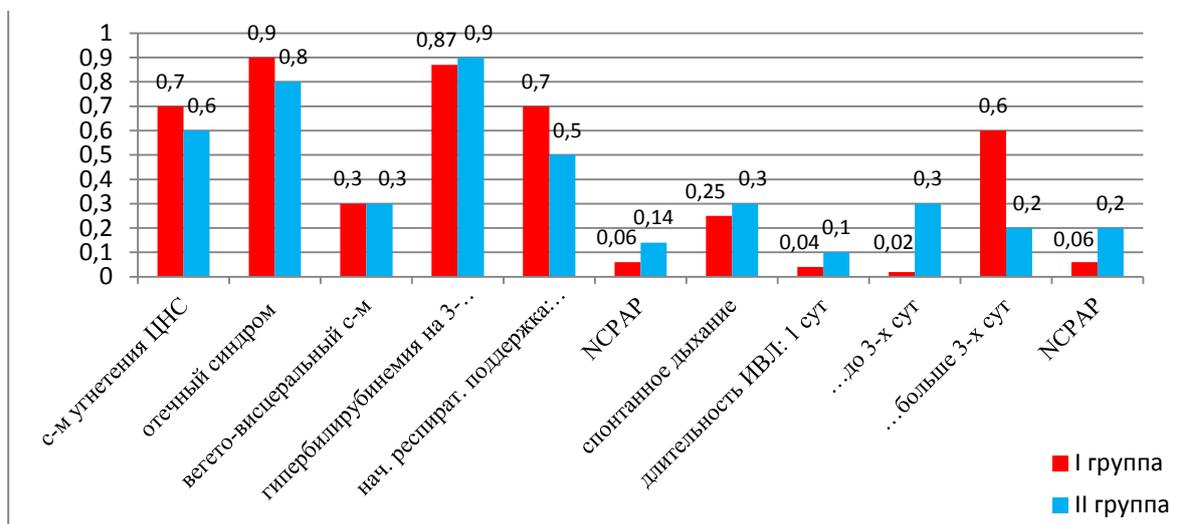


Рис. 5. Синдромокомплекс ранней постнатальной дисадаптации по клинике раннего неонатального периода у детей двух групп наблюдения

Суммарный относительный риск развития ВЖК по признакам, учтенным в V блоке, составил у детей I группы -24,3 балла, а во 2-ой – 10,12 баллов.

Показатели КОС, ОАК, электролитов крови (рис.6) не выявили выраженных отклонений от нормативных уровней, так как в условиях Перинатального центра оказалось возможным соблюдение всех рекомендаций ведения и лечения глубоконеодоношенных детей.

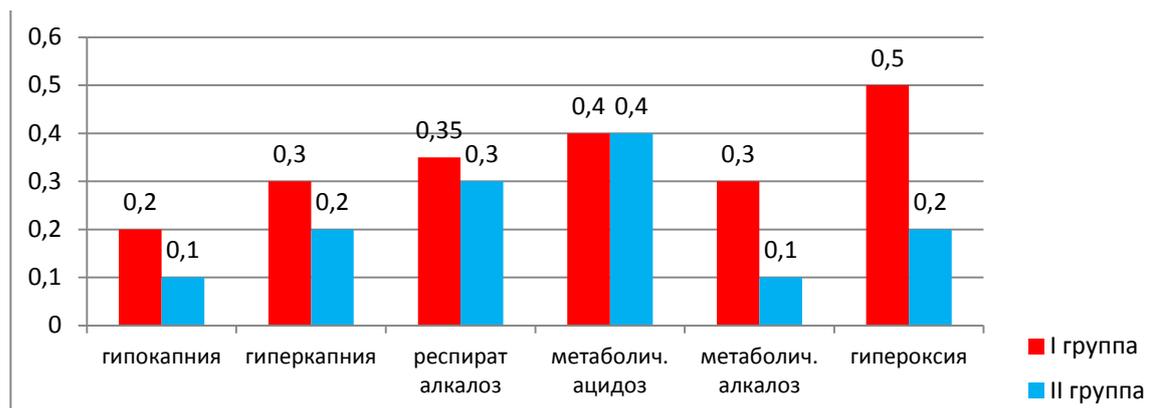


Рис. 6. Синдромокомплекс ранней постнатальной дисадаптации по отклонениям показателей КОС у детей двух групп наблюдений

У детей I группы чаще отмечались «тревожные» показатели, в виде умеренной гипер- и гипокапнии (в 1,5 - 2 раза чаще, чем у детей II группы), а так же субкомпенсированного метаболического ацидоза и алкалоза. По показателям Sat O₂ у некоторых детей отмечалась гипероксия, чаще в I группе, хотя подход к смягчению параметров ИВЛ – был одинаков. С одной стороны, это согласуется с данными Б.И. Глуховца (2002) и Власюка В.В., 2013 о нарушении усвоения кислорода (на модели замедленного развития синтициальных узелков в хориальной пластине плаценты у плодов <27 недель гестации, что коррелирует с сниженной перфузией O₂ в ткани у глубоконедоношенных детей, а также неготовностью легких плода воспринимать кислород), с другой стороны - эти данные так же могут свидетельствовать о патогенетической роли гипероксии в генезе ВЖК у детей I группы.

По данным **гистоморфологического исследования последов** (рис.7), у детей первой группы выявлены признаки формирования фибриноида, фиброза ближе к хориальной пластине и в сосудах пуповины, в то время как у детей второй группы – в материнской части плаценты (ближе к базальной пластине) и экстраплацентарных оболочках. Кроме того, для первой группы было характерно нарушение кровотока на уровне плацентарного и плацентарно – плодового, а для второй группы – на уровне маточно-плацентарного и плацентарного.

Признаки снижения компенсаторных реакций у детей первой группы наблюдались в виде несоответствия развития виллезного дерева сроку гестации и снижения развития синтициальных узелков, а у детей второй группы – только в виде несоответствия развития виллезного дерева сроку гестации.

По данным НСГ в 1-е и 3-и сутки жизни, у всех детей с ЭНМТ, ОНМТ, НМТ выявлены признаки незрелости мозговых структур, частота которых зависела от срока гестации, с максимальными значениями у детей 22-28 нед гестации и массой тела менее 1000г.

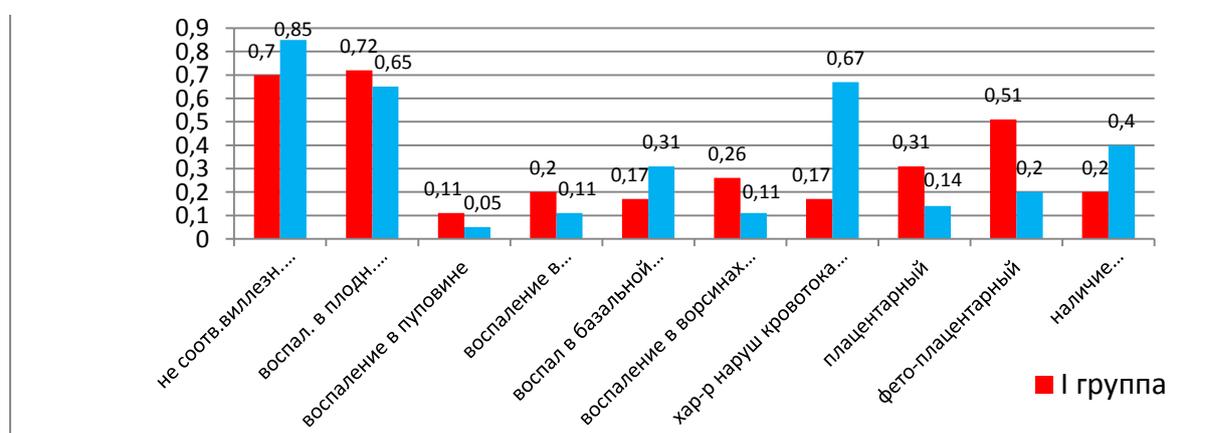


Рис. 7. Гистоморфологические изменения плаценты у детей двух групп наблюдения (на основании исследования 700 биоматериалов из 70 последов)

Локализация ВЖК в области задних и передних рогов боковых желудочков и таламо-каудальной вырезки была как левосторонней, так и правосторонней, а у 10 детей - в хориальное сплетение, без выхода крови в боковые желудочки, но с деформацией их контуров.

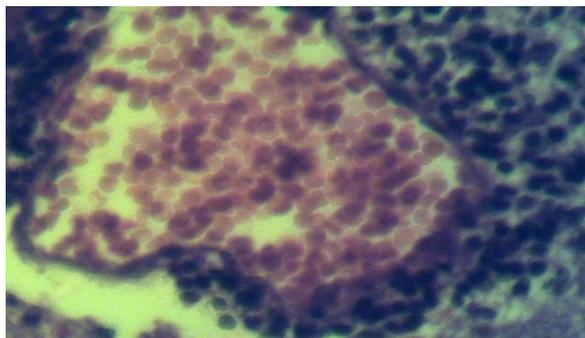


Рис. 8. Микрофотография гистологического среза головного мозга (окраска гематоксилин + эозин, импрегнация серебром; увеличение 1:800): сладжирование эритроцитов в расширенном капилляре герминального матрикса перивентрикулярной области с развитием престаза

На рисунках 8, 9, 10 приведены данные гистоморфологического исследования мозговых структур ребенка, родившегося с массой тела 685 г, развившего ВЖК I ст в перивентрикулярную и субэпендимальную области и умершего в возрасте 6 суток от сочетанной перинатальной патологии (кардио-респираторной дисадаптации, церебральной ишемии и респираторного дистресс-синдрома без антенатальной профилактики). Видны этапы сладжирования форменных элементов в расширенном капилляре герминального матрикса с развитием престаза (рис. 8); периваскулярного отека с эритродиапедезом в субэпендимальной зоне герминального матрикса (рис. 9), обширное ВЖК I ст с сохраненной эпендимой желудочка мозга (рис. 10).

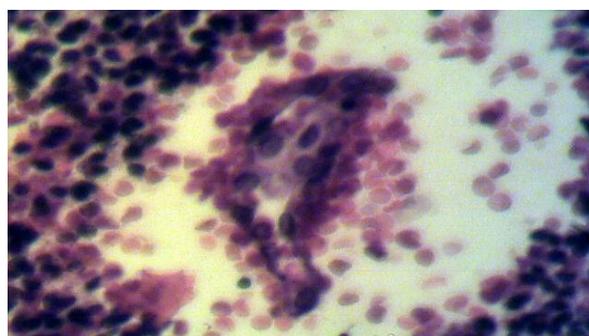


Рис. 9. Микрофотография гистологического среза головного мозга (окраска гематоксилин + эозин, дополнительно импрегнация серебром; увеличение 1:800): периваскулярный отек с эритродиапедезом в субэпендимальной зоне герминативного матрикса

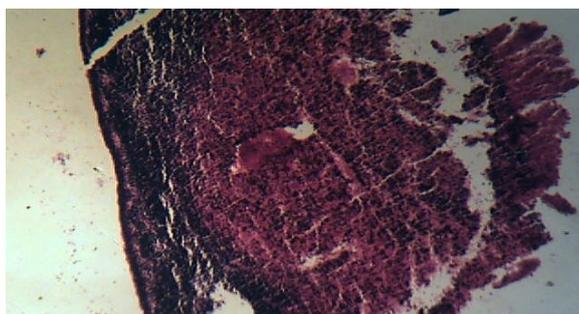


Рис. 10. Микрофотография гистологического среза головного мозга (окраска гематоксилин + эозин, импрегнация серебром; увеличение 1:400): обширное ВЖК I степени с сохраненной эпендимой желудочка мозга

Проведение доплерографии сосудов головного мозга в 1-е и 3-и сутки позволило выявить, во-первых, гестационные особенности мозговой гемодинамики; во-вторых, особенности, опосредующие развитие ВЖК.

Показатели **мозгового кровотока** у детей **II группы** (сравнения) мы расценивали как референсные значения для глубоконедоношенных детей с ЦИ, РДС, но без ВЖК – т.е. значения «стресс-нормы» в процессе ранней постнатальной дисадаптации глубоконедоношенных детей трех гестационных подгрупп.

У детей с **ЭНМТ** показатели R_i и скорости кровотока по ПМА были в 1-е сутки жизни были выше значений, определяемых для "среднедоношенных" детей – очевидно, отражая фазу реперфузии после оказания первичной реанимационной помощи. Т.о., дети с ЭНМТ находились в опасном состоянии по развитию ВЖК в первые сутки жизни, прежде всего в бассейне ПМА. Однако скорость оттока по вене Галена определялась у них, а также у детей с ЭНМТ и НМТ в пределах значений, характерных для среднедоношенных детей, что характеризовало **I гемодинамическую ситуацию** (рис.11), без объемной гиперперфузии.

У детей **I группы**, развивших ВЖК, обнаружены отличающиеся от детей **II группы**, гестационно зависимые изменения скорости кровотока по мозговым артериям, и особенно по вене Галена. У детей с ЭНМТ скорость кровотока по ПМА и ЗМА была статистически достоверно снижена как в 1-е, так и 3-и сутки жизни за счет снижения R_i этих магистральных сосудов по сравнению с детьми той же гестационной подгруппы (**II группы**). Это замедление кровотока сочеталось с очень выраженным снижением скорости оттока по вене Галена (до 8 см/сек) и характеризовало **вторую гемодинамическую ситуацию** (рис.12), которая в самой уязвимой в отношении кровоснабжения перивентрикулярной области приводила к ВЖК I ст через стадии престаза, сладжирования форменных элементов крови, периваскулярного отека и эритродиapedеза.

У детей с **ОНМТ** и НМТ вторая гемодинамическая ситуация отмечалась только в 1-е сутки жизни.

Т.о., ВЖК I степени возникало у детей **I группы** с ЭНМТ, ОНМТ и НМТ на фоне сниженных значений R_i и скорости кровотока в бассейнах ПМА и ЗМА, при сниженной скорости оттока по вене Галена (по сравнению с детьми тех же гестационных подгрупп из **II группы**) через стадии престаза, сладжирования форменных элементов крови, периваскулярного отека и эритродиapedеза в *locus minoris resistentio* - на уровне герминального матрикса. Длительность таких гемодинамических изменений зависела от срока гестации. Выявленные нами две гемодинамические ситуации, из которых вторая опосредует развитие ВЖК I ст, явились основанием для дифференцированного назначения сосудистых аналептиков и вазопрессоров.



Рис. 11. Показатели церебральной гемодинамики (см/сек) у детей с ЭНМТ II группы в 1-е и 3-и сутки жизни - первая гемодинамическая ситуация. Стадия реперфузии с увеличением R_i и скорости кровотока в ПМА и СМА, есть опасность развития ВЖК, но гиперперфузии нет благодаря нормальной скорости венозного оттока по вене Галена. Может быть продолжен кофеин, как дыхательный и сосудистый аналептик

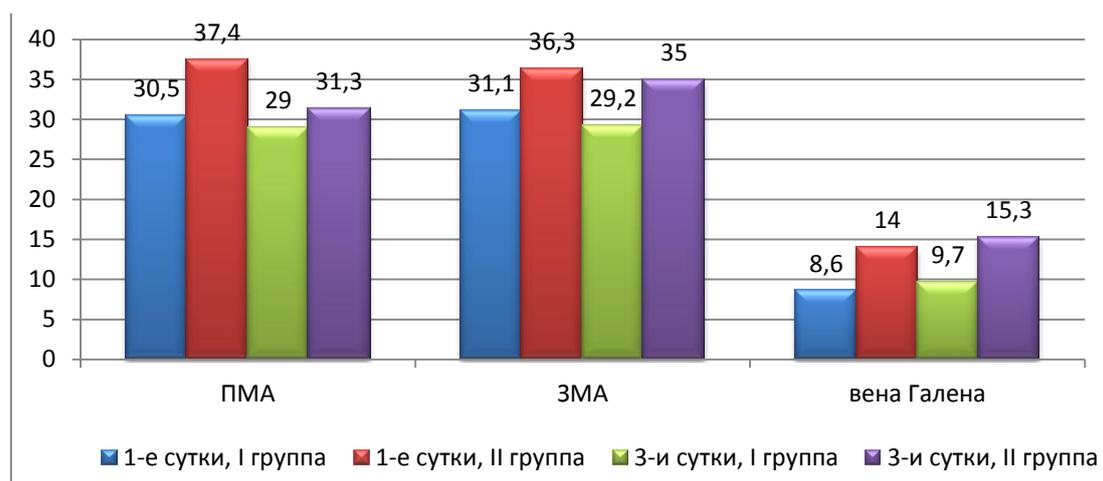


Рис. 12. Показатели церебральной гемодинамики (см/сек) у детей с ЭНМТ I группы в 1-е и 3-и сутки жизни - вторая гемодинамическая ситуация: *состоявшаяся ВЖК на уровне капилляров герминального матрикса, вследствие снижения R_i , замедления скорости кровотока в ПМА, ЗМА и замедления оттока по вене Галена. Даже при стабилизации показателей системной гемодинамики показано продолжение приема вазопрессоров в сочетании с сосудистым и дыхательным аналептиком (Кофеином). Срочная коррекция КОС с недопущением алкалоза.*

Помимо становления показателей мозгового кровотока, мы исследовали особенности гемостатического баланса по уровню ФН плазмы и агрегационной активности тромбоцитов.

Изучая гестационную зависимость уровня ФН плазмы на примере детей трех гестационных подгрупп **II группы**, мы выявили низкие значения фибронектина как в 1-е, так и 3-и сутки жизни, по сравнению с нижней границей референсных значений, установленных другими авторами тем же методом (ТИФА) на уровне 70 $\mu\text{kg/ml}$, но относительно более старших возрастных групп. При этом у детей с ЭНМТ в 1-е сутки жизни отмечался транзиторный период достоверного повышения уровня ФН по сравнению с детьми с ОНМТ и НМТ (рис.13). Предположительно, это можно объяснить «следовым» повышением данного показателя у детей с ЭНМТ при столь преждевременном распаде системы «мать-плацента-плод», сопровождающимся резким выбросом фибронектина и повышением его содержания в шейечно-вагинальной слизи (Lowe M. et al., 2004; E. Saling, Di Renzo G.C. et al., 2011) и, как мы предполагали и обнаружили, - в плазме крови. Такой транзиторный подъем мог иметь компенсаторное значение, оберегающее от ВЖК, учитывая полифункциональные свойства ФН, в том числе в осуществлении связи с рецепторами-лигандами тромбоцитов и матриксом эндотелия.

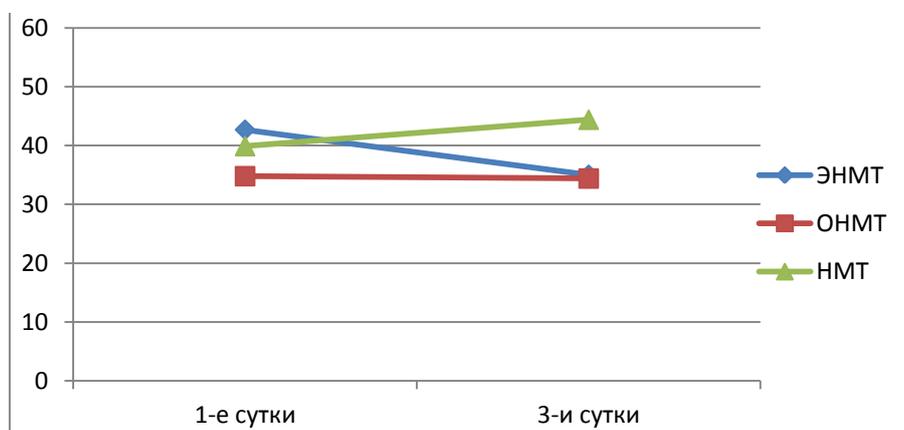


Рис. 13. Показатели уровня фибронектина у детей II группы разных сроков гестации в 1-е и 3-и сутки жизни в $\mu\text{kg/ml}$

На 3-и сутки жизни у детей с ЭНМТ эта реакция иссякает и отмечается снижение показателя плазменного фибронектина до уровня, определяемого у детей с ОНМТ - как в 1-е, так и в 3-и сутки жизни (рис.13). У детей с НМТ – данный показатель к третьим суткам увеличивается.

При развитии ВЖК 1 ст нам удалось выявить отличия в содержании фибронектина плазмы (рис.14). Для детей **I группы с ЭНМТ** оказались характерными особенно низкие значения плазменного фибронектина как в 1-е сутки жизни, так и 3-и, по сравнению с детьми той же гестационной подгруппы из **II группы** ($p \leq 0,05$). У детей с ОНМТ НМТ содержание плазменного фибронектина в 1-е сутки было сопоставимым с детьми с ЭНМТ, но на 3-и сутки жизни статистически значимо увеличивалось.

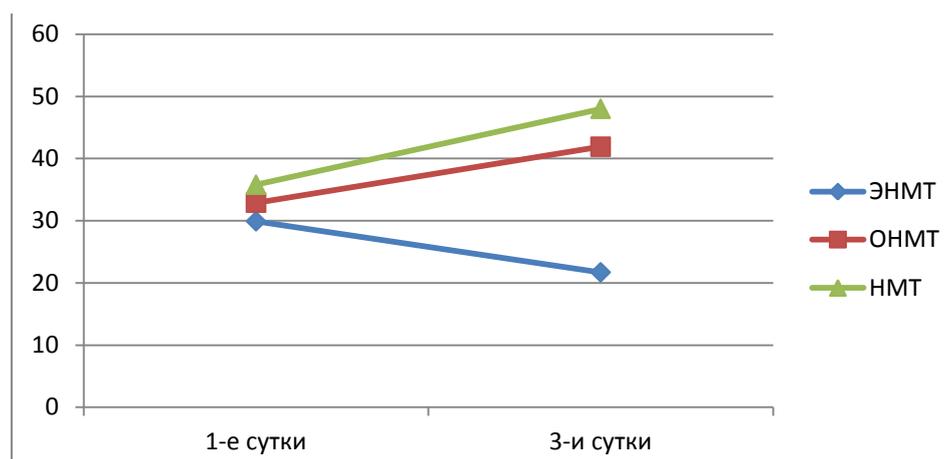


Рис. 14. Показатели уровня фибронектина у детей I группы разных сроков гестации в 1-е и 3-и сутки жизни в мкг/мл

Содержание плазменного фибронектина мы рассматривали в комплексе с показателями гемостаза: фибриногена, ПТИ, количества тромбоцитов и агрегационной активности тромбоцитов. При нормальных показателях времени свертывания крови (у всех детей I и II групп) и количества тромбоцитов, особенно сниженными оказались в 1-е и 3-и сутки жизни значения агрегационной активности тромбоцитов по показателю УИА и времени агрегации с коллагеном.

Наиболее низкие функциональные характеристики тромбоцитов были выявлены у детей **I группы с ЭНМТ**: резкое удлинение АЧТВ и снижение агрегационной активности тромбоцитов с АДФ и коллагеном – в первые сутки, снижение уровня агрегации тромбоцитов с АДФ и коллагеном на 3-и сутки.

Для детей с **ОНМТ** было характерно транзитное снижение уровня фибриногена в 1-е сутки жизни при резком удлинении АЧТВ и низкой агрегации тромбоцитов с АДФ и коллагеном. У всех детей в первые сутки жизни выявлено снижение показателей универсального индекса агрегации (УИА), удлинение АЧТВ, удлинение агрегации с АДФ и коллагеном. К 3-им суткам показатели функциональной активности тромбоцитов оставались низкими.

Проведя анализ значений **показателей мозгового кровотока в комплексе с показателями гемостаза и ФН** плазмы у детей **I и II групп**, мы составили графическую модель развития ВЖК 1 ст у детей с ЭНМТ (рис.15), ОНМТ (рис.16). По радиусам отложены числовые значения параметрических показателей в соответствующих единицах с шагом в 10 единиц, в 1-е и 3-и сутки жизни.

Т.о., общим в патогенезе дисадаптации у всех глубоконедоношенных детей развивших ВЖК является синдром замедления скорости церебрального кровотока в связи с снижением R_i в бассейнах ПМА, СМА и их дилатацией, в сочетании со сниженной скоростью оттока по вене Галена. Моделируется 2-ая гемодинамическая ситуация, приводящая к объемной гиперперфузии и развитию ВЖК 1 ст в капиллярах герминального матрикса.

В этом участвуют и сосудисто – тромбоцитарные факторы: обнажение эндотелия в связи с сниженным (ближе к нижней границе стресс-нормы) количеством тромбоцитов, занимающих краевое положение в кровотоке, резко сниженная агрегационная активность тромбоцитов и низкая концентрация плазменного фибронектина, из-за чего, возможно, не реализуются содружественные эффекты полифункционального гликопротеина – фибронектина: его гемостатическое действие благодаря связи с рецепторами-лигандами тромбоцитов и эндотелиоцитов, а также с матриксом эндотелия.

Столь раннее развитие ВЖК I ст коррелирует также с некоторыми гистоморфологическими особенностями плаценты. Если экстраполировать изменения в хориальных и базальных капиллярах на гомологичные структуры плода (к которым относят капилляры герминального матрикса), можно предположить, что выявленные признаки в последах первой группы могут быть предикторами развития ВЖК в раннем неонатальном периоде (или внутриутробно): признаки фиброза ближе к хориальной пластине и в сосудах пуповины; нарушение кровообращения на уровне плацентарно - плодового, с заинтересованностью сосудов пуповины; отсутствие или сниженное количество синцитиальных узелков.

Использование разработанных нами оценочно-прогностических таблиц по 5 блокам помогает выделять и оценивать в баллах индивидуальные факторы относительного риска развития ВЖК, как по данным материнского анамнеза, так и по данным раннего неонатального периода, а также прогнозировать риск повторного развития ВЖК. Суммирование этих количественно оцененных факторов риска позволило обосновать "Программу прогнозирования риска развития внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) у глубоко недоношенных детей" для ЭВМ, в которой определены два направления в тактике ведения недоношенных детей.

При сумме баллов $< 44,18$ – ребенок ведется по **программе выхаживания** недоношенных детей, которая заключается в корректной поддерживающей терапии: поддержание адекватной перфузии мозговой ткани, которая невозможна без поддержки системной гемодинамики; коррекция гемодинамических и дыхательных нарушений (гипотензии, гиповентиляции); коррекция метаболических расстройств (метаболического ацидоза, уровень магния, кальция, глюкозы и других электролитов); профилактика и купирование судорог (если они есть); мониторинг дисфункции других органов; обеспечение щадящего режима выхаживания (свето- и шумоизоляция); минимальные инвазивные вмешательства.

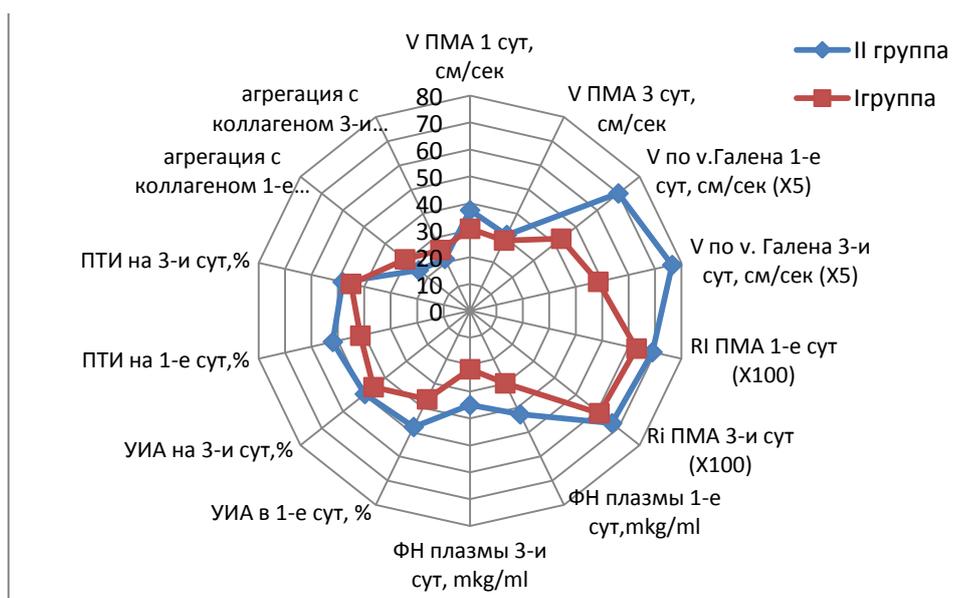


Рис. 15. Графическая модель развития ВЖК 1 ст у детей с ЭНМТ (показатели приведены в динамике 1-х и 3-их суток жизни)

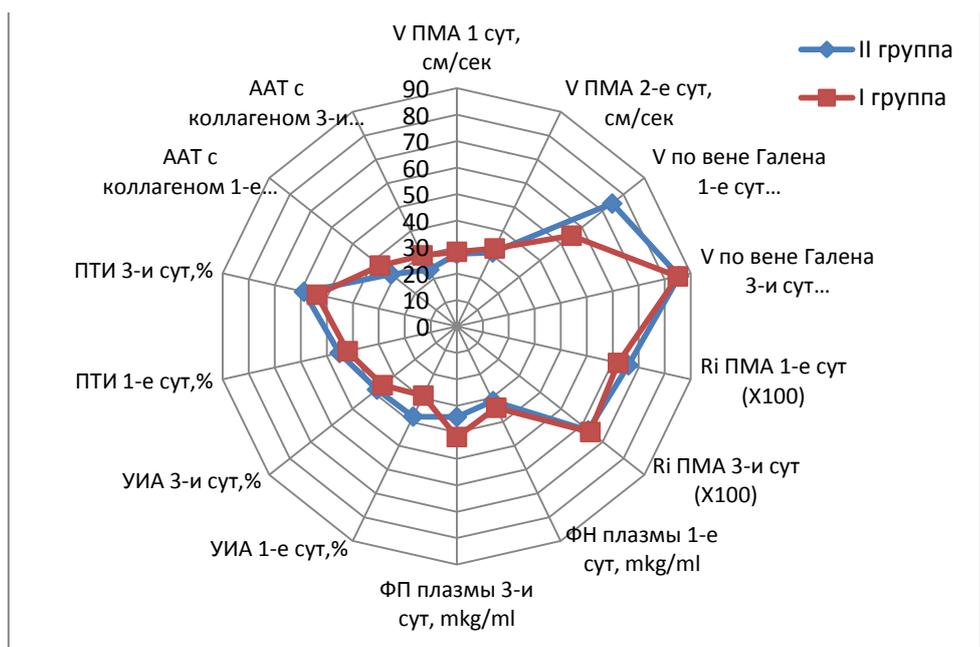


Рис. 16. Графическая модель развития ВЖК 1 ст у детей с ОНМТ (показатели приведены в динамике 1-х и 3-их суток жизни)

При сумме баллов $> 44,18$ – прогнозируется высокая степень риска ВЖК, ребенок ведется по разработанной нами **программе индивидуальной профилактики развития ВЖК и недопущения его повторного развития.**

По I блоку данных таблиц, учитывая индивидуальное ранжирование признаков, эта программа может быть следующей: 1) профилактика и лечение хронической урогенитальной инфекции; 2) устранение вредных привычек (табакокурение); 3) оценка функции сердечно-сосудистой системы и почек; 4) недопущение медицинских аборт при первой беременности и тем более укорочения интервала между 1-ым медицинским аборт и последующей беременностью менее 9 месяцев; 5) ранняя постановка на учет по беременности; 6) контроль за массой тела беременной женщины, функцией щитовидной железы, уровнем гликемии.

По II блоку: 1) обязательная дородовая госпитализация при угрозе прерывания беременности; 2) профилактика анемии во время беременности; 3) правильное питание (сбалансированное, с подключением специальных смесей для беременных- например, "Фемиллак" в объеме 1 стакана в сутки), ферропрепараты; 4) диагностика плацентарной недостаточности.

По III блоку: 1) снижение частоты экстренного кесарева сечения, благодаря выполнению корректной маршрутизации беременных. В Самарской области создано и функционируют 6 межмуниципальных перинатальных центров, но каждая женщина из высокой группы риска должна как можно раньше направляться в Областной перинатальный центр, с транспортировкой плода "in utero".

Индивидуальный план профилактики ВЖК и недопущения его повторного развития основывается с учетом выявленных двух гемодинамических ситуаций при НСДГ сосудов головного мозга, с дифференциальным подходом к схеме терапии (Evans N. et al., 2013) вазопрессорными препаратами и сосудисто-дыхательным аналептиком - кофеином.

При выявлении **первой гемодинамической ситуации** – возможна отмена терапии вазопрессорами, с продолжением курса сосудисто-дыхательного аналептика кофеина. При **второй гемодинамической ситуации** необходимо продолжить введение вазопрессоров в комплексе с сосудисто-дыхательным аналептиком кофеином.

Т.о., для определения продолжительности курса вазопрессорной терапии, ее состава и сочетания с сосудисто-дыхательным аналептиком - кофеином у глубоко недоношенных детей могут быть использованы показатели Ri и скорости кровотока в бассейнах

ПМА, СМА, ЗМА в сочетании с скоростью кровотока по вене Галена на 1-е и 3-и сутки жизни – как индикаторы мозговой гемодинамики на уровне герминального матрикса. Параллельное применение вазопрессоров и сосудисто - дыхательного аналептика (кофеина) оказывало тонирующий эффект на показатели индекса резистентности сосудов головного мозга и скорости оттока по вене Галена. Предполагаемый механизм действия добутамина и дофамина на уровне сосудов герминального матрикса - пассивный ответ на изменение скорости притока по мозговым артериям, поскольку капилляры герминального матрикса не имеют соединительной ткани и гладкомышечных элементов.

Учитывая выявленное снижение агрегационной активности тромбоцитов, при нормальном их количестве, и низкий уровень плазменного фибронектина, патогенетически обосновано применение препаратов, повышающих функциональные характеристики тромбоцитов: этамзилат натрия (дицинон) в дозе 10-15 мг/кг/сут в виде 12,5% раствора; витамин К ("Викасол") в дозе 0,2-0,5 мл 1% раствора. Индивидуальную продолжительность курса этих препаратов следует определять под контролем агрегационной активности тромбоцитов и плазменного фибронектина.

Применение выработанных рекомендаций позволило избежать утяжеления ВЖК I ст у глубоконедоношенных детей I группы, хотя угроза повторного развития данной патологии сохранялась.

Выводы

1. По данным материнского анамнеза выявлены факторы, опосредующие преждевременные роды, с сходной частотой и совокупностью отклонений в состоянии соматического, репродуктивного здоровья, течения беременности и родов, насыщенности бытовыми интоксикациями у женщин двух групп наблюдения (дети которых отличались по одному признаку: развитие ВЖК в I группе); однако суммарная частота этих отклонений была выше у женщин I группы, (12,1 признаков против 10,8 у женщин II группы), прежде всего за счет урогенитальной патологии, хронической патологии почек, периодонтита, ВСД по гипотоническому типу, миопии.

2. При сравнении гистоморфологической характеристики плаценты выявлены особенности, которые могут быть предикторами развития ВЖК в 1-е сутки жизни: усиленное отложение фибриноида с формированием зоны псевдоинфарктов и фиброза - ближе к хориальной пластине и в сосудах пуповины; нарушение кровообращения - на уровне плацентарного кровотока и плацентарно – плодового; снижение компенсаторных реакций в виде несоответствия развития виллезного дерева сроку гестации и замедления развития синтициальных узелков.

3. При условии рождения в Перинатальном центре синдромокомплекс ранней постнатальной дисадаптации у всех глубоконедоношенных детей характеризовался наличием сочетанной перинатальной патологии (церебральной ишемии, как следствие внутриутробной гипоксии и РДС) с синдромом общего угнетения ЦНС, необходимостью в респираторной поддержке. При развитии ВЖК в 1-е сутки жизни отмечалась большая выраженность синдрома общего угнетения ЦНС, визуально определяемого отечного синдрома в двух гестационных подгруппах, удлинение респираторной поддержки, сохранение высокой оценки по шкале Грея (на уровне 30 баллов на 3-и сутки жизни) вне зависимости от срока гестации. В группе сравнения стабилизация клинического состояния отмечалась к 5-10 часам жизни в зависимости от гестационного возраста, при развитии ВЖК I ст - в более поздние сроки, с меньшей гестационной зависимостью.

4. По данным доплерографии сосудов головного мозга, к гестационным особенностям церебрального кровотока в 1-е сутки жизни у детей с ЭНМТ II группы относятся: соответствие показателей R_i и скорости кровотока по мозговым артериям верхней границе нормы для "среднедоношенных" детей при нормальной скорости оттока по вене Галена, что характеризует **первую гемодинамическую ситуацию**. К патогенетическим особенностям церебрального кровотока у детей I группы с ЭНМТ (и ОНМТ), относятся снижение R_i и замедление скорости кровотока в бассейнах ПМА, ЗМА в сочетании со сниженной скоростью кровотока по вене Галена в 1-е сутки, это характеризует **вторую гемодинамическую ситуацию**. Улучшение этих гемодинамических показателей наблюдается к 3-м суткам у более зрелых детей (с ОНМТ и НМТ), с сохранением отклонений у детей с ЭНМТ.

5. По данным комплексного исследования уровня фибронектина плазмы и агрегационной активности тромбоцитов, установлены **гестационные особенности** в раннем онтогенезе: при значениях плазменного фибронектина ниже нижней границы нормы для доношенных детей, отмечается повышенный его уровень в 1-е сутки у детей II группы с ЭНМТ (как компенсаторный механизм), на фоне сниженной агрегационной активности тромбоцитов. В **патогенезе ВЖК** 1 ст у детей I группы установлено участие статистически достоверного снижения уровня фибронектина плазмы в комплексе с низкой агрегационной активностью тромбоцитов, что сохраняется у детей с ЭНМТ и на 3-и сутки жизни, опосредуя опасность повторного ВЖК.

6. По комплексу клинико-anamнестических блоков разработаны оценочно-прогностические таблицы для выявления факторов относительного риска развития ВЖК у глубоконедоношенных детей, которые применимы на антенатальном этапе (I – III блоки) и с первых часов жизни, преобразованные в программу для ЭВМ, с выходом на 2 алгоритма ведения глубоконедоношенных детей для предупреждения повторного развития ВЖК.

7. Применение выработанных практических рекомендаций позволило предупредить повторное развитие ВЖК, а также избежать летальных исходов у наблюдаемых детей в раннем неонатальном периоде.

Практические рекомендации

1. Составленные оценочно-прогностические таблицы факторов относительного риска развития ВЖК по клинико-anamнестическим данным и данным перинатального аудита могут быть использованы как дополнительный, неинвазивный, доступный в клинической практике метод раннего прогнозирования преждевременных родов и диагностики ВЖК.

2. Полученные количественные показатели фибронектина плазмы крови, агрегационной активности тромбоцитов с коллагеном и АДФ, показатели R_i и скорости кровотока в бассейнах ПМА, СМА, ЗМА и по вене Галена на 1-е и 3-и сутки жизни у глубоконедоношенных детей II группы могут быть использованы как нормативные региональные показатели в раннем неонатальном периоде.

3. Показатели R_i и скорости кровотока в бассейнах ПМА, СМА, ЗМА, в сочетании со скоростью оттока по вене Галена можно расценивать как индикаторы мозговой гемодинамики на уровне герминального матрикса.

4. Оценка количественного содержания ФН может использоваться как дополнительный критерий прогнозирования и развития ВЖК у глубоконедоношенных детей.

5. Если при стабилизации системной гемодинамики показатели мозгового кровотока "демонстрируют" вторую гемодинамическую ситуацию, это является обоснованием для продолжения вазопрессорной поддержки.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Тупикова, С. А. Медико-социальные аспекты формирования здоровья детей с перинатальным контактом по сифилису [Текст]: материалы XII Всероссийского Конгресса «Экология и здоровья человека», 13-15 нояб. 2007 г. / Н. С. Кольцова, Л. И. Захарова, О. Н. Уманская, Л. Ф. Шибанова, С. А. Тупикова // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2007. - Т. 1. - С. 43-47.
2. Тупикова, С. А. Возможности прогнозирования реализации внутриутробного инфицирования новорожденных с учетом патоморфологического исследования последов [Текст]: материалы V Региональной научно-практической конференции. «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском Федеральном округе» (Казань, 18-19 нояб. 2008 г.) / Н. С. Кольцова, О. Г. Попова, Л. И. Захарова, С. А. Тупикова, А. В. Росляков. - Казань, 2008. – С. 58.
3. Тупикова, С. А. Перспективы совершенствования медицинской помощи глубоконедоношенным детям [Текст] / С. А. Тупикова [и др.] // Медицина: достижения и перспективы: материалы науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию Самарской областной клинической больницы им. М. И. Калинина. - Самара, 2008. - С. 312-314.
4. Тупикова, С. А. Клинические аспекты эндогенного гормонального обеспечения новорождённых детей, родившихся недоношенными [Текст] / Л. И. Захарова, И. Н. Ярцева,

- С. А. Тупикова // Вопросы практической педиатрии: материалы IV Ежегодного конгресса специалистов перинатальной медицины (Москва, 28-29 сент. 2009 г.). - 2009. - Т. 4. - С. 21. – Прил. 1.
5. Тупикова, С. А. Динамика частоты и причин летальных исходов в раннем неонатальном периоде недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ (по данным ОРИТН перинатального центра за 2008-2010 гг.) [Текст] / С. А. Тупикова, Л. И. Захарова, Н. С. Кольцова // Современные технологии в педиатрической практике: сб. материалов науч.-практ. конф., посвящ. 40-лет. юбилею ММУ детской городской клинической больницы № 1 г.о. Самара им. Н. Н. Ивановой. – Самара, 2010. - С. 238-241.
6. Тупикова, С. А. Анализ причин летальных исходов недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ в раннем неонатальном периоде (по данным ОРИТН Перинатального центра за 2008-2010 гг.) [Текст] / С. А. Тупикова, Л. И. Захарова, Н. С. Кольцова // Неотложные состояния в практике многопрофильного стационара: материалы научно-практической конференции «Тольяттинская осень-2010» / под ред. Н.А. Ренца, В. В. Шпилевого, В. Я. Вартанова, В. В. Колесникова. - Тольятти, 2010. - С. 234.
7. Тупикова, С. А. Динамика показателей белково-липидного метаболизма недоношенных детей первых четырех недель жизни при вскармливании специализированной смесью PRE-NUTRILON [Текст] / Л. И. Захарова, Н. С. Кольцова, И. Н. Ярцева, С. А. Тупикова // Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе: сб. материалов к VII Рос. науч.-практ. конф. (Казань, 23-24 нояб., 2010 г.). – Казань, 2010. - С. 58.
8. Тупикова, С. А. Причины танатогенеза недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ в раннем неонатальном периоде по данным Перинатального центра [Текст] // Современная перинатология: организация, технологии, качество (Москва, 27-28 сент. 2010 г.): материалы V Ежегод. Конгресса специалистов перинатальной медицины // Вопросы практической педиатрии - 2010. - Т. 5. - С. 24. - Прил. № 1.
9. Тупикова, С. А. Ранние неонатальные исходы детей с экстремально низкой массой тела при рождении [Текст] / С. А. Тупикова, Л. И. Захарова, Н. С. Кольцова // Актуальные проблемы педиатрии: материалы XV Конгресса педиатров России. - Москва, 14-17 февр., 2011. – С. 886.
10. Тупикова, С. А. Организационно-методические подходы к ведению недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом с учетом факторов риска и данных перинатального аудита [Текст] / Л. И. Захарова, И. Н. Ярцева, С. А. Тупикова // Тольяттинский медицинский консилиум. - 2011. - № 3-4. - С. 70-76.
11. Тупикова, С. А. Перинатальному центру Самарской областной клинической больницы им. М.И. Калинина -15 лет [Текст] / И. Н. Ярцева, С. А. Тупикова, И. В. Катков // Совершенствование специализированной медицинской помощи детям» сборник материалов научно-практической конференции, посвященной 95-летию педиатрической службы СОКБ им. М. И. Калинина и 90-летию кафедры детских болезней ГОУ ВПО «СамГМУ». - Самара, 2011.- С. 26-29.
12. Тупикова, С. А. Новые задачи и особенности выхаживания недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении [Текст] / Е. В. Козловская, Л. И. Захарова, Н. С. Кольцова, С. А. Тупикова // Совершенствование специализированной медицинской помощи детям» сборник материалов научно-практической конференции, посвященной 95-летию педиатрической службы СОКБ им. М.И. Калинина и 90-летию кафедры детских болезней ГОУ ВПО «СамГМУ». - Самара, 2011. - С.183-185.
13. Тупикова, С. А. Проблемы реализации современных перинатальных технологий у детей с ЭНМТ при рождении по данным перинатального центра [Текст] / С. А. Тупикова, Л. И. Захарова, Н. С. Кольцова // Материалы I Международного Конгресса по перинатальной медицине и VI Ежегодного Конгресса специалистов перинатальной медицины (Москва, 16-18 июня 2011 г.). - Москва, 2011. – С. 159.
14. Тупикова, С. А. Гуманизация перинатального ухода при рождении детей с ЭНМТ [Текст] / К. А. Данилкова, И. Н. Ярцева, С. А. Тупикова // Материалы I Международного Конгресса по перинатальной медицине и VI Ежегодного Конгресса специалистов перинатальной медицины (Москва, 16-18 июня 2011 г.) - Москва, 2011. – С. 74.

15. Тупикова, С. А. Ранние неонатальные исходы у детей с экстремально низкой массой тела [Текст] / Л.И. Захарова, С. А. Тупикова // Фармакотерапия и диетология в педиатрии: сб. материалов (Казань -20-22 нояб., 2011). – Казань, 2011. - С. 66.
16. Тупикова, С. А. Особенности клиничко-функциональной дизадаптации недоношенных детей с учетом доплерометрии сосудов головного мозга в первые трое суток жизни в условиях перинатального центра [Текст] / С. А. Тупикова, Л. И. Захарова, Н. С. Кольцова // Современная перинатология: организация, технологии, качество» (Москва, 24-25 сент. 2012 г.): материалы VII Ежегодного Конгресса специалистов перинатальной медицины // Вопросы практической педиатрии - 2012.- Т. 7.- С. 44. - Прил. №1.
17. Тупикова, С. А. Возможности междисциплинарного ведения детей с ЭНМТ и ОНМТ про рождении в условиях многопрофильной детской больницы [Текст] / И. Н. Ярцева, С. А. Тупикова, Л. И. Захарова, Н. С. Кольцова, Н. И. Куликова // Современная перинатология: организация, технологии, качество» (Москва, 24-25 сентября 2012 г.): материалы VII Ежегодного Конгресса специалистов перинатальной медицины // Вопросы практической педиатрии - 2012.- Т. 7.- С. 51. - Прил. №1.
18. Тупикова, С. А. Итоги проведения неонатального скрининга новорожденных, родившихся в перинатальном центре ГБУЗ СОКБ им. М. И. Калинина с 2006-2011 гг. [Текст] / С. А. Мисякова, Л. Ф. Шибанова, С. А. Тупикова, Е. В. Козловская // Современная перинатология: организация, технологии, качество» (Москва, 24-25 сентября 2012 г.): материалы VII Ежегодного Конгресса специалистов перинатальной медицины // Вопросы практической педиатрии - 2012. - Т. 7. - С. 23. -Прил. №1.
19. Тупикова, С. А. Особенности кровотока у глубоконедоношенных детей по данным НСГ с ДГ сосудов головного мозга в 1-е и 3-и сутки жизни [Текст] / С. А. Тупикова, Л. И. Захарова, Н. С. Кольцова // Актуальные проблемы педиатрии: материалы XVII Съезда педиатров России (Москва, 14-17 февр., 2013 г.). – Москва, 2013. – С.116.
20. Тупикова, С. А. Гестационные особенности показателей сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза и мозгового кровотока у детей с экстремально низкой массой тела при рождении как ранние индикаторы развития субъэпидимальных кровоизлияний [Текст] / С. А. Тупикова // Молодые ученые – медицине: материалы Всерос. конф. с международ. участием (Самара, 23 окт. 2013 г.). – Самара, 2013. - С. 223-226.
21. Тупикова, С. А. Modern possibilities of differentiated approach to protracted neonatal jaundice [Text] / Л. И. Захарова, С. А. Тупикова // J. Perinat. Med. - 2013. - RU 292.
22. Тупикова, С. А. Problems of modern technology in prevention of perinatal intraventricular hemorrhage in very preterm infants in the early neonatal period [Text] / Л. И. Захарова, С. А. Тупикова, Н. С. Кольцова, Т. А. Тезикова // J. Perinat. Med. - 2013. - RU 295.
23. Тупикова, С. А. Возрастная динамика состояния здоровья детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении: роль питания [Текст] / Л. И. Захарова, Н. С. Кольцова, С. А. Тупикова, Н. И. Куликова // Здоровье семьи – XXI век: материалы XVII международ. науч. конф. (Лиссабон 27.04 – 06.05) (Португалия). - 2013. - С. 132-135.
24. Тупикова, С. А. Клинический опыт применения церебропротекторов у недоношенных детей в остром периоде перинатального поражения головного мозга [Текст] / Л. И. Захарова, С. А. Тупикова, Е. В. Козловская // Здоровье семьи – XXI век: материалы XVII международ. науч. конф. (Лиссабон 27.04 – 06.05) (Португалия). - 2013. - С 285-286.
25. Тупикова, С. А. Современный патоморфоз перинатальных поражений ЦНС в раннем неонатальном периоде (по данным перинатального центра) [Текст] / С. А. Тупикова, Л. И. Захарова, Н. С. Кольцова // Актуальные проблемы педиатрии: материалы XVII Конгресса педиатров России с международным участием (Москва, 14-16 февр. 2014 г.). – М., 2014. – С. 340.
26. Тупикова, С. А. Практические аспекты выхаживания глубоконедоношенных детей [Текст] / Н. С. Кольцова, Л. И. Захарова, С. А. Тупикова, Л. В. Самусевич, Е. Е. Тюрина // Актуальные проблемы педиатрии: материалы XVII Конгресса педиатров России с международным участием (Москва, 14-16 февр. 2014 г.). – М., 2014. – С. 154.
27. Тупикова, С. А. Ранняя постнатальная дизадаптация глубоконедоношенных детей с позиции гестационных особенностей некоторых показателей гемостаза и мозгового кровотока [Текст] // Аспирантский вестник Поволжья.- 2014. - № 1-2. – С. 142-148.

28. Тупикова, С. А. Особенности мозгового кровотока у глубококонедоношенных детей в динамике раннего неонатального периода [Текст] / С. А. Тупикова, Л. И. Захарова // Медицинский альманах. - 2014. - № 2(32). - С.111-114.
29. Тупикова, С. А. Показатели мозгового кровотока и сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у глубококонедоношенных детей как ранние индикаторы развития субэпендимальных кровоизлияний [Текст] / С. А. Тупикова, Л. И. Захарова // Практическая медицина. - 2013. - №7 (76).- С. 144-147.
30. Тупикова, С. А. Внутрижелудочковые кровоизлияния у глубококонедоношенных детей в раннем неонатальном периоде и морфология плаценты: корреляционные связи [Электронный ресурс] // Клиническая и профилактическая медицина: опыт и новые открытия: сб. материалов международ. науч. конф. (Россия, Москва, 26-28 июня 2014 г.) / под ред. проф. Т. Н. Зариповой. – М., 2014. - С. 146-153.
31. Тупикова, С. А. Особенности гистоморфологии последов у глубококонедоношенных детей с разными вариантами постнатальной дисадаптации [Электронный ресурс] / Л. И. Захарова, А. В. Росляков, А. В. Разживина // Здоровье семьи- 21 век: электронное периодическое издание. - 2014.- № 2(2). - С.169-178.- URL: <http://th-21.perm.ru/download//> - 02.02. 2014.
32. Тупикова, С. А. Основные тренды показателей сосудисто–тромбоцитарного гемостаза у детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении для выявления ранних индикаторов развития субэпендимальных кровоизлияний [Электронный ресурс] / Л. И. Захарова, С. А. Тупикова // Современная клиническая медицина: изучение этиологии и патогенеза заболеваний, разработка методов их профилактики и лечения: сб. материалов международ. науч. конф. (Москва, 26-28 апр. 2013 г.) / под ред. проф. О. Н. Тумшевиц // Social & economic innovations. - 2013.- С.166-173.

Авторские свидетельства, рационализаторские предложения

1. Удостоверение на рационализаторское предложение № 228 "Методика нейросонодоплерографии сосудов головного мозга у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении в 1-е и 3-е сутки жизни" / С. А. Тупикова, Л.И. Захарова // Зарегистрировано в ГБОУ ВПО "Сам ГМУ" МЗ РФ от 12.12.2012.
2. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2014662928 "Программа прогнозирования риска внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) у глубококонедоношенных детей" / С. А. Тупикова, Л. И. Захарова, А.О. Рубаненко // Зарегистрировано в Федеральной службе по интеллектуальной собственности от 11.12.2014.

Список сокращений

АДФ - аденозиндифосфат
 ВЖК - внутрижелудочковые кровоизлияния
 ЗМА - задняя мозговая артерия
 КРД - кардио - респираторная дисадаптация
 НМТ - низкая масса тела при рождении
 НСГ и ДГ - нейросонография и доплерография
 ОНМТ - очень низкая масса тела при рождении
 ОР - относительный риск развития ВЖК
 ПМА - передняя мозговая артерия
 ПТИ - протромбиновый индекс
 РДС - респираторный дистресс-синдром
 СМА - средняя мозговая артерия
 УИА - универсальный индуктор агрегации
 ФН - фибронектин
 ЦИ - церебральная ишемия
 ЭНМТ - экстремально низкая масса тела при рождении
 Ri - индекс резистентности

Тупикова Светлана Александровна

**Постнатальная дисадаптация глубоконедоношенных детей,
как фактор риска развития внутрижелудочковых кровоизлияний
при рождении в условиях Перинатального центра**

14.01.08 – Педиатрия

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Отпечатано с оригинал-макета в типографии
Самарского областного медицинского
информационно-аналитического центра
443095 г. Самара, ул. Ташкентская, 159.
Формат 60x84/16, Объем усл. печ. л. 1,75
Подписано в печать 25.12.2014 г.
Тираж 100 экз. Заказ № 149