

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

**ТУПИКОВА Светлана Александровна**

**ПОСТНАТАЛЬНАЯ ДИСАДАПТАЦИЯ  
ГЛУБОКОНЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ, КАК ФАКТОР РИСКА  
РАЗВИТИЯ ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ  
ПРИ РОЖДЕНИИ В УСЛОВИЯХ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ЦЕНТРА**

14.01.08. – педиатрия

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор Л.И.Захарова

Самара – 2015

## Оглавление

Список сокращений

Введение

Глава 1. Современное состояние проблемы ранней постнатальной дисадаптации недоношенных детей при рождении: роль ЦНС (Обзор литературы)

1.1. Морфофункциональные особенности незрелого мозга в процессе ранней постнатальной дисадаптации глубоко недоношенных детей.....11

1.2. Отклонения нейроонтогенеза плода при беременности, завершившейся преждевременными родами.....20

1.3. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению гипоксически-геморрагического поражения ЦНС у недоношенных новорожденных.....29

Глава 2. Материалы и методы исследования

2.1. Общая характеристика клинических групп наблюдения в условиях Перинатального центра.....46

2.2. Методы дополнительного исследования и статистического анализа.....50

Глава 3. Комплексная характеристика недоношенных детей двух групп наблюдения в раннем неонатальном периоде с учетом развития ВЖК

3.1. Течение беременности и родов у матерей исследуемых новорожденных.....58

3.1.1. Гистоморфологические особенности плаценты.....70

3.2. Клинико-метаболические и лабораторно – функциональные проявления ранней постнатальной дисадаптации недоношенных детей по комплексу данных с учетом развития ВЖК 1 ст

3.2.1. Особенности клинико-anamnestического аудита при рождении.....75

3.2.2. Особенности ранней клинико-метаболической дисадаптации по данным традиционных методов исследования.....76

3.2.3. Особенности мозгового кровотока по показателям доплерографии церебральных сосудов.....87

3.2.4. Содержание плазменного фибронектина и агрегационной активности тромбоцитов в периферической крови.....101

3.2.5. Построение модели прогностических оценок состояния глубоконедоношенных детей, реализовавших ВЖК 1 ст в первые сутки жизни.....	114
<b>Глава 4.</b> Разработка оценочно-прогностических таблиц по комплексу клинико-anamnestических блоков для выявления факторов относительного риска развития ВЖК 1 ст у глубоконедоношенных детей.....	119
<b>Глава 5.</b> Заключение	
Патогенез ВЖК 1 ст в синдромокомплексе ранней постнатальной дисадаптации глубоконедоношенных детей.....	127
Выводы.....	151
Практические рекомендации.....	154
Список литературы.....	155

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ПМА передняя мозговая артерия

СМА средняя мозговая артерия

ЗМА задняя мозговая артерия

НСГ нейросонография

ДГ доплерография

ВЖК внутрижелудочковые кровоизлияния

СЭК субэпендимальное кровоизлияние

ЭНМТ экстремально низкая масса тела

ОНМТ очень низкая масса тела

Ri индекс резистентности

АЧТВ активированное частичное тромбoplastиновое время

УИА универсальный индуктор агрегации

ПТИ протромбиновый индекс

ПКВ постконцептуальный возраст

ФН фибронектин

ОД олигодендроглия

ЦНС центральная нервная система

УЗИ ультразвуковое исследование

ЭЭГ электроэнцефалография

ИИ индекс инвазивности

ЭКО экстракорпоральное оплодотворение

ПР преждевременные роды

КТ компьютерная томография

МРТ магнитно резонансная томография

УЗДГ ультразвуковая доплерография

ПВО перивентрикулярная область

ИВЛ искусственная вентиляция легких

АДФ аденозиндифосфат

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы**

Одной из важных задач отечественного здравоохранения является обеспечение здоровья населения на уровне современных достижений науки, снижение перинатальной и детской смертности. Решение этой задачи невозможно без первичной абилитации детей, родившихся преждевременно [Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., 2003, 2010; Антонов А.Г., 2005; Аронскид Е.В., 2007; Ахмадеева Э.Н., 2011]. В последнее время очень остро встает проблема внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) у глубоконедоношенных детей, которая приобретает особое значение для России, в связи с принятием законодательных актов о необходимости выхаживания новорожденных с экстремально низкой (от 500 г) массой тела (Приказ N 443 Минздрава Российской Федерации от 25.08.2008 г.). Разработка проблемы профилактики, диагностики и лечения ВЖК с недопущением тяжелых форм этой патологии - не только медикосоциальная, но и важная экономическая задача [Цыбульский Э.К., 2002].

До сих пор эта проблема остается во многом неизученной. Нет тенденции к снижению частоты и тяжести патологии. По данным разных авторов, ВЖК различной степени тяжести возникают более чем у 60% глубоконедоношенных детей, причем, легкие формы кровоизлияний часто перерастают в тяжелые [Барашнев Ю.И., 2002, 2005; Володин Н.Н. и др., 2003, 2004, 2013; Шабалов Н.П., 2004, 2011; Шалина Р.И., 2004; Levene M.J., 2009, 2011; Volpe J.J., 2002, 2008; Wilson-Costello D. et al, 2005; Mwaniki M.K. et al., 2012]. Внутрижелудочковые кровоизлияния 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 [Акинина З.Ф., 2008; Буркова А.С. и др., 2003, 2004; Суханова Л.П., 2006; Тонкова-Янпольская Р.В., 2002; Широкова О.С., 2010; Морозова Е.А., 2012; Osborn D.A., 2000].

Помимо установленных анатомо-морфологических особенностей сосудистого русла перивентрикулярной области головного мозга в раннем онтогенезе, а также нарушений ауторегуляции церебрального кровотока при изменении давления в системном кровотоке, в генезе ВЖК установлена роль асфиксии (91,9%) [Нейман Е.Г., 2003, 2006; Морозова Е.А., 2012], 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., 2005; Володин Н.Н. и др., 2013; Шабалов Н.П., 2000, 2011; Каганова Т.И., Садовская И.К., 2007]. По данным научной литературы, ВЖК чаще 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., 2006, 2009]. Между процессом ранней неонатальной адаптации и состоянием постнатальной дисадаптации – очень тонкая грань, особенно применительно к детям с ЭНМТ и ОНМТ при рождении. Так, уязвимость головного мозга к повреждениям все чаще рассматривается как «функция» гестационного возраста [Ramenghi L.A., 2013].

В то же время открытым остается вопрос о роли тромбоцитарного звена гемостаза в развитии ВЖК и роли фибронектина, как маркера поражения сосудов эндотелия в «моделировании» ВЖК. Тромбоциты в настоящее время рассматриваются как специализированные клетки с провоспалительной функцией, а также в качестве эффекторных иммунных клеток. Являясь носителями биомолекул с множественными функциями, они способны вступать в ответную реакцию на стрессовое воздействие, включая острую гипоксию, радикалы перекисного окисления, травму, инфекцию, и позиционируются как клетки раннего реагирования в условиях сосудистого повреждения [Литвинов Р.И., 1984; Васильев С.А., 1988].

Исходя из изложенного, важно выявить и оценить влияние перинатальных факторов относительного риска, в частности отклонений от протоколов ведения глубоконедоношенных детей, которые опосредуют их постнатальную дисадаптацию с развитием ВЖК, для смягчения этих влияний. Представляется

важным определить гестационные особенности в раннем онтогенезе показателей плазменного фибронектина и агрегационной активности тромбоцитов, исходя из гипотезы содружественного их участия в генезе ВЖК у глубококондоношенных детей.

**Цель настоящего 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 1ст 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 1 ст по данным ДГ сосудов головного мозга в первые и третьи сутки жизни.
5. Определить содержание плазменного фибронектина и агрегационной активности тромбоцитов периферической крови у детей двух групп наблюдения
6. Разработать оценочно-прогностические таблицы по комплексу клинико-анамнестических блоков для выявления факторов относительного риска развития ВЖК у глубококондоношенных
7. Выработать рекомендации по профилактике ВЖК и предупреждению их повторного развития у недоношенных детей

**Научная новизна работы**

Впервые по данным перинатального аудита установлена совокупность клинико-анамнестических, организационных и метаболических предикторов, опосредующих развитие ВЖК 1 ст у недоношенных детей (особенно 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 и оттока по вене Галена у детей, реализовавших ВЖК 1 ст в первые сутки жизни. В процессе комплексного клинико-метаболического исследования впервые определены референсные значения показателей фибронектина в плазме крови у недоношенных 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 ценность работы**

Предложено мониторирование церебрального кровотока с применением НСГ и ДГ в 1-е и 3-и сутки жизни. Адаптирован метод проведения УЗИ глубоконеодношенным детям (защищено рац. 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 их профилактики и предупреждения повторного развития.

### **Внедрение результатов исследования**

Материалы диссертации внедрены в практическую работу неонатологических отделений педиатрического и акушерского корпусов ГБУЗ СОКБ им. М.И.Калинина, включены в учебный процесс на кафедре детских болезней ГБОУ ВПО "СамГМУ" МЗ России.

### **Апробация результатов исследования**

Основные положения проведенного исследования 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" (Венгрия, Будапешт, 2012; Португалия, Лиссабон, 2013).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 32 печатные работы, их них 6 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ («Современная клиническая медицина», «Медицинский альманах», «Практическая медицина», «Здоровье семьи-21 век», «Клиническая и профилактическая медицина: опыт и новые открытия», «Аспирантский вестник Поволжья»). Оформлено 1 рационализаторское предложение (№228 от 12 декабря 2012г "Методика нейросонографии сосудов головного мозга у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении") и создана программа для ЭВМ «Программа прогнозирования риска внутрижелудочковых кровоизлияний у глубококонедошенных детей» (№ 2014662928 от 11.12.2014г).

### **На защиту выносятся следующие положения:**

1. Синдромокомплекс ранней постнатальной дисадаптации глубококонедошенных 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 глубококонедошенных 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 патогенетиче-

ским участием снижения уровня плазменного фибронектина в сочетании с очень низкой агрегационной активностью тромбоцитов, которые должны учитываться при выборе длительности гемостатической терапии.

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

#### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 154 страницах (без списка литературы) и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», главы собственных результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 352 наименований работ, в том числе 226 отечественных и 126 зарубежных авторов; иллюстрирована 23 рисунками, 27 таблицами; приведен 1 клинический пример.

## ГЛАВА 1.

### **Современное состояние проблемы ранней постнатальной дисадаптации недоношенных детей при рождении: роль ЦНС (Обзор литературы)**

#### **1.1 Морфофункциональные особенности незрелого мозга в процессе ранней постнатальной дисадаптации глубоконедоношенных детей**

Недоношенность остается одной из основных проблем современной клинической неонатологии и возрастной физиологии. Достижения в этой области привели к значительному повышению выживаемости детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Отмечено, что среди недоношенных детей 23-25 нед гестации выживаемость увеличилась с 27% в 1984г до 68% в 2012г. Среди детей, рожденных с массой тела менее 1000г, выживаемость увеличилась с 25,4% в 1980 г. до 37,9% в 1985г. и до 85% в 2012 г [Ахмина Н.И., 2000; Баранова А.А., 2006; Каткова Л.И., Цуркан С.В., 2007; Виноградова И.В., 2010, 2012, 2013; Dobbins B.R., 2011; Emsley N.C.A. et al., 2012; Brandt J., 2003; Филькина О.М., 2007; Широкова В.И., 2010].

Период рождения является тем афферентным импульсом, который вызывает родовой стресс, прежде всего из-за резких изменений гомеостаза. Эффективное осуществление стресс - реакции, независимо от природы раздражителей и возникающего первого медиатора, протекает через 2 пути: гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальную систему; симпатoadреналовую систему (САС) с выделением адреналина в мозговом слое надпочечников, норадреналина в ЦНС и адренергических синапсах. САС является также одним из пусковых механизмов усиления секреции гипофиза [Беляева И.А., 2007; Горизонтов П.Д. и др., 1983; Казначеев В.П., 1973; Пальчик А.Б., Шабалов Н.Н., 2006]. Наиболее активны в реализации стресса гормоны, получившие название «адаптивных» - катехоламины и глюкокортикоиды, кортикотропин, соматотропин и, возможно, тиреоидные.

Инициация гормонального обеспечения стресс – реакции происходит в гипоталамусе, где под влиянием гуморальных воздействий и нервных импульсов из коры головного мозга, ретикулярной формации, лимбической системы, гиппокампа – осуществляется интеграция нейронов и эндокринных сигналов, возникают сложные нейрогуморальные процессы по типу обратных связей.

Синдромокомплекс ранней постнатальной адаптации новорожденного включает в себя приспособительные, к условиям внешней среды, процессы на уровне целостного организма, отдельных органов и систем, а также тканей.

Выделяют этап срочной метаболической, гемодинамической и кардиореспираторной адаптации – и так называемые отсроченные адаптационные (пограничные) состояния со стороны различных органов и систем [Аверьянов П.Ф., 2007; Баевский Р.М., 1997; Каплиева О.В., 2006 Шабалов Н.П., 2004].

В функциональном становлении регуляторных систем организма новорожденного различают несколько периодов по показателям гемодинамики [Белосмодцева Л.Б., 1979; Ломако Л.Т., 1982; Виноградова И.В., 2010, 2013], функции внешнего дыхания, показателям метаболического гомеостаза [Орехов К.В., 1998], гормонального профиля крови [Баграмян Э.Р., Ларичева И.П., Чулкова В.И., 1988; Цыбульская И.С., 1986, 2005]. Во всех работах отмечается последовательная смена фаз: ранней адаптации или следового влияния материнского организма; разбалансированности регуляторных систем или напряжения адаптации; относительной стабилизации функций – устойчивой адаптации. Т.о., для раннего этапа постнатальной адаптации новорожденных характерно состояние напряжения адаптации [Гаркави Л.Х., 1996; Беляков В.А., 2005], с сохранением следового влияния материнского организма и разбалансированности всех систем, граничащее с дисадаптацией.

Периодизация постнатальной адаптации на основании динамики содержания гормонов в крови – сыграла наиболее важную роль в понимании становления физиологических функций и метаболических параметров организма. Это последовательное напряжение функциональной активности катехоламинов и глюкокортикоидов (как экстренных мер защиты в условиях родового стресса), с

быстрым переключением на долгосрочные механизмы (повышенная секреция тиротропина, кортикотропина, тироксина) [Рыбкина Н.А., 2000].

У новорожденных с СЗВУР была установлена стрессовая дезорганизация и гормонально-метаболическая дисфункция после рождения [Дементьева Г.М. и др., 2004]. Применительно к недоношенным детям – периодизация становления регуляторной функции эндокринной системы по динамике содержания адаптивных гормонов в крови с выделением «поздней фазы» гормонально-метаболической адаптации отражена в работе Л.И.Захаровой [2010], с проведением сопоставления с метаболическими и органоспецифическими эффектами гормонов.

Изучение ранней постнатальной адаптации недоношенных детей, в том числе с ЭНМТ при рождении, стало возможным лишь благодаря разработке и внедрению современных технологий по респираторной, инфузионной, нутритивной поддержке и порядку оказания им неотложной и реанимационной помощи [Антонов А.Г. и др., 2005; Беляева И.А. и др., 2010, 2011; Грибакин С.К., 2009; Кулаков В.И., Нетребко О.К., и др., 2007; 2006; Сурков Д.Н. и др., 2012; Федин А.И. и др., 2006; Bashambu M.T., 2012; Finer N., 2009]. При этом преодолеваются или смягчаются синдромы дисадаптации на органном (прежде всего – респираторном) и организменном уровне. Это заставляет пересмотреть понятие «адаптация - дисадаптация» глубоко недоношенных детей в современных условиях рождения в Перинатальном центре. Может быть, возможен термин «скорригированная» постнатальная дисадаптация. Итак, у детей с ЭНМТ при рождении к синдромам дисадаптации можно отнести RDS, синдром церебральной ишемии и незрелость центральной нервной системы, в т.ч. наличие герминального матрикса. Очень важно изучение в этом плане, какие еще таргентные органы глубоко недоношенных детей пребывают в таком пограничном состоянии, внося свою лепту в синдромокомплекс постнатальной дисадаптации. Используя современные методы респираторной, инфузионной и нутритивной поддержки, удастся быстро достигать близких к физиологическим параметров  $pCO_2$ ,  $pO_2$ , pH крови, лактата, электролитов. Следовательно, меняется сущность постна-

тальной дисадаптации в условиях современных высокотехнологических методов поддержки витальных функций, парентерального введения аминокислот, жиров, витаминов. Вызывает интерес, как при этих условиях проявляет себя незрелый головной мозг? Не является секретом, что под маской симптомов общего угнетения ЦНС, как проявление ее незрелости, происходит развитие ВЖК, особенно на фоне ИВЛ.

Изучение морфофункциональных особенностей нервной системы в столь раннем онтогенезе у глубоко недоношенных детей приобретает особое значение, в связи с принятием в России законодательных актов о необходимости выхаживания новорожденных с экстремально низкой (от 500 г) массой тела [Приказ N 443 Минздрава Российской Федерации от 25.08.2008 г.].

Привлекает особое внимание доминирующая патология ЦНС у этих детей – субэпендимальные и внутрижелудочковые кровоизлияния [Гамазкова О.А., 2013; Marro P.J., 2002].

В процессе правильного созревания невральных структур важнейшим опосредующим фактором является их закладка и продолжительность внутриутробного периода. Из фундаментальных исследований по возрастной физиологии и эмбриологии известно, что основа для функциональной активности мозга человека – морфологическая структурная организация [Herschkowitz N., 1997]. Она учитывает количество и локализацию нейронов в головном мозге, степень дифференциации этих нейронов, способность нейронов спонтанно или вследствие стимуляции генерировать потенциалы действия. Важно также количество синапсов между нейронами, между нейронами и их «мишенями», дифференциация синапсов, организация общей сети чувствительности, информационных процессов и эффекторных ответов.

Можно считать, что при рождении детей в экстремально низкие сроки гестации должны быть завершены этапы первичной и вторичной нейруляции, проэнцефалическое развитие и нейронная миграция - перемещение нервных клеток из мест их образования в вентрикулярной и субвентрикулярной зонах в зоны окончательной локализации (8-20 нед). Продолжается, пропустив п – пе-

риод внутриутробного развития, нейронная пролиферация с увеличением объема мозга (в течение 8-60 нед постконцептуального возраста (ПКВ)), нейронная организация – ветвление дендритов и аксонов, синаптогенез, апоптоз, глиальная пролиферация и дифференциация; миелинизация (с 20 нед ПКВ до взрослого возраста). Однако во внутриутробном периоде эти процессы могут идти с задержкой - на фоне неблагоприятных воздействий со стороны материнского организма или внешней среды, что будет разобрано в обзоре литературы ниже.

Интересно отметить, что с позиции биологической целесообразности все процессы перинатального неврального роста идут с «избытком» и «перекрестом». Так, глиальная пролиферация происходит с пропорцией глиальных клеток к нейронам 1,25:1. Источником глиальных клеток являются зародышевые клетки вентрикулярной и субвентрикулярной зон и радиальная глия. Радиальные клетки являются источником олигодендроглии и астроцитов, которые поддерживают нейронный гомеостаз, конвертируют избыточный глутамат в глутамин. Олигодендроглия (ОД) продуцирует миелин, причем ДНК ОД максимально накапливается в 20-30 нед гестации, ее количество удваивается от 40 нед гестации до 6 мес жизни и увеличиваются в 1,5 раза от 6 мес до 2-х лет. Все это позволяет организму «не заметить», что 50% ОД и 40% синапсов подвергаются апоптозу до момента созревания [Дегтярев Д.Н., 2006; Пальчик А.Б., 2010, 2012; Скворцов И.А., 2003].

Достаточно рано у плода начинается синаптогенез - с 15-16 нед гестации, пик его приходится на 34-36 нед в области ретикулярной формации, на 2-4-й месяцы после рождения – в зрительной коре, на 2-й год жизни – во фронтальной коре. Происходит синаптогенез под влиянием сначала молекулярных механизмов, а затем через экспрессию рецепторов (среди них метаботропные к возбуждающим аминокислотам) и через импульсы электрической активности; выявлена роль накопления  $Ca^{2+}$ . Установлено, что аксоны совершают серию «дискретных шагов» по направлению к цели (т.е. клетке – мишени) под влиянием адгезии экстрацеллюлярного матрикса, поверхностной клеточной адгезии, фасцикуляции, хемоаттракции, хеморепульсии [Sanes J., 2001]. Ретроградно из кле-

ток - мишеней и антеградно из терминалей аксонов выделяются факторы роста нервов, нейропептиды, влияют так же циркулирующие гормоны и цитокины. Следует подчеркнуть, что синаптогенез определяет пластичность нервной системы и возможность дальнейшего развития.

Развитие сосудистой системы головного мозга в онтогенезе соответствует определенным этапам функционального созревания основных структур. Одними из первых васкуляризируются задние структуры мозга, а затем средне - и переднемозговые образования. В первые месяцы эмбрионального развития каротидная и вертебральная системы формируются независимо друг от друга, со слиянием на третьем месяце гестации.

Онтогенетические особенности архитектоники мозговых сосудов находятся в стадии изучения.

У плода и недоношенного ребенка венозный отток от большей части мозга осуществляется в глубокую венозную систему. Через терминальные вены, вены прозрачной перегородки, базальные вены в систему глубоких вен отводится кровь от всего белого вещества и частично от коры. В конце беременности усиливается отток по таламо - стриарным венам. Этим объясняются частые венозные кровоизлияния во время родов в эту область. В то же время система анастомозов у недоношенных детей развита недостаточно [Зубарева Е.А., 2002; Дворяковский И.В., 1993; Kirimi E. et al., 2002].

Поверхностные вены собирают кровь от коры и белого вещества головного мозга и впадают в синусы. Венозный отток от глубоких отделов мозга осуществляется по таламо - стриарным венам во внутренние мозговые вены, затем в базальные вены и большую мозговую вену (вену Галена). V. Haleni впадает в прямой синус.

Для клиницистов важно, что исследование венозного оттока по v.Haleni доступно неинвазивными методами, в частности, ультразвуковыми.

Неврологический статус глубоко недоношенного ребенка при рождении и в возрастной динамике в большой мере определяется степенью миелинизации аксонов [Барашнев Ю.И., 2002, 2005; Белоусова Т.В., Ряжина Л.А., 2010].

Параллельно с процессами роста происходит апоптоз, т.е. программируемая гибель клеток под действием суицидных генов и продуктов их транскрипции. Это обусловлено конкуренцией нейронов за ограниченное количество трофических факторов, выделяемых афферентными волокнами. Апоптоз направлен на количественное регулирование сети нейронов и удаление поврежденных или аномальных межнейронных связей. Известно, что 50% нейронов отмирают путем апоптоза. Например, регрессивные явления в зрительной коре делятся до трех лет, с элиминацией около 40% избыточно образовавшихся синапсов [Huttenlocher P.R., 1982].

Таким образом: морфологическая эволюция в перинатальном нейро- онтогенезе – не просто увеличение невральных элементов и их связей, но и регрессивные процессы с целью гармонизации созревания и редукции преходящей возрастной адаптации [Prechtl H.F.R., 1980, 1988, 2001].

В целом рост и дифференциация нервной системы – не анатомическое считывание генетических инструкций, и происходит под влиянием экзогенных факторов, формирующих эпигенетический процесс.

В оценке ранней неонатальной адаптации глубоконедоношенных детей чрезвычайно важно морфофункциональное исследование состояния нервной системы. Методические подходы к изучению нервной системы в столь раннем онтогенезе основываются на разных концепциях и шкалах.

На наш взгляд, наибольшим теоретическим и практическим значением в клинической перинатальной неврологии обладает нейроэволюционная концепция [Prechtl H.F.R., 2001], которая начинает доминировать в настоящее время в большинстве стран. Первый принцип этой концепции – принцип оптимальности онтогенетической адаптации, с разработанными шкалами оптимальности / субоптимальности, с оценкой кумулятивного риска [Prechtl H.F.R., 1980; Пальчик А.Б., 1999, 2008, 2012]. Из своего клинического опыта мы отмечаем, что применительно к детям с ЭНМТ оптимальным может быть больший размах колебаний ряда показателей, с существенными отклонениями от константы, что согласуется с мнением А.Б.Пальчика [2009]. Второй принцип концепции: при-

оритетность эндогенного генератора спонтанной двигательной активности плода и глубоконедоношенного ребенка, которая проявляется генерализованными движениями, вздрагиванием, потягиванием, зеванием вне зависимости от внешних влияний. Третий принцип – преемственность неврологических функций с первоочередным развитием двигательной функции у плода и новорожденного.

Принцип онтогенетической адаптации, основывающийся также на концепции целесообразности [Casaer P., 1984, 1991], позволяет объяснить новые научные данные, получаемые с помощью современных методик исследования. Так, благодаря антенатальному УЗ скринингу установлено, что большинство движений, ранее относимых по началу возникновения к постнатальному периоду, формируются уже внутриутробно [Зыков В.П., 2009]. На наш взгляд, это демонстрирует упомянутый выше принцип преемственности функций и первоочередное развитие двигательных функций в раннем онтогенезе.

Целый комплекс фундаментальных положений обосновывает концепцию Гарвардской школы [Brazelton T.B., HeideliseAls, 1984]. В ней учитывается значительный генетический вклад в неврологическое развитие и поведение новорожденного, а также множество эпигенетических факторов. Среди последних – влияние питания беременной женщины, перенесенные инфекции и применяемые лекарственные средства во время беременности [Сидельникова В.М., 2006], перенесенные матерью и плодом эпизоды гипоксии, характер анестезии, питание в раннем неонатальном периоде [Баклер Х.М., 2007; Грибакин С.Г., 2009; Нетребенко О.К., 2007]. Все эти факторы влияют на реализацию генетической программы плода и ребенка, тем больше, чем меньше срок гестации.

Важное практическое применение перечисленных фундаментальных исследований выразилось в том, что к настоящему времени разработаны шкалы, содержащие суммарную характеристику морфофункциональных особенностей нервной системы недоношенных детей, начиная с 22 недель гестации [Пальчик А.Б. и др., 2010; Salonvaara M., 2003]. Так, при рождении в 28 недель гестации у ребенка не завершена миелинизация «corona radiata» и внутренней капсулы; не

завершен синаптогенез; наличествует герминальный матрикс и терминальный тип кровоснабжения; отмечается зависимость мозговой перфузии от системного АД. Интересным оказалось обнаружение у недоношенных детей этих сроков гестацииповышенной активности рецепторов воспаления при гипоксии, что свидетельствует об универсальном, а не специфическом характере этой реакции.

Для клиницистов это важно, поскольку необходимо отходить от трактовки подобных изменений как присущих только инфекционно-воспалительному процессу, что чревато гипердиагностикой ВУИ.

Кроме того, для родившихся в 28 недель гестации характерна синхронизация на ЭЭГ, отсутствие вызванных корковых потенциалов, формирование латерализации головы [Абалова В.В., Рогаткин С.О., Заваденко А.Н., Володин Н.Н., 2012; Pappas A., 2011; Lai M.C., 2011; Liu J.Q., 2010; Liu J., 2007].

Уже к 32 неделям гестации у рожденных в эти сроки детей отмечается начало миелинизации «corona radiata» и внутренней капсулы, но по-прежнему не завершен синаптогенез; отмечается обратное развитие герминального матрикса и формирование магистрального типа кровоснабжения и ауторегуляции артериол; усиливается активность свободных радикалов при гипоксии; идет формирование корковых вызванных потенциалов; формирование рефлексов Моро, Галанта, хватательного, сосательного и др.

Поражение головного мозга у недоношенных детей отличается от такового у доношенных. Для церебральных нарушений у недоношенных детей специфичным является не столько этиология, т.к. она почти универсальна для всех новорожденных, и не клиническая картина (она неспецифична и непатогномична), сколько патогенез и патоморфология. Знание морфологической и функциональной сущности незрелого мозга и его структур, мозговых сосудов у глубоконедоношенных детей является важным для проведения возможных нейропротекторных воздействий, которые оберегают мозг и индуцируют его созревание.

## **1.2. Отклонения нейроонтогенеза плода при беременности, завершившейся преждевременными родами**

Частота преждевременных родов, по данным ВОЗ за 2001 год, в разных странах составляет от 4,5% до 10,1%. Причины, которые вызывают преждевременные роды, являются мультифакторными, и хотя они не всегда прогнозируют исход родов, но всегда являются неблагоприятным фоном для внутриутробного развития плода и для постнатальной адаптации недоношенного ребенка. Однако, как показывает анализ литературных данных и наши наблюдения, в 40 – 50% случаев преждевременных родов установить причину не удастся [Сидельникова В.М., Антонов А.Г., 2006]. По данным XI Всемирного Конгресса специалистов перинатальной медицины, впервые проходившего в Москве [июнь 2013], проблемы преждевременных родов и недоношенных детей признаны приоритетными. Ежегодно в мире происходит 15 миллионов преждевременных родов (более 60% - в странах Азии и Африки, Бюллетень ВОЗ).

Статистические данные свидетельствуют об увеличении частоты рождения детей в особенно ранние сроки гестации, и связанные с этим проблемы их выхаживания требуют особого внимания.

По данным E.Saling [2010], частота рождения ранее 28 недель в Германии за последние 11 лет увеличилась в 1,5 раза – от 0,37% до 0,59%. Из всех недоношенных детей в сроки 34-36 нед рождается 71,4%; в 32-33 нед – 12,9%, в 28-31 нед 9,9%; < 28 нед – 6,6%.

В нашей стране, с низкой плотностью населения, нахождением 65% территорий в зоне вечной мерзлоты и сложной для организации перинатальной медицины, число родов в России за 2012 год составило более 1,8 млн [из доклада Председателя Комитета по здравоохранению ГД РФ Т.В. Яковлевой, 2013]. При положительных трендах в показателях младенческой смертности, она составляет 7,8 на 1000 [(2013)], и некоторое повышение по сравнению с показателями 2011 года (7,4 на 1000) связано с началом регистрации всех живорожденных детей, в том числе с массой тела от 500,0 и сроком гестации от 22 нед. В России частота преждевременных родов стабилизировалась на уровне 7,7%,

причем на долю детей с ОНМТ приходится 1-1,8%, а детей с ЭНМТ – 0,4-0,5% [Байбарина Е.Н., 2006, 2008, 2011].

Медико-социальное значение проблемы заключается в том, что недоношенные дети составляют 76,6% среди всех случаев перинатальной смертности и большинство среди детей с церебральной недостаточностью [Бондарь В.И., 2005; Шмакова А.Н., 2007].

До настоящего времени не установлено, каков вклад в эту патологию, во-первых, укорочения антенатального нейроонтогенеза, во-вторых, его особенностей в зависимости от причины преждевременных родов. Ответ на первый вопрос может быть шагом вперед в возрастной физиологии человека в самом раннем онтогенезе.

При подведении итогов развития перинатальной медицины на XI Всемирном Конгрессе [Москва, июнь 2013] было отмечено, что за 50 лет существования этой новой научной и клинической дисциплины – накоплены новые идеи и стратегии, и прежде всего, сформировалась парадигма: плод стал новым пациентом акушеров-гинекологов [Saling E., 2010], а не только педиатров и неонатологов. Ведется совместное изучение плода на ранних сроках гестации. В центре внимания особенности рождения глубоконедоношенных детей, уникальность их постнатальной адаптации, а также патологии. Вырабатываются новые перинатальные технологии диагностики и лечения, применяемые не только к рано рожденным детям.

Очень оптимистично звучит современная парадигма: преждевременные роды – не болезнь, и специалисты все больше приближаются к замещению термина «диагноз» термином «идентификация». Однако успех определяется знанием ранних предикторов спонтанных преждевременных родов. Установлена роль экопатогенетических факторов [Балтер Р.Б., Целкович Л.С., 2001].

Одним из них является семейный анамнез: риск преждевременных родов выше в семьях, где в пределах двух поколений были преждевременные роды (относительный риск составляет 1,18). Риск возрастает до 2,38, если мама была недоношенной менее 30 нед гестации [Стрижаков А.Н., 2009, 2011].

Социальное и семейное положение, психологический климат в семье, взаимоотношения с мужем и родственниками также являются факторами риска преждевременных родов [Кулаков В.И. и др., 2009, 2010].

Из социально-экономических факторов влияет район проживания (в сельских районах частота выше), характер труда, наличие производственных вредностей; имеется сезонная вариабельность – в весенние и осенние месяцы увеличивается частота преждевременных родов.

Изучение этих факторов в аспекте влияния на перинатальный нейроонтогенез плода и недоношенного ребенка представляется наиболее интересным.

К настоящему времени в этом плане хорошо изучено влияние вредных привычек родителей на исход беременности и особенно развитие плода. Наибольшая корреляция выявлена между табакокурением и невынашиванием с увеличением числа детей с аномалиями и с задержкой развития. Свои патофизиологические влияния курение реализует не только через спазм сосудов плаценты, но и через прямые эмбрио - и фетотоксические эффекты. Описаны табачный синдром плода [Шабалов Н.П., 2004], алкогольный синдром плода [Легонькова С.В., Пальчик А.Б., 2010, 2011], синдром наркотической абстиненции новорожденных [Пальчик А.Б., 2010; Kelly L. et al., 2011]. Все эти синдромы сопровождаются, прежде всего, тяжелыми токсическими и гипоксическими поражениями головного мозга [Пальчик А.Б., 2004, 2010; Шабалов Н.П., 2006].

Оценивая влияние возраста матери, большинство авторов отмечают, что процент невынашивания выше у женщин моложе 20 лет и старше 40 лет [Papiernik E. et al., 1986, 1989]. Это связано с незрелостью репродуктивной системы у юных женщин и ригидностью тканей, участвующих в биомеханизме родов у женщин старшего возраста [Захарова Л.И. и др., 2010].

Противоречивый характер имеет влияние паритета беременности и родов на частоту преждевременных родов. По мнению ряда исследователей, отмечается тенденция к уменьшению числа преждевременных родов с ростом паритета, особенно если интервал между родами менее двух лет [Papiernik E. et al., 1986, 1989].

Среди медицинских факторов риска преждевременных родов многие ученые уделяют большое внимание особенностям генеративной функции в связи с осложненным акушерским анамнезом. Приоритетными направлениями исследования являются также осложнения течения беременности с выбором оптимального метода лечения и способа родоразрешения в интересах как матери, так и плода [Липатов И.С., 1996; Линева О.И., 1999; Тезиков Ю.В., 2012]. Дискуссионным остается вопрос о возможности пролонгирования беременности при тяжелых гестозах [Рогова Е.В. и др., 2003, 2006; Сидорова И. С., 2006; Качалина Т.С. и др., 2006, 2007]. Учитывая тяжелое внутриутробное страдание плода, в этих случаях проводят «внутриутробную реанимацию» с помощью современных токолитиков [Shi J. et al., 2009; Doyle et al., 2009; Peebles et al., 2010].

Особое внимание уделяется некорректной акушерской тактике, которая может приводить к отклонениям от нормального течения перинатального нейроонтогенеза. Это игнорирование основ перинатальной психологии и доброжелательного отношения к плоду и новорожденному; выпадение интранатального этапа нейроонтогенеза при абдоминальном родоразрешении; сенсорная депривация при абдоминальном родоразрешении; социальная депривация при изоляции новорожденного от матери [Захарова Л.И., и др., 2010].

Крайне важно индивидуализировать начало терапии, учитывая новые маркеры угрозы преждевременных родов, что позволяет если не предотвратить преждевременные роды, то улучшить перинатальные исходы для новорожденных.

К маркерам преждевременных родов относят уменьшение длины шейки матки до 15 мм (по данным трансвагинального УЗИ), изменение содержания в сыворотке крови кортикотропин - рилизинг гормона, эстриола, хорионического гонадотропина и плацентарного лактогена, а также цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 в амниотической жидкости [Мусаходжаева Д.А., 2008]. В последние годы наиболее значимым неинвазивным маркером становится определение фетального фибронектина в шеечно - вагинальном секрете [Di Renzo, 2011].

Плодовый фибронектин является гликопротеином, который находится в плодовых оболочках, децидуа и амниотической жидкости и является молекулами адгезии между развивающимся эмбрионом и внутренней поверхностью матки. В фазе имплантации в норме фетальный фибронектин начинает определяться в шеечно-вагинальном секрете, затем его содержание максимально повышается в 12-14 недель гестации, но после 20 недель беременности его находят редко, а после 24 недель его обнаружение указывает на нарушение во взаимодействии между оболочками и децидуа [Feinberg R. et al., 1991]. По данным современных мультицентровых исследований, обнаружение фетального фибронектина в в шеечной слизи является одним из основных маркеров преждевременных родов, прогнозируемых в течение ближайших 7 дней. Комбинация определения длины шейки матки (методом трансвагинального УЗИ) и выявления фетального фибронектина в цервикально – вагинальном секрете повышает точность диагноза [Di Renzo, 2011; Lowe M. et al., 2004; Saling E., 2010].

Тестирование уровня фетального фибронектина в случае обнаружения его в цервикально – вагинальном секрете в сроке от 22 до 35 недель гестации – позволяет адресно назначать глюкокортикоиды для антенатальной профилактики RDS. Так, при тестировании в эти сроки с отрицательным результатом на фетальный фибронектин – рутинное назначение глюкокортикоидов проводится избыточно в 509 случаях для предупреждения всего 1 случая RDS! При отсутствии тестирования на фетальный фибронектин – в 109 случаях для предупреждения 1 случая RDS, а при тестировании с положительным результатом нахождения фетального фибронектина - лишь в 17 случаях для предупреждения 1 случая RDS [Saling E., 2010; Di Renzo G.C. et al., 2011].

Таким образом, сочетание двух методов – определение фетального фибронектина и ультразвуковая цервикометрия - являются показателем начинающейся истинной преждевременной родовой деятельности, и эта методика вошла в «Руководство по обеспечению спонтанных преждевременных родов» от Европейской ассоциации специалистов перинатальной медицины (исследовательская группа «Преждевременные роды», [Clund C., 1983; Di Renzo G.C., 2011;

Lockwood C.J., 1991; Feinberg R.F. et al., 1991].

В условиях раннего прогнозирования спонтанных преждевременных родов стало возможным более детальное изучение причин недоношенности. Среди наиболее значимых причин все больше признается роль инфекции. Они установлены в 40% преждевременных родов, и цифры по мере изучения возрастают. Так, среди беременных с цервикальной недостаточностью частота микробной инвазии амниотической жидкости составляет 51% [Romero R., 2006].

С этим согласуются данные о том, что при преждевременных родах в сроке 22-27 недель гестации (масса плода от 500,0 – 1000,0 гр.) чаще всего имеется истмико-цервикальная недостаточность, инфицирование нижнего полюса плодного пузыря и преждевременный его разрыв [Сидельникова В.И., и др., 2006]. Мы согласны с тем, что наличие инфекции в половом тракте исключает возможность пролонгирования такой беременности.

Однако, по современным данным, концентрация ДНК бактерий в амниотической жидкости особенно высока при родах в ранние сроки гестации, даже при отсутствии клинических проявлений инфекционно - воспалительного процесса [Silver R. et al., 1995, Takeuch O. et al., 1999, 2001].

В то же время преждевременный разрыв плодных оболочек, особенно в ранние сроки, наиболее часто ассоциирован с инфекцией мочевых путей, периодонтитом, восходящей инфекцией из половых путей, а также с бактериальным вагинозом [Romero R., 2006]. Нам хотелось бы подчеркнуть мало учитываемую до настоящего времени роль периодонтита в этом процессе.

По данным фундаментальных исследований, проводимых В.А. Мельниковым с соавт. [2000], Спиридоновой Н.В., [2007], Е. Saling с соавт. [2010], ключевая роль в предупреждении восходящей инфекции из половых путей принадлежит защитной системе лактобактерий и Ph вагинальной слизи.

Е. Saling и соавторами была создана и применяется Self-care – programm, по которой беременным женщинам предлагается самостоятельно определять Ph вагинальной слизи дважды в неделю, начиная с самого начала беременности с помощью Ph – метра (вводимого интравагинально, норма Ph  $\leq 4,2$ ), или индикатора

торных полосок Merck (норма  $\text{pH} \leq 4,4$ ). Использование программы с 1994 года позволило рано назначать терапевтические меры при повышении значений  $\text{pH}$  до щелочных, что снизило частоту преждевременных родов.

В последние годы в генезе невынашивания возросла роль многоплодной беременности, особенно при вспомогательных методах репродуктологии – ЭКО, и особенности перинатального нейроонтогенеза еще не изучались в должной мере.

По нашему мнению, все состояния, приводящие к преждевременному окончанию внутриутробного развития плода, обладают универсальными патологическими воздействиями на перинатальный нейроонтогенез через гипоксию, инфекционное воспаление у ранних плодов в виде альтерации и пролиферации, метаболические нарушения (ацидоз, алкалоз, лактат – ацидоз, гипогликемию и др.).

Гипоксия плода и новорожденного является одним из сложных патологических процессов, при котором происходит накопление углекислоты и других недоокисленных продуктов обмена, повреждающих развивающуюся нервную систему [Стрижаков А.Н., 2011; Цуркан С.В., 2010]. Установлено, что при кратковременной гипоксии в нервной системе плода и новорожденного возникают, прежде всего, нарушения мозгового кровообращения с развитием функциональных или необратимых расстройств [Сугак А.Б., 1999, 2002; Черданцева Г.А. и др., 2002; Шабалов Н.П., 2003; Ильенко Л.И. и др., 2003; Спивак Е.М. и др., 2004; Михалев Е.М., 2008; Пальчик А.Б., Шабалов Н.П., 2009; Морозова Е.А., 2012; Antoniuk S. et al., 2000; Fatemi A. et al, 2009]. Выявленная при гипоксии плода и новорожденных централизация кровообращения направлена на сохранение мозговой и кардиальной перфузии, но при повторяющихся эпизодах гипоксии организм плода не в состоянии поддерживать мозговой кровоток [Berger R., Garnier Y., 2000]. Резкие колебания линейных скоростей кровотока в мозговых сосудах являются важным фактором в патогенезе ВЖК [Perlman J.M., Volpe J.J., 2008; Воронкова В.В., 2000].

При длительных и неоднократно возникающих гипоксических состояниях происходит повреждение преимущественно белого вещества мозга, резкое нарушение мозгового кровотока с развитием отека мозга и гибелью нервных клеток. При острой и особенно хронической гипоксии плода обнаружено клеточное «опустошение» в коре головного мозга и, возможно, в других мозговых структурах. Это подтверждается как клинической картиной, так и с помощью нейросонографии, ультразвукового доплерографического исследования мозгового кровотока [Пальчик А.Б., Шабалов Н.П., 2000; Зубарева Е.А., 2002; Петухов С.А., 2008; Морозова Е.А., 2012; Perlman M., 2006; Volpe J.J., 2008; Koksal N. et al., 2002;], а также КТ и МРТ [Ватолин К.В., 2000,2007; Валид М.А., 2005; Гараев В.Р. 2007; Пальчик А.Б., 2009; De Crespigny L. et al., 1982; D'Orey C. et al., 1999; Greisen G., 2001, 2005].

Эти методы прижизненной нейровизуализации позволили идентифицировать ранее скрытые для клиницистов нарушения нейроонтогенеза: задержку митоза нейронов (отсюда – пропуск целых генераций нейронов, клеточное опустошение структур мозга); ускоренную гибель нейронов из-за ложных синапсов, асинхронного созревания с клетками – мишенями; отклонения в ангиогенезе мозговых сосудов и др. [Скворцов И.А., 2003; Fenton A.C. et al., 1991]. Интересно отметить, что эти отклонения нейроонтогенеза достаточно универсальны и могут быть общими при гипоксии и воспалении у раннего плода [(Пальчик А.Б. и др., 2010; Иванов Д.О., 2012)].

В интранатальном периоде церебральные сосудистые нарушения могут быть вследствие родовой травмы шейного отдела позвоночника, с дислокациями, подвывихами и вывихами суставов. При этом нарушается кровоток в важных артериях, снабжающих кровью спинной и головной мозг [Dean L., 1995; Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2001]. Функционирование мозга в значительной степени зависит от состояния мозгового кровообращения. Часто первопричиной таких травм является слабость родовой деятельности у женщины. В таких случаях приходится вынужденно применять родостимуляцию, при этом меняется механизм прохождения плода через родовые пути [Радзинский В.Е., 2007].

Ребенок появляется на свет не постепенно, приспосабливаясь к родовым путям, а быстро, что создает условия для смещения позвонков, растяжения и разрыва связок, вывихов с нарушением мозгового кровотока.

По нашему мнению, такой механизм нарушений интранатального нейроонтогенеза достаточно существен для недоношенных детей, в связи с малой активностью незрелого организма в биомеханике родов. Способ родоразрешения так же влияет на нейроонтогенез. При рождении путем операции кесарева сечения выпадает целый интранатальный этап нейроонтогенеза: не происходит постепенного воздействия сил гравитации на рождающуюся головку плода, выпадает соответствующий период ветвления дендритного дерева нейронов «под внешнюю среду» [Скворцов И.А., 2003; Шабалов Н.П., Цвелева Ю.В., 2004].

Влияние этих факторов на органы и системы плода не является специфичным, поскольку обусловлено комплексными нарушениями функции плаценты – транспортной, эндокринной, метаболической. Т.о., патологическое течение беременности, завершающейся преждевременными родами, оказывает многокомпонентное воздействие на нейроонтогенез плода и недоношенного ребенка [Пальчик А.Б., 2011; Яцык Г.В., 2002, 2004, 2008; Боброва Е.А., 2007; Dauglas R.M., 2010].

Из работ А.П. Милованова [1999], В.А. Мельникова и соавторов [2000] известно, что при преждевременных родах происходят изменения как в материнской, так и плодовой части плаценты. На наш взгляд важно соотнести их с опасностью реализации ВЖК в раннем неонатальном периоде у глубоко недоношенных детей, учитывая тканевую гомологичность эндотелия капилляров хориона и герминального матрикса перивентрикулярной зоны [Власюк В.В., 2010; 2013].

Из данных научной литературы и клинического опыта неонатологов следует, что изучение причин раннего рождения напрямую сопряжено с профилактикой церебральной недостаточности у детей [Романенко В.А., 2007]. Помимо выпадения целых этапов перинатального нейроонтогенеза в связи с укорочени-

ем внутриутробного развития, добавляется отрицательное влияние самих причин преждевременного развития. Однако конкретные механизмы реализации этого влияния требует более глубокого изучения, с индивидуальной оценкой относительного риска развития ВЖК у каждого глубоконедоношенного ребенка, начиная с данных материнского анамнеза.

### **1.3 Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению гипоксически - геморрагического поражения ЦНС у недоношенных новорожденных**

До 90% гипоксически-геморрагических поражений ЦНС у глубоко недоношенных новорожденных составляют субэпендимальные (СЭК) и внутрижелудочковые (ВЖК) кровоизлияния [Барашнев Ю.И., 2002; Шабалов Н.П., 2002; Hudgins R.J., 2000].

По данным многих авторов, ВЖК возникают более чем у 60% недоношенных детей, причем легкие формы кровоизлияний часто перерастают в тяжелые [Барашнев Ю.И., 2002; Шабалов Н.П., 2003; 2004, 2011; Антонов А.Г., 2005, 2010; Levene M.J., 1999; Volpe J.J., 2002; Osborn D.A., 2003; Ellison V.J., 2005; Wilson – Costello D. et al., 2005].

Разработка проблемы профилактики, диагностики и лечения ВЖК, с недопущением развития тяжелых форм - не только медико-социальная, но и важная экономическая задача. До сих пор эта проблема остается во многом неизученной. Нет тенденции к снижению этой патологии [Буркова А.С., 2004; Веселова А.Н., 2007; Виноградова И.В., 2013; Володин Н.Н., Рогаткин С.О., 2004; Зыков В.П., 2012; Филькина О.М., 2011; Brandt I., 2003; Roland E.H., 1997; Piccone G. et al., 2008; Levene M.J., 1999].

В определенной степени этому способствует тот факт, что на фоне развития новых современных перинатальных технологий у специалистов появилась возможность выхаживания «безнадежных детей» [Барашнев Ю.И., 2001; Clark R.S. et al., 2006]. Однако в процессе реализации их патологии и оказания интен-

сивной и реанимационной помощи создаются условия для развития пери- и интравентрикулярных кровоизлияний.

Ведущим фактором, определяющим возникновение гипоксически-геморрагического поражения ЦНС, а впоследствии и риска развития тяжелых постгеморрагических осложнений, является перинатальная гипоксия. Она в большинстве случаев выступает пусковым триггером в развитии геморрагических поражений ЦНС, которые у глубоконедоношенного ребенка происходят на фоне срыва незрелых механизмов адаптации и ауторегуляции гемодинамики мозга [Ефимов М.С., 1995; Дворяковский И.В., 2002; Яковлев Ю.А., 2008; Volpe J.J., 2001].

Гипоксия ведет к задержке темпов дифференциации нейронов и к «клеточному опустошению» мозговых структур. Установлено также тормозящее влияние гипоксии на созревание архитектоники мозговых сосудов.

К основным формам ишемических и геморрагических инсультов у недоношенных детей относят кровоизлияния из герминального матрикса [Амос Е.Г., Понятишин А.Е., Гузева В.И., Березин В.И., 2001; Росин Ю.А., 2006; Зыков В.П., 2012].

Герминальный матрикс (ГМ) персистирует у глубоконедоношенных детей в перивентрикулярной области (ПВО) и в субэпендимальной ткани боковых желудочков мозга (под эпендимой дна, латеральных отделов тела, треугольника, заднего и нижнего рогов). Он представляет собой обильно васкуляризованную желатинообразную ткань с минимальной толщиной стенки сосудов, состоящих только из эндотелиального слоя [Ватолин К.В., 2000; Зубарева Е.А., 2002]. Ткань, окружающая эти сосуды, имеет очень высокую фибринолитическую активность. Эти особенности обеспечивают быструю продукцию и созревание массы мозга у детей с ЭНМТ и ОНМТ; но также представляют опасность вследствие сочетания высокой ранимости сосудов этой области с затрудненным спонтанным гемостазом [Федорова Л.И., 2003; Шабалов Н.П., 2004; Барашнев Ю.И., 2005; Задгенизова Е.В. и др., 2007, 2012; Пальчик А.Б., Шабалов Н.П., 2009].

По данным гистоморфологических исследований последних лет, герминальный матрикс (или субэпендимальный слой мозговой паренхимы) у плодов представлен первичными клетками – глиобластами и нейробластами, которые являются источником почти всех, кроме микроглии, клеток центральной нервной системы [Власюк В.В., 2010]. Глиобласты ГМ пролиферируют и дифференцируются в астроциты и олигодендроциты (макроглия), которые впоследствии мигрируют в белое вещество головного мозга. Нейробласты являются родоначальниками нейронов неокортекса. После фазы субэпендимального митоза некоторые из образовавшихся клеточных элементов остаются в герминальном матриксе для дальнейшей дифференцировки, тогда как другие начинают центробежную миграцию по направлению к участкам постоянного пребывания [Перетятко Л.П., Власюк В.В., 2010, 2013].

У плодов в сроке 22-27 недель ГМ представлен глиобластами с темными и светлыми ядрами, которые находятся в равном количественном соотношении и формируют перивентрикулярную зону с высокой плотностью распределения клеточных элементов. ГМ характеризуется субэпендимальным расположением тонкостенных сосудов.

Эти авторы также отмечают, что в последующие недели гестации (28-32) наблюдается доминирование глиобластов с гиперхромными ядрами над клетками с эухромным ядром, равномерная васкуляризация ГМ. Ширина ГМ уменьшается в 1,5 раза. В области задних рогов глиобласты с гиперхромными и эухромными ядрами количественно уравнивают друг друга, а ширина ГМ не изменяется по сравнению с предшествующим этапом онтогенеза (22-27 недель).

Сосуды ГМ в зонах передних рогов и тел боковых желудочков локализуются преимущественно на границе с белым веществом; сосудистые коллекторы задних рогов равномерно располагаются в толще ГМ, в том числе и субэпендимально.

В патогенезе ВЖК существенное значение имеет недоразвитие стенок внутренних мозговых вен субэпендимальной зоны, имеющих «капиллярное

строение», они легко разрываются при повышении венозного давления. В то же время одна из важных компенсаторных возможностей этих вен заключается в том, что они способны к значительному расширению.

Венулы и вены располагаются непосредственно в матриксе, на границе между матриксом и перивентрикулярным белым веществом, а также в белом веществе над матриксом. Локализация первичного СЭК зависит от расположения разорвавшейся вены или капилляра. ВЖК 1 ст обычно развиваются в области субэпендимальных отделов переднего и заднего рога бокового желудочка, головки хвостатого ядра или каудоталамической борозды [Зубарева Е.А., 2002; Barkovic A.J., 2000, 2001; Веселова А.Н., 2007].

Таким образом, в патогенезе СЭК, ВЖК 1 ст велико значение предрасполагающих факторов - низкий гестационный возраст, наличие широкого субэпендимального матрикса, незавершенность редукции первичной капиллярной сети в матриксе, высокая фибринолитическая активность ткани матрикса. В процессе рождения и постнатальной адаптации / дисадаптации присоединяются дополнительные факторы осложнения родов (стремительные, с кровотечением, с отслойкой плаценты) и особые состояния и заболевания плода и новорожденного. В частности, активно изучали роль асфиксии, апноэ, РДС, манипуляций, введения гиперосмолярных растворов, механической вентиляции легких, гемодинамически значимого ОАП. Все эти факторы ведут к значительным колебаниям артериального давления, повышению венозного давления, гипоксии, гиперкапнии, гиперацидемии, повышению внутричерепного давления; в меньшей степени изучены особенности гемокоагуляции у глубоко недоношенных детей. Установлено, что эти патологические отклонения в организме обуславливают нарушение мозгового кровообращения в виде его кратковременного усиления, потери способности к ауторегуляции, венозного застоя и ведут к повреждению эндотелия капилляров, микронекрозам в матриксе и к развитию ВЖК [Пальчик А.Б., Шабалов Н.П., 2006, 2009].

Так как очень сложно выделить один главный фактор, ведущий к образованию ВЖК, то следует думать о комбинации факторов, что свидетельствует о полиэтиологичности ВЖК.

Эти процессы в клинических условиях требуют глубокого изучения – в частности, вариантов мозговой гемодинамики в бассейне ПМА, СМА, ЗМА и вены Галена у глубококонедошенных детей в предстадии развития ВЖК.

Это изучение стало возможным благодаря современным неинвазивным методам ультразвуковой диагностики. Так, использование метода нейросонографии привело к пересмотру классификации перинатальных поражений нервной системы у новорожденных детей [РАСПМ, 2002].

Для исследования применяется микроконвексный датчик с чрезмембранным доступом, который позволяет получать развернутую информацию о структурах головного мозга у глубококонедошенных детей.

По данным НСГ [Росин Ю.А., 2006], у глубококонедошенных детей выявляются в 98% случаев полость Верге и полость прозрачной перегородки. Размеры этой полости коронарной плоскости составляют в среднем  $6,1 \pm 1,9$  мм.

Увеличение глубины боковых желудочков более 4 мм и появление округлой формы (вместо бокового искривления) свидетельствует о начале расширения (вентрикуломегалии). Хотя затылочные рога боковых желудочков первыми реагируют на расширение, определить их нормальные величины сложно, поскольку у недоношенных детей они могут быть в норме асимметричны и варьировать в размерах. Другими особенностями недоношенных детей являются: повышенная эхогенность в перивентрикулярных областях над передними, затылочными рогами и телом боковых желудочков; широкое субарахноидальное пространство и широкая Сильвиева борозда за счет недостаточно полно сформированных структур мозга.

Для неонатологов и анестезиологов – реаниматологов наибольший интерес представляют ВЖК 1-ой и 2-ой ст., когда возможно, на наш взгляд, «управляемое» воздействие.

Ведется дискуссия по вопросам классификации ВЖК. Наиболее приемлемой, на наш взгляд, является эхографическая классификация ВЖК, учтенная в МКБ 10 и соотнесенная нами с классификацией, предложенной специалистами РАСПМ, а также с другими модификациями:

1 степень - изолированное СЭК (ВЖК 1 ст); одно-или двусторонние СЭК на уровне герминативного матрикса [Papile L. et al.]; локализованное СЭК на уровне ГМ меньше 10 мм в наибольшем размере [Levene M.J. в модификации Ватолина К.В.];

2 степень – кровоизлияние в полость бокового желудочка, без его расширения (ВЖК 2 ст); прорыв кровоизлияния в полость желудочка без его расширения [Papile L., et al.]; кровоизлияние больше 10 мм в наибольшем размере, но без расширения бокового желудочка выше антральной части [Levene M.J. в модификации Ватолина К.В.];

3 степень – ВЖК с расширением полости боковых, возможно 3 и 4 желудочков мозга (ВЖК 3 ст); ВЖК с расширением желудочковой системы [Papile L. et al.]; визуализация тромба или тромбов в просвете желудочка с его расширением выше антральной части или на всем протяжении [Levene M.J. в модификации Ватолина К.В.];

4 степень – ВЖК в сочетании с геморрагическим перивентрикулярным инфарктом (ВЖК 4 ст); прорыв ВЖК в перивентрикулярную паренхиму [Papile L. et al.]; комбинация ВЖК с паренхиматозным [Levene M.J. в модификации Ватолина К.В.].

Однако, в этой классификации, по нашему мнению, должны быть учтены кровоизлияния в сосудистое сплетение. По данным В.В. Власюка, их находят на аутопсии, но, благодаря современным методам прижизненной нейровизуализации, они могут быть обнаружены значительно раньше. Это имеет большое значение в клинической практике при проведении дифференциального диагноза СЭК с прорывом в полость желудочков.

Изучению мозгового кровотока у недоношенных детей в норме и при внутрижелудочковых кровоизлияниях посвящено много работ в отечествен-

ной и зарубежной литературе [Дегтярева М.Г., 2009; Дворяковский И.В., 1993; Воронкова В.В., 2000; Зубарева Е.А.; 2002; Быкова Ю.К., 2003; Bada H.S., 1992; D'Orey C., 1999], но нет достоверных данных об этих показателях у новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ при рождении.

По нашему мнению, для оценки церебральной гемодинамики у недоношенных детей наиболее приемлем метод ультразвуковой доплерографии. Он позволяет регистрировать малейшие изменения регионального кровоснабжения, но его показатели зависят от большого количества "внемозговых" факторов. Артериальный мозговой кровоток у детей в первую неделю жизни в норме и при патологии изучался целым рядом отечественных и зарубежных ученых [Ватолин К.В., 2000; Зубарева Е.А., 2002; Сугак А.Б., Дворяковский И.В., Яцык Г.В., 2002; Van Bell F., Van de Bor M., Th. Stijnen et al., 1987; Winkler P., Helmke K., 1989; Kubota T., Tatsuno M.A., 1991; D'Orey C., Mateus M., Guimaraes H. et al., 1999]. Самое весомое влияние на мозговой кровоток оказывает состояние сердечной гемодинамики. В литературе сообщается о так называемых кардио-церебральном синдроме, транзиторной дисфункции миокарда у новорожденных, перенесших гипоксию [Володин Н.Н. и др., 2008].

Исследования внутричерепной венозной гемодинамики очень малочисленны, особенно у детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении, что не позволяет правильно интерпретировать изменения венозного оттока при перинатальном поражении ЦНС [Воронкова В.В., 2000; Fenton A.C., Papathoma E., Evans D., Levene M., 1991; Taylor G.A., 1992; Dean Mark and Taylor George A., 1995; Pooh R.K., Pooh K.H., Nakagawa Y. et al., 1999].

При оценке этого состояния выявлено большее значение характера кривой венозного кровотока в патогенезе гипоксически-геморрагического поражения ЦНС. Небольшое количество недоношенных детей с ВЖК вошло в исследование отечественных и зарубежных авторов (Быкова Ю.К., 2003; Ватолин К.В., 2006; Taylor G.A., 1998, 2006).

Остается открытым вопрос о возможности применения у глубоконедоношенных детей первой недели жизни других методов прижизненной нейрови-

зуализации, позволяющих одновременно оценить состояние структур головного мозга, мозгового кровотока и состояние венозного оттока по различным венозным коллекторам – метод транскраниальной доплерографии, введенный Айслидом в 1982 году; транскраниальной цветной дуплексной эхографии; компьютерная обработка доплеровского сигнала в реальном режиме, осуществляемая с помощью цветного или энергетического картирования [Кунцевич Г.И., Полякова Т.С., Тер-Хачатурова И.Е., Бурцева Е.А., 2000; Zipper S.G., Stolz E., 2002].

Используя внутривенные контрастные вещества, у детей более старшего возраста проводят перфузионное гармоническое ультразвуковое исследование, прослеживая кровотоки не только в артериях и венах, но и микроциркуляцию [Zipper S.G., Stolz E., 2002]; методом МРТ- ангиографии установлены большие компенсаторные возможности дренажной системы головного мозга благодаря механизмам перетока венозной крови в обширные сети коллатералей и шунтов [Семенов С.Е., Абалмасов В.Г., 2000]. Однако данные методы неприменимы к недоношенным детям.

Т.о., тяжесть повреждения вещества головного мозга определяется у глубоконедоношенных детей не только воздействием перинатальной гипоксии, но и вторичными нарушениями мозгового кровотока [Volpe J.J., 2001]. Необходимы динамические исследования в раннем неонатальном периоде состояния мозгового кровотока, вариантов его нарушения, прогностически неблагоприятных для сохранения жизненно важных функций и психоневрологического развития детей с ЭНМТ и ОНМТ. У этих детей наиболее сложны механизмы ранней неонатальной адаптации, среди которых глубоко изучена метаболическая и кардио-респираторная адаптация, что помогло выработать современные протоколы выхаживания детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении. Во взаимосвязи со становлением мозгового кровотока у этих детей могут быть получены дополнительные индикаторы дисадаптации, учет которых поможет улучшить результаты выхаживания. Это определило одну из задач нашего исследования.

В развитии ВЖК у недоношенных детей, помимо особенностей становления мозгового кровотока, на наш взгляд, важно учитывать особенности гемостатического баланса в раннем онтогенезе. У новорожденного недоношенного ребенка он онтогенетически иной, чем в старшем возрасте. Известные средние значения числа тромбоцитов в периферической крови и агрегационной активности тромбоцитов [Шабалов Н.П. и др., 2013] не касаются детей с ЭНМТ и ОНМТ в первые дни жизни, так как относятся к детям больше 30 нед гестации.

Активность многих про- и антикоагулянтов у недоношенных новорожденных значительно ниже, есть дисбаланс между прокоагулянтами и их ингибиторами: так, активность ферментов свертывания крови (факторы II, VII, IX, X, XI, XII) в первые недели жизни относительно низка, а основного ингибитора - антитромбина III – на уровне детей более старшего возраста; активность факторов V и VIII довольно высока, а сразу после рождения фактор VIII с фактором Виллебранда создают значительный прокоагулянтный потенциал, тогда как активность их ингибиторов – системы C и S - низкая в первые недели жизни. Таким образом, если абстрагироваться от наследственно обусловленных состояний (гомо- и гетерозиготный дефицит протеинов C и S, антитромбина III), то сочетание других изученных факторов системы гемостаза у недоношенных детей свидетельствует как о про-, так и об антикоагулянтной направленности и объясняет меньшую устойчивость гемостатического баланса, чем у взрослых [Баркаган З.С., 2001; Han B.N., 2000].

Относительно высокий гематокрит в периоде новорожденности также влияет на гемостатический баланс.

Гестационные особенности гемостатического баланса, связанные с очень ранним рождением, у глубоконедошенных детей исследованы мало, нет однозначной трактовки, не исследованы резервные возможности гемостаза как в норме, так и при различных формах патологии, особенно у глубоконедошенных детей [Иванов Д.О., 1996; Шабалов Н.П., Иванов Д.О., Шабалова Н.Н., 2000; Сурков Д.Н., Иванов Д.О., Оболонский А.И., 2012; Ucar T., Gurman S., Arsan S., 2005].

В то же время в синдромокомплексе ранней постнатальной дисадаптации большое место принадлежит расстройствам гемостаза. Общеизвестна склонность недоношенных детей, как к геморрагическим, так и тромботическим осложнениям [Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Шемякина О.О., 2012; Salonvaara M. et al., 2003; Veldman A., Nold M.F., 1996]

К уже установленным факторам гемостатического дисбаланса добавляются все новые. К протромботическим факторам относятся: умбиликальные катетеры, инфекция, сепсис, обезвоживание, асфиксия, патология печени, антифосфолипидный синдром [Veldman A., 2009; Nold M.F., 1996; Kurmanavicius J. et al., 1997]. Среди изученных врожденных протромботических факторов - врожденные пороки развития сердца и сосудов. Это явилось причиной исключения детей с ВПС из нашего исследования. Значение других протромботических факторов уточняется.

Не изучалась в должном объеме биологическая роль фибронектина в раннем онтогенезе, кроме такой позиции, как важное участие в процессах имплантации плодного яйца. Этот процесс и период раннего эмбриогенеза сопровождается высокими значениями фибронектина в контактирующих материнско-плодовых тканях и резким повышением его содержания в шеечно-вагинальной слизи перед родами, в т.ч. преждевременными (после длительного периода его отсутствия в сроках гестации от 12-14 до 35-36 недель).

Между тем фибронектин является основным представителем адгезивных гликопротеинов [Черноусов М.А., 1991; Feinberg R.F., 1991; Gudenwicz P.W., 1994; Lowe M., 2004; Matsuda M., 1982]. Полифункциональность фибронектина определяется, во-первых, его полидоменностью, наличием во всех тканях и жидкостях, лиганд-рецепторным взаимодействием с клетками. Во-вторых, его способностью к образованию макромолекулярных комплексов, протеолизу и аутопротеолизу с высвобождением высокоактивных пептидных фрагментов и пептидов (пептидные комплексы, содержащие последовательность Arg-Gly-Asp, которая является универсальным ингибитором взаимодействия многих адгезивных рецепторных белков с рецепторами клеток).

Фибронекин занимает особое место в структуре межклеточного матрикса, наряду с интерстициальным коллагеном и коллагеном базальных мембран. Димерная структура позволяет ему функционировать как молекулярный клей, соединяющий различные молекулы вместе благодаря его связывающим доменам. ФН принимает активное участие в воспалительных и репаративных реакциях, фагоцитозе и обеспечении связи между реакциями клеточных, гуморальных факторов иммунитета и гемостаза [Morrison J.C., 1996; Mosher D.F., 1986].

В работах разных лет показано, что фибронектин играет роль в образовании фибринового сгустка, функции тромбоцитов, фибринолизе, хемотаксисе, фагоцитозе и опсонизации [Литвинов Р.И., 1984; Cida dao Antonio J., 1989; Gudenwicz P.W., Heinel Z.A., Stanton K. et al., 1994; Feinberg R.F., 1991].

К настоящему времени установлено, что сеть фибронектиновых фибрилл является одним из важных компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Для некоторых типов клеток фибронектин составляет более 90% от суммарного белка их межклеточного соединительнотканного матрикса [Черноусов М.А., 1988]. Фибронектин является тем первичным каркасом, на котором осуществляется организация волокнистой соединительной ткани путем самосборки молекул фибронектина в фибриллярные структуры без участия компонентов клеточной мембраны, с последующей выработкой фибробластами коллагеновых белков [Васильев Ю.М., 1988; Муминов Т.А., 1985].

Известно, что фибронектин присутствует в организме в двух формах: клеточный (нерастворимый) и плазменный (растворимый), которые обладают физико-химическим и иммунологическим сродством. В клинических условиях более доступным является изучение плазменного фибронектина. Его удалось выделить в очищенном виде в 1970 году [Mosseson M.W. et al.].

Нерастворимый фибронектин локализуется на поверхности эпителиальных, эндотелиальных и гладкомышечных клеток, макрофагов, нейтрофилов. Но в наибольшем количестве фибронектин находится на поверхности тромбоцитов и в их  $\alpha$ -гранулах [Matsuda M. et al., 1982; Peacemen A.M. et al., 1997], в большинстве базальных мембран и в виде фибрилл в межклеточном соединитель-

нотканном матриксе. Клеточный фибронектин синтезируется фибробластами, эндотелиоцитами, шванновскими и астроглиальными клетками, хондроцитами, миобластами, энтероцитами, амниоцитами. От 60% до 90% ФН секретируется в экстрацеллюлярном матриксе, и только 5-40% остается внутри клетки или на ее поверхности [Муминов Т.А., 1985,6].

Плазменный фибронектин синтезируется клетками эндотелия и гепатоцитами [Васильев С.А., 1988; Левитан Б.Н., 1993; Clund С., 1983; Matsuda М., 1999].

При изучении содержания плазменного фибронектина у недоношенных детей с перинатальной патологией установлены сниженные его значения. Так, в работах Д.О. Иванова, Н.П. Шабалова [2013] исследование фибронектина плазмы проводили в комплексе с показателями гемостазиограммы у 169 новорожденных детей с постгипоксическим синдромом разной степени тяжести, пневмонией, ГБН, сепсисом, после оперативных вмешательств. Установлена высокая частота геморрагических расстройств при этих состояниях-от 32-69%. Среди них высокий % ВЖК (22,2%), а также кефалогематом (16,6%), расцененные автором как результат геморрагической направленности, возникшей еще антенатально (возможно, вследствие ВУИ) [Kurmanavisius L. et al., 1997].

Выявлена низкая агрегация тромбоцитов в сочетании с высоким уровнем фактора Виллебранда, гипокоагуляцией (по удлинению АЧТВ, ТВ, снижению прокоагулянтов, прежде всего печеночных), наряду с дефицитом основных антитромбинов. Это подтверждает положение о недостаточности всех компонентов гемостаза у новорожденных с перинатальной патологией. В то же время у детей с постгипоксическим синдромом, развивших ДВС (частота которого составила 33%), выявлялось повышение агрегационной активности тромбоцитов, расцененное авторами в качестве компенсаторного механизма [Kenet G., 2011].

В исследование вошла небольшая группа недоношенных детей 32-36 нед гестации. Авторами отмечен более широкий диапазон колебаний всех параметров гемостаза в динамике, особенно при развитии геморрагических нарушений, в частности, ВЖК.

У недоношенных новорожденных, больных сепсисом с развитием ДВС-синдрома, содержание фибронектина плазмы зависело от паттерна ДВС-синдрома: низкие значения при декомпенсированном варианте (коагулопатия потребления без фазы гиперкоагуляции), повышение – при сверхкомпенсаторном варианте, со стадией гиперкоагуляции. Агрегационная активность тромбоцитов менялась в тех же направлениях, что и уровень фибронектина плазмы. На высоте гипокоагуляции – отмечалась гиперагрегация тромбоцитов, что расценено авторами как механизмы адаптации в системе гемостаза. После гипокоагуляционных кризов следовало значительное повышение фибронектина плазмы. В этих исследованиях фибронектин плазмы отнесен также к острофазным белкам [Abdel- Rahman M.M. et al., 1993; Clund C., 1983].

Для нас представляется особенно важным, что плазменный фибронектин имеет прямое отношение к системе гемостаза. Связываясь с фибриновыми волокнами и тромбоцитами, он активно потребляется в формирующийся тромб и способствует его консолидации [Белоусов Ю.Б., Шишкин А.В., 1988]. Изучая его содержание у глубоко недоношенных детей в комплексе с функциональными характеристиками тромбоцитов, можно понять патогенез частого развития ВЖК в раннем неонатальном периоде.

Помимо диагностики, клинических проявлений СЭК и ВЖК, важно совершенствовать и лечение данной патологии, начиная с антенатального периода, в том числе и нейропротекторами. Так, по данным РКИ, размещенным в кохрановской библиотеке, следует вывод, что возможна антенатальная нейропротекция до родов [Rees S. et al., 2011; Visser V.E., 2013], и она необходима при хронической гипоксии и СЗВУР плода. В работах отечественных перинатологов подчеркивается, что своевременное фармакологическое вмешательство в каскад инициированных гипоксией процессов может предотвратить повреждение клеток нервной ткани, ограничить очаг поражения и улучшить неврологический исход [Линева О.И., Лашкина А.А., 2004; Барашнев Ю.И., 2005].

Выделяют промежуток времени, называемый «терапевтическим окном», в течение которого фармакологическое вмешательство с церебропротекторной

целью может быть эффективным. По данным научной литературы, этот период колеблется в пределах первых 6-100 часов жизни, но многие исследователи ограничивают его более строго - первыми 48 часами жизни [Черняховский О.Б., 2008, Рогаткин С.О., 2013].

Поэтому актуальным остается поиск новых препаратов и методик, способных защитить клетки головного мозга недоношенных детей как в первые часы жизни, так и в более позднем периоде. Этим требованиям отвечают препараты на основе солей янтарной кислоты. К настоящему времени хорошо известно, что соли янтарной кислоты обладают антиоксидантным действием, ингибируют свободные радикалы, являются мембранопротекторами, которые уменьшают активацию перекисного окисления липидов в условиях ишемии и гипоксии [Лазарев В.В., Лекманов А.У., Михельсон В.А., 2003].

В литературе приводятся данные рандомизированных клинических исследований в этом направлении. В частности, обсуждается роль ацетилцистеина (АЦЦ), как донатора глутатиона [Beloosesky R. et al., 2006]. При накоплении свободных радикалов этот препарат проявляет антиоксидантные свойства, снижает хемотаксис лейкоцитов, увеличивает синтез оксида азота [Wang O. et al., 2007; Liu Jiang - Qin et al., 2010]. Особое внимание было уделено мелатонину, назначаемому до или сразу после моделирования асфиксии, который предотвращал повреждение мозга и накопление свободных радикалов [Miller S. L. et al., 2005]. Назначенный внутрь детям, рожденным в асфиксии, препарат существенно снижал уровень малонового диальдегида в плазме крови, являющегося индикатором оксидативного стресса [Fulia F. et al., 2001].

Изучается эритропоэтин, ранее применяемый для лечения анемии недоношенных [Ohis et al., 2004]. В качестве нейропротектора, эритропоэтин обладает комплексом свойств: противовоспалительные [Bierer R., 2006; Gorio A. et al., 2002], антиапоптотические [Siren et al., 2001], антиоксидантные [Ozturc et al., 2005], нейротрофические [Campana W.M., Myers B., 2001] и др. Применяя эритропоэтин у новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ, авторы не подтвердили опа-

сений относительно возможного развития тромботических осложнений [Fauchere et al., 2008; Juul et al., 2008].

Нейропротекторный эффект метода гипотермии при тяжелой асфиксии у доношенных детей остается спорным, так как она не полностью устраняет повреждение мозга, не снижает риск смертности и инвалидности [Zhou W.N. et al., 2010]. Это легло в основу синергической стратегии, согласно которой фармакологические агенты должны быть доставлены к мозгу во время или сразу после гипотермии [Cilio and Ferriero, 2010]. Однако для незрелых детей применение гипотермии противопоказано, что оставляет данную группу без лечения [Ледяйкина Л.В., 2009; Rees S. et al., 2011].

Объективным скрининг–контролем нейропротекторных эффектов являются показатели УЗДГ головного мозга плода. Проведение таких исследований установило, что лечение самим  $O_2$  – не обладает нейропротекторным эффектом, и современные исследователи решают проблему, как увеличить доставку и усвоение кислорода тканями мозга при внутриутробном страдании плода. Патогенетически обоснованным является применение метаболитов, способствующих усвоению  $O_2$  тканями мозга без накопления перекисных радикалов.

Прежде всего, оценивается эффект токолитических средств. В клиническом исследовании «ВЗРП и его мозг» в качестве модели внутриутробного страдания использовали состояние преэклампсии; в 12 нед гестации проводили исследование  $R_i$  мозговых сосудов, плацентарного протеина,  $Ca^{2+}$ . В качестве лечебного средства применяли  $MgSO_4$ , который вводили матерям в дозе 4 г внутривенно, в течение 2-х дней. Сульфат магния в данном применении представляет интерес не только как токолитик, но и своим противодействием к поступлению  $Ca^{2+}$  в клетки. В результате применения сульфата магния выявлена корреляция со снижением числа исходов в ДЦП на 40%, церебральную недостаточность на 64%, но не установлено влияния на выживаемость детей. Эти исследования проводили при преждевременных родах в сроке менее 28 недель и от 29 до 32 недель. По нашему мнению, в данном исследовании у недоношенных детей «польза» не установлена из-за малого числа наблюдений. Основны-

ми причинами отсутствия положительного влияния также можно считать: респираторные осложнения, ПВЛ, инфекции, воспалительные изменения плаценты.

При асфиксии плода – токолитики могут быть «полезны» (в течение родов), осуществляя так называемую «внутриутробную реанимацию». Так, установлено, что препараты «Ритодрин» и «Атосибан» - снижают сократительную способность матки, «смягчают» низкие значения Ph и уменьшают необходимость в реанимации новорожденных.

Ряд исследований посвящены "Аллопуринолу", применение которого при срочных родах, во время асфиксии плода, снижает риск поражения мозга (в большей степени у девочек, чем у мальчиков). Но в эти исследования не были включены женщины с преждевременными родами и недоношенные дети [Kaandorp J.J. et al., 2011].

Установлено, что поражение мозга в большей степени может быть связано с недостатком питания, т.к. существует корреляция недостаточного питания плода с небольшим размером серого вещества мозга [Баркер, 2013]. Поэтому правильное полноценное питание беременной женщины, а так же парентеральное и энтеральное питание недоношенных детей в раннем неонатальном и интранатальном периоде (наиболее «критических» периодах согласно концепции Баркера) является не только важным, но и результативным с позиции доказательной медицины подходом к нейропротекции в раннем онтогенезе.

Оценивая с позиции доказательной медицины нейропротекторный эффект другой общепринятой стратегии - антенатальной профилактики RDS стероидами - клиницисты сообщают о положительном влиянии на снижение частоты и тяжести RDS, но отсутствии положительного влияния на ЦНС, так как выявлено увеличение числа случаев ПВК [Visser V.E., 2013]. Установлено, что предродовое введение стероидов (не менее чем за 48 часов до преждевременных родов) снижает риск перинатальной асфиксии, внутрижелудочковых кровоизлияний, некротизирующих энтероколитов.

Т.о., данные литературы свидетельствуют о необходимости углубления знаний морфологической и функциональной сущности незрелого мозга, его структур, а также мозговых сосудов у глубоконе доношенных детей – для проведения возможных нейропротекторных воздействий и индуцирующих созревание мозга.

Необходима оценка относительного риска развития ВЖК у каждого глубоконе доношенного ребенка по данным материнского анамнеза, а также с учетом качества организационных и перинатальных технологий.

Одним из новых патогенетических подходов может быть изучение церебральной гемодинамики в комплексе с показателями гемостаза и фибронектина плазмы крови.

## Глава 2.

### Материалы и методы исследования

#### Глава 2.1 Общая характеристика клинических групп наблюдения в условиях Перинатального центра

Диссертационная работа выполнена в течение 2011-2015 г.г. в Перинатальном центре на базе ГБУЗ Самарской областной клинической больницы им.М.И.Калинина (главный врач – к.м.н. Купцов Д.Н., зам. главного врача по акушерству и гинекологии – Тезикова Т.А.), в отделении реанимации и интенсивной терапии для новорожденных и недоношенных детей акушерского корпуса, клинико-диагностическом и патологоанатомическом отделениях.

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

Под нашим наблюдением находилось 90 недоношенных детей 22-34 нед гестации с сочетанной перинатальной патологией, с выделением двух групп, из которых 47 детей развили ВЖК 1 ст 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 массой тела при рождении больше 1500,0 г. В основу деления на гестационные подгруппы мы взяли массу тела, так как включали в наблюдение недоношенных детей, развитие которых соответствовало гестационному возрасту. Сопоставление всех клинико-anamnestических, лабораторно-функциональных показателей проводили с учетом этого подразделения по массе тела (рис.1). В процессе наблюдения и лечения умерло двое детей из первой группы и один ребенок из второй группы в возрасте 6 суток.

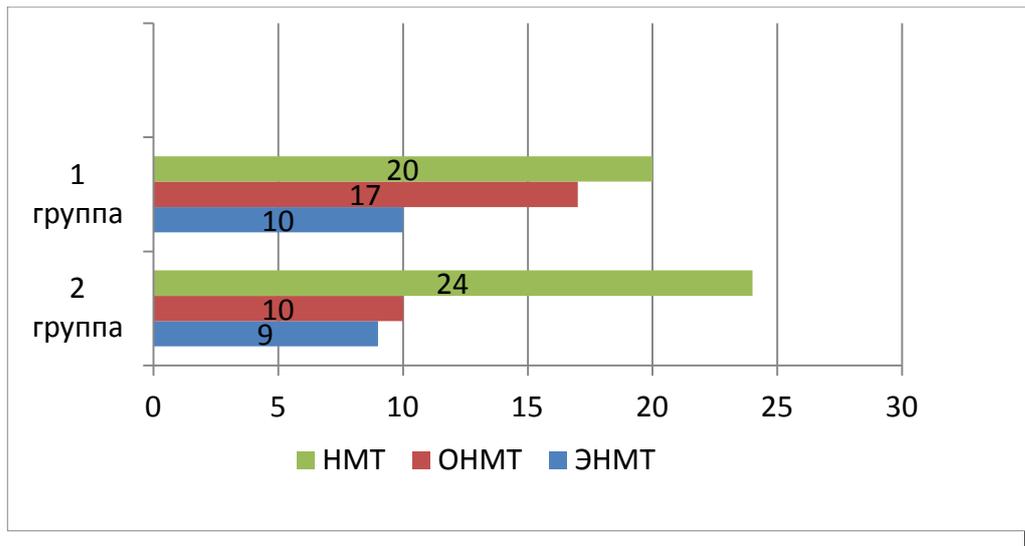


Рис.1 Группы наблюдения с подразделением на три гестационные подгруппы по массе тела

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 1 ст 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 1 ст у них развилось в 19%. Из 180 детей с массой тела от 1500,0 – 1999,9 г., родившихся за этот период, ВЖК 1 ст выявлены у 20 (11,1%).

Все наблюдаемые дети родились в сроке гестации 22-34 недели, нуждались в проведении реанимации и интенсивной терапии в условиях отделения реанимации новорожденных; от их родителей было получено письменное «информированное согласие» на обследование и лечение с применением неинвазивных и инвазивных методик (учтенных в стандартах и протоколах РАСПМ).

**Критерии включения в 1 группу наблюдения:** 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, NCPAP и развившие ВЖК 1 степени в 1-е сутки жизни; у половины из них предполагалось состояние внутриутробного инфицирования, без его верификации и клинической реализации.

**Критерии включения во 2 группу наблюдения:** недоношенные дети со сроком гестации 22-34 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 т. медицине [Котельников Г.П., Шпигель А.С., 2012], в ч. в клинической неонатологии [Хазанов А.И., 2009; Иванов Д.О., 2013] и является доказательным.

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

На протяжении всего периода пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии проводилось почасовое клиническое наблюдение за состоянием основных жизненно важных функций организма, включая постоянный кардио – респираторный мониторинг: регистрировали показатели ЧСС, ЧД, систолического, диастолического и среднего артериального давления, насыщение крови кислородом (SatO<sub>2</sub>).

Следует отметить, что в конце раннего неонатального периода из числа наблюдаемых детей умерло двое детей с ЭНМТ I группы и один ребенок с ЭНМТ II группы, от RDS (P22.0) в возрасте старше 5 дней; при этом у детей 1 группы с ЭНМТ было диагностировано ВЖК 1 степени, а у ребенка из 2-ой группы с ЭНМТ клинико-функциональных и морфологических проявлений ВЖК не было. При аутопсии умерших детей проводилось гистологическое исследование структур головного мозга, в т.ч. герминального матрикса, с окраской препаратов гематоксилином и эозином для выявления клинико-морфологических параллелей при развившихся ВЖК.

Общие сведения о численности клинических групп наблюдения и объеме обследования приведены в таблице 1.

Таблица 1

Методы	Число детей	Число исследований
1. клинико-anamnestический анализ для разработки оценочно-прогностических таблиц относительного риска (ОР)	Всего: n=90	90
	1 группа: n=47	47
	2 группа: n=43	43
2. Клинико-динамическое наблюдение с традиционным лабораторно-функциональным исследованием	Всего: n=90	180
	1 группа: n=47	94
	2 группа: n=43	86
3. Специальные методы исследования: содержание фибронектина в плазме крови в 1-е и 3-и сут. жизни	Всего: n=45	90
	1 группа: n=26	52
	2 группа: n=19	38
4. Специальные методы исследования: показатели гемостаза (агрегационная активность тромбоцитов с АДФ и коллагеном, УИА, АЧТВ, ПТИ, фибриноген) в 1-е и 3-и сут. жизни	Всего: n=90	180
	1 группа: n=47	94
	2 группа: n=43	86
5. Специальные инструментальные методы исследования: УЗДГ в бассейнах ПМА, СМА, ЗМА, v.Halenі.	Всего: n=90	180
	1 группа: n=47	94
	2 группа: n=43	86
6. Морфо - гистологическое исследование плаценты (по 10 кусочков)	Всего: n=70	700
	1 группа: n=35	350
	2 группа: n=35	350

У всех 90 детей проведено углубленное изучение анамнеза о течении ante – и интранатального периодов для разработки оценочно – прогностических таблиц относительного риска (ОР) развития ВЖК 1 ст.

Анамнестические сведения получены при приеме ребенка в отделение из заполненных по установленной схеме историй родов, применяемых во всех родильных домах Самарской области, содержащих данные о состоянии здоровья, течении беременности и родов у матери. Кроме того, заполнялась формализо-

ванная карта, состоящая из 8 блоков, 106 позиций, разработанная в соавторстве с Ярцевой И.Н. и адаптированная нами к выполнению намеченных задач.

Гестационный возраст ребенка определялся при его рождении в родовом зале по шкале Балларда Д., Новака К. [1979], степень зрелости – по совокупности основных параметров физического развития при рождении (по шкале Дементьевой Г.М., 1988). Гестационный возраст учитывался в полных неделях.

Проводилось ежедневное почасовое клиническое обследование новорожденных, включающее: оценку общего состояния и неврологического статуса ребенка, показателей кардио – респираторной адаптации с выделением дыхательной недостаточности, параметров и методов искусственной вентиляции легких, аускультативных данных. Осуществлялся мониторинг жизненно важных функций (АД, ЧСС, ЧД, SatO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>). Проводились почасовая динамическая термометрия, ежедневный контроль массы тела, почасовой контроль диуреза, а также мониторинг энтерального питания с участием препаратов парентерального питания. Тяжесть состояния оценивалась в баллах по шкале Gray J.E., Ricahardson D.K. et al. [1992].

Для интенсивного выхаживания детей использовалась современная медицинская аппаратура:

- аппараты ИВЛ «AVEA» (США),
- аппарат для неинвазивной вентиляции легких «Infant Flow» с переменным потоком (США),
- аппарат «Sensor Medix 3100»(США), для проведения высокочастотной ИВЛ
- инкубаторы интенсивной терапии «Giraffe Omnibed»,
- мониторы пациента «Vital Guard 450»,
- капностримы, пульсоксиметры.

Длительность наблюдения и лечения в ОРИТН составила от рождения – до 5 -7 дней.

**2.2. Методы дополнительного исследования и статистического анализа** включали стандартные исследования (по протоколам клинической стабилиза-

ции новорожденных, разработанным экспертами РАСПМ) и специальные методы исследования.

Из **стандартных лабораторных** методов исследования проводились:

1. Общий анализ крови – ежедневно, с подсчетом числа эритроцитов, лейкоцитов и состава лейкоцитарной формулы, числа тромбоцитов, уровня гематокрита, гемоглобина, цветового показателя, времени свертывания по общепринятым микрометодикам на анализаторе «Cell-DYN3700».
2. Газовый состав крови – 4 раза в сутки с определением pH, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, ABE, SBE (RadiometerABL).
3. Биохимические исследования крови – общий белок, электролиты (натрий, калий, кальций, магний, хлор), глюкоза, мочевины, креатинин, билирубин с фракциями (микрометодом по Йендрашику).
4. Бактериологическое исследование – посев на флору и чувствительность к антибиотикам из наружных локусов и содержимого трахеобронхиального дерева.

Из **инструментальных методов** исследования проводились:

1. Рентгенография органов грудной клетки.
2. Нейросонография с доплерографией сосудов головного мозга.
3. УЗИ органов брюшной полости, ЭХО - кардиография.

Данные методики обследования являются обязательными по протоколу диагностики и лечения детей в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей.

Основным функциональным методом диагностики ВЖК являлась нейросонография с доплерографией (НСГ с ДГ) сосудов головного мозга в 1-е и 3-и сутки жизни. Данное исследование мы проводили на портативном ультразвуковом сканере «LOGIQe» (Корея, 2010г.) с автоматической оптимизацией изображения в В-режиме. Внутри этой программы использовали режим цветного доплеровского картирования с применением импульсно-волнового Доплера. Применяли двухмерные датчики микроконвексного и линейного типов частотой 6-8 МГц, что позволило улучшить качество изображения. Для поддержания

теплового баланса ребенка, контактный гель предварительно подогрели в кувете. Дети выхаживались в инкубаторах интенсивного наблюдения с постоянным мониторингом жизненно важных функций.

Каждое исследование НСГ с ДГ проводилось в течение 7-10 минут, при этом показатели  $\text{SatO}_2$ ,  $\text{pCO}_2$  по данным пульсоксиметрии и капнографии, а также показатели системного артериального давления не ухудшались. По адаптированной к глубоконедоношенным детям методике проведения НСГ и ДГ сосудов головного мозга защищено рационализаторское предложение № 228 от 12 декабря 2012 года «Методика нейросонографии сосудов головного мозга у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении в 1-е и 3-и сутки жизни».

Кроме них, в работе использовались **специальные методы исследования: 1. количественное определение концентрации фибронектина в образцах плазмы** крови методом твердофазного иммуноферментного анализа. Этот метод был выбран для решения одной из задач исследования, из-за его высокой чувствительности, возможности определения минимальных концентраций фибронектина в плазме крови (мкг/мл). Он является микрометодикой, что особенно важно применительно к глубоко недоношенным детям. Кровь для исследования фибронектина бралась из остаточного количества (после забора на основные биохимические показатели) в первые пять часов жизни и на 3 сутки жизни, перед плановыми лечебными мероприятиями, в утренние часы, для исключения возможности влияния циркадных биоритмов физиологических процессов. В клинических условиях определение плазматического фибронектина в комплексе с функциональными характеристикам и количеством тромбоцитов может уточнить гемостатический баланс в капиллярах герминального матрикса.

#### **Ход исследования:**

Нами использовались наборы для твердофазного иммуноферментного анализа ТС Fibronectin ELISA Kit для количественного определения концентрации фибронектина в образцах плазмы. Учитывая, что фибронектин очень «липкий» белок и сильно прилипает к стеклянным поверхностям, для сбора и разведения

образцов плазмы и стандартов мы использовали пластиковые пробирки. Перед использованием все реагенты достигали комнатной температуры. Образцы плазмы разводили в соотношении 1:200 и 1:400 буфером для разведения.

**Принцип:** В основе твердофазного иммуноферментного анализа лежит высококонтактное связывание антител к фибронектину с поверхностью полистирола. В результате внутренняя поверхность лунок планшета приобретает способность извлекать фибронектин из биологических жидкостей. Образовавшийся комплекс “антиген — антитело” выявляется теми же специфичными антителами, конъюгированными с пероксидазой, из корня хрена. О ферментативной активности судят по изменению окраски субстратной смеси. Изменение окраски регистрируется визуально или колориметрическим многоканальным спектрофотометром при длине волны 492 нм.

Для установления количества фибронектина пользовались заранее построенной калибровочной кривой.

Тест-система специфична в отношении фибронектина, который можно определять в концентрации, превышающей 25 нг/мл.

**Способ применения** (для 1 планшета). *Подготовка исследуемых образцов.* Плазму получают из цитратной крови. До анализа можно хранить образцы плазмы замороженными при  $-20^{\circ}\text{C}$  в течение 3 мес. Перед анализом плазму размораживают, выдерживают при комнатной температуре в течение 30 мин и разводят в тысячу раз: сначала к 0,99 мл 0,85 % раствора хлористого натрия добавляют 0,01 мл плазмы и тщательно перемешивают. Затем 0,1 мл разведенного раствора добавляют к 0,9 мл ФСБР с твин-20 (приготовление см. ниже).

Для постановки иммуноферментного анализа приготавливали рабочие и буферные растворы. Раствор конъюгата можно хранить при  $4^{\circ}\text{C}$  не более 5 суток. Субстратную смесь готовили перед употреблением. Процедура метода заключалась в последовательном проведении этапов: 1. Внесение образцов/стандартов;

2. инкубация образцов в течение 1 часа при температуре  $37^{\circ}\text{C}$ ;

3. промывка микропланшета;

4. добавление антител РОХ;
5. инкубация с антителами РОХ;
6. промывка микропланшета;
7. внесение субстрата ТМВ и инкубация в течение 15 минут при комнатной температуре;
8. внесение стоп-раствора во все лунки;
9. считывание абсорбции в течение одного часа после добавления стоп-раствора;
10. построение калибровочных кривых.

Относительным недостатком метода является дороговизна реактивов, необходимость сложной и специальной аппаратуры. Кроме того, мы столкнулись с отсутствием нормативных базовых уровней фибронектина у глубоко недоношенных детей.

Исследование проводилось на экспериментаторских началах в иммунологической лаборатории ГБУЗ СОКБ им. М.И. Калинина под непосредственным руководством зав. лабораторией – к.м.н. Красновой Н.Н.

С целью наименьшей травматизации глубоко недоношенного ребенка, исследование фибронектина проводили с остаточным материалом образцов плазмы крови, полученных при проведении плановых исследований согласно протоколу.

**2. -агрегационная активность тромбоцитов с АДФ и коллагеном** исследовалась нами с помощью визуального микрометода экспресс – оценки тромбоцитарного звена гемостаза. Данный метод имеет свои преимущества, т.к. не требует специального оборудования и выполняется с затратой минимального количества плазмы, что очень важно для детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении. При стандартных условиях исследования момент появления агрегации может служить для характеристики количественного содержания и функциональной активности тромбоцитов [Петрищева Н.Н., Папаян Л.П., 1999]. Принцип метода заключается в определении времени и выраженности агрегации тромбоцитов при смешивании на стекле богатой тромбоцитами плазмы с индуктором агрега-

ции (в %, в норме 80-110%). Время реакции зависит от количества тромбоцитов в плазме (необходим подсчет), их способности к агрегации (проба с универсальным индуктором агрегации (УИА)). Для исследования кровь забирали в силиконовую пробирку, содержащую 3,8% раствор натрия лимоннокислого 3-х замещенного. Кровь центрифугировали при 1000 об/мин в течение 7 мин. В результате получали богатую тромбоцитами плазму, которую смешивали с рабочим раствором УИА, затем визуально учитывали время в секундах от момента смешивания реагентов до агрегации и просветления плазмы [Баркаган Л.З., Архипов Б.Ф., Кучерский В.М., 1986; Баркаган З.С., Момот А.П., 2001, 2006].

**3.-** Для количественной оценки факторов индивидуального анамнеза нами была разработана **клинико-анамнестическая карта**, состоящая из 8 блоков и 106 позиций, на основании которой создана компьютерная база данных. По итогам этого анамнеза составлены оценочные таблицы факторов риска.

**4.- Гистоморфологическое исследование** плаценты, проводили из 10 кусочков каждого последа: по 2 кусочка из пуповины, экстраплацентарных оболочек, базальной пластины, хориальной пластины, центральной зоны плаценты. Фиксация срезов осуществлялась 10% раствором формалина, проводка – ацетон – парафиновая ручная обычная (не экспресс), окраска – гематоксилин - эозином. Микроскопически оценивались: состояние виллезного дерева (соответствие степени зрелости сроку гестации); воспалительные изменения в хориальной, базальной пластине, ворсинах хориона, экстраплацентарных плодных оболочках, пуповине; уровень компенсаторных реакций (по наличию и степени распространенности синтициокапиллярных элементов и ветвления ворсин хориона); признаки нарушения внутриплацентарного, маточно-плацентарного, фетоплацентарного кровотока и развитие плацентарной недостаточности [согласно классификации А.П. Милованова, 1999]. Исследования проводили в патологоанатомическом отделении ГБУЗ СОКБ им. Калинина, при участии врача патологоанатома Рослякова А.В.

Полученные результаты лабораторных и функциональных исследований были подвергнуты статистической обработке по принципам доказательной ме-

дицины [Котельников Г.П., Шпигель А.С., 2012; Реброва О.Ю., 2006]. Проведен индивидуальный анализ результатов функционально-инструментальных и лабораторных исследований с учетом клинических данных у детей двух групп наблюдения. Параметрические критерии обработаны методом вариационной статистики с определением средней арифметической ( $M$ ) и ее стандартной ошибки ( $M \pm m$ ), критерия Стьюдента (за статистически достоверные принимали различия при  $p \leq 0,05$ ). 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). Этот анализ проводили как в группах новорожденных без ВЖК, так и с развитием ВЖК.

Учитывали 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 инвазивность ведения, ИИ < 4 – низкая инвазивность ведения.

Выявление наиболее значимых факторов относительного риска проводилось с позиции доказательной медицины [Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э., 2004; Котельников Г.П., Шпигель А.С., 2012] по методике расчетов, изложенной М.А. Подольной и Б.А. Кобринским [2006]. Относительный риск рассматривается как отношение значений соответствующих частотных показателей присутствия и отсутствия фактора в первой группе и группе сравнения. Относительный риск показывает, во сколько раз увеличивается (или уменьшается) соответствующий показатель при воздействии исследуемого фактора.

Методика расчета представлена в таблице 2 на примере наличия вредных привычек у матери.

На основе рассчитанных данных относительного риска по каждому информативному признаку, был выявлен ряд факторов, оказывающих наибольшее влияние на развитие ВЖК. По результатам полученных данных составлены

оценочно-прогностические таблицы для глубоконедоношенных детей с высокой вероятностью реализации ВЖК. Разработана программа для ЭВМ по ранней диагностике, лечению и профилактике утяжеления ВЖК у глубоконедоношенных детей.

Таблица 2

Определение относительного риска развития ВЖК при наличии вредных привычек (табакокурение, употребление алкоголя) у матери

Наличие вредных привычек	I группа, новорожденные с ВЖК (47 новорожденных)		II группа, новорожденные без ВЖК (43 новорожденных)	
	Подвержены воздействию	Не подвержены воздействию	Подвержены воздействию	Не подвержены воздействию
Кол-во заболевших	$X_1 = 33$	$X_0 = 14$	$X_1 = 27$	$X_0 = 16$
Кол-во не заболевших	$N_1 - X_1 = 14$	$N_0 - X_0 = 658$	$N_1 - X_1 = 16$	$N_0 - X_0 = 688$
Кол-во исследуемых в начале обследования	$N_1 = 47$	$N_0 = 47$	$N_1 = 43$	$N_0 = 43$
Коэффициент заболеваемости	$X_1 / N_1 = 0,7$	$X_0 / N_0 = 0,3$	$X_1 / N_1 = 0,6$	$X_0 / N_0 = 0,37$
Относительный риск заболевания (ОР)	$(OP_1) = X_1 N_0 / X_0 N_1 = 2,4$		$(OP_2) = X_1 N_0 / X_0 N_1 = 1,7$	

По результатам проведенных исследований и полученных клинико-метаболических показателей построены графические модели регулирования в n-мерном пространстве признаков [Е.В. Гублер, 1987], отражающие патогенетические процессы в зависимости от гестационного возраста и периода заболевания.

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).

### Глава 3.

## Комплексная характеристика недоношенных детей двух групп наблюдения в раннем неонатальном периоде с учетом развития ВЖК

### 3.1. Течение беременности и родов у матерей исследуемых новорожденных

Особенности социально-биологического, соматического и акушерского анамнеза у женщин двух групп наблюдения, учтенные в разработанной нами формализованной карте (I блок анамнестического аудита), приведены в табл 3.

Исходя из этой таблицы возраст женщин колебался от 17 до 44 лет, составив в среднем  $26,5 \pm 0,6$  лет, и практически не различался у матерей двух групп сравнения. Следует отметить, что доля женщин возрастной категории старше 35 лет составила 0,17 и 0,3 в I и II группе. Это отражает современную тенденцию социального и репродуктивного поведения женщин.

При анализе социальных факторов мы выявили, что доминировал статус домохозяйки (частота - 0,5 и 0,37); при этом уровень образования у них чаще был средне - специальным и ниже. Этим объясняется недостаточная информированность наблюдаемых женщин в области антенатальной профилактики преждевременных родов и охраны плода.

Вредные бытовые привычки были высоко значимы у женщин обеих групп (частота 0,7 и 0,6). Так, табакокурение во время беременности отмечено у 2/3 женщин первой и второй групп; употребление алкоголя, во время данной беременности, имело место у 4,3% женщин первой группы.

Таким образом, прослеживается роль табакокурения в наступлении преждевременных родов в разные сроки – от 24 до 34 недель гестации.

При анализе экстрагенитальной патологии у женщин двух групп наблюдения мы выявили, что наиболее часто они страдали хронической патологией почек – с частотой 0,6 в первой группе и 0,4 – во второй группе; патологией сердечно - сосудистой системы (в виде вегето - сосудистой дистонии по гипо-

тоническому типу, реже – артериальной гипертензии, компенсированного ВПС) – 0,5 в первой группе и 0,46 во второй группе; частота функциональной патологии ЖКТ составляла 0,17 и 0,2 соответственно.

Следует выделить выявленную нами частоту периодонтита у женщин обеих групп наблюдения (0,2 и 0,1), поскольку по данным научных обзоров, наличие этого очага инфекции придает большое значение в механизмах преждевременных родов [Saling E., Di Renzo, 2013].

Относительно малая частота нарушений функции щитовидной железы (0,06 в обеих группах) связана, по нашему мнению, с тем, что с 2000 года в Самарской области, относящейся к йоддефицитным регионам, проводится комплексная программа по профилактике йоддефицитных состояний у беременных женщин. Это отразилось и на частоте развития врожденного гипотиреоза у новорожденных, которая по данным неонатального скрининга за 2010 - 2012 годы снизилась до 10 случаев в год (при общем числе родов за каждый год 35000-37000).

Наличие урогенитальной патологии чаще отмечалось у женщин 1 группы: в виде эрозии шейки матки – 0,32 (0,2- во второй группе); кольпита (0,3 и 0,2). Хроническая урогенитальная инфекция встречалась с одинаковой частотой – 0,32 и 0,34. Относительно высокая частота очагов хронической урогенитальной инфекции, не санированных на догестационном этапе, может свидетельствовать о высоком риске внутриутробного инфицирования плода. Это состояние обычно предполагается, но редко идентифицируется в повседневной практике, т.к. может протекать бессимптомно.

Оценивая соотношение паритета беременности и родов, мы получили данные, которые можно трактовать с разных позиций. Прежде всего, нами выявлена большая частота первобеременных в первой группе наблюдения (0,3 и 0,1), во-вторых - женщин повторнородящих, но с большим (>2) преобладанием паритета беременности над паритетом родов (0,5 и 0,6).

Таблица 3

Особенности социально - биологического, соматического, акушерского анамнеза (в единицах относительной частоты) у женщин двух групп сравнения (I блок анамнестического аудита)

Факторы анамнеза		Группы наблюдения								
		1 группа				2 группа				
		Всего (47)	масса тела			Всего (43)	масса тела			
			500-999 (10)	1000-1499 (17)	>1500 (20)		500-999 (9)	1000-1499 (10)	>1500 (24)	
Возраст матери, лет	-до 17	0,02	-	-	0,05	-	-	-	-	
	-старше 35	0,17	0,2	0,05	0,25	0,3	0,2	0,4	0,25	
Плодовая анти- генная доминан- та	по группе крови									
	Мать	ребенок								
	O(I)	A(II), B(III)	0,1	0,1	0,05	0,05	0,06	-	0,2	0,04
	A(II)	B(III)	0,1	0,1	0,2	-	0,02	-	-	0,04
	Всего		0,2	0,2	0,24	0,05	0,1	-	0,2	0,08
	по резус - фактору									
мать- отриц.	ребенок по- лож	0,04	0,1	0,05	-	0,1	0,2	-	0,08	
Социальные факторы	-высшее образование	0,21	0,2	0,18	0,25	0,16	0,1	0,3	0,13	
	-средне-специальное	0,65	0,7	0,7	0,6	0,8	0,9	0,6	0,83	
	-учащаяся	0,06	0,1	0,05	0,05	-	-	-	-	
	-домохозяйка	0,5	0,7	0,47	0,5	0,37	0,4	0,5	0,29	

Продолжение таблицы 3

вредности	-курение	0,7	0,5	0,5	0,8	0,6	0,7	0,6	0,63
	-алкоголь	0,04	-	0,05	0,05	-	-	-	-
Семейное положение	-в браке	0,6	0,8	0,6	0,6	0,6	0,55	0,4	0,75
	-вне брака	0,4	0,2	0,4	0,44	0,37	0,44	0,6	0,25
регион проживания	-город	0,2	0,3	0,3	0,2	0,3	0,1	0,3	0,33
	-село	0,8	0,7	0,7	0,9	0,7	0,88	0,7	0,66
Состояние здоровья женщины: экстрагенитальная патология	Заболевания эндокринной системы:								
	-сахарный диабет	0,02	-	-	0,05	-	-	-	-
	-ожирение	0,2	0,2	0,3	0,2	0,18	0,08	0,2	0,17
	-забол. щитовидн. железы	0,08	-	0,17	0,05	0,06	-	0,1	0,08
	-хрон. патология ЖКТ	0,17	0,2	0,3	0,15	0,2	0,2	0,4	0,13
	хрон. патология сердца и сосудов:	0,5	0,4	0,5	0,6	0,46	0,2	0,7	0,5
	-ВПС	0,04	0,2	-	-	-	-	-	-
-артер. гипертензия	0,32	0,2	0,3	0,4	0,3	0,2	0,6	0,3	
-ВСД по гипотонич. типу	0,5	-	0,17	0,2	0,1	-	0,1	0,17	
	-миопия	0,2	0,2	0,05	0,3	-	-	-	-
Очаги хронической инфекции	хрон. патология почек	0,6	0,7	0,5	0,6	0,4	0,4	0,6	0,4
	хрон. тонзиллит	0,13	0,1	-	0,25	0,15	0,1	-	0,15
	периодонтит	0,2	0,2	0,05	0,3	0,15	0,1	0,15	
ОРВИ во время беременности		0,1	-	0,1	0,05	0,1	-	-	0,16
Урогенитальная патология	-эрозия шейки матки	0,32	0,2	0,4	0,3	0,2	0,2	0,2	0,25
	-кольпит	0,3	0,6	0,17	0,15	0,2	0,3	0,2	0,2
	-ХУГИ	0,32	0,3	0,24	0,4	0,34	0,4	0,2	0,38
	-Lues	0,13	0,1	-	0,25	0,1	0,1	0,1	0,1
Индукцированная беременность	ЭКО, ИКСИ	0,06	-	0,1	0,05	0,09	-	-	0,2

Продолжение таблицы 3

Паритет беременности и родов	Первая беременность	0,3	-	0,53	0,25	0,1	0,33	-	0,04
	Повторнобеременная первородящая	0,23	0,4	0,05	0,3	0,2	-	0,2	0,33
	Повторнородящая с градиентом паритета беременности перед паритетом родов >2	0,5	0,6	0,47	0,45	0,6	0,66	0,4	0,58
Акушерский анамнез в виде ОАА	Мед.аборт при 1 берем	0,2	0,3	0,1	0,2	0,18	0,2	-	0,25
	Мед.аборт между беремен.	0,34	0,2	0,4	0,4	0,3	0,3	0,2	0,3
	Самопроизвольные выкидыши	0,3	0,3	0,2	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2
	Нерзвивающиеся беременности	0,1	0,2	-	0,05	0,1	-	-	0,1
	ИЦН	0,1	0,1	-	0,1	0,1	0,3	-	0,1

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.

Определенная роль может принадлежать процессам изоиммунизации в системе «мать-плод», в связи с установленным нами наличием антигенной доминанты плода по таким широко изучаемым факторам, как группа крови и резус - фактор (частоты 0,2 и 0,1; 0,04 и 0,1) без проявлений ГБН, и которые могут существовать в отношении других антигенных детерминант плода, наполовину аллогенного по отношению к матери. Оценивая эти данные, следует, на наш взгляд, учитывать известные в научной литературе факты об иммуногенности тканей плода начиная с фазы плодного яйца и влияния на формирование хориона [Хизроева Д.Х., 2013]. Так, на примере формирования антифосфолипидного синдрома (АФС) показано, что по мере экспрессии и экспозиции поверхностных фосфолипидов плодного яйца (в роли антигена), особенно фосфатидилсерина и фосфатидилэтаноламина, образуются антитела, которые вмешиваются в процесс образования синцитиотрофобласта из цитотрофобласта. С этим связаны дефекты имплантации плодного яйца, недостаточная глубина инвазии трофобласта, неполноценная плацентация [Di Simone N., Meroni P.L., 2000, Franklin R.D., Kutteh W.H., 2000]. Можно предположить подобный механизм при плодовой антигенной доминанте как с исходом в преждевременные роды на ранних сроках гестации, так и с развитием эндотелиопатии в сосудах плаценты и развивающегося плода. Особо ранимая область – сосуды герминального матрикса у недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении. Следует подчеркнуть, что по нашим данным плодовая антигенная доминанта чаще встречается у детей 1 группы (с частотой 0,2).

Нами также отмечена достаточно высокая частота семейного положения «вне брака» у женщин обеих групп (0,4 и 0,44), что обуславливает преждевременное развитие родов – очевидно, из-за нестабильной психологической доминанты беременности.

Сумма всех учтенных нами социально-биологических факторов и заболеваний матери характеризует «предпосылку» для преждевременного распада единой биологической системы «мать – плацента - плод». На этот фон наслаивались клинические проявления отягощенного акушерского анамнеза.

Так, акушерский анамнез у преобладающего большинства женщин обеих групп был отягощен по разным клиническим синдромам, с суммарной частотой 0,7 и 0,8. Это свидетельствует о доминирующей роли отягощенного акушерского анамнеза (ОАА) в виде повторных медицинских абортов, самопроизвольных выкидышей в реализации преждевременной родовой деятельности – возможно, через формирование гистопатической матки, эктопии расположения плаценты (краевое прикрепления плаценты, эксцентричное расположение пуповины). В то же время в случаях внутриутробного инфицирования, внутриутробной гипоксии может проявляться лидирующая роль плода в инициации преждевременных родов, для «укорочения» внутриутробного страдания [Sailing E., 2010].

Разбирая отдельно частотные значения каждого синдрома ОАА, мы смогли сделать резюме о возможной роли каждого из них не только в наступлении преждевременных родов, но и в развитии ВЖК. Особенно неблагоприятным для развития ВЖК у детей с ЭНМТ, учитывая разную частоту у женщин I и II группы наблюдения, были медицинские аборты при 1-ой беременности, предшествующей первым преждевременным родам, с коротким интервалом (<9 месяцев) между ними. Это побудило нас провести сравнительное гистологическое исследование плаценты с прицельным изучением микроциркуляторного русла. Оценивая частоту применения вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО, ИКСИ), мы выявили сопоставимые значения – у каждой 10-й женщины обеих групп. Обсуждая причины неудовлетворительных исходов ЭКО в виде преждевременных родов, мы согласны с мнением Д.Х.Хизроевой [2013], и других авторов о сниженной рецептивной функции эндометрия и неадекватной перфузии матки, что связано с более старшим возрастом женщин, прибегающим к ЭКО, в 10 раз более частым метаболическим синдромом и синдромом поликистоза яичников, наличием сочетанной сопутствующей патологии. Мы

считаем, что возможна взаимосвязь этих факторов с увеличением частоты ВЖК у детей при рождении в ранние сроки гестации.

Необходимо отметить, что большая часть женщин проживала в сельской местности (0,8 и 0,7), это объясняется статусом областного перинатального центра, где выполнялась работа.

Суммарная частота отклонений социально-биологических и медицинских факторов, в том числе ОАА, характеризует «предпосылку» для преждевременного распада единой биологической системы «мать – плацента - плод». На одну женщину первой группы приходится 10 признаков, характеризующих отклонения в сочетании соматического, репродуктивного и социального здоровья. На одну женщину второй группы - 9,8 признаков.

**Особенности течения беременности**, определяющие ее продолжительность у женщин двух групп наблюдения, приведены в таблице 4 (II блок анамнестического аудита).

Ранняя постановка на учет по беременности и систематическое наблюдение в женской консультации отмечены лишь у двух третей женщин, с частотой 0,6 в первой группе и 0,7 во второй группе. Таким образом, каждая третья женщина 1 и 2 групп наблюдения либо поздно встали на учет по беременности (0,32 и 0,32), либо совсем не находились под наблюдением и в родильное отделение поступали с начавшейся родовой деятельностью.

В первой половине беременности наиболее частым осложнением явилась угроза прерывания (с частотой 0,4 и 0,4 у женщин двух групп наблюдения).

Таким образом, патологические фоновые состояния во время беременности (анемия, гестозы - преэклампсия, угроза прерывания беременности и др.) и хроническая плацентарная недостаточность, обуславливающая внутриутробную гипоксию плода, явились наиболее частыми особенностями течения беременности у женщин, у детей которых развилось ВЖК; суммарная частота этих состояний составила 2,1 на одну женщину I группы, 1,88 – на одну женщину II группы. Во время родов и перед ними часто диагностировалась острая и хроническая гипоксия плода в двух группах наблюдения с одинаковой частотой 0,7.

Таблица 4

Особенности течения беременности (в единицах относительной частоты), определяющие ее продолжительность у женщин (II блок анамнестического аудита).

Факторы анамнеза		Группы наблюдения							
		1 группа				2 группа			
		Всего (47)	масса тела			Всего (43)	масса тела		
			500-999 (10)	1000-1499 (17)	>1500 (20)		500-999 (9)	1000-1499 (10)	>1500 (24)
Наблюдение в женской консультации	-до 12 нед. гестации	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,6	0,7
	-после 12 нед.гестации	0,32	0,4	0,24	0,35	0,32	0,3	0,4	0,3
	-не наблюдались	0,1	-	0,2	-	-	-	-	-
Преэклампсия, эклампсия	-1 половины бер-ти	0,2	0,1	0,24	0,2	0,1	0,1	-	0,1
	-2 половины бер-ти	0,6	0,4	0,53	0,9	0,5	0,3	0,6	0,5
Угроза прерывания бер-ти	-1 триместр	0,4	0,4	0,41	0,4	0,4	0,55	0,4	0,42
	-2 триместр	0,5	0,5	0,5	0,55	0,48	0,3	0,4	0,58
Анемия беременной		0,7	0,8	0,71	0,6	0,58	0,55	0,5	0,6
Маловодие		0,2	0,2	0,24	0,15	0,25	0,3	0,2	0,25
Многоводие		0,2	0,2	0,12	0,2	0,1	0,2	-	0,1
ХПН, хронич. гипоксия плода (фетомониторинг)		0,7	0,4	0,8	0,7	0,7	0,4	0,6	0,87
Причины преждевременных родов	Преэклампсия	0,5	0,4	0,53	0,5	0,4	0,3	0,6	0,4
	Предлежание плаценты	0,04	-	-	0,1	0,04	-	-	0,08
	ИЦН	0,04	0,1	-	0,05	0,1	0,3	-	0,08
	Преждеврем.отхождение вод	0,5	0,6	0,5	0,5	0,46	0,3	0,1	0,7
	Отслойка НРП	0,02	-	0,1	-	0,1	0,2	0,3	-
	Утяжеление гестоза	0,5	0,4	0,53	0,5	0,4	0,3	0,6	0,4
Аntenатальная проф. РДС	В полном объеме	0,7	0,8	0,53	0,85	0,6	0,4	0,1	0,58
	В неполном объеме	0,3	0,2	0,47	0,15	0,4	0,55	0,2	0,42

Дородовое излитие околоплодных вод встречалось с частотой 0,5 в первой группе и 0,46 во второй группе.

При этом клинико-anamнестические данные об особенностях патологии плаценты были нами сопоставлены с данными гистоморфологического исследования для суждения о роли этих особенностей плаценты у детей 2-х групп наблюдения (рубрика 3.1.1).

Согласно протоколу по ведению преждевременных родов, антенатальная профилактика РДС была проведена в полном объеме дексаметазоном (курсовая доза 24 мг: по 6 мг 4 раза в день в/м каждые 12 часов) на фоне токолитической терапии, проводимой гинипралом или сульфатом магния, женщинам 1 группы с частотой 0,7, а женщинам 2 группы – 0,6. У остальных женщин антенатальная профилактика RDS была в неполном объеме, в связи с экстренным оперативным родоразрешением.

**Особенности течения родов** и состояние при рождении детей двух групп сравнения приведены в таблице 5 (III блок клинико-anamнестического аудита).

Большая часть наблюдаемых детей родились путем операции экстренного кесарева сечения: и в первой и во второй группах с частотой 0,7, причем спинальный наркоз преобладал над общим, как в первой группе, так и во второй – 0,7 и 0,6. Плановое кесарево сечение проводилось с одинаковой частотой (0,1) в I и II группах. Основными показаниями для оперативного родоразрешения явились: дородовое излитие околоплодных вод (0,5 и 0,46) и утяжеление гестоза (0,5 и 0,4). Следует отметить, что это сочеталось с неполным объемом антенатальной профилактики RDS. Частота самопроизвольных родов в первой группе составила 0,3, а во второй 0,2.

Проведя анализ **состояния новорожденных** в наблюдаемых группах **при рождении** (таблица 5), мы выявили, что очень тяжелое состояние и низкая оценка по шкале Апгар в конце первой минуты (0-4 балла) были с частотой 0,5 и 0,4. Удовлетворительная оценка по шкале Апгар (7-8 баллов) в первой группе – отсутствовала и наблюдалась только у новорожденных второй группы, относящихся к третьей гестационной подгруппе.



В конце пятой минуты жизни на фоне оказания первичного реанимационного пособия состояние у всех детей улучшалось, но низкая оценка по шкале Апгар сохранялась в обеих группах с частотой 0,1. Удовлетворительная оценка (7-8 баллов) устанавливалась только у детей третьих гестационных подгрупп с частотой 0,28 и 0,4. По показаниям эндотрахеально вводили препарат "Куросурф" в дозе 200 mgk/kg.

Комплексная оценка соматического и неврологического статуса при рождении позволила охарактеризовать состояние ребенка как очень тяжелое с частотой 0,8 и 0,8, как тяжелое – с частотой 0,2 и 0,1, как средней степени тяжести - только в третьей гестационной подгруппе II группы с частотой 0,1.

При дальнейшем клиническом наблюдении использовали неонатальную шкалу оценки сложности, агрессивности и эффективности лечения в баллах (Gray J.E. et al., 1992, цитируемая по Иванову Д.О., 2012), которая была адаптирована нами к глубоконедоношенным детям в региональных условиях.

Таким образом, новорожденные I группы чаще рождались с очень низкой оценкой по шкале Апгар, и только две трети из них, после оказания первичной реанимационной помощи, улучшили свое состояние к пятой минуте жизни, они относились к третьим подгруппам по сроку гестации.

Признаки кардио-респираторной дисадаптации в первые 3 – 5 часов жизни, оцененные по компоненту "дыхательная недостаточность" (ДН) в 4-5 баллов по шкале Сильвермана, отмечались у новорожденных первой группы наблюдения с частотой 0,8, а во второй группе – 0,56. Дыхательная недостаточность в 1-3 балла диагностировалась с частотой 0,2 и 0,4. Таким образом, признаки кардио-респираторной дисадаптации присутствовали у всех недоношенных новорожденных обеих групп наблюдения, но в большей степени были выражены у новорожденных первой группы, что могло опосредовать развитие ВЖК с первых суток жизни.

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки, проведенном после эндотрахеального введения "Куросурфа" у новорожденных обеих групп наблюдения определялось чередование зон гипо - и гипервентиляции на

фоне проведения респираторной поддержки в режиме ИВЛ. Контролируя параметры ИВЛ / СРАР, добивались стояния купола диафрагмы на уровне 8-9 межреберья, во избежание баротравмы.

Завершая анализ ante – и интранатального периода, а также оценку состояния новорожденных при рождении, мы попытались выявить те гистоморфологические особенности плаценты в двух группах наблюдения, которые могли опосредовать не только преждевременное наступление родов, но и раннее постнатальное развитие ВЖК.

### **3.1.1. Гистоморфологические особенности плаценты в двух группах наблюдения**

Гистоморфологические исследования последов были проведены у 70 новорожденных детей двух групп наблюдения (35 детей из I группы и 35 детей из группы сравнения). Исследование проводилось в патологоанатомическом отделении ГБУЗ СОКБ им. М.И. Калинина (зав. отд. Громилин А.А., врач патологоанатом - Росляков А.В.). Результаты исследования получали на 7-10 день жизни. Частота выявляемых изменений и особенностей в зависимости от срока гестации приведены в таблице 6.

При изучении результатов мы выделили четыре группы признаков, характеризующих хроническую плацентарную недостаточность, которая отмечалась у всех женщин, играющих непосредственную роль в преждевременном рождении и развитии ВЖК: к I-ой группе были отнесены признаки дистопии расположения пуповины (околокраевое и эксцентричное).

Ко II –ой группе – признаки формирования фибриноида, фиброза в последах: в материнской части плаценты и экстраплацентарных оболочках; в хориальной пластине; в сосудах пуповины.

К III - ей группе – признаки нарушения кровообращения: на уровне маточно-плацентарного; плацентарного; плацентарно - плодового.

К IV-ой группе – снижение компенсаторных реакций: несоответствие развития виллезного дерева сроку гестации; сниженное развитие синтициальных узелков (т.е. отставание в развитии синтициотрофобласта).

Морфологическая характеристика последов была сходной, однако, у детей второй группы масса последов колебалась от 130 г до 460 г, со средним значением  $280 \pm 24$  г, околокраевое и эксцентричное (парацентральное) прикрепление пуповины выявлялось с частотой 0,4, цвет плодных оболочек был серым, материнская поверхность с надрывами и свертками крови.

Таблица 6

Частота гистоморфологических изменений последов (в %) в двух группах наблюдения

Показатели \ Группы	основная группа (n=35)	группа сравнения (n=35)
Не соответствие виллезного дерева гестационному возрасту	74,3%	85,8%
Воспаление в плодных оболочках в виде формирующегося фиброза	71,4%	65,7%
Воспаление в пуповине	11,4%	5,7%
Воспаление в хориальной пластине	20%	11,4%
Воспаление в базальной пластине	17,1%	31,4%
Воспаление в ворсинах хориона	25,7%	11,4%
нарушения кровотока:		
маточно-плацентарный	17,1%	65,7%
плацентарный	31,4%	14,2%
фето-плацентарный	51,4%	20%
Уровень компенсаторных реакций	очень низкий	Низкий
Наличие большого количества синтициальных узелков	20%	40%

У детей первой группы масса последов колебалась от 185 г до 500 г со средним значением  $330 \pm 35$  г; прикрепление пуповины было преимущественно эксцентричное (парацентральное) и околокраевое, цвет экстраплацентарных плодных оболочек серый, материнская поверхность преимущественно со свертками крови.

В последах второй группы гистоморфологические признаки формирования фибриноида, фиброза отмечались ближе к материнской части плаценты (ближе к базальной пластине) и экстраплацентарных оболочках, в то время как у детей первой группы - к хориальной пластине и в сосудах пуповины.

По признакам нарушения кровообращения, для второй группы было характерно нарушение на уровне маточно-плацентарного и плацентарного кровотока, а для первой группы - на уровне плацентарного кровотока и плацентарно – плодового.

Признаки снижения компенсаторных реакций в последах детей второй группы наблюдались в виде несоответствия развития виллезного дерева сроку гестации, а в последах детей первой группы – в виде несоответствия развития виллезного дерева сроку гестации и замедления развития синцитиальных узелков.

Таким образом, почти во всех последах выявлены признаки хронической плацентарной недостаточности, гистопатической матки, эктопии расположения пуповины, эндотелиопатии в сосудах плаценты и разных структурах фетоплацентарного комплекса с отложением фибриноида и формированием фиброза.

Эти признаки характеризуются разной локализацией: у детей **второй группы** – ближе к материнской части плаценты (и этому соответствует высокая частота хронической урогенитальной патологии, вегето-сосудистой дистонии, заболеваний почек у женщин, без клинической реализации инфекции у ребенка), с нарушением кровообращения на уровне маточно-плацентарного кровотока; у детей **первой группы** – дополнительно к этим признакам отмечается большая «заинтересованность» структур, близких к плоду (хориальной пластине) с нарушением кровообращения на уровне плацентарно-плодового кровотока; отсутствие или сниженное количество синцитиальных узелков.

Общими признаками для последов детей первой и второй групп были: I-признаки эндотелиопатии и воспаления (с участием лимфоцитов) и формирование фибриноида в межворсинчатом пространстве; II - нарушение кровообращения в котиледонах хориона (т.е. плацентарного кровообращения); III - несоот-

ветствие развития виллезного дерева сроку гестации; IV- прикрепление пуповины преимущественно эксцентричное (парацентральное) и околокраевое.

Обсуждая полученные предварительные данные, следует отметить, что, как следует из литературных источников [Сидельникова В.М., Антонов А.Г., 2006], более половины преждевременных родов не имеют установленной причины. По мере углубленного изучения, с определением концентрации ДНК микроорганизмов в амниотической жидкости, на первое место выходит инфицирование, не всегда имеющее явные клинические и морфологические проявления. Все большие подтверждения получает гипотеза фетального или хориодецидуального воспалительного синдрома, инициирующего преждевременные роды без объективных признаков инфекции - для укорочения внутриутробного страдания плода. Даже хориоамнионит может протекать без типичных морфологических признаков воспалительной реакции. При этом его роль велика именно в инициации цитокинового каскада с преобладанием провоспалительных цитокинов [Иванов Д.О., Орел В.И., Петренко Ю.В., Зятин В.В., 2013; Sebire N. J., 2001]. Такой же цитокиновый каскад с преобладанием провоспалительных цитокинов может быть инициирован внутриутробной гипоксией плода [Пальчик А.Б., 2008]. Роль этих цитокинов - в изменении преколлагеновых структур сосудистого русла с развитием фиброза в тканях фето-плацентарного комплекса и в таргентных тканях плода – прежде всего в головном мозге и легких.

О последнем свидетельствует довольно частое развитие бронхо-легочной дисплазии (БЛД) уже в первую неделю жизни и даже антенатально Овсянников Д.Ю., 2010; возможно, это относится и к раннему развитию ВЖК.

Если экстраполировать изменения в хориальных и базальных капиллярах последов 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), что согласуется с данными Л.В. Кулиды и соавт. [1997] во-первых, зона герминального матрикса последов 22-27 и

28-32 недель гестации имеет ширину  $2,46 \pm 0,53$  мм и  $1,85 \pm 0,6$  мм и характеризуется незрелыми сосудами, стенка которых состоит из однослойного эндотелия, без элементов подлежащей соединительной ткани; во-вторых, обнаруживались изменения, связанные с хронической внутриутробной гипоксией плода, некроз эндотелиоцитов, расширение сосудов головного мозга, усиленный церебральный кровоток.

Однако, результаты гистоморфологического исследования плаценты, как правило, становятся доступными несколько позже, к 7-10 дню жизни ребенка, и эти исследования должны быть продолжены с применением электронной микроскопии.

Нельзя обойти выявленный нами очень низкий уровень компенсаторных реакций в плацентах I группы (в виде незначительного ветвления ворсин), наличие инволютивно-дистрофических изменений, а также особенности формирования синтициотрофобласта. Синтициальные узелки в большом количестве были обнаружены только в 20% последов, которые принадлежали детям > 27 нед гестации. Следует отметить, что наличие синтициальных узелков в хориальной пластине плаценты отражает степень зависимости плода от кислорода [Глуховец Б.И., 2002; Глуховец Н.Г., 2002, 2006], их развитие и гиперплазия соответствует «готовности» легких плода воспринимать кислород, а при их отсутствии в плаценте плод и новорожденный может быть неспособным адекватно ответить на оксигенотерапию - как на уровне усвоения  $O_2$  из дыхательной смеси через альвеолярно-капиллярную мембрану легких, так и на уровне перфузии  $O_2$  из крови в ткани. В клинической практике мы часто встречаем такие состояния у глубоконедоношенных детей в периоде ранней постнатальной адаптации, находящихся на мягких параметрах ИВЛ.

В то же время в последах II группы чаще выявлялось большее количество синтицио - капиллярных элементов (с темными гиперхромными клетками), что увеличивает общую площадь диффузии и трансфузии питательных веществ и газов между матерью и плодом. Но эти реакции касались только детей > 27 нед гестации и отсутствовали у детей с ЭНМТ при рождении.

Следует подчеркнуть, что в хориальной пластине последов первой группы наиболее часто выявляли усиленное отложение фибриноида с формированием зоны псевдоинфарктов. Может быть, это отражение повышенного выброса фетального фибронектина (как «фактора фиброобразования»), предваряющего преждевременные роды, как возможный компенсаторный сдвиг, не достигающий эффекта. Как отражение этого процесса, в периоде постнатальной дисадаптации глубоко недоношенных детей с развитием ВЖК следует ожидать отклонений в уровне плазматического фибронектина.

### **3.2. Клинико-метаболические и лабораторно – функциональные проявления ранней постнатальной дисадаптации недоношенных детей по комплексу данных с учетом развития ВЖК 1 ст**

#### **3.2.1. Особенности клинико-anamnestического аудита при рождении**

Оценивая весь комплекс элементов выхаживания глубоко недоношенных детей в двух группах наблюдения (IV блок клинико-anamnestического аудита), мы выявили ряд отклонений от протоколов их ведения (таблица 7), которые могли способствовать развитию ВЖК в первые сутки жизни.

Ведущее опосредующее значение принадлежит позднему началу энтерального питания (после 14 часов жизни), поскольку это было характерно в большей степени для новорожденных I группы - частота 0,83.

Необходимость проведения интубации и переинтубации трахеи, катетеризации периферических и глубоких вен, постановки пупочного катетера, мониторинга лабораторных данных объясняет высокую частоту инвазивности ведения (ИИ >6), особенно у новорожденных 1 группы -0,6 (во 2-ой группе -0,4).

Эпизод перенесенной гипотермии – с частотой 0,04 и 0,03 - был обусловлен проблемой транспортировки (из-за поломки транспортного инкубатора и временного отсутствия полиэтиленовой пленки).

Позднее начало вскармливания грудным молоком, которое приводит к социальной и биологической депривации, наблюдалось с частотой 0,6 – в 1

группе наблюдения и 0,4 – во 2 группе. Это было обусловлено отсутствием молозива при преждевременных родах, из-за чего не удавалось провести смачивание молозивом губ ребенка, альтернативное первому этапу грудного вскармливания и контаминации материнской флорой. Отмечается также высокая частота позднего начала энтерального питания адаптированными смесями.

Таблица 7

Частота отклонений от протоколов ведения глубоконедоношенных детей в раннем неонатальном периоде (IV блок клинико-anamнестического аудита)

Отклонения от протокола	1 группа (47)	2 группа (43)
Случаи гипотермии в родовом зале или во время транспортировки в отд. реанимации	0,04	0,03
Повышенный уровень шума в палате ОРИТН	0,74	0,7
Позднее начало введения жиров (после 3-х суток жизни) при парентеральном питании	0,25	0,1
Начало энтерального питания позже 14 ч жизни	0,83	0,6
Позднее начало вскармливания грудным молоком	0,6	0,4
Высокая частота инвазивности(ИИ>6)*	0,6	0,4
Социальная депривация из-за проживания в сельской местности	0,6	0,4
Длительность проведения ИВЛ больше 3-х суток	0,6	0,2

\*ИИ – число манипуляций в сутки/масса тела в кг.

Повышенный уровень шума в палате был обусловлен работой компрессоров к аппаратам ИВЛ, отсутствием защитных (светоизоляционных) колпаков на кувезах. Т.о., ряд факторов был связан с организационными недоработками, которые в процессе выполнения работы были устранены.

### 3.2.2. Особенности ранней клинико-метаболической дисадаптации по данным традиционных методов исследования

Особенности течения раннего неонатального периода в зависимости от массы тела у детей двух групп наблюдения приведены в таблице 8. Эти кли-

нико-метаболические показатели в комплексе характеризуют синдром **ранней постнатальной дисадаптации** глубоко недоношенных детей.

Нарушение внешнего дыхания, как проявление кардио-респираторной дисадаптации, наблюдалось у новорожденных обеих групп сравнения и потребовало проведения ИВЛ с рождения с частотой - 0,7 в первой группе и 0,5 во второй группе; NCPAP с частотой – 0,06 в первой группе и 0,14 во второй. На спонтанном дыхании с момента рождения дети находились с частотой 0,2 и 0,3, что косвенно указывает на большую зрелость респираторной системы при рождении у новорожденных второй группы, испытавших хроническую внутриутробную гипоксию. Тяжесть RDS в синдромокомплексе кардио-респираторной дисадаптации была сопоставима у детей 2-х групп - по оценке компонента "дыхательная недостаточность" в 4-5 баллов по шкале Сильвермана, по выраженности рентгенологических проявлений (зоны гипо- и гипервентиляции), по количеству доз сурфактанта ("Куросурфа") вводимого эндотрахеально всем исследуемым детям с ЭНМТ и ОНМТ.

Дети I группы на этапе пребывания в родильном доме (5-7 сут) нуждались в более длительном проведении ИВЛ (более 3-х суток) по сравнению с детьми II группы (с частотой 0,6 и 0,2), в связи с развитием у них ВЖК и более тяжелым течением кардио-респираторной дисадаптации и респираторного дистресс - синдрома. Реже требовалась ИВЛ длительностью до 3-х суток (0,02 и 0,3); и особенно менее 1-х суток (с частотой 0,04 и 0,1).

В неврологическом статусе у наблюдаемых новорожденных превалировал общемозговой синдром угнетения ЦНС как в 1-ой группе (с частотой 0,7), так и во 2-ой группе (с частотой - 0,6). Этот общемозговой синдром характеризовался выраженной гиподинамией, диффузной мышечной гипотонией, гипорефлексией. У ряда детей, прежде всего с ЭНМТ, наблюдались миофасциальные подергивания в разных группах мышц. На наш взгляд, это отражало морфофункциональные особенности незрелой ЦНС в раннем онтогенезе.

Особенности течения раннего неонатального периода (в единицах относительной частоты) у детей двух групп наблюдения в зависимости от массы тела (IV блок клинико-anamнестического аудита)

Факторы анамнеза	Группы наблюдения								
	1 группа				2 группа				
	Всего (47)	масса тела			Всего (43)	масса тела			
		500-999 (10)	1000-1499 (17)	>1500 (20)		500-999 (9)	1000-1499 (10)	>1500 (24)	
Синдром угнетения ЦНС	0,7	0,7	0,82	0,5	0,6	0,66	0,7	0,6	
Отечный синдром	0,9	1,0	1,0	0,85	0,8	1,0	0,7	0,9	
Вегето-висцеральный синдром	0,3	0,3	0,24	0,3	0,3	0,1	0,2	0,3	
Судорожный синдром	0,02	-	-	0,05	-	-	-	-	
Гипертензионный синдром	0,08	-	-	0,05	0,14	0,33	0,1	0,4	
Визуально на 3-и сутки - желтушный синдром	0,87	0,8	0,88	0,9	0,9	1,0	1,0	0,87	
непрямой билирубин >171 мкмоль/л	0,1	1,0	0,1	0,05	0,02	-	-	0,04	
Начало ИВЛ	ИВЛ	0,7	1,0	0,82	0,4	0,5	1,0	0,6	0,37
	НСРАР	0,06	-	0,05	0,1	0,14	-	0,2	0,2
	Спонтанное дыхание	0,25	-	0,1	0,5	0,3	-	0,2	0,5
Продолжительность ИВЛ	1 сутки	0,04	-	0,05	0,05	0,1	0,1	-	0,13
	До 3-х суток	0,02	-	0,05	-	0,3	0,4	0,3	0,25
	Больше 3-х суток	0,6	1,0	0,7	0,35	0,2	0,4	0,3	0,04
	НСРАР	0,06	-	0,05	0,1	0,2	-	0,2	0,2

Гипертензионный синдром несколько чаще наблюдался у новорожденных II группы - 0,14.

Судорожный синдром отмечался только у 2-х новорожденных 1-ой группы в виде кратковременных генерализованных судорог тонического характера. Мы согласны с мнением А.Б.Пальчика [2011], В.П.Зыкова [2011], что такие судорожные подергивания могут быть отражением двигательной реакции внутриутробного плода тех сроков гестации, которые соответствуют постконцептуальному возрасту этих рано родившихся детей. Однако, у глубоко недоношенных детей это может быть обусловлено тяжелым гипоксически - геморрагическим поражением головного мозга - в т.ч. ВЖК II и III степени, сопровождающимся выраженными электролитными нарушениями и метаболическим дисбалансом (гипогликемия, близкая к симптоматической), но эти клинικο-метаболические синдромы относились к критериям исключения из нашего наблюдения.

Проявления вегето - висцерального синдрома в виде срыгивания, снижения перистальтики кишечника, пареза кишечника отмечались у каждого третьего ребенка в обеих группах.

Вегето - сосудистые синдромы проявлялись с одинаковой частотой (0,75) у детей обеих групп в виде мраморного оттенка кожных покровов, симптома Арлекино, быстрого охлаждения кожных покровов, нестабильности микроциркуляции.

Таким образом, в неврологическом статусе преобладал общемозговой синдром угнетения ЦНС с диффузным снижением мышечного тонуса, физиологических рефлексов и двигательной активности. Наблюдение детей обеих групп в динамике позволило нам отнести эти признаки к проявлениям морфо - функциональной незрелости центральной нервной системы, перенесенной церебральной ишемии средней степени тяжести, а у детей I группы - к развитию на этом фоне ВЖК 1 ст.

Визуальное проявление отека в виде пастозности лица, верхних и нижних конечностей в большей степени было характерно для ново-

рожденных 1-ой группы с частотой 0,9 – (во 2-ой группе - 0,8). Отеков по типу «склередемы» у новорожденных исследуемых групп мы не наблюдали. Проявление признаков отека головного мозга было уточнено по данным НСГ и ДГ сосудов головного мозга (рубрика 3.2.3).

Проявления желтушного синдрома, начиная с конца 2-х суток жизни, отмечались у всех детей (0,87 и 0,9) с достижением максимальных значений непрямого билирубина не более  $171 \pm 10$  мкмоль/л на 3-и сутки жизни, и были расценены нами как желтуха недоношенных детей, преимущественно конъюгационного генеза.

Проведя анализ динамики массы тела за первые 3-5 дней жизни, мы выявили ее отрицательный характер у всех детей: убыль составила до 15% от первоначальной массы тела. Время максимальной убыли приходилось на 5-е сутки жизни. Такая динамика массы тела была обусловлена инсенсильной перспирацией, связанной с раскрытием альвеолярной поверхности, испарением с кожи (трансэпидермальная потеря воды), поздним началом энтерального питания при достаточном объеме парентерального питания.

В то же время выраженной катаболической направленности обмена веществ, свойственной периоду ранней неонатальной адаптации и перенесенной тяжелой гипоксии, мы не выявили, т.к. не было повышенных значений мочевины и креатинина в сыворотке крови.

Детализируя тяжесть состояния детей по шкале Gray J.E. с учетом сложности лечения, его инвазивности и степени отклонения показателей мониторинга витальных функций от нормативов, мы определили, что 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.

Т.о., оценивая особенности течения раннего неонатального периода у детей двух групп наблюдения, мы выявили, что у новорожденных I группы не было патогномичных проявлений ВЖК, у всех детей превалировал общемозговой синдром угнетения ЦНС в сочетании с визуально более выраженным

отечным синдромом. 70% этих детей с рождения находились на респираторной поддержке в режиме ИВЛ, и только 6% - на режиме НСРАР; продолжительность ИВЛ у всех детей I группы составила более 3-х суток. Это свидетельствует о более тяжелом течении синдрома постнатальной дисадаптации глубококонедоношенных детей при развитии ВЖК I ст.

Нам представляется необходимым обсудить рекомендованное в предыдущих протоколах парентерального питания отсроченное введение жиров (с 3-х суток жизни, особенно у детей с ЭНМТ, имеющих РДС), поскольку часть наблюдаемых нами детей (в 2011-2014гг) выхаживалась по этому протоколу и получали введение жировой эмульсии в возрасте старше 1-х суток. В то же время известно, что дефицит полиненасыщенных жирных кислот способствует снижению агрегационной активности тромбоцитов. Позднее введение жиров лимитирует возможность ранней внутривенной дотации «Виталипида Н» (с его жирорастворимыми вит К, Е, А, Д), а опасности раннего парентерального введения жиров (в виде блокирования элементов ретикуло-гистиоцитарной системы легких) - преувеличены.

Нам представляется правильной последняя редакция протокола по парентеральному питанию, которая рекомендует внутривенное применение жиров с 1-х суток жизни, при условии стабилизации гемодинамики, особенно если используется "Смофлипид", с его малыми жировыми глобулами.

Одной из задач нашего исследования была оценка степени отклонений газовых и метаболических параметров глубококонедоношенных детей при рождении в условиях высокоспециализированного ПЦ (и связь их с развитием ВЖК). По нашему предположению, условия рождения и выхаживания, зависящие от логистики движения беременных женщин с угрозой преждевременных родов в области и своевременность их поступления в ПЦ, должны влиять на синдромокомплекс постнатальной дисадаптации.

Из таблицы 9 видно, что при поступлении новорожденных в отделение реанимации из родового зала транзиторное состояние гипокпапии выявлялось с

частотой 0,2 в 1-ой группе и 0,1 – во 2-ой группе наблюдения, а транзиторной гиперкапнии – с частотой 0,3 и 0,2. Показатели газов и Ph капиллярной крови отклонялись от нормы в сторону респираторного алкалоза (в пределах  $p\text{CO}_2$  28-34 мм.рт.ст. и pH 7,45-7,48) с одинаковой частотой в обеих группах сравнения (0,35 и 0,3), реже встречался респираторный ацидоз (в пределах  $p\text{CO}_2$  46-52 мм.рт.ст. и pH 7,28-7,31). Признаки метаболического ацидоза отмечались с одинаковой частотой у двух групп наблюдения (0,4 и 0,4). Реже отмечался метаболический алкалоз в пределах значений BE (+5) - (+7), с частотой 0,3 и 0,1, однако более характерен он был для детей I группы. Возможно, это "моделирование" метаболического алкалоза участвует в развитии вазодилатации мозговых сосудов с замедлением в них кровотока с последующим ВЖК в зоне герминального матрикса.

Мониторирование  $\text{SatO}_2$  в периферической крови выявило, что гипероксия ( $\text{SatO}_2 \geq 95\%$ ) чаще наблюдалась у новорожденных I группы - с частотой 0,5 (во II группе - с частотой 0,2), при равных подходах к подбору режимов вентиляции.

Таким образом, «катастрофических» отклонений показателей КОС и газового состава крови при поступлении в ОРИТН не наблюдали. Однако, у детей I группы чаще были «тревожные» показатели, в виде гиперкапнии (в 1,5 раза чаще, чем у детей II группы) и гипокапнии (в 2 раза чаще, чем у детей II группы), а также субкомпенсированного метаболического ацидоза и алкалоза. Последнее могло играть роль в развитии ВЖК 1 ст. Кроме того, у детей I группы были особенности усвоения  $\text{O}_2$ , учитывая большую частоту высоких значений  $\text{Sat O}_2$  в периферической крови. Поскольку этот показатель отражает концентрацию окси-Нб - можно предположить, что не происходит должной отдачи  $\text{O}_2$  в ткани. С одной стороны, у глубоконедоношенных детей Нб эритроцитов представлен прежде всего Нб<sub>F</sub> с его высоким сродством к  $\text{O}_2$ . С другой стороны, в условиях срочной метаболической адаптации в первые сутки жизни может снижаться его перфузия в ткани.

Частота отклонений от нормативных показателей кислотно-основного состояния и газового состава крови у новорожденных двух групп сравнения в первые сутки жизни (в единицах относительной частоты)

Показатели кислотно-основного состояния и газового состава периферической крови		Группы наблюдения							
		1 группа				2 группа			
		Всего (47)	масса тела			Всего (43)	масса тела		
			500-999 (10)	1000-1499 (17)	>1500 (20)		500-999 (9)	1000-1499 (10)	>1500 (24)
pH	< 7,35 (но >7,2)	0,35	0,3	0,35	0,35	0,3	0,33	0,1	0,4
	> 7,35 (но < 7,5)	0,13	0,3	0,12	0,06	0,09	-	0,1	0,13
pCO <sub>2</sub> мм.ст. ст.	<34	0,2	0,1	0,35	0,2	0,1	0,33	0,1	0,08
	>46	0,3	0,2	0,3	0,4	0,2	0,1	0,3	0,2
ABE	< -4 (но >-8)	0,4	0,6	0,35	0,4	0,4	0,66	0,4	0,3
	> -2 (но < +2)	0,3	0,2	0,1	-	0,1	0,1	0,1	-
Sat O <sub>2</sub> %	< 91 %	0,5	0,4	0,53	0,55	0,5	0,77	0,3	0,54
	> 94 %	0,5	0,7	0,5	0,3	0,2	0,33	0,24	-

Не исключено также, что это связано с незрелостью капиллярного русла у глубоконедоношенных детей по аналогии с особенностями капиллярной сети в котиледонах плаценты у плодов низких сроков гестации с недостаточным развитием синтициальных узелков и малой площадью диффузии и перфузии для  $O_2$ . Тот же процесс можно представить на уровне герминального матрикса.

Это соответствует предположению Б.И. Глуховца [2002] о сниженном усвоении  $O_2$  в легких глубоконедоношенных детей, на модели замедленного развития синтициальных узелков в хориальной пластине плаценты у плодов < 27 недель гестации, что коррелирует с неготовностью легких плода и глубоконедоношенных детей воспринимать кислород. Это также может свидетельствовать о патогенетической роли гипероксии в генезе ВЖК у детей I группы.

Оценивая особенности клинико-метаболической адаптации/дисадаптации глубоконедоношенных детей по данным общего анализа крови, мы выявили, что средние показатели эритроцитов, гемоглобина, гематокрита были в пределах коридора «стресс-норма» для новорожденных в раннем неонатальном периоде [Шабалов Н.П., 2012]. Отмечался незначительный лейкоцитоз, преимущественно нейтрофильный – как отражение гормонального родового стресса с увеличением уровня адаптивных гормонов, более поздним наступлением (позднее 5-го дня) лейкоцитарно-нейтрофильного перекреста в лейкоцитарной формуле периферической крови. Это согласуется с данными Л.И.Захаровой [1990] о возрастной динамике кортизола в сыворотке крови, коррелирующей с сроками наступления перекреста в Le-формуле периферической крови у недоношенных детей при переходе их на эндогенное гормональное обеспечение.

Количественное содержание тромбоцитов в периферической крови в 1-е и 3-и сутки жизни было также в пределах «стресс - нормы» (от 180-400 x 10<sup>9</sup>/л), с широким диапазоном колебаний, но ближе к нижней границе нормы. Известно, что развитие ВЖК, особенно тяжелой степени, сопровождается снижением содержания тромбоцитов в периферической крови [Шабалов Н.П., 2012], однако эти признаки не относятся, по нашим данным, к развитию ВЖК 1 ст.

Проведя биохимическое исследование крови традиционными методами (таблица 10), мы выявили, что состояние асимптоматической гипогликемии в 1-е сутки жизни чаще наблюдается у новорожденных 1 группы – 0,53, в то время как у новорожденных второй группы – с частотой 0,4.

Основные причины этого состояния известны: недостаточные запасы гликогена у глубоко недоношенных детей, сниженный глюконеогенез, повышенное потребление глюкозы вследствие перенесенной гипоксии [Шабалов Н.П., 2006]; влияет также установленная нами недостаточная нутритивная поддержка в виде позднего начала энтерального питания, в связи с транзиторной нестабильностью клинического состояния. Для коррекция уровня гликемии использовали парентеральное введение 10% раствора глюкозы в дозе 2 ммоль / литр.

Транзиторная гипокальциемия (менее 2,1 ммоль/л общего Са) наблюдалась с частотой 0,5 – в 1 группе и 0,4 – во 2 группе и была обусловлена перенесенным перинатальным стрессом и ранним дефицитом питания. Коррекция данного состояния достигалась в течение первых суток жизни, введением 10% раствора глюконата кальция (1 мл - 0,45 мэкв элементарного кальция) в объеме суточной потребности – 0,45 мэкв/кг/сут.

Для наблюдаемых глубоконедоношенных детей оказалось достаточно характерным состояние невыраженной гиперкалиемии, которое отмечалось с частотой 0,36 и 0,4 в двух группах сравнения. По результатам исследований электролитного обмена у новорожденных детей [Шабалов Н.П., 2011; Володин Н.Н., 2013] это состояние обусловлено повышенным выходом калия в экстрацеллюлярное пространство вследствие ацидоза, гипоксии, а также сниженным выведением калия вследствие морфофункциональной незрелости почек. В связи с этим в составе инфузионной терапии препараты солей калия в первые 3 суток жизни ни одному ребенку из групп наблюдения не вводились.

Отмечалась умеренная гипонатриемия (с частотой 0,4 в 1 группе и 0,44 – во 2 группе), что объясняется неадекватной секрецией антидиуретического гормона после перенесенной асфиксии в родах. По мере восстановления



адекватного диуреза (2-3 сутки жизни) коррекция этих показателей проводилась парентеральным введением физиологического раствора натрия хлорида (1 мл-0,15 мэкв натрия) в объеме физиологической потребности (на уровне 4 мэкв/кг/сут).

Следовательно, ожидаемых выраженных отклонений со стороны показателей электролитов крови и глюкозы от нормативных уровней мы не нашли, так как в условиях Перинатального центра оказалось возможным соблюдение всех рекомендаций ведения и лечения данной группы детей. Следовательно, возможно применение термина "скорригированная постнатальная дисадаптация глубоконедоношенных детей". Перечисленные факторы достаточно хорошо изучены, и мы ставили перед собой задачу оценить роль других факторов риска развития преждевременных родов и ВЖК.

### **3.2.3. Особенности мозгового кровотока по показателям доплерографии церебральных сосудов**

Метод НСГ в 1-е и 3-и сутки жизни, примененный в качестве скрининга у всех детей для выявления признака «развитие ВЖК I степени», позволил выделить 2 группы наблюдения.

Проведя анализ данных НСГ исследования, мы выявили наличие ВЖК I ст различной локализации у детей I группы и признаки незрелости различных структур у детей обеих клинических групп (таблица 11, рис. 2;2-а;3;4;5).

Из НСГ - признаков незрелости мозговых структур всех детей с ЭНМТ и ОНМТ выявлены: наличие полости Верге; наличие полости прозрачной перегородки; повышенная васкуляризация в перивентрикулярных областях над передними, затылочными рогами и телом боковых желудочков в виде повышенной эхогенности; широкое субарахноидальное пространство и расширенная Сильвиева борозда за счет недостаточно полно сформированных структур мозга. Нам хотелось бы подчеркнуть, что повышенная васкуляризация в перивентрикулярных областях над передними, затылочными рогами и телом боковых

желудочков в виде повышенной эхогенности, очевидно соответствует зоне герминального матрикса, ширина которой составляет по данным гистоморфологического исследования у плодов 22-27 и 28-32 недель гестации -  $2,46 \pm 0,53$  мм и  $1,85 \pm 0,6$  мм. Частота перечисленных признаков зависела от срока гестации, с максимальными значениями у детей 22-28 нед гестации и массой тела меньше 1000 г (табл. 11).

Таблица 11

НСГ признаки незрелости мозговых структур (в единицах относительной частоты) у детей 2-х групп наблюдения в зависимости от массы тела при рождении

группа признак	1 группа			2 группа		
	ЭНМТ (n=10)	ОНМТ (n=17)	m>1500,0 (n=20)	ЭНМТ (n=9)	ОНМТ (n=10)	m>1500,0 (n=24)
Наличие полости Верге	1,0	0,87	0,85	1,0	0,84	0,8
Увеличение глубины боковых желудочков > 4 мм	0,87	0,85	0,8	0,86	0,8	0,75
Повышение васкуляризации в ПВО	0,98	0,85	0,76	0,95	0,81	0,74
Широкое субарахноидальное пространство	0,86	0,79	0,6	0,84	0,73	0,6
Широкая Сильвиева борозда	0,98	0,89	0,74	0,93	0,82	0,71

ВЖК I степени чаще локализовались в области субэпендимальных отделов переднего и заднего рога бокового желудочка и головки хвостатого ядра, что согласуется с данными Зубарева Е.А., 2002; Barkovic F.G., 2000, 2001. В 68% наблюдалось двустороннее поражение с ВЖК I степени, и только в 32% - одностороннее.

Следует отметить, что по данным НСГ у 10 пациентов выявлено ВЖК I ст в хориоидальное сплетение – без выхода крови в боковые желудочки, но с деформацией контуров желудочков.

На рис. 2 представлены НСГ- признаки ВЖК 1 степени в области задних рогов боковых желудочков у ребенка с массой тела при рождении 780 г. На рис. 2-а представлены НСГ - признаки ВЖК 2 степени (этот пациент в исследование не вошел).

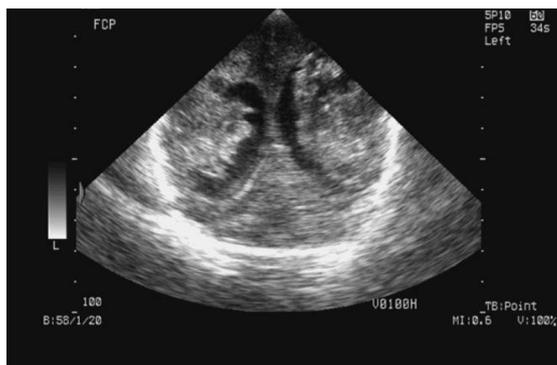


Рис.2 НСГ признаки ВЖК 1 степени в области задних рогов боковых желудочков у ребенка с массой тела при рождении 780 г (пациент включен в I группу наблюдения)



Рис.2-а- НСГ признаки ВЖК 2: изменение конфигурации боковых желудочков с их расширением у ребенка с массой тела при рождении 680 г (пациент из исследования исключен)

На рисунках 3,4,5 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). Учет этих гистоморфологических данных подтверждает наши клинические рассуждения. Видны этапы сладжирования форменных элементов в расширенном капилляре герминального матрикса с развитием престаза (рис. 3); периваскулярного отека с эритродиапедезом в субэпендимальной зоне герминального матрикса (рис. 4), обширное ВЖК 1 ст с сохраненной эпендимой желудочка мозга (рис. 5).

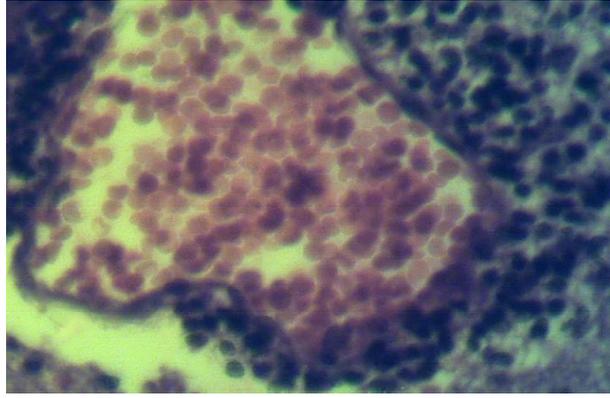


Рис.3 Микрофотография гистологического среза головного мозга (окраска гематоксилин+эозин, импрегнация серебром; увеличение 1:800): сладжирование эритроцитов в расширенном капилляре герминального матрикса перивентрикулярной области с развитием престаза

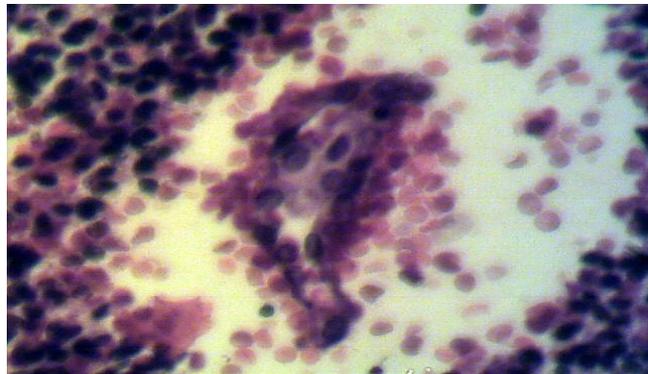


Рис.4 Микрофотография гистологического среза головного мозга (окраска гематоксилин+эозин, дополнительно импрегнация серебром; увеличение 1:800): периваскулярный отек с эритродиapedезом в субэпендимальной зоне герминативного матрикса

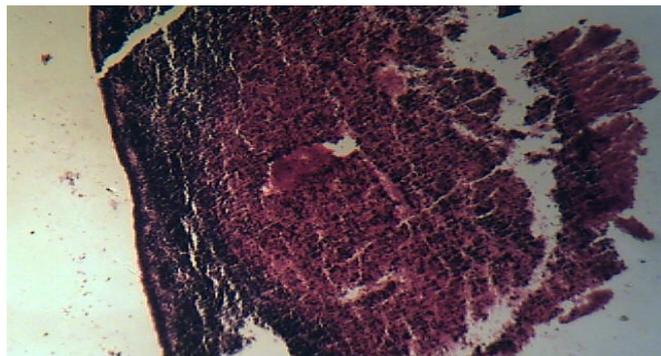


Рис.5 Микрофотография гистологического среза головного мозга (окраска гематоксилин + эозин, импрегнация серебром; увеличение 1:400): обширное ВЖК I степени с сохраненной эпендимой желудочка мозга

Для уточнения патогенеза ВЖК I ст было проведено исследование доплерографических показателей церебральной гемодинамики у наблюдаемых детей.

Проведя первичную реанимационную помощь и последующую инфузионную терапию по протоколу клинической стабилизации состояния, с включе-

нием при необходимости вазопрессорной поддержки, мы достигали стабильных показателей системной гемодинамики к возрасту 3-5 часов жизни (АД систолическое  $46 \pm 2,5$  мм.рт.ст., АД диастолическое -  $34 \pm 2,2$  мм.рт.ст.).

Достижение стабильной системной гемодинамики осуществляли с применением вазопрессорных препаратов с инотропным эффектом. Начинали с введения добутамина в дозе 5-10 мкг/кг/мин, наблюдая за клиническим состоянием ребенка в течение 1,5-2-х часов с мониторингом АД и ЧСС каждые 30 минут. Если показатели системной гемодинамики не улучшались, то к лечению добавляли дофамин в дозе 3 мкг/кг/мин с последующим увеличением дозы до 7-10 мкг/кг/мин до получения положительного эффекта. Кроме того, в родовом зале всем глубоконедоношенным детям вводили сосудисто - дыхательный analeптик кофеин (усиливающий влияние на антидиуретический гормон) однократно в дозе насыщения 20 мг/кг (с последующим переходом на поддерживающую дозу 5 -10 мг/кг на 2-е сутки жизни).

Необходимость применения указанной схемы обосновывается тем, что ранняя постнатальная адаптация у недоношенных детей часто сопровождается снижением системного АД, а также органного, мозгового кровотока [Osborn D.A., 2005; Valverde E., Pelliger A., 2006; Evans N., 2006]. Кроме того, для них характерна нестабильная периферическая вазорегуляция и гиповолемия [Fanaroff J.M., Fanaroff A.A., 2011; Noori S., Seri., 2001, 2005]. Следовательно, патогенетически обоснованная коррекция сосудистого тонуса является необходимой частью лечения глубоконедоношенных детей [Seri I., Noori S., 2005; Short B.L., Van Meurs K., Evans J.R., 2006].

Дофамин, являясь медиатором нервных импульсов, функционирует как в ЦНС, так и в периферических тканях. Действуя на  $\alpha_1$  и  $\alpha_2$  рецепторы, располагающиеся на поверхности клеточной мембраны, он повышает ее проницаемость для различных ионов: может усиливать поступление в клетку ионов Na и Ca – и тогда происходит деполяризация мембраны, сопровождающаяся констрикцией гладкомышечных элементов. Установлено, что при активации  $\alpha$  - рецепторов снижается также внутриклеточный уровень цАМФ с его способностью «уби-

рять» ионы Са в митохондриях, возрастает их концентрация в цитоплазме, с вазоконстрикторным эффектом [Subhebar N.V., 2003].

Дофамин действует также на  $\beta_1$  и  $\beta_2$  - адренергические рецепторы, оказывая эффект в зависимости от дозы и длительности введения.

Из системного кровотока экзогенно введенный дофамин не попадает в ЦНС, но циркулирует в церебральных сосудах. Оценивая эффект адrenomиметиков у новорожденных, и особенно недоношенных детей, следует опасаться быстрого повышения АД до нормы, и тем более превышения этой нормы, т.к. может произойти сокращение прекапиллярных сфинктеров и раскрытие артериоло-веноулярных анастомозов с централизацией кровообращения и развитием тканевой гипоксии.

Добутамин является стимулятором  $\beta_1$  - адренорецепторов миокарда с выраженным инотропным эффектом, практически не влияет на адренорецепторы сосудов. В низких дозах (0,5-3 мкг/кг/мин) действует преимущественно на дофаминовые рецепторы, вызывая расширение почечных, мезентериальных и коронарных сосудов.

На фоне достигнутой стабилизации системной гемодинамики мы изучали доплерографические показатели мозговой гемодинамики в 1-е и 3-и сутки жизни. Нас интересовали те особенности мозговой гемодинамики, которые опосредует развитие ВЖК 1 ст. При этом мы исходили из гипотезы, что на уровне церебрального кровотока его флюктуации, в частности в фазу «реперфузии», особенно опасны для зоны герминального матрикса, с разрывом капилляров. Результаты доплерографических показателей церебральной гемодинамики приведены в таблицах 12, 13 и на рис. 6.

Начав с анализа показателей детей **II группы** (сравнения), мы предположительно получили референсные значения  $R_i$  и скорости кровотока по мозговым артериям и вене Галена - для недоношенных детей с ЦИ, РДС, но без ВЖК – т.е. значения «стресс-нормы» в процессе ранней постнатальной адаптации глубоко недоношенных детей трех гестационных подгрупп (таблица 12), поскольку проявления ЦИ и РДС в первые – третьи сутки жизни имеют

Показатели гемодинамики по данным УЗДГ сосудов головного мозга в 1-е и 3-и сутки жизни у детей II группы наблюдения в зависимости от срока гестации

		ЭНМТ		ОНМТ		m>1500,0	
показатель	Ед. измер.	1-е сутки	3-и сутки	1-е сутки	3-и сутки	1-е сутки	3-и сутки
		(n=9)	(n=9)	(n=10)	(n=10)	(n=24)	(n=24)
ПМА(Ri)		0,69±0,01*	0,67±0,01	0,66±0,01	0,63±0,01	0,66±0,01	0,64±0,01
СМА (Ri)		0,66±0,01*	0,59±0,01	0,63±0,01	0,67±0,01	0,67±0,01	0,67±0,01
ЗМА(Ri)		0,67±0,01	0,65±0,01	0,66±0,01	0,65±0,01	0,67±0,01	0,67±0,01
v.Галена	см/сек	14±0,52	15,3±0,33	14,9±0,65	17,1±0,52	15,5±0,23	18,9±0,3
ПМА(Vкровотока)	см/сек	37,4±1,5*	31,3±0,7	27,4±1,1	31±0,7	36,5±0,6	33,6±0,4
СМА Vкровотока)	см/сек	31,8±1,7	31,2±0,7	33±0,7	38±0,7	36±0,5	37±0,5
ЗМА(Vкровотока)	см/сек	36,3±1,4	35±1,1	33±0,7	36±0,7	37,6±0,6	37±0,6

\* достоверность различий между детьми с ЭНМТ и другими гестационными подгруппам (при p≤0,05)

практически все глубоконедоношенные дети [Хазанов А.И., 2008].

Показатели  $R_i$  и скорости кровотока по мозговым артериям были повышены **в 1-е сутки** жизни у детей с ЭНМТ, по сравнению с детьми с ОНМТ и НМТ, но не выходили за диапазон колебаний, приведенных для «среднедоношенных» детей [по Т.Н. Ядрышниковой и др., 2010]. Близость этих показателей к верхним значениям этого диапазона свидетельствуют о сохраняющейся фазе церебральной реперфузии в связи с увеличением пульсового кровотока в процессе интенсивного выхаживания [Володин Н.Н., Рогаткин С.О., 2004].

При этом, 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 в пределах нормы, характерной для среднедоношенных детей. Это характеризовало **первую гемодинамическую ситуацию** (рис. 6): благодаря нормальной скорости оттока по вене Галена - скорость кровотока в бассейне ПМА, повышенная в первые сутки, не приводила к объемной гиперперфузии, и на третьи сутки жизни снижалась до цифр, характерных для детей с ОНМТ и НМТ.

Обратило на себя внимание, что у детей с ОНМТ и НМТ в первые сутки показатели кровотока в бассейне ПМА и СМА также были повышены, но в сочетании с нормальной скоростью оттока по вене Галена это также не приводило к объемной гиперперфузии и опасности ВЖК и укладывались в первую гемодинамическую ситуацию. Это обосновало возможность снижения дозы и отмены вазопрессоров у детей, если они продолжали получать эти препараты.

Основываясь на данных, полученных у глубоконедоношенных детей группы сравнения, мы сопоставили с ними значения показателей церебральной гемодинамики у детей **основной группы** с учетом трех гестационных подгрупп (таблица 13).

У детей **I группы**, развивших ВЖК, выявлено снижение показателей  $R_i$  в бассейне ПМА, СМА, ЗМА (по сравнению с детьми второй группы) и обнаружены статистически значимые и гестационно зависимые изменения скорости кровотока по мозговым артериям, и особенно по вене Галена.

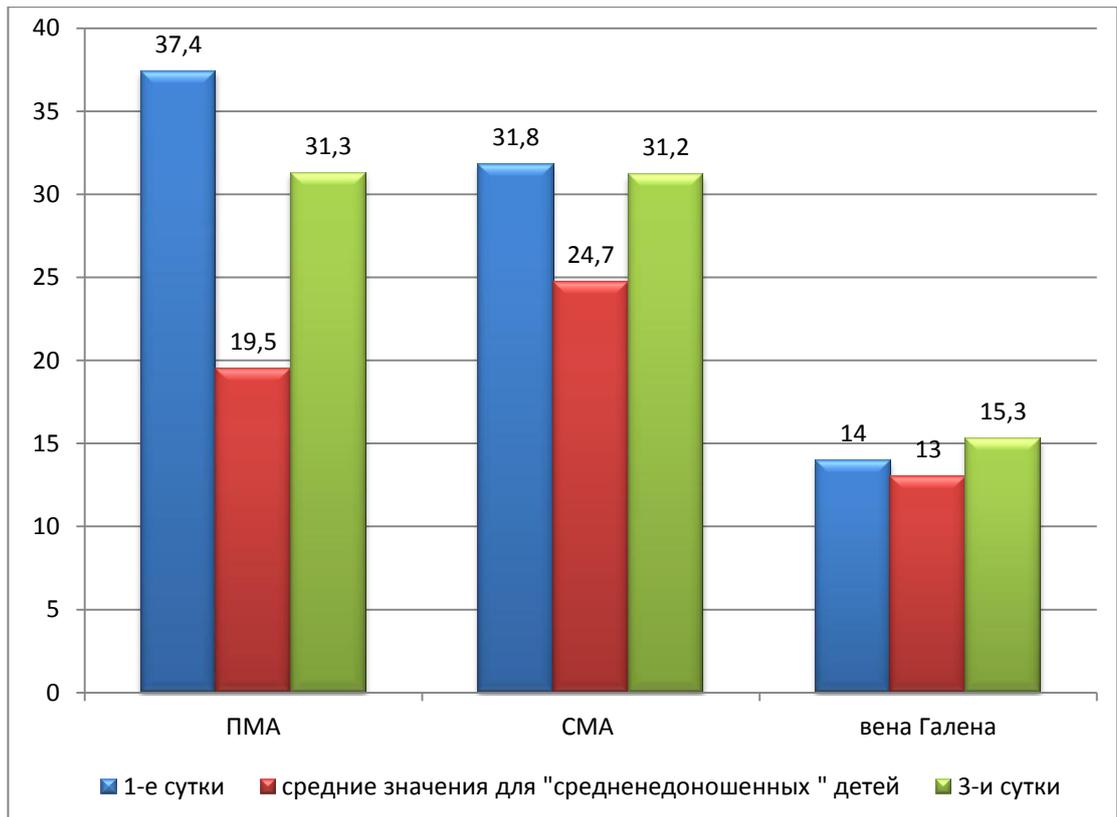


Рис. 6 Показатели церебральной гемодинамики у детей с ЭНМТ II группы в 1-е и 3-и сутки жизни - первая гемодинамическая ситуация. Стадия реперфузии с увеличением  $R_i$  и скорости кровотока в ПМА и СМА, есть опасность развития ВЖК, но гиперперфузии нет благодаря нормальной скорости венозного оттока по вене Галена. Может быть продолжен кофеин, как дыхательный, и сосудистый аналептик. Для вазодилатации церебральных сосудов может быть применено болюсное (микроструйное) введение бикарбоната натрия - у детей с склонностью к метаболическому ацидозу. Применение никотиновой к-ты, эуфиллина,  $MgSO_4$  не показано в виду их неселективного эффекта на показатели гемодинамики.

При этом, у детей с ЭНМТ скорость кровотока по ПМА и ЗМА была статистически достоверно снижена по сравнению с детьми той же гестационной подгруппы сравнения, что в сочетании с очень выраженным снижением скорости оттока по вене Галена - до 8,6 см/сек - «моделировало» **вторую гемодинамическую ситуацию** (рис.7): дилатация с замедлением кровотока в ПМА и ЗМА как в первые, так и в третьи сутки жизни, приводящие на уровне

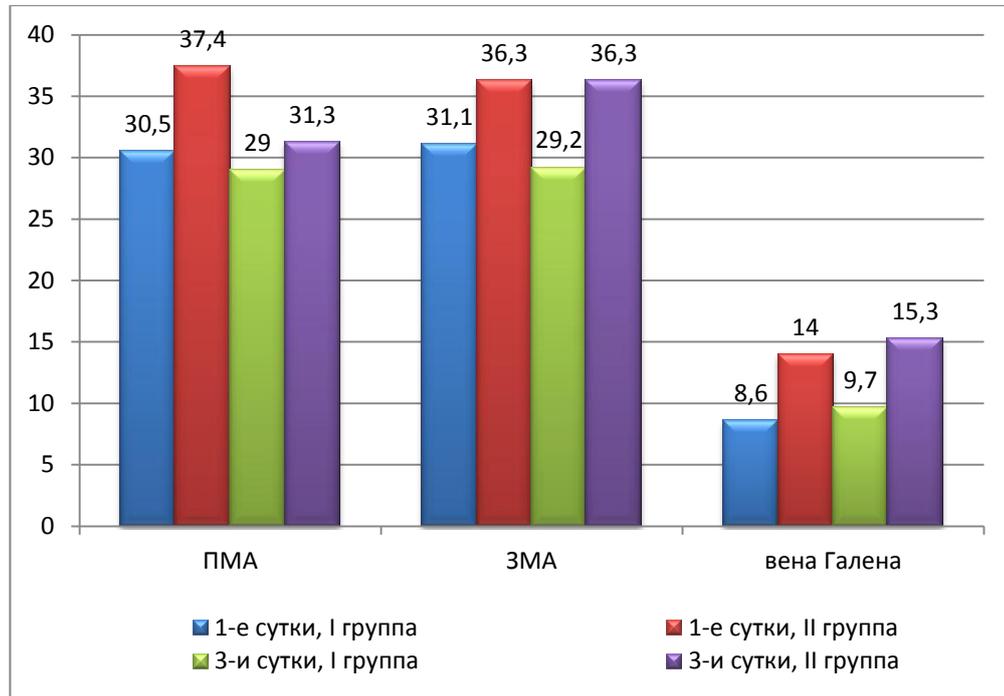
Таблица 13.

Показатели гемодинамики по данным УЗДГ сосудов головного мозга на 1-е и 3-и сутки жизни у детей I группы наблюдения в зависимости от срока гестации

		ЭНМТ		ОНМТ		m>1500,0	
показатель	Ед. измер.	1-е сутки	3-и сутки	1-е сутки	3-и сутки	1-е сутки	3-и сутки
		(n=10)	(n=10)	(n=17)	(n=17)	(n=20)	(n=20)
ПМА(Ri)		0,63±0,01	0,61±0,01	0,62±0,01	0,64±0,01	0,58±0,01	0,62±0,01
СМА (Ri)		0,67±0,01	0,66±0,01	0,63±0,01	0,64±0,01	0,62±0,01	0,61±0,01
ЗМА(Ri)		0,65±0,01	0,63±0,01	0,62±0,01	0,62±0,01	0,61±0,01	0,66±0,01
v.Галена	см/сек	8,6±0,28*	9,7±0,4*	11±0,4*	17±0,4	12,4±0,48	16,7±0,4
ПМА(V кровотока)	см/сек	30,5±1,3*	29±0,8	28,2±0,8	32,7±0,5	27,4±0,5	33,6±0,4
СМА (V кровотока)	см/сек	31,1±0,9	29,9±0,5	30,3±0,6	34,8±0,3	32,6±0,7	33,9±0,4
ЗМА(V кровотока)	см/сек	31,1±1,4	29,2±1,2	31,1±0,6	33,7±0,5	27,3±0,5	34,2±0,5

\* достоверность различий с детьми II группы (при  $p \leq 0,05$ )

капилляров герминального матрикса к застою, престазу, расширению капилляров и развитию ВЖК.



*Рис. 7. Показатели церебральной гемодинамики у детей с ЭНМТ I группы в 1-е и 3-и сутки жизни - вторая гемодинамическая ситуация: состоявшееся 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.*

У детей с ОНМТ снижение скорости кровотока отмечалось в бассейне СМА и ЗМА, возможно, отражая расположение ткани герминального матрикса в этом гестационном возрасте (ширина ГМ в области затылочных рогов такая же, как в сроке 22-28 нед). В развитии ВЖК так же установлена роль сниженной скорости по вене Галена, что отмечалось только в первые сутки жизни, благодаря чему опасность повторного развития ВЖК уменьшалась.

У детей с НМТ так же выявлено снижение скорости кровотока как по ПМА, так и в СМА и ЗМА, но лишь в первые сутки жизни. В развитии ВЖК у этих детей так же возможна роль снижения скорости оттока по вене Гале-

на(характерно для второй гемодинамической ситуации), которое выявлено только в первые сутки жизни.

Анализируя данные, полученные на 3-и сутки жизни (таблица 13), мы выявили последующее снижение показателей скорости кровотока по ПМА и СМА у детей с ЭНМТ до  $29 \pm 0,8$  и  $29,9 \pm 0,5$  см/сек, а у детей с ОНМТ и НМТ эти показатели несколько возросли. При этом во всех наблюдаемых группах отмечалось увеличение скорости кровотока по вене Галена: у детей с ЭНМТ до  $9,7 \pm 0,4$  см/с, у детей с ОНМТ особенно значительно – до  $17 \pm 0,4$  см/с, а у детей с НМТ – до  $16,7 \pm 0,4$  см/с. Т.о., у детей с ОНМТ и с НМТ на 3-и сутки жизни гемодинамическая ситуация значительно улучшилась в результате увеличения скорости кровотока по вене Галена. Очевидно, это связано с улучшением системной гемодинамики в ответ на комплексное лечение с участием инотропной поддержки. Однако у детей с ЭНМТ сохранялась опасность повторного развития ВЖК.

Т.о., ВЖК I ст возникали у детей с ЭНМТ и ОНМТ на фоне сниженных значений  $R_i$  и замедления кровотока в бассейнах ПМА и СМА, по сравнению с детьми аторой группы, что сочеталось с снижением скорости оттока крови по вене Галена (рис.7). Очевидно, в условиях таких гемодинамических изменений происходит переполнение кровью незрелых сосудов герминального матрикса и сосудистых сплетений эпендимы желудочков.

Сравнивая показатели мозгового кровотока у детей двух групп, мы выявили свидетельства возможного развития двух гемодинамических ситуаций в церебральном кровотоке, одно из которых сопровождает развитие ВЖК. Длительность этих особенностей церебральной гемодинамики зависит от гестационного возраста (и массы тела при рождении). Данные прижизненной нейровизуализации в 1-е и 3-и сутки жизни получены нами у детей с ЭНМТ и ОНМТ впервые.

Используя в качестве объективного теста выявленные две гемодинамические ситуации, мы проанализировали влияние на них вазопрессорной поддержки с использованием препаратов добутамина и дофамина, в сочетании с сосудисто-дыхательным аналептиком кофеином.

Подбирая дозу и длительность вазопрессоров, мы согласны с мнением А.Г. Антонова [2010], Т.И. Кагановой, И.К. Садовской [2011], что для глубоко-недоношенных детей, которые находятся под воздействием многих стрессовых факторов и имеют тяжелые нарушения механизмов адаптации, необходимо приводить параметры не к норме, а к стабилизации в зоне аварийного регулирования. Снижая агрессивную терапию, можно помочь организму преодолеть критическую ситуацию и снизить осложнения, которые возникают от проводимых лечебных мероприятий.

По нашим данным, использование дофамина и добутамина в дозе 5-10 мкг/кг/мин у глубоконедоношенных детей с выявленной в первые сутки жизни **второй гемодинамической ситуацией**, приводит к купированию ее проявлений к 3-им суткам жизни (в подгруппах с ОНМТ и НМТ), однако сохраняется у детей с ЭНМТ на 3-и сутки. Это является обоснованием для продления курса вазопрессорной поддержки у детей с ЭНМТ, имеющих вторую гемодинамическую ситуацию. Следует отметить, что параллельное применение вазопрессоров и сосудисто - дыхательного аналептика (кофеина) оказывало тонизирующий эффект на показатели индекса резистентности магистральных артерий и скорости оттока по вене Галена. Таким образом, показатели НСГ и ДГ сосудов головного мозга могут быть индикаторами эффективности выхаживания детей, без повторного развития ВЖК в раннем неонатальном периоде.

Для определения продолжительности курса вазопрессорной терапии, ее состава и сочетания с сосудисто-дыхательным аналептиком - кофеином в указанной дозе у глубоконедоношенных детей могут быть использованы показатели  $R_i$  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. На рис. 8,9,10 представлено графическое изображение показателей скорости оттока по вене Галена у детей двух групп наблюдения разных гестационных подгрупп в 1-е и 3-и сутки жизни.

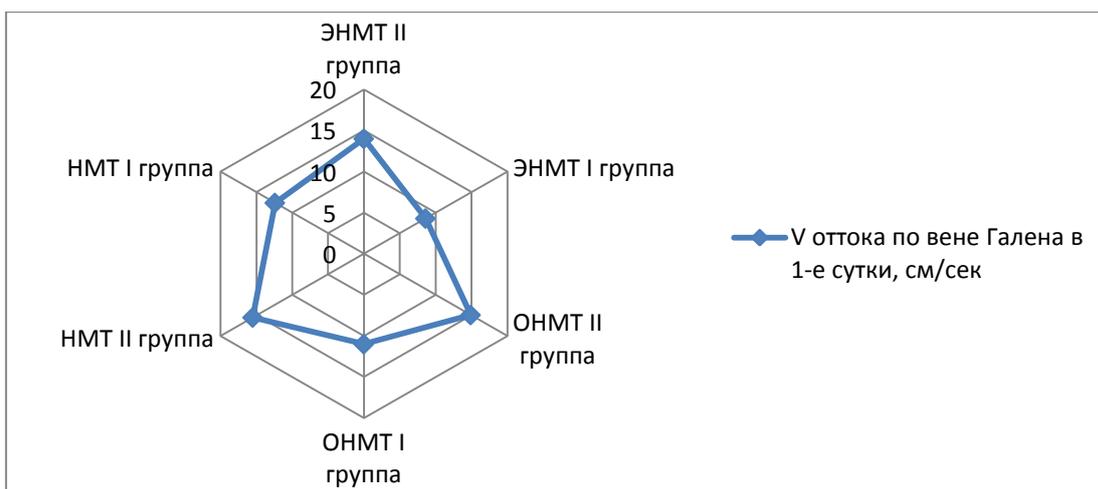


Рис. 8 Графическое изображение показателей скорости оттока по вене Галена у детей двух групп наблюдения разных гестационных подгрупп в 1-е сутки жизни

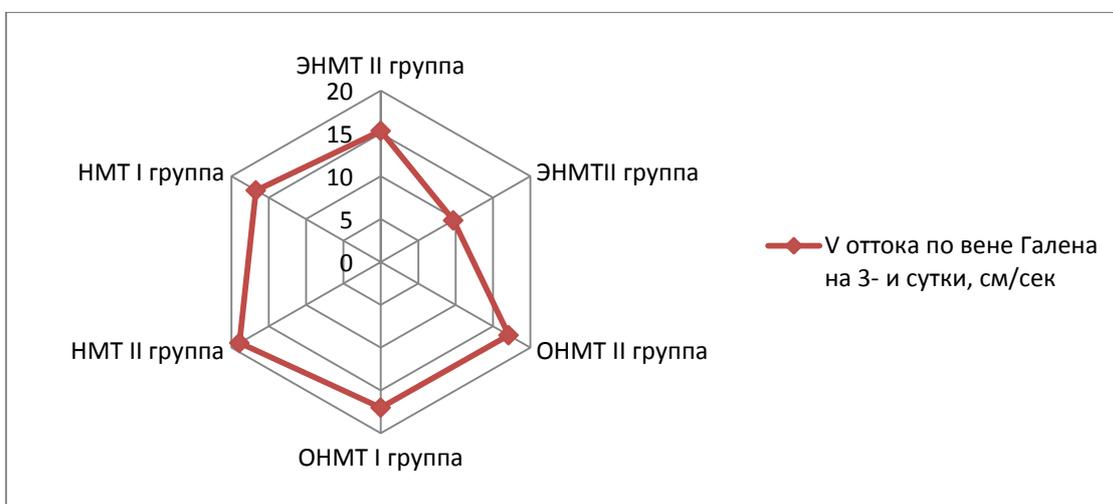


Рис. 9 Графическое изображение показателей скорости оттока по вене Галена у детей двух групп наблюдения разных гестационных подгрупп на 3-и сутки жизни

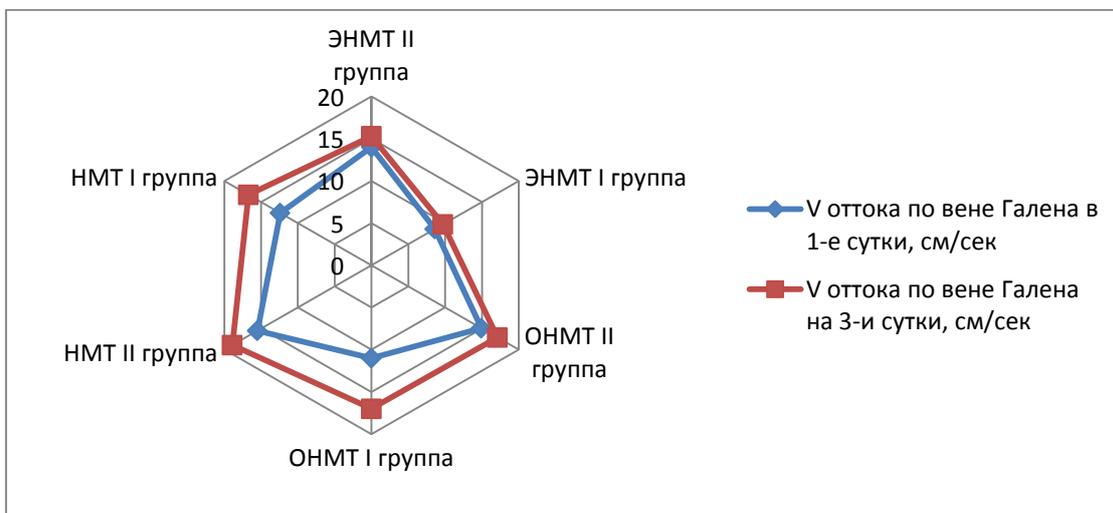


Рис. 10 Суммарное графическое изображение показателей скорости оттока по вене Галена детей двух групп наблюдения разных гестационных подгрупп в 1-е и 3-и сутки жизни

### 3.2.4. Содержание плазменного фибронектина и агрегационной активности тромбоцитов в периферической крови

Исследование содержания фибронектина в плазме крови проводилось в динамике на 1-е и 3-и сутки жизни. В исследование вошли 45 глубококонедошенных детей, в т.ч. 26 детей из 1-ой группы и 19 новорожденных из 2-ой группы (табл.14, 15, рис.11,12).

Анализ этих данных мы начали с детей **II группы**, т.к. показатели исследуемых величин у данной группы детей (группы сравнения) можно, по нашему мнению, оценивать как гестационные особенности в раннем онтогенезе, поскольку практически все глубококонедошенные дети имеют тот же спектр патологии, который отмечался у наблюдаемых нами детей (РДС, ЦИ), и эта патология связана с глубокой физиологической незрелостью [Хазанов А.И., 2009]. Эти данные у глубококонедошенных детей в зависимости от срока гестации получены нами впервые.

Как следует из таблицы 14, у детей второй группы были низкие значения фибронектина в 1-е и 3-и сутки жизни, по сравнению с нижней границей референсных значений, которые установлены на уровне 70  $\text{mkg/ml}$  (при исследовании методом ТИФА) относительно более старших возрастных групп. При этом у детей с ЭНМТ эти показатели в 1-е сутки жизни были достоверно более высокими -  $42,7 \pm 5,5 \text{mkg/ml}$ , чем у детей с ОНМТ –  $34,8 \pm 4,9 \text{mkg/ml}$  и массой тела при рождении  $>1500,0 - 39,9 \text{mkg/ml}$ . Предположительно это можно объяснить «следовым» повышением данного показателя у детей с ЭНМТ при преждевременном распаде системы «мать-плацента-плод», сопровождающимся резким выбросом фибронектина и повышением его содержания в шеечно-вагинальной слизи [Lowe M. et al., 2004, Saling E., G.C.Di Renzo et al., 2011] и, как мы обнаружили, в плазме крови.

Таблица 14.

Показатели уровня фибронектина у детей второй группы разных сроков гестации ( $M \pm m$ ) в 1-е и 3-и сутки жизни

Сутки жизни	Ед. измерения	ЭНМТ	ОНМТ	m>1500,0
		(n=9)	(n=10)	(n=24)
1-е сутки	mkg/ml	42,7±5,5*	34,8±4,9	39,9±1,8
3-и сутки	mkg/ml	35,04±4,62	34,4±3,5*	44,4 ±2,02

\* достоверность различий между детьми разных гестационных подгрупп (при  $p \leq 0,05$ )

Таблица 15.

Показатели уровня фибронектина у детей первой группы разных сроков гестации ( $M \pm m$ ) в 1-е и 3-и сутки жизни

Сутки жизни	Ед. измерения	ЭНМТ	ОНМТ	m>1500,0
		(n=10)	(n=17)	(n=20)
1-е сутки	mkg/ml	29,9±3,6*	32,9±1,3	35,8±1,9
3-и сутки	mkg/ml	21,7±3,2*	41,9±1,6*	48±2,4

\* достоверность различий с детьми II группы (при  $p \leq 0,05$ )

На 3-и сутки жизни у детей с ЭНМТ отмечается снижение первоначально повышенного показателя плазменного фибронектина, тогда как у детей с ОНМТ этот показатель сохраняется на прежнем сниженном уровне, а у детей с массой тела при рождении  $>1500,0$  – данный показатель увеличивается, но без достоверности различий.

Анализируя уровень фибронектина у детей **I группы** в зависимости от срока гестации (таблица 15), мы выявили, что для новорожденных с ЭНМТ характерны особенно низкие значения плазменного фибронектина в первые сутки жизни, причем различие с детьми группы сравнения тех же сроков гестации было статистически достоверным.

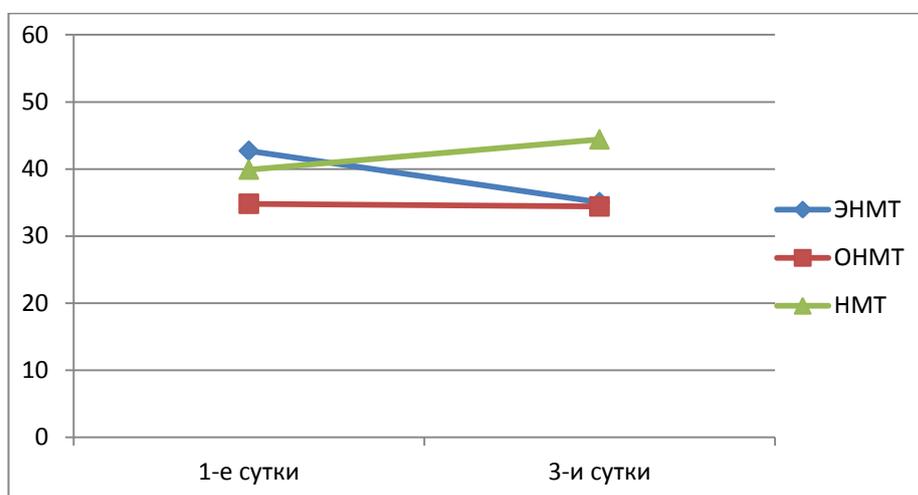


Рис. 11 Показатели уровня фибронектина у детей II группы разных сроков гестации в 1-е и 3-и сутки жизни в mkg/ml

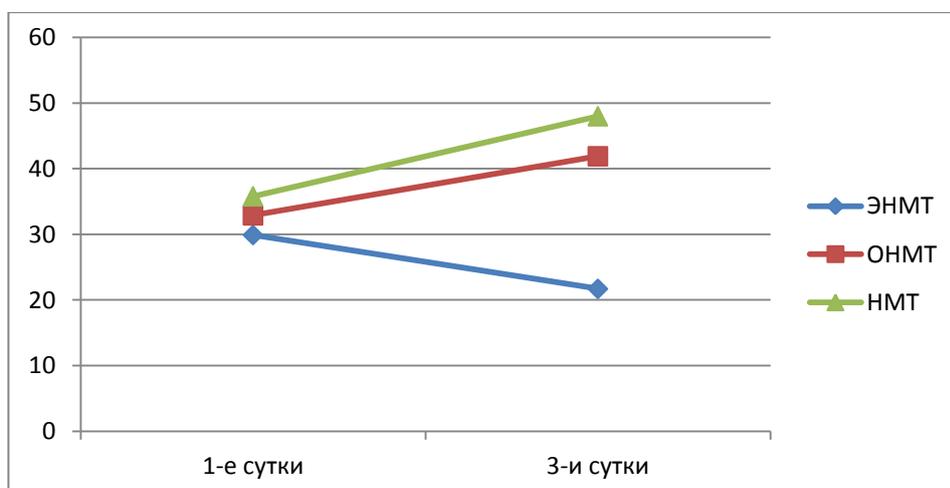


Рис. 12 Показатели уровня фибронектина у детей I группы разных сроков гестации в 1-е и 3-и сутки жизни в mkg/ml

На 3-и сутки жизни у детей с ЭНМТ продолжалось снижение уровня плазматического фибронектина. Это, по нашему мнению, свидетельствует об опасности рецидива ВЖК у детей с ЭНМТ на третьи сутки жизни. Данные значения на 3-и сутки жизни оказались ниже, чем у детей группы сравнения. Очевидно, это может быть расценено как быстрое исчерпание компенсаторных возможностей у глубоконедоношенных детей по синтезу плазменного фибронектина (печенью, эндотелиоцитами), что может опосредовать повторное развитие ВЖК или нарастание его тяжести.

У детей I группы с ОНМТ содержание плазменного фибронектина в 1-е сутки было сопоставимым с детьми с ЭНМТ, но на 3-и сутки жизни статистически значимо увеличивалось до  $41,9 \pm 1,6$   $\mu\text{kg/ml}$  и оказалось сопоставимым с новорожденными с НМТ.

Таким образом, анализ показателей плазменного фибронектина у детей 1-ой и 2-ой групп (рис.11,12) показал, что для новорожденных с ЭНМТ характерны более низкие значения фибронектина, и на третьи сутки жизни происходит его снижение, по сравнению с другими гестационными подгруппами. У детей I группы с ОНМТ и НМТ сниженные в первые сутки показатели плазменного фибронектина статистически значимо повышались на 3-и сутки, оставаясь ниже, чем у детей тех же гестационных подгрупп из группы сравнения, и могут быть приняты за референсные значения у глубоконедоношенных детей.

Однако участие изменений содержания плазменного фибронектина в развитии ВЖК должно рассматриваться в **комплексе с показателями тромбоцитов и показателей гемостаза**, поскольку установлено, что гемостатическое действие фибронектина плазмы связано также с лиганд-рецепторным взаимодействием с тромбоцитами и эндотелиоцитами. Это послужило основанием для изучения агрегационной активности тромбоцитов у наблюдаемых детей.

В таблицах 16, 17 приведены некоторые показатели гемостаза у детей двух групп наблюдения в зависимости от гестационного возраста на 1-е и 3-и сутки жизни. Известно, что для недоношенных детей характерны нестабильные значения гемостаза [Шабалов Н.П., 2000], а в отношении детей со сроком гес-

тации < 32 недель они мало изучены. По нашим данным, у всех недоношенных детей, включая детей с ЭНМТ, такой важный показатель, как время свертывания крови, находился в пределах нормальных значений.

Как следует из таблиц 16 и 17 уровень фибриногена, который находился у всех детей в пределах нижних значений нормы, установленной для «средне-недоношенных» детей, хотя у детей с ОНМТ в первой и второй группах сравнения этот показатель в 1-е сутки был достоверно ниже, чем в других подгруппах. В то же время, величина протромбинового индекса у всех глубоконедоношенных детей была сниженной как в 1-е, так и 3-и сутки жизни, хотя к третьим суткам отмечается тенденция к увеличению. Это, прежде всего, может свидетельствовать о сниженной белково-синтетической функции печени у глубоконедоношенных детей.

Изучая количественное содержание тромбоцитов, мы установили их нормальные цифры с колебаниями в пределах от 180 до 400 x 10<sup>9</sup>/л. Однако, при нормальных значениях числа тромбоцитов у всех наблюдаемых новорожденных отмечается значительное снижение их функциональных характеристик, прежде всего агрегационной активности (таблица 18, 19).

Как следует из таблицы 18, у наблюдаемых детей II группы в первые сутки жизни выявлено снижение показателей универсального индуктора агрегации (УИА), удлинение агрегации с АДФ и коллагеном, удлинение АЧТВ. К третьим суткам показатели функциональной активности тромбоцитов хотя и остаются низкими, но с приближением к референсным значениям у средне-недоношенных детей, полученным теми же методами исследования другими авторами [Шабалов Н.П., Иванов Д.О. и др., 2000]. Для детей **1-ой группы** (таблица 19) с ЭНМТ были характерны особенно низкие функциональные характеристики тромбоцитов (резкое удлинение АЧТВ и снижение агрегационной активности тромбоцитов с АДФ и коллагеном – в первые сутки и снижение уровня агрегации тромбоцитов с АДФ и коллагеном на 3-и сутки). Комплекс этих данных может дать дополнительное объяснение феномену высокой ранимости сосудов герминального матрикса у глубоконедоношенных детей.

Таблица 16.

Некоторые показатели коагуляционного звена гемостаза ( $M \pm m$ ) в 1-е и 3-и сутки жизни у детей II группы наблюдения в зависимости от срока гестации

показатель	Ед. из-мер.	ЭНМТ		ОНМТ		m>1500,0	
		1-е сутки (n=9)	3-и сутки (n=9)	1-е сутки (n=10)	3-и сутки (n=10)	1-е сутки (n=24)	3-и сутки (n=24)
Фибриноген (200-400)	mg/dl	226±8,7	219±10,3	180±6,1*	231±6,1	225,8 ±5	296,6±3,3
ПТИ (70-120)	%	51,9±3,1*	48,2±3,3*	45,1±2,1*	58,8±1,6*	47,6±1,02*	59,6±0,7*
АЧТВ(29,6-35,6)	сек	56,1±1,8*	67,01±7,8*	90,1±8,4*	45,6±0,7	85,5±3,3*	70,9±2,8*

\* достоверность различий по сравнению с верхней границей нормы АЧТВ, нижней границей нормы ПТИ и фибриногена (при  $p \leq 0,05$ )

Таблица 17.

Некоторые показатели коагуляционного звена гемостаза ( $M \pm m$ ) на 1-е и 3-и сутки у детей I группы наблюдения в зависимости от срока гестации

показатель	Ед. из-мер.	ЭНМТ		ОНМТ		m>1500,0	
		1-е сутки (n=10)	3-и сутки (n=10)	1-е сутки (n=17)	3-и сутки (n=17)	1-е сутки (n=20)	3-и сутки (n=20)
Фибриноген (200-400)	mg/dl	236±16	250±8,5	178,5±5,8	264±10,5	230 ±6,4	256±3
ПТИ (70-120)	%	41,5±1,8*	45±0,96	42±1,1	53,8±1,2	50±0,9	48±1,0
АЧТВ(29,6-35,6)	сек	69,2±2,7	71,1±6,3	88±4,5	83±4,5	103,3±4,7	83,1±4,1

\* достоверность различий по сравнению с детьми тех же гестационных подгрупп группы сравнения (при  $p \leq 0,05$ )

Таблица 18.

Показатели агрегационной активности тромбоцитов ( $M \pm m$ ) в 1-е и 3-и сутки у детей II группы наблюдения в зависимости от срока гестации

		ЭНМТ		ОНМТ		m>1500,0	
показатель	Ед. измерения	1-е сутки	3-и сутки	1-е сутки	3-и сутки	1-е сутки	3-и сутки
		(n=9)	(n=9)	(n=10)	(n=10)	(n=24)	(n=24)
УИА (80-110)	%	47,9±2,4*	49,6±2,1*	37,8±1,9*	38,3±1,5*	33,7±0,5*	41,3±0,5*
Время агрегации с АДФ(11,8-16,2)	сек	24,7±1,1	20,9±0,6	31,7±1,9	23,2±0,9	32,3±0,6	21,4±0,3
Время агрегации с коллагеном(14-18)	сек	24,2±1,3	21,4±1,2	31,6±1,9	23,8±1,2	33,6±0,6	23,8±0,4

\*достоверность различий по сравнению с нижней границей нормы УИА, верхней границей нормы времени агрегации с АДФ и коллагеном(при  $p \leq 0,05$ )

Таблица 19.

Показатели агрегационной активности тромбоцитов ( $M \pm m$ ) в 1-е и 3-и сутки жизни у детей I группы наблюдения в зависимости от срока гестации

		ЭНМТ		ОНМТ		m>1500,0	
показатель	Ед. измерения	1-е сутки	3-и сутки	1-е сутки	3-и сутки	1-е сутки	3-и сутки
		(n=10)	(n=10)	(n=17)	(n=17)	(n=20)	(n=20)
УИА (80-110)	%	36,5±2,3*	45,5±2,1	29±0,15*	35,6±0,67	35±0,6	39±0,9
Время агрегации с АДФ(11,8-16,2)	сек	26,3±1,2	23,9±0,7	32±0,6	24,7±0,5	33±0,77	21,6±0,43
Время агрегации с коллагеном (14-18)	сек	30,7±1,5*	25,1±0,9	36,9±0,69*	29,8±0,8	34±0,75	21±0,04

\*достоверность различий по сравнению с детьми те же гестационных подгрупп группы сравнения (при  $p \leq 0,05$ )

Для детей **1-ой группы с ОНМТ** характерны сниженный уровень фибриногена при резком удлинении АЧТВ и низкой агрегации тромбоцитов с АДФ и коллагеном. На 3-и сутки жизни в данной подгруппе детей – уровень фибриногена в плазме крови приближался к норме, а показатели агрегации тромбоцитов с АДФ и коллагеном – уменьшались, свидетельствуя об опасности утяжеления ВЖК.

Учитывая разную степень достоверности различий с детьми группы сравнения, мы считаем наиболее обоснованным из всего спектра изученных показателей функциональной активности тромбоцитов - исследовать УИА и время агрегации с коллагеном как наиболее достоверные.

Анализируя весь **комплекс** изученных нами **показателей гемостаза, плазменного фибронектина и мозгового кровотока**, мы выявили характерные сочетания основных признаков, которые отражены в виде графической модели на рис. 13,14,15,16. Так, у недоношенных детей **I группы с ЭНМТ** (рис. 13, внутренняя кривая) сниженные значения  $R_i$  и скорости кровотока в бассейнах ПМА и СМА и сниженная скорость оттока по в. Галена - сочетались с низкими функциональными характеристиками тромбоцитов (увеличение АЧТВ и времени агрегации тромбоцитов с АДФ и коллагеном) при нормальном их содержании в крови. В то же время для этих детей были характерны и очень низкие значения уровня плазменного фибронектина.

В сравнении с детьми той же гестационной подгруппы из **II группы** (рис 13, внешняя кривая) выявлены статистически значимые снижения показателей уровня плазменного фибронектина, увеличение показателей АЧТВ в 1-е сутки, снижение скорости кровотока по ПМА и ЗМА и особенно снижение оттока по вене Галена.

Параллельно со стабилизацией клинического состояния, на 3-и сутки жизни (рис 14, внутренняя кривая) у новорожденных **I группы с ЭНМТ** продолжалось статистически значимое снижение уровня плазменного фибронектина и сохранялись сниженные значения показателей агрегации тромбоцитов с АДФ и коллагеном, но при этом происходило статистически значимое ускоре-

ние тока крови по v. Галена. Это улучшало гемодинамическую ситуацию, и повторного развития ВЖК мы не наблюдали.

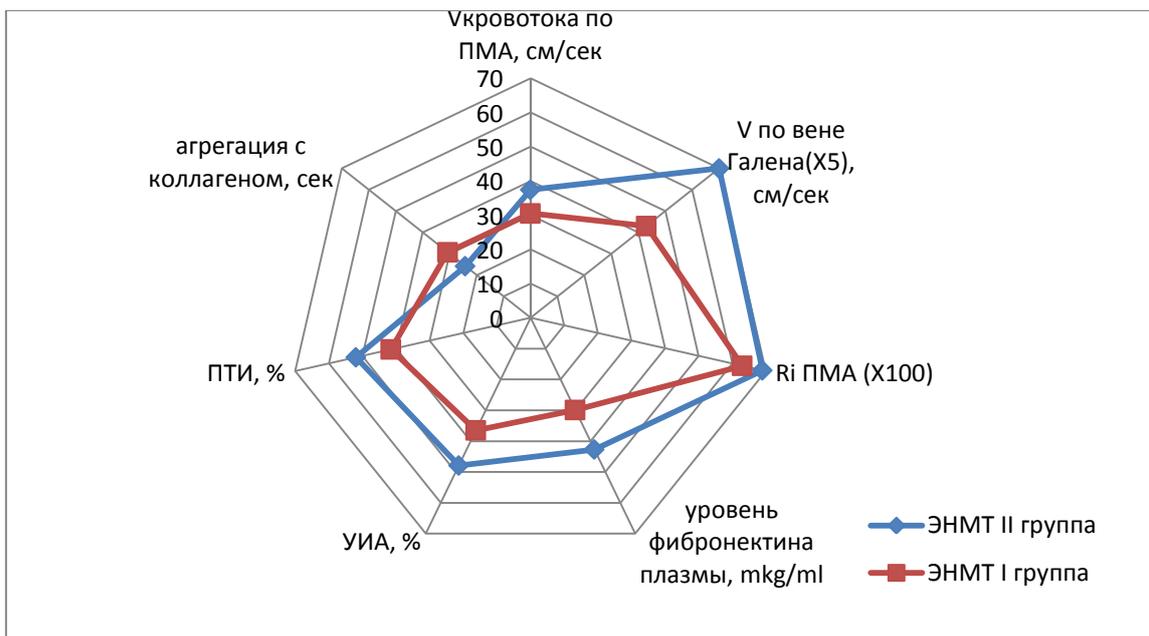


Рис.13 Обобщенная графическая модель сочетания признаков у детей с ЭНМТ I и II групп наблюдения в 1-е сутки жизни

PS. По концентрическим окружностям нанесены показатели признаков в соответствующих единицах с шагом в 10 единиц.

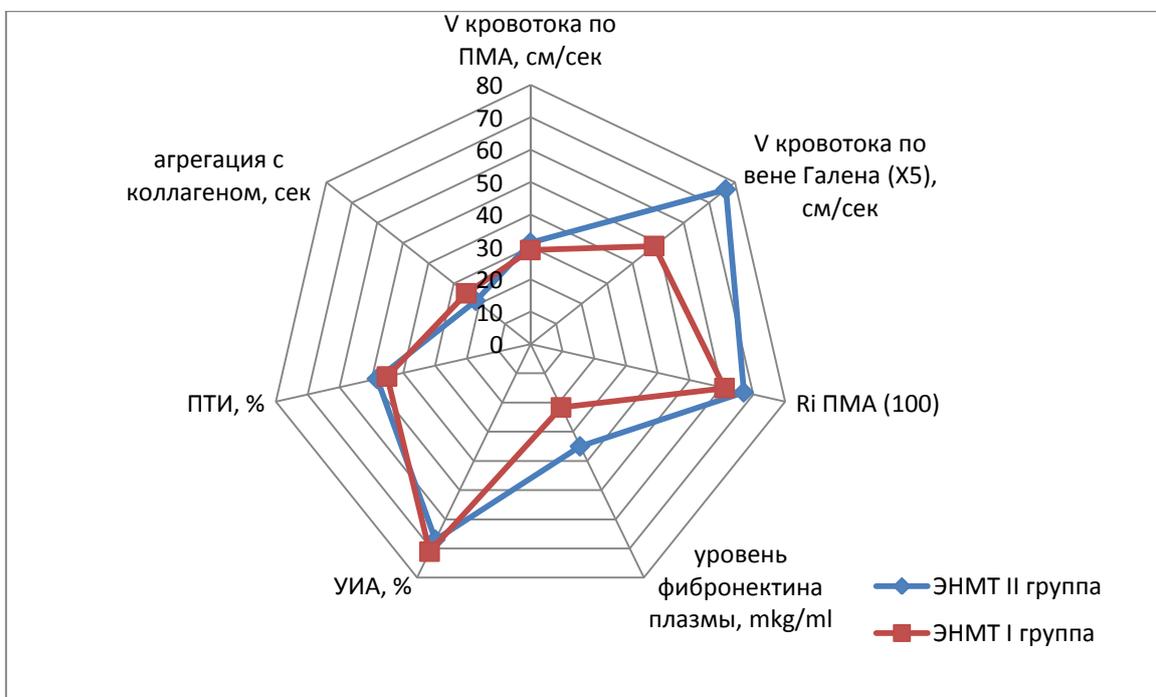


Рис.14 Обобщенная графическая модель сочетания признаков у детей с ЭНМТ I и II групп наблюдения на 3-и сутки жизни

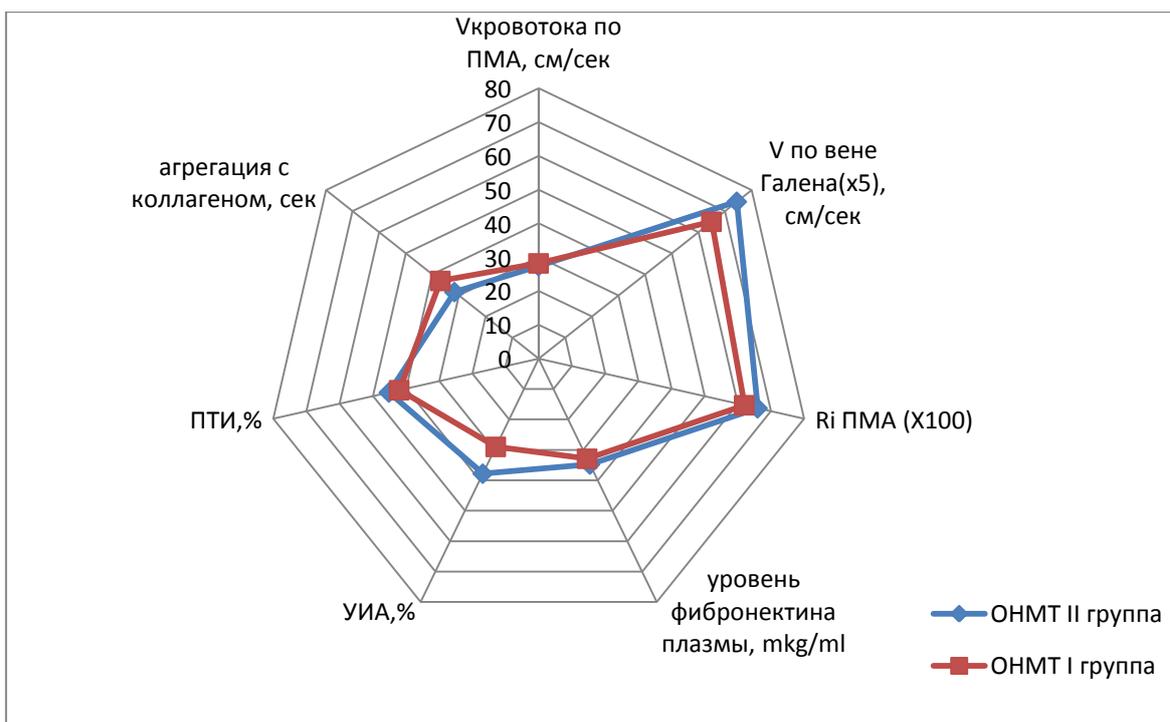


Рис. 15 Обобщенная графическая модель сочетания признаков у детей с ОНМТ I и II групп наблюдения в 1-е сутки жизни

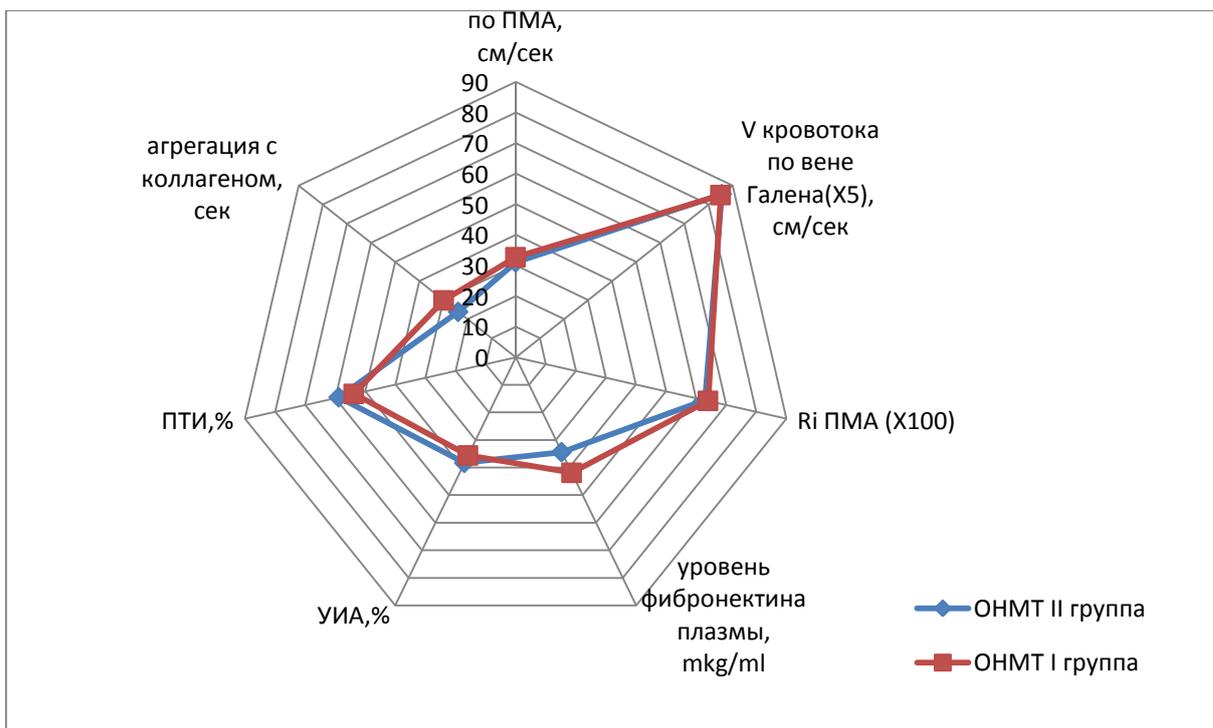


Рис. 16 Обобщенная графическая модель сочетания признаков у детей с ОНМТ I и II групп наблюдения на 3-и сутки жизни

У детей **II клинической группы** выявлено другое сочетание признаков. Так у детей с **ЭНМТ** (рис.14, внешняя кривая) уже в первые сутки жизни отмечалась более высокая скорость кровотока по ПМА - очевидно, отражая фазу реперфузии после

оказания первичной реанимационной помощи. Однако скорость оттока по вене Галена определялась у них в пределах нормы, характерной для среднене доношенных детей [по данным Т.Н. Ядрышниковой и соавт., 2010], благодаря чему скорость кровотока в бассейне ПМА, повышенная в первые сутки, на третьи сутки жизни снижалась до цифр, характерных для детей с ОНМТ и НМТ. Показатели агрегационной активности тромбоцитов и плазменного фибронектина были снижены.

Сравнивая эти данные, мы считаем, что у **детей первой группы с ЭНМТ, развивших в первые сутки жизни ВЖК I ст.**, патогенез этого состояния опосредуется замедлением скорости кровотока (в связи с дилатацией церебральных сосудов), в сочетании со сниженной скоростью оттока по в. Галена, что приводило на уровне ПВО к развитию стадий престаза, сладжирования форменных элементов крови, периваскулярного отека и эритродиапедеза ( на рисунках 3,4,5 была представлена гистоморфологическая картина этого состояния). При этом, выявленное нами снижение функциональных характеристик тромбоцитов (при нормальном их числе) в сочетании с выраженным снижением уровня плазменного ФН, молекулы которого участвуют в процессах адгезии между GPI<sub>c</sub>- IIa рецепторами тромбоцитов в токе крови и коллагеном эндотелиального и субэпендимального матрикса – реализуют экстравазацию форменных элементов крови (эритроцитов, тромбоцитов) в самом уязвимом регионе – герминальном матриксе, с развитием ВЖК.

Такая же направленность комплекса изучаемых показателей была у детей I группы с ОНМТ, которые мы сравнивали с детьми II группы с ОНМТ (без ВЖК).

Однако в случае развития ВЖК, отклонения в показателях скорости мозгового кровотока и функциональных характеристиках тромбоцитов имеют ту же направленность, что и у детей низких гестационных подгрупп. У детей с НМТ также отмечались низкие функциональные характеристики тромбоцитов, а степень снижения уровня плазменного ФН была меньше, чем у детей с ЭНМТ и ОНМТ.

Дети этих гестационных сроков (32-34 нед), вошедшие во **вторую группу**, не развили ВЖК даже при более низких значениях ФН в плазме крови (чем у детей с ЭНМТ и

ОНМТ), - очевидно, в связи с большей зрелостью сосудистой стенки мозговых капилляров.

На 3-и сутки жизни наблюдалось статистически значимое увеличение уровня ФН и приближение значений показателей агрегации тромбоцитов с АДФ и коллагеном к нижней границе нормы. Отмечалось статистически значимое увеличение показателей скорости кровотока по вене Галена.

**Резюме.** В синдромокомплексе ранней постнатальной дисадаптации глубоко недоношенных детей выявлена высокая частота ВЖК, зависящая от срока гестации и массы тела при рождении: у детей с ЭНМТ – 55%, у детей с ОНМТ – 19%, у детей с НМТ – 11,1%. Это позволяет согласиться с мнением, что развитие ВЖК - это «функция» незрелых структур головного мозга (прежде всего - герминального матрикса) в очень ранние сроки рождения. Для детей, родившихся с НМТ, характерно более редкое развитие ВЖК, поскольку у них еще больше уменьшается зона герминального матрикса.

Общим в патогенезе дисадаптации у всех глубоконедоношенных детей I группы 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 в. Галена. При этом в *locus minoris resistentio* - капиллярах герминального матрикса на уровне ПВО - это приводит к развитию ВЖК 1 ст через стадии престаза, сладжирования форменных элементов крови, периваскулярного отека и эритродиapedеза.

Процесс развития ВЖК 1 ст опосредуется в комплексе с гестационными особенностями показателей гемостаза: снижением агрегационной активности тромбоцитов, сниженным уровнем плазматического фибронектина, из-за чего невозможна адгезия тромбоцитов и фибронектина, а так же фибронектина с матриксом эндотелиальной стенки капилляра. Возможно, это временно «уберегает» этих детей от тромбоза.

По нашим данным, факт рождения (гормональный стресс, гипоксия с последующей гипероксией) сопровождается у всех очень рано рожденных детей транзиторным снижением уровня ФН в плазме крови в 1-е сутки, продолжающимся у большинства детей и на 3-и сутки, на фоне нормальных значений фибриногена и улучшения функциональных характеристик тромбоцитов.

Лишь у детей с ЭНМТ, не реализовавших ВЖК, выявлено кратковременное транзиторное повышение уровня ФН в плазме крови в 1-е сутки жизни - возможно, как следовая реакция на преждевременный распад системы «мать-плод» в столь раннем сроке, и имеющая компенсаторное значение.

Общая направленность изученных показателей гемостаза и снижение уровня ФН в плазме крови в 1-3 сутки жизни может быть связана с универсальной реакцией незрелого организма на сам процесс преждевременного рождения, с гормональным родовым стрессом, изменением кислородного обеспечения, а также становлением не только постнатальной системной гемодинамики, но и изменением органного кровотока, в том числе мозгового кровотока (замедление кровотока по вене Галена) и кровотока в печени [Кулаков В.И., Барашнев Ю.И., 2002]. «Моделирование» замедления скорости кровотока в бассейнах ПМА, СМА и оттока по вене Галена в сочетании с низким уровнем плазменного ФН и сниженной агрегационной активностью тромбоцитов опосредует развитие ВЖК 1ст в субэпендимальной области в 1-е сутки жизни у детей с ЭНМТ и ОНМТ и участвует в реализации синдрома комплекса постнатальной дисадаптации глубоконедоношенных детей.

Для «разрыва» этих патогенетических связей необходим комплексный подход. Прежде всего, это индивидуальный курс и доза вазопрессоров в сочетании с сосудисто-дыхательным аналептиком кофеином, которые должны назначаться под контролем скорости притока крови по мозговым артериям и оттока по вене Галена. Во вторых - проведение контроля агрегационной активности тромбоцитов по таким показателям, как УИА и время агрегации с коллагеном. Это особенно важно в качестве контроля за эффектами вводимых гемостатических препаратов ("Этамзилат" (дицинон) в виде внутривенного и внутримышечного введения 12,5% раствора, "Викасол", который является аналогом витамина К, полученным синтетическим путем, в том числе в составе "Виталипида Н"). Кроме того, нужен контроль за белково-синтетической функцией печени и составом парентерального питания. Мы согласны с последней редакцией протокола по парентеральному питанию, предусматривающей внутривенное введение жиров с первых суток (по достижении стабилизации гемодинамики), т.к. они не только являются источником энер-

гии и способствуют созреванию головного мозга [Володин Н.Н., и др., 2013], но и необходимы для нормализации функции тромбоцитов и их агрегационной активности.

### 3.2.5. Построение модели прогностических оценок состояния глубоконедоношенных детей, развивших ВЖК 1 ст на первые сутки жизни

При моделировании прогноза развития ВЖК 1 ст к третьему дню жизни у всех глубоконедоношенных детей I группы оценивалась тяжесть клинического состояния и отклонения метаболических и гемодинамических показателей. Модель строилась поэтапно. На первом этапе с помощью дискриминантного анализа (табл. 20) из всего перечня показателей отбирались наиболее значимые переменные. Отбор проводился по значениям лямбды Уилкса и критерию толерантности путем пошагового анализа с включением переменных до оптимального насыщения.

Критерием включения выбран F - критерий (критерий Фишера) при статистической значимости модели  $\leq 0,05$ . Были выбраны показатели массы тела, сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза и церебральной гемодинамики (масса, ФН, фибриноген, ПТИ, АЧТВ, УИА, агрегационная активность с АДФ и коллагеном, RiПМА, RiСМА, RiЗМА, скорость оттока по вене Галена, скорость кровотока по венам ПМА, СМА, ЗМА), а также оценка по шкале Апгар. Проведенный дискриминантный анализ показал, что наилучшую классификацию можно получить по показателям, отображенным в табл. 20.

N=47	Итоги анализа дискриминантн. функций (база TCA-SPSS (2).sta) Шаг 6, Переменных в модели: 6; Группир.: состояние на 3 сутки (2) Лямбда Уилкса: ,66313 при бл. F (6,40)=3,3866 p< ,0085					
	Уилкса лямбда	Частная лямбда	F-исключ (1,40)	p-уров.	Толер.	1-толер. (R-кв.)
коллаг1	0,82563	0,80318	9,80202	0,00325	0,78058	0,21941
ФН1	0,72433	0,91550	3,69198	0,06182	0,95807	0,04192
вес	0,75755	0,87535	5,69563	0,02182	0,80029	0,19970
RiПМА1	0,72214	0,91828	3,55939	0,06648	0,27231	0,72768
УИА1	0,68572	0,96705	1,36253	0,25001	0,88019	0,11980
Vpma1	0,68395	0,96954	1,25628	0,26904	0,31930	0,68069

Таблица 20 Значимые переменные прогноза вероятности утяжеления клинического состояния у детей реализовавших ВЖК в первые сутки и повторного развития ВЖК.

Дискриминантная модель оказалась статистически высоко значимой при  $F = 3,387$  и  $p < 0,0085$ . По полученным оценкам были рассчитаны стандартизованные коэффициенты  $\beta$  и сама каноническая функция следующего вида:

$$Y_1 = -76,084 + 0,7142 * \text{колл} + 0,36 * \text{ФН} + 20,7489 * \text{вес} + 137,4508 * \text{Riпма} + 0,402 * \text{УИА} - 0,7336 * \text{Vпма};$$

$$Y_2 = -61,79 + 0,6176 * \text{колл} + 0,3 * \text{ФН} + 18,5277 * \text{вес} + 126,881 * \text{Riпма} + 0,3594 * \text{УИА} - 0,6685 * \text{Vпма};$$

где -  $Y_1$  – улучшение состояния,

$Y_2$  – сохранение опасности ВЖК на третьи сутки.

Матрица классификации, демонстрирующая доли правильно предсказанных состояний при априорных вероятностях, представлена в табл. 21. Общая доля правильных прогнозов утяжеления клинического состояния, связанного с вероятностью ВЖК на третьи сутки, составила 83,0% (39 из 47).

Матрица классификации (база TCA-SPSS (2)).\$			
Строки: наблюдаемые классы			
Столбцы: предсказанные классы			
Группа	Процент правиль.	улучшение p=,55319	ухудшение p=,44681
улучшение	88,4615	23	3
ухудшение	76,1904	5	16
Всего	82,9787	28	19

Таблица 21 Доли правильно и ошибочно классифицированных состояний с риском повторного развития ВЖК на третьи сутки

За основу для построения логистической регрессии на втором этапе, опираясь на результаты дискриминантного анализа, были использованы следующие показатели первых суток в порядке убывания их информативности и статистической значимости:

1. Агрегационная активность тромбоцитов с коллагеном
2. Содержание плазменного фибронектина
3. Масса тела при рождении
4.  $R_i$  передней мозговой артерии
5. Универсальный индуктор агрегации

6. Скорость кровотока по ПМА
7. скорость кровотока по вене Галена

Построение модели проводилось с помощью квази-Ньютоновского метода с оценкой ее параметров и расчетом функции правдоподобия, который по своей сути является аналогом метода наименьших квадратов отклонения расчетных значений от наблюдаемых. Для каждого значения коэффициентов членов регресс проводился расчет асимптотических стандартных ошибок. Итоговые потери проверялись с помощью критерия  $\chi^2$ , который был равен 22,156 при 6 степенях свободы и  $p = 0,001137$ . Параметры модели представлены в табл. 22 и свидетельствуют, что наиболее значимыми переменными оказались масса тела при рождении, а также содержание фибронектина, коллагена и RiПМА. Значения универсального индуктора агрегации и объема кровотока в передней мозговой артерии и по вене Галена были оставлены в модели, т.к. без них надежность классификации снижалась с 78,7% (прогноз улучшения состояния – 84,6%, сохранение опасности ВЖК 71,4%) до 64,5%.

Модель: Логистическая регрессия Число 0: 26 1: 21 (база TCA-SPSS (2).sta) Зав. пер.: состояние на 3 сутки Потери: Максимум правдоподобия (Масштаб С) Итоговые потери: 21,233247123 Хи2( 6)=22,156 p=,00114							
N=47	B0	вес	ФН1	УИА1	коллаг1	RiПМА1	Vпма1
Оценка	19,92865	-3,289173	-0,08216266	-0,0289304	-0,1445095	-17,2061	0,1268452
Станд. ошибка	6,607931	1,355746	0,03992433	0,03585875	0,05160284	7,707714	0,07346485
t(40)	3,015868	-2,426098	-2,05796	-0,8067874	-2,800418	-2,232322	1,726611
p-уров.	0,00443769	0,01986452	0,04615099	0,4245602	0,00782258	0,03125903	0,09195434
-95%CL	6,57352	-6,029238	-0,1628527	-0,1014037	-0,2488028	-32,78397	-0,0216328
+95%CL	33,28378	-0,549108	-0,0014726	0,04354289	-0,0402163	-1,628229	0,2753232
Хи-квадрат Вальда	9,095458	5,885952	4,235199	0,650906	7,842341	4,983262	2,981187
p-уров.	0,00256446	0,01526763	0,03960204	0,419799	0,00510670	0,02560057	0,08424715
Отн.Шансов(ед. изм.)	451753400	0,03728467	0,921122	0,971484	0,8654467	3,36888400E-14	1,135241
-95%CL	715,8853	0,002407321	0,8497163	0,903568	0,7797337	5,78233300E-14	0,9785993
+95%CL		0,5774647	0,9985285	1,044505	0,9605817	0,1962768	1,316956
Отн.Шансов(размах)		0,002203167	0,01360787	0,2353878	0,000408297	0,000218005	369,0706
-95%CL		0,000013478	0,00019999	0,0062812	1,46251900E-14	0,000000105543	0,3649166
+95%CL		0,3601118	0,9258744	8,821083	0,113986	0,450304	373271,9

Таблица 22 Оценки логистической регрессии прогнозной модели вероятности повторного развития ВЖК на третьи сутки жизни

На последнем этапе был проведен ROC-анализ полученных значений на непрерывной шкале логистической регрессии от 0 до 1,0. Установлено, что по-

лученная модель охватывает около 88,3% возможных выборочных наблюдений из генеральной совокупности (табл. 23), что может считаться как отличная подгонка.

Площадь	Стд. ошибка <sup>a</sup>	Асимптотическая Знч.. <sup>b</sup>	Асимптотический 95% Доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
,883	,051	,000	,784	,982

Табл. 23 Доверительные границы подгонки модели логистической регрессии. ((a) В непараметрическом случае. b) Нулевая гипотеза: истинная площадь = 0.5).

Согласно правилу мини-макса значений чувствительности и специфичности, точкой отсечения (признания благоприятного и неблагоприятного прогноза) мы можем признать значение, равное 0,38167. Наиболее надежный неблагоприятный прогноз лежит в интервале от 0,000 до 0,1423 (абсолютно неблагоприятный прогноз). Наиболее надежный благоприятный прогноз лежит в интервале от 0,9352 до 1,000 (абсолютно благоприятный прогноз). Пациенты с расчетными значениями в интервале больше 0,1423, но меньше 0,9352 - должны быть отнесены к группе риска со значениями чувствительности и специфичности согласно табличным данным. Данное положение обосновывается тем, что отношение шансов благоприятного и неблагоприятного прогноза в указанном интервале статистически незначимо отличается от 1,0 ( $P > 0.05$ ).

Таким образом, разработанная логистическая модель позволяет с 84,6% вероятностью прогнозировать риск повторного развития ВЖК на третьи сутки у новорожденных с ЭНМТ. При этом, наибольшее влияние имеют гемодинамические параметры мозгового кровообращения, выявленные на первые сутки, а также низкие значения массы тела.

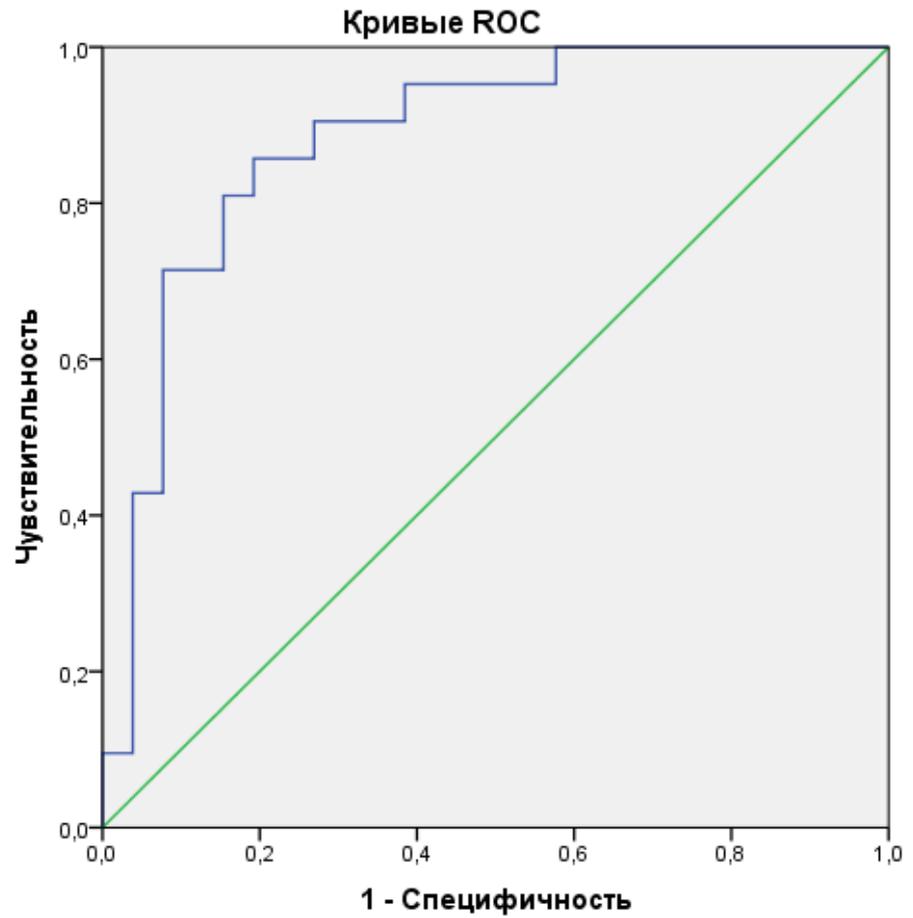


Рис. 17 График значений чувствительности и специфичности логистической регрессии прогноза развития ВЖК на третьи сутки.

## Глава 4.

### **Разработка оценочно-прогностических таблиц по комплексу клинико-анамнестических блоков для выявления факторов относительного риска развития ВЖК 1 ст у глубоконедоношенных детей**

Для более раннего прогноза развития ВЖК, (начиная с данных материнского анамнеза, которые можно оценить еще до рождения ребенка), мы проанализировали все 5 блоков анамнеза и течения раннего неонатального периода у детей 2-х групп наблюдения и выявили разные частоты и гетерогенные сочетания осложнений анте, – интра- и раннего неонатального периодов, в качестве факторов риска развития ВЖК.

Применив концепцию относительного риска (ОР) многочисленных факторов [Подольная М.А., Кобринский Б.А., 2006], мы составили по данным всех пяти блоков клинико-анамнестического аудита **оценочно – прогностические таблицы**, помогающие выявить наиболее значимые факторы риска развития ВЖК в первые сутки жизни у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении (таблица 24, 25). На рис.18, 19 эти данные представлены графически. Кроме того, мы вычисляли суммарное значение ОР развития ВЖК на фоне преждевременных родов по пяти блокам (I–социально-биологический и медицинский анамнез женщины; II–течение данной беременности и акушерского анамнеза; III– течение родов; IV–отклонения от протоколов ведения в раннем неонатальном периоде; V– состояние при рождении и особенности течения раннего неонатального периода).

Факторы, встречающиеся с одинаковой или сопоставимой частотой в обеих группах недоношенных детей, расценивали как факторы риска преждевременного рождения. Те факторы, которые имели большие числовые значения у детей I группы – расценивали как факторы риска развития ВЖК у глубоконедоношенных детей.

Итоговый суммарный относительный риск развития ВЖК на фоне преждевременных родов по материнским анамнестическим данным (I блок) составил в 1-ой группе 15,6 баллов, а во 2-ой группе – 9,2 балла. Т.о., в первом случае, (при сумме факторов ОР >9,2 баллов) предполагается сочетание преждевременных родов и развития ВЖК.

Таблица 24

Оценочно-прогностическая таблица для выявления наиболее значимых факторов риска развития ВЖК в первые сутки жизни по данным материнского анамнеза

N п/п	Факторы риска	ОР 1 группы	ОР 2 группы
<b>Анамнез женщины (I блок аудита)</b>			
1	Поздняя постановка на учет и не наблюдение в женской консультации	0,6	0,5
2	Вредные привычки	2,4	1,7
3	Хронические заболевания сердечнососудистой системы	1,04	0,87
4	Хронические заболевания почек	1,5	0,87
5	Эндокринные заболевания	0,9	0,3
6	Наличие урогенитальной патологии	8,4	4,4
7	Плодовая антигенная доминанта	0,2	0,1
8	Мед. аборты при 1 беременности	0,24	0,2
9	Самопроизвольные выкидыши	0,34	0,3
	Общее количество баллов (I)	15,6	9,2
<b>Течение данной беременности и акушерского анамнеза (II блок)</b>			
1	Угроза прерывания беременности.	10,7	11,5
2	Утяжеление гестоза во 2-ой половине	1,8	1,0
3	Анемия во время беременности	2,1	1,38
4	ХФПН	2,1	2,58

Продолжение таблицы 24			
5	Многоводие	0,2	0,1
6	ОРВИ в период беременности	0,1	0,08
	Общее количество баллов(II)	17	16,6
<b>Течение родов (III блок аудита)</b>			
1	Преждевременное отхождение околоплодных вод	1,04	0,86
2	Оперативное родоразрешение	2,9	3,8
3	Самопроизвольные роды	0,34	0,26
4	Профилактика РДС в неполном объеме	0,4	0,65
	Общее кол-во баллов (III)	3,64	4,71

Ранжирование факторов I блока по частоте и значимости: 6; 2; 4; 3; 5; 1; 9; 8; 7. Т.о., наиболее частыми являются: наличие воспалительной урогенитальной патологии, вредных привычек и хронических заболеваний (сердечно-сосудистой системы, почек), эндокринные заболевания.

При сумме ОР по материнским анамнестическим данным в пределах 9,2 баллов – предполагается развитие преждевременной родовой деятельности. Проведя ранжирование факторов по частоте и значимости, мы выявили ту же последовательную цепь, что и у детей I группы - I. -6;2;4=3;1;5=9;8;7. Следовательно, выявленная ранговая последовательность факторов ОР характерна для всех недоношенных детей (а, следовательно, для создания условий их преждевременного рождения). Для развития ВЖК на этом фоне имеет значение большая (в 1,5 раза) абсолютная сумма этих факторов ОР.

По течению настоящей беременности (II блок анамнеза, таблица 24) суммарный относительный риск развития ВЖК в двух группах наблюдения имел одинаковые показатели и составил 17 и 16,6 баллов. Ранговая последовательность имела некоторые отличия: в первой группе – 1;3=4;2;5;6; а во второй группе – 1;4;3;5;2;6. Наиболее значимыми факторами являлись: угроза прерывания беременности, хроническая плацентарная недостаточность и анемия.

По течению родов (таблица 24, блок III) суммарный относительный риск развития ВЖК на фоне преждевременных родов составил в 1-ой группе 4,7 балла, а во 2-ой группе – 5,15 баллов – т.е. различий не выявил. "Интранатальный прирост факторов риска" был у детей двух групп одинаковым (Радзинский Э.К., 2011). Ранговая последовательность также имела сходство: III-2;1;4; 3.

Данные о факторах относительного риска развития ВЖК по признакам неонатального аудита с учетом отклонений от протоколов ведения новорожденных 1 и 2 групп (блок IV) приведены в оценочно-прогностической табл 25.

Суммарный относительный риск развития ВЖК по этим признакам составил в 1-ой группе 13,1 балл, а во 2-ой группе – 5,9 баллов. Т.о., при сумме факторов ОР >5,9 баллов можно предположить развитие ВЖК. При проведении ранжирования факторов по значимости мы выявили следующую последовательность: IV- 2; 5; 3=6=7; 4; 1. Т.о., в первой группе наиболее значимыми являются отклонения от гуманизации перинатального ухода, позднее начало энтерального питания, повышенный уровень шума в палате. При сумме факторов ОР в пределах 5,9 баллов развития ВЖК можно избежать (однако следует учитывать ситуацию по предыдущим трем блокам).

Таблица 25

Оценочно-прогностическая таблица для выявления значимых факторов риска развития ВЖК по отклонениям от протоколов ведения в раннем неонатальном периоде (IV)

№ п/п	Факторы риска	ОР 1 группы	ОР 2 группы
1	Позднее начало введения жиров (после 3-х суток жизни) при парентеральном питании	0,3	0,1
2	Позднее начало энтерального питания	4,9	1,5
3	позднее начало вскармливания грудн. молоком	1,5	0,6
4	Случаи гипотермии в родовом зале или во время транспортировки в отд. реанимации	0,5	0,2
5	Повышенный уровень шума в РИТН	2,9	2,3
6	Частота высокого ИИ*	1,5	0,6
7	Социальная депривация из-за проживания в сельской местности	1,5	0,6
	Общее количество баллов (IV)	13,1	5,9

Проведя сравнительную оценку состояния при рождении и особенностей течения раннего неонатального периода (блок V) у детей двух групп наблюдения, мы дополнили оценочно - прогностическую таблицу следующими значимыми факторами риска развития ВЖК (таблица 26).

Таблица 26

Оценочно-прогностическая таблица для выявления значимых факторов риска развития ВЖК по состоянию при рождении и особенностям течения раннего неонатального периода у детей двух групп наблюдения

№ п/п	Факторы риска (V)	ОР 1 группы	ОР 2 группы
1	Оценка по шкале Апгар в конце первой минуты 0-4 балла	0,9	0,7
2	Оценка по шкале Апгар в конце пятой минуты 0-6 балла	2,6	1,7
3	Дыхательная недостаточность по шкале Сильвермана в первые 3-5 ч. жизни 4-6 баллов 1-3 балла	3,3 0,3	1,3 0,8
4	ИВЛ с рождения	2,4	1
5	Длительность ИВЛ (>3-х сут)	1,6	0,2
6	Синдром общего угнетения ЦНС	2,4	1,5
7	Отечный синдром	11	3,7
8	Уровень непрямого билирубина в крови на 3-и сутки >171мкмоль/л	0,1	0,02
Общее количество баллов (V)		24,3	10,12

Суммарный относительный риск развития ВЖК по состоянию при рождении и особенностям течения раннего неонатального периода составил в 1-ой группе 24,3 балла, а во 2-ой группе – 10,12 баллов. Т.о., при сумме факторов ОР >10,12 балла – предполагается развитие ВЖК у глубоко недоношенных детей. Ранжируя факторы по частоте и значимости, мы получили следующую последовательность: V – 7;3;2;4=6;5;1;8. В первой группе наиболее значимыми являются: наличие отека, дыхательная недостаточность по Сильверману 4-6 баллов, низкая оценка по шкале Апгар в конце пятой минуты и проведение

ИВЛ с самого рождения, клинически – синдром общего угнетения ЦНС. Эти данные могут быть количественной оценкой клинических показателей среди факторов относительного риска развития ВЖК.

**Клинический пример:** Ребенок А., родился от 3 беременности (1 беременность – медицинский аборт, 2 – беременность – преждевременные роды в 32 недели, 3- настоящая) в сроке гестации 28 нед, у матери 38 лет. Наблюдение в женской консультации с 18 недель. Настоящая беременность развилась на фоне соматической патологии матери – хронический пиелонефрит, воспалительная урогенитальная патология. Беременность протекала с угрозой прерывания, хронической фетоплацентарной недостаточности с утяжелением гестоза во второй половине. Мама – домохозяйка, проживает в сельской местности. Из вредных привычек – хроническая никотиновая интоксикация. В 28 недель произошли преждевременные роды в перинатальном центре, путем операции экстренного кесарева сечения. Показанием к оперативному родоразрешению явилось утяжеление преэклампсии. Антенатальная профилактика РДС проведена в неполном объеме.

Родилась девочка с оценкой по шкале Апгар 4-5 баллов без признаков ВПР и высокой стигматизации. Масса тела при рождении 870 г. С рождения состояние очень тяжелое за счет дыхательной недостаточности до 5 баллов по шкале Сильвермана, симптомов общего угнетения ЦНС, отечного синдрома. С рождения на ИВЛ, введено 2 дозы «Куросурфа». Коррекция параметров ИВЛ проводилась под контролем газового состава крови, без выраженных отклонений в значениях  $P_h$ ,  $VE$ ,  $pO_2$ ,  $pCO_2$ . ЧСС-128 ударов в минуту. Живот мягкий. Генерализованные мягкие отеки.

Данные обследования в возрасте 1 суток: НСГ и ДГ сосудов головного мозга – признаки незрелости головного мозга, ВЖК 1 степени. На основании данных соматического и отягощенного акушерского анамнеза, данных объективного осмотра, лабораторных данных – выставляется клинический диагноз:

Осн: 1. РДС средней степени выраженности (P22.0).

2. Перинатальное поражение ЦНС, гипоксически-геморрагического генеза. ВЖК I степени (P52.0). Синдром общего угнетения.

Осл: Отечный синдром.

Фон: Недоношенность 28 недель. Высокий риск реализации ВУИ.

По разработанным нами оценочно-прогностическим таблицам, сумма баллов относительного риска (ОР) по первым 4-м рубрикам составила 43,58 и по V рубрике (особенностям течения раннего неонатального периода) - 20,3, в сумме 63,88 баллов. Это намного превышает суммарную величину относительного риска преждевременного рождения, рассчитанную у глубоко недоношенных детей группы сравнения: 44,18. Диагноз: ВЖК I ст был подтвержден данными НСГ в первые сутки жизни.

По данным оценочно-прогностических таблиц была составлена программа для ЭВМ «Программа прогнозирования риска внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоко недоношенных детей» по комплексу клинико-анамнестических данных для выработки тактики ведения (табл 27 - приведена в главе "Заключение") и обобщенные графические модели сочетания и выраженности факторов ОР из блоков I-V в n-мерном пространстве признаков у детей I группы (рис. 18) и у детей II группы (рис.19).

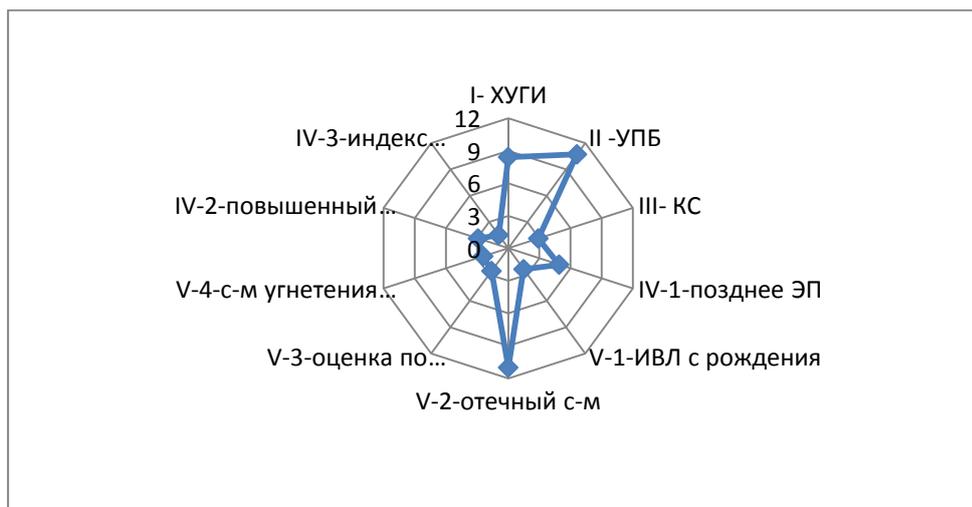


Рис. 18 Обобщенная графическая модель сочетания признаков в n-мерном пространстве из блоков I-V у глубоко недоношенных детей I группы наблюдения (по В. Гублеру).

P.S. По концентрическим окружностям нанесены показатели числовых значений факторов ОР с шагом в 3 единицы.

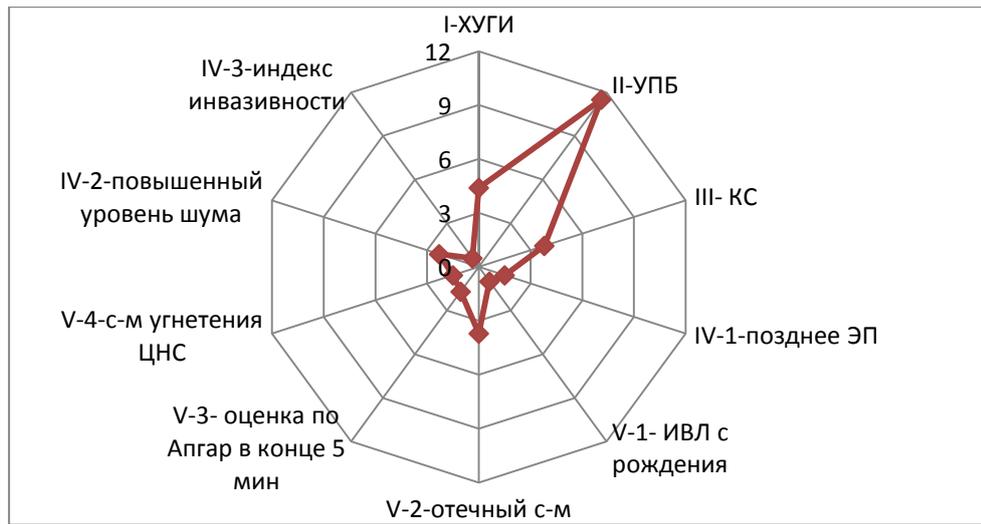


Рис. 19 Обобщенная графическая модель сочетания признаков в n-мерном пространстве из блоков I-V у глубококондоношенных детей II группы

## Глава 5. Заключение.

### Патогенез ВЖК 1 ст в синдромокомплексе ранней постнатальной дисадаптации глубоконедоношенных детей

Вопросы клинической физиологии, выхаживания и лечения новорожденных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении фокусируют на себе внимание неонатологов, педиатров, неврологов, нейрофизиологов, акушеров-гинекологов и составляют содержание новой ветви перинатальной медицины – прематурологии. Основным достижением этой науки является превентивная коррекция патологических состояний глубоконедоношенного ребенка на этапах его выхаживания с применением высокотехнологичных методов исследования и лечения.

Однако это возможно лишь при наличии разработанных определений «нормы» и «патологии» в раннем онтогенезе. Применительно к детям с ЭНМТ и ОНМТ происходит очень медленное накопление данных о референсных значениях клинико-функциональных и метаболических параметров в раннем неонатальном периоде.

Из клинических проблем глубоконедоношенных детей очень актуальна проблема профилактики ВЖК, учитывая их частоту, высокую морбидную и танатогенную роль. ВЖК различной степени тяжести возникают более чем у 60% глубоконедоношенных детей, причем легкие формы кровоизлияний часто перерастают в тяжелые [Володин Н.Н., 2004; Шабалов Н.П., 2000]. ВЖК чаще 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. Крайне важно предупредить нарастание тяжести данной патологии в процессе ранней неонатальной адаптации. Существует очень тонкая грань между этим процессом и состоянием постнатальной дисадаптации у глубоконедоношенных детей. Так, уязвимость головного мозга к повреждениям все чаще рассматривается как функция гестационного возраста [Ramenghi, 2013].

Разработка проблемы профилактики, диагностики и лечения ВЖК с недопущением развития этой патологии - не только медико-социальная, но и важная экономическая задача [Иванов Д.О., 2011; Сурков Д.Н., 2012].

Важно выявить и оценить влияние перинатальных факторов относительного риска, в частности отклонений от протоколов ведения глубоконедоношенных детей, которые опосредуют их постнатальную дисадаптацию с развитием ВЖК, для смягчения этих влияний. Интересен подход к изучению гестационных особенностей показателей плазменного фибронектина и агрегационной активности тромбоцитов, исходя из гипотезы содружественного их участия в генезе ВЖК и СЭК у глубоконедоношенных детей. Применительно к проблеме развития ВЖК и его исходов у глубоконедоношенных детей эти аспекты исследованы недостаточно.

В то же время хорошо известно, что тромбоциты являются носителями биомолекул с множественными функциями, вступают в ответную реакцию на стрессовое воздействие, включая инфекцию, и позиционируются как клетки раннего реагирования на стресс, травму или микробную инвазию в условиях сосудистого повреждения. К настоящему времени также накоплены данные о полифункциональном белке ФН плазмы, который представляет собой гликопротеин, обладающий разнообразными биологическими свойствами. Помимо опсонической функции, он выполняет важную роль в механизмах гемостаза, адгезии, воспалительных и регенеративных процессах, организации межклеточного матрикса, и эти свойства ФН обуславливают его участие в патогенезе различных заболеваний. Однако в процессах гемостаза у глубоконедоношенных детей его роль недостаточно изучена. Имеющиеся единичные исследования носят противоречивый характер [Иванов Д.О., 2012].

**Цель** нашего 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.

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

Работа проводилась в течение 2011-2014 г.г. в Перинатальном центре на базе ГБУЗ Самарской областной клинической больницы 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), церебральная ишемия (ЦИ), установленными по клинико-anamnestическим и лабораторно-функциональным показателям. Из числа этих детей - 47 развили ВЖК 1 ст 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 недоношенных детей, развитие которых соответствовало гестационному возрасту. Сопоставление всех клинико-anamnestических, лабораторно-функциональных показателей проводили с учетом этого подразделения по массе тела.

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 первую группу:** недоношенные дети со сроком гестации 22-34 недели, с массой тела, соответствующей сроку гестации, имеющие проявления морфофункциональной незрелости, RDS, синдрома общего уг-

нетения ЦНС, находящиеся на респираторной поддержке и развившие ВЖК 1ст в 1-е сутки жизни; у половины из них предполагалось состояние внутриутробного инфицирования, без его верификации и клинической реализации.

**Критерии включения во вторую группу:** недоношенные дети со сроком гестации 22-34 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» для определения гестационно зависимых референсных значений некоторых лабораторных параметров. Такой принцип деления недоношенных на группы, имеющие сопоставимую патологию и различающиеся по одному клинико-патогенетическому синдрому, принят в клинической неонатологии [Хазанов А.И., 2008; 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.

У всех 90 детей проведено углубленное изучение анамнеза о течении антенатального – и интранатального периодов, а также особенностей состояния при рождении и течении раннего неонатального периода (всего 5 клинико-анамнестических блоков) с целью разработки оценочно – прогностических таблиц относительного риска (ОР) развития ВЖК 1 ст, на основе которой была создана программа прогнозирования этой патологии для ЭВМ.

Анамнестические сведения получены при приеме ребенка в отделение из заполненных по установленной схеме историй родов, применяемых во всех родильных домах Самарской области и содержащих данные о состоянии здоровья, течении беременности и родов у матери. Кроме того, 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 протоколом клинической стабилизации после проведения первичного реанимационного пособия [М., 2009], принципами стабилизации новорожденных после перенесенной асфиксии [М., 2011]), принципами выхаживания и интенсивной терапии детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении [М., 2011], принципами диагностики и лечения недоношенных детей с РДС [М., 2002, 2014], с открытым артериальным протоком (ОАП) [М., 2010], ВЖК [М., 2014].

Традиционные методы лабораторной и функциональной диагностики были дополнены исследованием у 70 детей гистоморфологических особенностей плаценты.

Основным функциональным методом диагностики ВЖК была нейросонография с доплерографией (НСГ с ДГ) сосудов головного мозга в 1-е и 3-и сутки жизни, выполненные на портативном ультразвуковом сканере «LOGIQe» (Корея, 2010г.) с автоматической оптимизацией изображения в В-режиме. Внутри этой программы использовали режим цветного доплеровского картирования с применением импульсно-волнового Доплера. Применяли двухмерные датчики микроконвексного и линейного типов частотой 6-8 МГц, что позволило улучшить качество изображения. Для поддержания теплового баланса ребенка, контактный гель предварительно подогревали. Исследование проводили в кувезах интенсивного наблюдения, с постоянным мониторингом жизненно важных функций. Каждое исследование НСГ с ДГ продолжалось не более 7-10 минут, при этом показатели  $\text{SatO}_2$ ,  $\text{pCO}_2$  по данным пульсоксиметрии и капнографии, а также показатели системного артериального давления не ухудшались.

Из специальных исследований проводили количественное определение концентрации плазменного фибронектина в микроколичественных образцах плазмы крови методом твердофазного иммуноферментного анализа. 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.

Агрегационную активность тромбоцитов с АДФ и коллагеном исследовали с помощью визуального микрометода экспресс – оценки тромбоцитарного звена гемостаза, который не требует специального оборудования и выполняется с затратой минимального количества плазмы, что очень важно для детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении.

Статистическая обработка полученных данных проведена на основе принципов доказательной медицины. Проведен индивидуальный анализ результатов функционально-инструментальных и лабораторных исследований с учетом клинических данных у детей двух групп наблюдения. Параметрические критерии обработаны методом вариационной статистики с определением средней арифметической ( $M$ ) и ее стандартной ошибки ( $M \pm m$ ), критерия Стьюдента (за статистически достоверные принимали различия при  $p \leq 0,05$ ). 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). Этот анализ проводили как в группах новорожденных без ВЖК, так и с развитием ВЖК.

Выявление наиболее значимых факторов относительного риска проводилось с позиции доказательной медицины [Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э., 2004; Котельников Г.П., Шпигель А.С., 2012] по методике расчетов, изложенной М.А. Подольной и Б.А. Кобринским [2006]; Biostatistica, расчет прогноза повторного ВЖК - с использованием прикладного пакета STATISTICA 10-RUS (Лицензия № STA999K347156W).

При выполнении первой задачи – установление особенностей материнского анамнеза у недоношенных детей (особенно с ЭНМТ и ОНМТ) двух групп наблюдения – мы исходили из гипотезы, что патологическое течение беременности, завершающейся преждевременными родами, оказывает многокомпонентное воздействие на нейроонтогенез плода и недоношенного ребенка. Про-

ведя этот анализ, мы выявили, что помимо выпадения целых этапов перинатального нейроонтогенеза в связи с укорочением внутриутробного развития, добавляется отрицательное влияние самих причин преждевременного развития. Однако конкретные механизмы реализации этого влияния требуют индивидуальной оценки относительного риска развития ВЖК 1 ст у каждого недоношенного ребенка, начиная с данных материнского анамнеза.

Так, анализируя **анамнез женщин (I блок клинико-anamнестического аудита)**, мы выявили большую значимость для **детей I группы** таких факторов, как: наличие вредных привычек (прежде всего табакокурения) у матери, хронических заболеваний почек, эндокринных заболеваний, урогенитальной патологии. Однако, для **детей II группы** также были характерны наличие вредных привычек у женщины и урогенитальной патологии. Мы сделали вывод о причинной роли табакокурения и высокой частоты очагов хронической урогенитальной инфекции, не санированных на догестационном этапе, прежде всего в наступлении преждевременных родов. Последнее свидетельствует о высоком риске внутриутробного инфицирования плода. 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. В то же время при исследовании амниотической жидкости установлена повышенная концентрация ДНК микроорганизмов, в обратной корреляции со сроком преждевременного наступления родов [Silver R. et al., 1995; Takeueh O. et al., 1999, 2001].

Известно, что низкая выявляемость этиологических факторов во время беременности связана с латентно протекающими формами инфекции, что требует динамического обследования этих пациентов с целью своевременной санации и профилактики внутриутробного инфицирования плода и новорожденных [Башмакова И.Б., 2001].

Среди очагов инфекции мы выявили равную частоту периодонтита (0,2) у женщин двух групп наблюдения, которому до настоящего времени не придавали должного значения в механизмах преждевременных родов. Между тем, этот очаг

хронической инфекции 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]. Однако в то же время можно отнести этот фактор к управляемым, т.к. вполне возможна его своевременная санация.

Нами установлено, что доля женщин возрастной категории старше 35 лет чаще наблюдалась во II группе, что отражает современную тенденцию социального и репродуктивного поведения женщин. Особое внимание мы уделили соотношению паритета беременности и родов, которое можно трактовать с разных позиций. Прежде всего, нами выявлена большая частота первобеременных в первой группе наблюдения, во-вторых - 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.

При анализе социальных факторов мы выявили, что статус домохозяйки и уровень образования (средне-специальный и ниже) доминировал у женщин I группы, что свидетельствует о недостаточном информировании наблюдаемых женщин в области антенатальной профилактики преждевременных родов и охраны плода.

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 (ОАА), 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.

Однако, сумма всех учтенных факторов, оцененная по методике расчета относительного риска в баллах, была выше у детей I группы и составил 15,6 баллов, а во II группе - 9,2 балла. Т.о., при сумме баллов ОР > 9,2 можно достаточно рано прогнозировать сочетание преждевременных родов и развития ВЖК, а при сумме баллов ОР в пределах 9,2 – развитие преждевременных родов.

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.

При анализе течения **данной беременности** (II блок клинико-анамнестического 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; для детей II группы – высокую частоту осложнений беременности в виде маловодия, угрозы прерывания беременности, наличия истмико-цервикальной недостаточности. При этом отмечалась одинаково большая частота рождения детей путем операции экстренного кесарева сечения (0,7 в I и II группе), что может быть "издержками" маршрутизации беременных женщин до организации межмуниципальных перинатальных центров.

Анализируя функциональное состояние плаценты (по данным II блока анамнестического аудита), мы выявили одинаково высокую частоту хронической плацентарной недостаточности (0,7 у женщин двух групп 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 недоношенными (особенно с ЭНМТ и ОНМТ) и развили ВЖК; или были недоношенными без развития ВЖК.

При этом, суммарная частота этих состояний была выше в I группе и составила 2,1 на одну женщину I группы, в то же время во второй группе - 1,88 – на одну женщину.

Однако, при оценке проанализированных особенностей II и III блоков клинико-anamnestического аудита в баллах, мы получили одинаковые значения суммарного относительного риска в двух группах наблюдения: 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 глубоконе доношенных детей.

По данным **гистоморфологического исследования последов** 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.

По признакам нарушения кровотока, для первой группы было характерно нарушение на уровне плацентарного кровотока 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.

Анализируя **состояние детей при рождении**, мы выявили, что очень тяжелое состояние и низкая оценка по шкале Апгар в конце первой минуты жизни чаще наблюдалась 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.

Признаки кардио-респираторной дисадаптации в первые 3-5 часов жизни присутствовали у всех детей двух групп наблюдения. Однако в более тяжелой степени, с оценкой дыхательного компонента кардио-респираторной дисадап-

тации в 4-5 баллов по шкале Сильвермана, отмечались у новорожденных первой группы с частотой 0,8, а во второй группе – с частотой 0,56. Большая тяжесть кардио-респираторной дисадаптации у новорожденных I группы может опосредовать развитие ВЖК с первых суток жизни. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки у новорожденных обеих групп наблюдения диагностировали RDS по выявлению зон гипо- и гипервентиляции на фоне проведения респираторной поддержки в режиме ИВЛ, СРАР. Контролируя параметры ИВЛ / СРАР, - как правило, в режиме "мягких" параметров, - добивались стояния купола диафрагмы на уровне 8-9 межреберья, во избежание баротравмы.

При анализе **особенностей выхаживания** глубоконедоношенных детей мы выявили ряд отклонений от протоколов ante – и постнатальной профилактики ВЖК, которые, на наш взгляд, могли способствовать развитию ВЖК в первые сутки жизни: позднее начало энтерального питания у новорожденных I группы 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 также имели место, но реже (частота соответственно 0,6, 0,4 и 0,4).

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 в родильных домах г. Самары 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.

Анализируя **клинические особенности** (рис 20) течения раннего неонатального периода (блок V), мы выявили, что тяжесть состояния в 1-е сутки жизни была сопоставима у детей обеих групп. 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. Для них был характерен более выраженный визуально определяемый отечный синдром, чаще отмечалась КРДкардио респираторная дисадаптация с оценкой дыхательного компонента по шкале Сильвермана 4-6 баллов. В связи с низкой оценкой по шкале Апгар в конце 5-ой минуты, у них была необходимость в проведении ИВЛ с самого рождения и длительностью более 3-х суток. Сохранялась аритмия дыхания, цианоз кожных покровов, которые были связаны с глубокой морфофункциональной незрелостью органов и систем, респираторным дистресс - синдромом, гипоксически-ишемическим поражением головного мозга без судорожного синдрома. При этом мы не выявили патогномичной клинической симптоматики ВЖК. Однако, наслоение ВЖК утяжеляло проявления ранней постнатальной дисадаптации. 70% детей с рождения находились на респираторной поддержке в режиме ИВЛ, и только 6% - на режиме СРАР; продолжительность ИВЛ у всех детей I группы составила более 3-х суток. Это свидетельствует о более тяжелом течении синдрома постнатальной дисадаптации глубоконедоношенных детей при развитии ВЖК I ст.

По 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.

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. Т.о., клинические признаки, оцененные в баллах по разработанной нами оценочно-прогностической таблице, приобретают количественную характеристику состоявшегося ВЖК 1 степени.

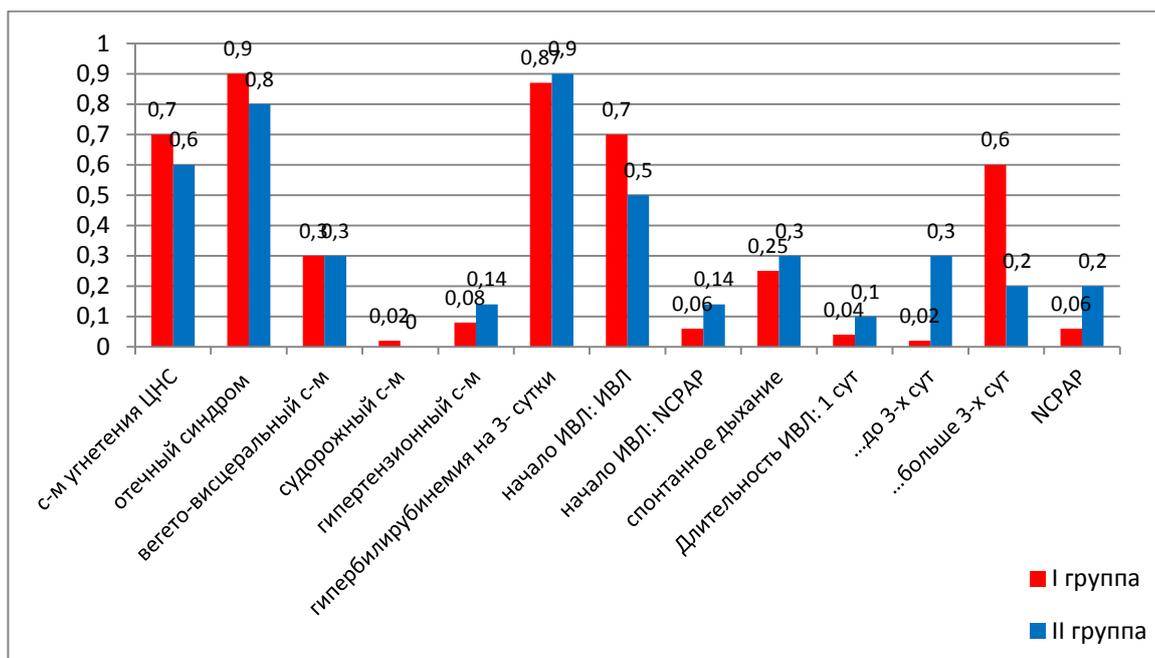


рис. 20 Особенности течения раннего неонатального периода у детей двух групп наблюдения

По мнению ряда авторов, в процессе постнатального созревания перенесенное ВЖК 1 ст может не иметь клинических проявлений и резидуальных последствий. Однако мы согласны с мнением А.Г. Антонова (2001), Ю.И. Барашнева (2002, 2005), что перенесенные ВЖК коррелируют с частотой минимальных мозговых дисфункций у детей, снижая качество жизни; кроме того, ВЖК 1 ст могут перейти в более тяжелую степень.

Анализируя показатели традиционных лабораторных и биохимических исследований крови, мы не выявили выраженных отклонений со стороны показателей КОС, ОАК и электролитов крови от нормативных уровней, так как в условиях Перинатального центра оказалось возможным соблюдение всех рекомендаций ведения и лечения глубококонедоношенных детей- так называемая "скорригированная дисадаптация глубококонедоношенных детей" . У детей I группы чаще

отмечались «тревожные» показатели, в виде гиперкапнии и гипокапнии (в 1,5 - 2 раза чаще, чем у детей II группы), а так же субкомпенсированного метаболического ацидоза и алкалоза. По показателям Sat O<sub>2</sub> у некоторых детей отмечалась гипероксия, чаще в I группе (0,5 и 0,2), хотя подход к смягчению параметров ИВЛ – был одинаков. С одной стороны, это согласуется с данными Власюка В.В., [2013]; Б.И.Глуховца [2002] о нарушении усвоения кислорода (на модели замедленного развития синтициальных узелков в хориальной пластине плаценты у плодов <27 недель гестации, что коррелирует с сниженной перфузией O<sub>2</sub> 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 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.

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.

Так, 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 Ri и скорости кровотока по ПМА были в 1-е сутки жизни были близки к верхним значениям показателей, определенных 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 в пределах нормы, характерной для среднедоношенных детей [по данным Т.Н.

Ядрышниковой и соавт., 2010], что характеризовало **I гемодинамическую ситуацию**, при которой объемной гиперперфузии не наблюдалось. У детей с ОНМТ и массой тела при рождении  $> 1500,0$  г в первые сутки показатели скорости кровотока в бассейне ПМА были ниже, чем у детей с ЭНМТ, и в сочетании с нормальной скоростью оттока по вене Галена это не приводило к замедлению кровотока, застою крови и опасности ВЖК.

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 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**, которая в самой уязвимой в отношении кровоснабжения перивентрикулярной области (ПВО) приводила к ВЖК 1 ст через стадии престаза, сладжирования форменных элементов крови, периваскулярного отека и эритродиapedеза (рис.3, 4, 5).

У детей с ОНМТ снижение скорости кровотока по СМА и ЗМА (по сравнению с детьми той же гестационной подгруппы из II группы) также сочеталось со сниженной скоростью кровотока по вене Галена, что отмечалось только в 1-е сутки жизни. Т.е. вторая гемодинамическая ситуация сохранялась у них менее длительно, чем у детей с ЭНМТ из I группы.

У детей с НМТ отмечена та же направленность и продолжительность гемодинамических изменений в сочетании со сниженной скоростью кровотока по вене Галена только в 1-е сутки жизни.

Т.о., ВЖК 1 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 в ПВО, сладжирования форменных элементов крови, периваскулярного отека и эрит-

родиапедеза. 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.

Помимо особенностей становления мозгового кровотока, мы учитывали особенности гемостатического баланса в раннем онтогенезе при развитии ВЖК у глубоконедоношенных детей. Исследовали уровень ФН плазмы и некоторые показатели тромбоцитарного звена гемостаза.

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 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. 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 шеечно-вагинальной слизи [Lowe M. et al., 2004, E. Saling, G.C.Di Renzo et al., 2011] и, как мы предполагали и обнаружили, - в плазме крови. Такой транзиторный подъем мог иметь компенсаторное значение, уберегающее от ВЖК, учитывая полифункциональные свойства ФН, в том числе в осуществлении связи с рецепторами-лигандами тромбоцитов и матриксом эндотелия.

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. У детей с НМТ – данный показатель к третьим суткам увеличивается, но без достоверности различий.

При развитии ВЖК I ст нам удалось выявить отличия в содержании фибронектина плазмы. Для детей **I группы с ЭНМТ** оказались характерными осо-

бенно низкие значения плазменного фибронектина как в 1-е сутки жизни, так и 3-и, причем различия с детьми той же гестационной подгруппы из группы сравнения были статистически достоверны. У детей с ОНМТ содержание плазменного фибронектина в 1-е сутки было сопоставимым с детьми с ЭНМТ, но на 3-и сутки жизни статистически значимо увеличивалось и оказалось сопоставимым с новорожденными с НМТ.

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 транзиторное 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.21), ОНМТ (рис. 22), НМТ (рис. 23). По радиусам отложены числовые значения параметрических показателей в соответствующих единицах с шагом в 10 единиц, в 1-е и 3-и сутки жизни.

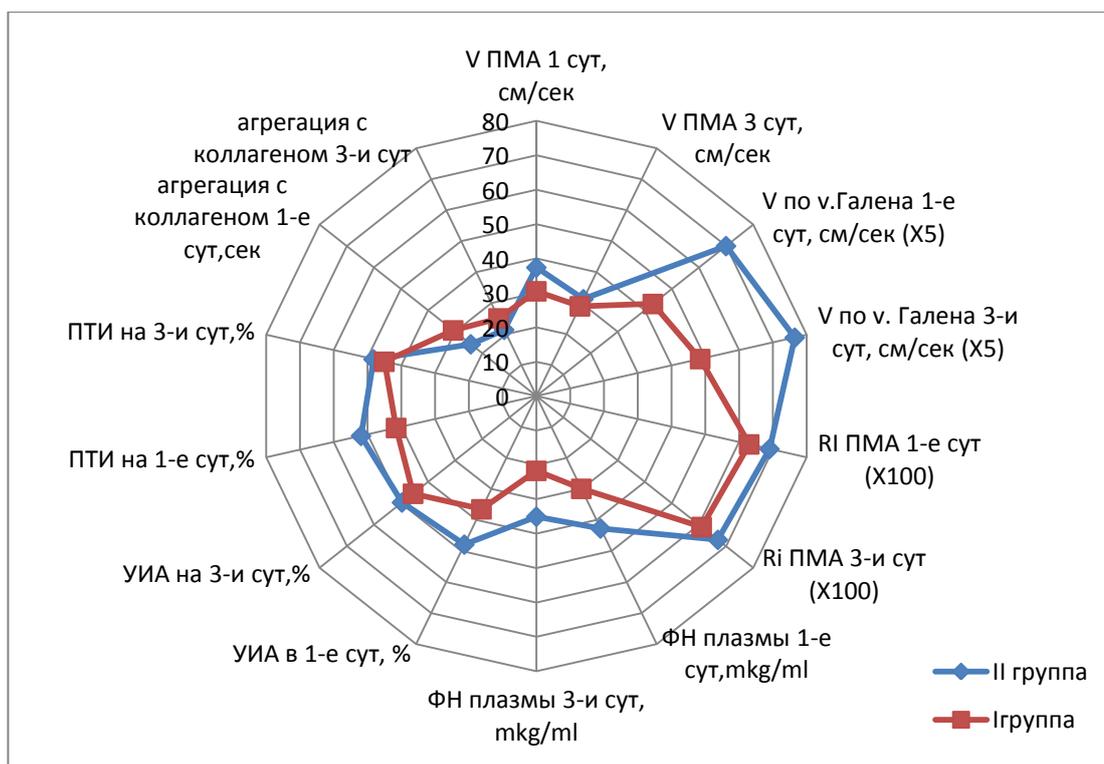


Рис 21 Графическая модель развития ВЖК I ст у детей с ЭНМТ (показатели приведены в динамике 1-х и 3-их суток жизни)

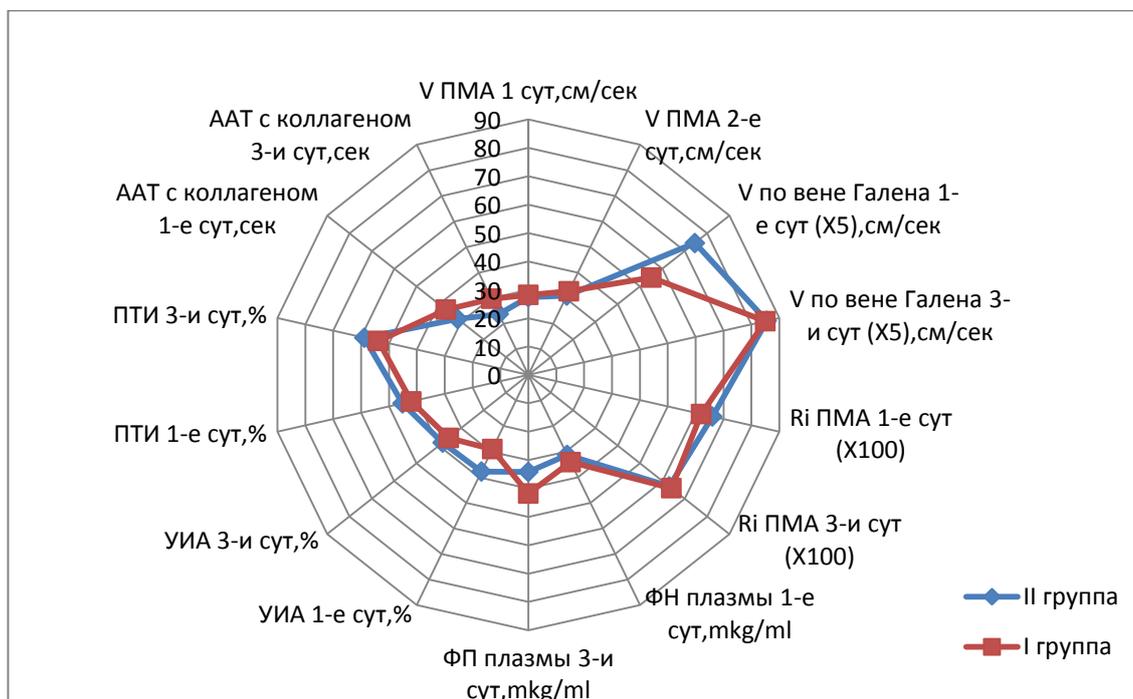


Рис. 22 Графическая модель развития ВЖК I ст у детей с ОНМТ (показатели приведены в динамике 1-х и 3-их суток жизни)

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, их дилатацией, в сочетании со сниженной скоростью оттока по вене Галена. Моделируется 2-ая гемодинамическая ситуация, приводящая к объемной гиперперфузии. При этом в *locus minoris resistentio* – на уровне ПВО - это приводит к развитию ВЖК 1 ст в капиллярах герминального матрикса через стадии престаза, сладжирования форменных элементов крови, периваскулярного отека и эритродиapedеза. 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.

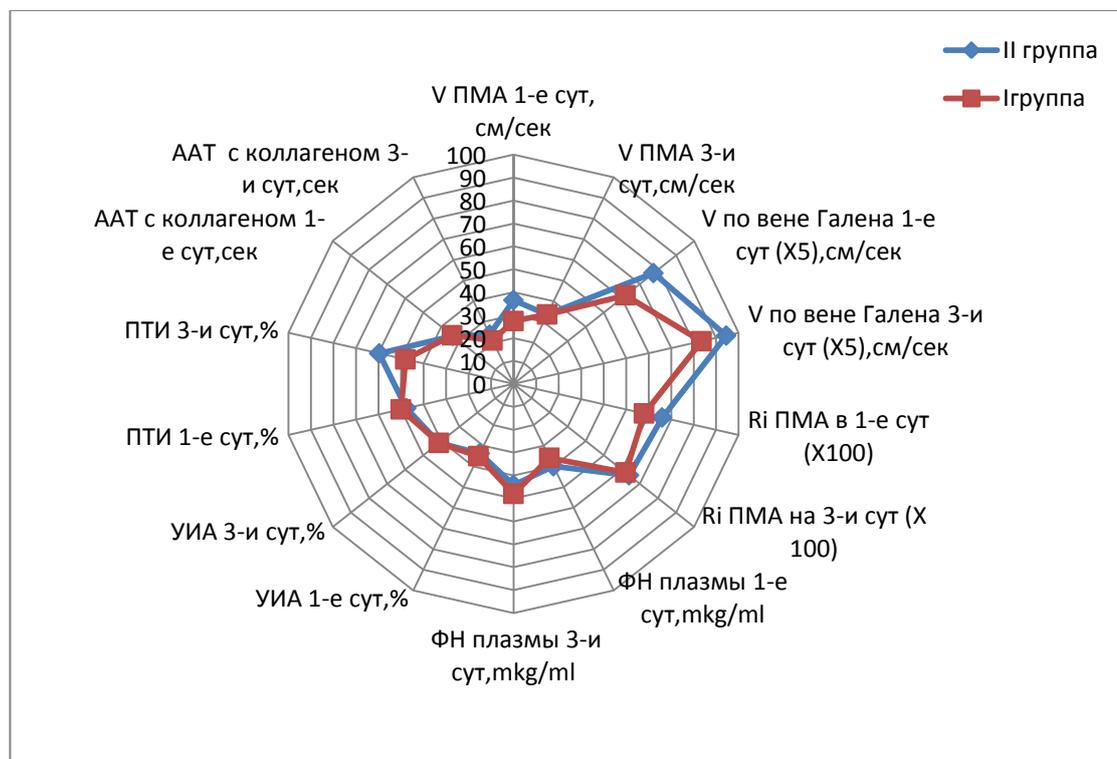


Рис. 23 Графическая модель развития ВЖК 1 ст у детей с НМТ (показатели приведены в динамике 1-х и 3-их суток жизни)

Столь раннее развитие ВЖК I ст коррелирует также с некоторыми гистоморфологическими особенностями плаценты. Если экстраполировать измене-

ния в хориальных и базальных капиллярах на гомологичные структуры плода (к которым относят капилляры герминативного матрикса), можно предположить, что выявленные признаки в последах первой группы могут быть предикторами развития ВЖК в раннем неонатальном периоде (или внутриутробно). К ним относятся характерные для последов детей **I группы** наличие признаков 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. Тогда как для детей **II группы** были характерны признаки формирования фиброза как в материнской части плаценты, так и в экстраплацентарных оболочках; нарушение кровообращения на уровне маточно-плацентарного; наличие синцитиальных узелков соответственно сроку гестации. Однако, результаты гистоморфологического исследования плаценты, как правило, становятся доступными несколько позже, к 7-10 дню жизни ребенка.

Использование разработанных нами оценочно-прогностических таблиц 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 тяжесть течения ВЖК. Суммирование этих количественно оцененных факторов риска позволило обосновать программу для ЭВМ "Программа прогнозирования риска развития внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) у глубоконедоношенных детей", в которой определены два направления в тактике ведения и лечения глубоконедоношенных детей (табл 27).

Таблица 27

№п/п	Факторы риска	ОР
<b>Материнский анамнез (I блок)</b>		
1	Поздняя постановка на учет и не наблюдение в женской консультации	0,6

Продолжение таблицы 27		
2	Вредные привычки	2,4
3	Хронические заболевания сердечно-сосудистой системы	1,04
4	Хронические заболевания почек	1,5
5	Эндокринные заболевания	0,9
6	Наличие воспалительной урогенитальной патологии	8,4
7	Плодовая антигенная доминанта	0,2
8	Медицинский аборт при 1 беременности	0,24
9	Самопроизвольные выкидыши	0,34
	Общее количество баллов (I)	15,6
<b>Течение данной беременности (II)</b>		
1	Угроза прерывания беременности	10,7
2	Утяжеление гестоза во 2-ой половине беременности	1,8
3	Анемия во время беременности	2,1
4	Хроническая плацентарная недостаточность	2,1
5	Многоводие	0,2
6	ОРВИ в период беременности	0,1
	Общее количество баллов(II)	17
<b>Течение родов (III)</b>		
1	Преждевременное отхождение околоплодных вод	1,04
2	Оперативное родоразрешение (в экстренном порядке)	2,9
3	Самопроизвольные роды	0,34
4	Профилактика РДС в неполном объеме	0,4
	Общее кол-во баллов (III)	4,7
<b>Перинатальный аудит: отклонения от протоколов ведения (IV)</b>		
1	Позднее начало введения аминокислот при парентеральном питании	0,3
2	Позднее начало энтерального питания	4,9
3	позднее начало вскармливания грудным молоком	1,5
4	Эпизод гипотермии	0,5
5	Повышенный уровень шума в ОРН	2,9
6	Частота высокой инвазивности ведения (ИИ >6)	1,5

Продолжение таблицы 27

7	Социальная депривация	1,5
	Общее количество баллов (IV)	13,1
	<b>Особенности течения раннего неонатального периода (V)</b>	
1	Оценка по шкале Апгар в конце первой минуты < 4 балла	0,9
2	Оценка по шкале Апгар в конце пятой минуты < 6 балла	2,6
3	Дыхательная недостаточность по шкале Сильвермана в первые 3 часа жизни	
	4-6 баллов	3,3
	1-3 балла	0,3
4	ИВЛ с рождения	2,4
5	Длительность ИВЛ (больше 3-хсут)	1,6
6	Синдром общего угнетения ЦНС	2,4
7	Отечный синдром	11
8	непрямой билирубин >171мкмоль/л	0,1
	Общее количество баллов (V)	24,3

При сумме баллов < 44,18 – ребенок ведется по программе выхаживания глубоконедоношенных 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, уровня магния, кальция, глюкозы и других электролитов); мониторинг дисфункции других органов; обеспечение щадящего режима выхаживания (свето- и шумоизоляция); минимальные инвазивные вмешательства; гуманизация перинатального ухода.

При сумме баллов > 44,18 – прогнозируется высокая степень риска ВЖК, ребенок ведется по разработанной нами программе профилактики и лечения ВЖК. В эту программу входит составление индивидуального плана профилактики преждевременных родов у матерей и развития ВЖК у глубоконедоношенных детей, что возможно и доступно с применением оценочно-прогностических таблиц (табл. 24-26).

**По I блоку** этих таблиц, учитывая индивидуальное ранжирование признаков, эта программа может быть следующей: 1) профилактика и лечение хро-

нической 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 первым 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, "Фемилак" 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".

**По IV блоку:** 1) более раннее начало энтерального питания; 2) снижение уровня шума в отделении, которое было достигнуто в ходе выполнения работы; 3) уменьшение частоты инвазивных методов; 4) более раннее начало грудного вскармливания.

**Индивидуальный план профилактики ВЖК** основывается с учетом выявленных, по данным НСГ и ДГ сосудов головного мозга, двух гемодинамических ситуаций, и обосновывает дифференциальный подход к терапии вазопрессорными препаратами и сосудисто-дыхательным аналептиком - кофеином.

При выявлении **первой гемодинамической ситуации** (на фоне достижения стабилизации системной гемодинамики) - возможна отмена терапии вазопрессорами, с продолжением курса сосудисто-дыхательного аналептика кофеина. При **второй гемодинамической ситуации** необходимо продолжить введе-

ние вазопрессоров в комплексе с сосудисто-дыхательным аналептиком кофеином.

Таким образом, для определения продолжительности курса вазопрессорной терапии, ее состава и сочетания с сосудисто-дыхательным аналептиком - кофеином (в указанных дозах) у глубококонедоношенных детей могут быть использованы показатели  $R_i$  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. По нашим данным длительность курса может быть от 3-х до 5-и суток под контролем гемодинамической ситуации по показателям НСДГ. Следует отметить, что параллельное применение вазопрессоров и сосудисто - дыхательного аналептика (кофеина) оказывало тонизирующий 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 обоснованным является 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, курсом не менее 3-х дней. Индивидуальную продолжительность курса этих препаратов следует определять под контролем агрегационной активности тромбоцитов и плазменного фибронектина.

Используя дифференциальный подход к терапии вазопрессорами, с учетом двух гемодинамических ситуаций по показателям НСГ и ДГ сосудов головного мозга, мы достигли улучшения ранних неонатальных исходов, т.к. ни у одного глубококонедоношенного ребенка не было повторных ВЖК.

## Выводы

1. По данным материнского анамнеза выявлены факторы, опосредующие преждевременные роды, с сходной частотой и совокупностью отклонений в состоянии соматического, репродуктивного здоровья, течении 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 следствия 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 отеочного синдрома в двух гестационных подгруппах, необходимостью в более длительной респираторной поддержке, сохранение высокой оценки по шкале Грея (на уровне 30 баллов на 3-и сутки жизни) вне зависимости от срока гестации. В группе сравнения - более ранняя стабилизация клинического состояния (к 5-10 часам жизни, с зависимо-

стью от гестационного возраста; при развитии ВЖК 1 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: повышенные показатели  $R_i$  и скорости кровотока по мозговым артериям (на уровне верхней границы значений для "средне недоношенных" 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, СМА 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 транзиторное повышение его уровня 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-anamnestических 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 (IV-V блоки), преобразованную в программу для ЭВМ, с выходом на 2 алгоритма ведения недоношенных 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-анамнестическим 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 в сочетании с скоростью кровотока 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, а так же скорости оттока по вене Галена, можно расценивать как индикаторы мозговой гемодинамики на уровне герминального матрикса.
4. Оценка количественного содержания ФН в комплексе с агрегационной активностью тромбоцитов 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, то это является обоснованием для продолжения инотропной поддержки.

## Список литературы

1. Абрамченко, В. В. Клиническая перинатология [Текст] / В. В. Абрамченко, Н. П. Шабалов. - Петрозаводск: ИнтелТек, 2004. - 425с.
2. Аверьянов, П. Ф. Морфологические аспекты адаптации головного мозга плода и новорожденного в перинатальном периоде [Текст] / П. Ф. Аверьянов // Современные наукоемкие технологии. - 2005. - № 5. - С.61.
3. Акинина, З. Ф. Физическое развитие новорожденных с различными клиническими формами перинатального поражения ЦНС [Текст] / А. И. Пиянзин, А. В. Федоров, З. Ф. Акинина // Рос. педиат. журн. - 2008. - № 1. - С. 14-16.
4. Акушерство. Курс лекций [Текст]: учеб. пособие / под ред. А. Н. Стрижакова, А. И. Давыдова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 456 с.
5. Алгоритмы диагностики, лечения и реабилитации перинатальной патологии маловесных детей [Текст] / под ред. Г. В. Яцык. - М.: Педагогика-Пресс, 2002. - 96 с.
6. Александрова, Н. К. Допплерографическая оценка нарушений мозгового кровотока у новорожденных детей в раннем неонатальном периоде [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. К. Александрова. - М., 1999. - 24 с.
7. Амплитудно-интегрированная электроэнцефалография в оценке функционального состояния центральной нервной системы у новорожденных различного гестационного возраста [Текст]: методические рекомендации. Проект / В. В. Абалова [и др.]. - М.: РАСПМ, 2012. - 30 с.
8. Анохин, В. А. Бактериальный вагиноз как причина преждевременных родов и внутриутробного инфицирования [Текст] / В. А. Анохин, С. В. Хапиуллина // Казан. мед. журн. - 2001. - Т. 82, № 4. - С. 295-298.
9. Антенатальные факторы риска, приводящие к формированию врожденных пороков у новорожденных детей [Текст] / Д. О. Иванов [и др.] // Вопр. практ. педиатрии. - 2012. - Т.7, № 4. - С. 60-64.
10. Антонов, А. Г. Организация интенсивной помощи новорожденным в перинатальном центре [Текст] / А. Г. Антонов // Материалы IX Съезда педиатров России. - М., 2001. - 30 с.

11. Антонов, А. Г. Принципы интенсивной терапии неврологических нарушений у новорожденных [Текст] / А. Г. Антонов // Барашнев, Ю. И. Перинатальная неврология / Ю. И. Барашнев. - М. : Триада-Х, 2005. - С. 289-303.
12. Антонов, А. Г. Эффективность применения цитофлавина в интенсивной терапии недоношенных новорожденных с церебральной ишемией [Текст] / А. Г. Антонов, А. С. Бурков, С. О. Рогаткин // Рос. вест. перинатологии и педиатрии. - 2010. - № 1. - С. 1-7.
13. Аронскид, Е. В. Комплексная система оценки здоровья и прогнозирование исходов у недоношенных детей, перенесших критические состояния периода новорожденности [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.09 / Е. В. Аронскид. – Екатеринбург, 2007. – 50 с.
14. Ахмадеева, Э. Н. Избранные лекции. Социальная педиатрия. Неонатология [Текст] / Э. Н. Ахмадеева // Уфа: Здравоохранение Башкортостана, 2011. – 350 с.
15. Ахмина, Н. И. Перинатальная охрана здоровья детей с конституциональной предрасположенностью к заболеваниям [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н. И. Ахмина. - М., 2000. - 37 с.
16. Баграмян, Э. Р. Оценка эндокринной функции плаценты и фетоплацентарного комплекса [Текст] // Акушерство и гинекология. - 1988. - № 7. - С. 10-13.
17. Баев, О. Р. Профилактика и лечение нарушений в системе гемостаза при гестозе [Текст] / О. Р. Баев, А. А. Чурганова // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2008. - Т. 7, № 5. - С. 59-67.
18. Баевский, Р. М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний [Текст] / Р. М. Баевский, А. П. Берсенева. - М.: Медицина, 1997. – 222 с.
19. Базовая помощь новорожденному - международный опыт [Текст] / под ред. Н. Н. Володина, Г. Т. Сухих; науч. ред. Е. Н. Байбарина, И. И. Рюмина. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 208 с.

20. Байбарина, Е. Н. Исходы беременности в сроки 22-27 недель в медицинских учреждениях Российской Федерации [Текст] / Е. Н. Байбарина, З. Х. Сорокина // *Вопр. совр. педиатрии.* – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 17-20.
21. Байбарина, Е. Н. Клинические рекомендации по уходу за новорожденными с экстремально низкой массой тела при рождении [Текст] / Е. Н. Байбарина, А. Г. Антонов, А. А. Ленюшкина // *Вопр. практ. педиатрии.* – 2006. – Т. 1, № 4. – С. 96-100.
22. Баклер, Х. М. Влияние пребиотиков, входящих в детские молочные смеси, на формирование слизистой системы детей раннего возраста [Текст] / Х. М. Боклер, Е. С. Киселева // *Вопр. дет. диетологии.* - 2007. - № 5 (1). - С. 19-24.
23. Балтер, Р. Б. Репродуктивное здоровье беременных женщин и новорожденных детей в условиях экологического неблагополучия [Текст] / Р. Б. Балтер, Л. С. Целкович // *Экология и здоровье человека: тр. VII Всерос. конгресса.* - Самара, 2001. - С. 194-197.
24. Баранов А. А. Социальные и организационные проблемы педиатрии [Текст] / А. А. Баранов, В. Ю. Альбицкий. - М.: Династия, 2003. - 511 с.
25. Баранов, А. А. Состояние здоровья детей в Российской Федерации как фактор национальной безопасности. Пути решения существующих проблем [Текст] / А. А. Баранов // *Справочник педиатра.* - 2006. - № 3. - С. 9-14.
26. Барашнев, Ю. И. Гипоксическая энцефалопатия: гипотезы патогенеза церебральных расстройств и поиск методов лекарственной терапии [Текст] / Ю. И. Барашнев // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.* - 2002. - № 1. - С. 6-9.
27. Барашнев, Ю. И. Перинатальная неврология [Текст] / Ю. И. Барашнев. – М.: Триада-Х, 2005. – 672 с.
28. Баркаган, З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза [Текст] / З. С. Баркаган, А. П. Момот. - М.: Ньюдиамед, 2001. - 296 с.
29. Баркаган, Л. З. Гемолизат - агрегационный тест [Текст] // *Лабор. дело.* - 1986. - № 3. - С. 138.

30. Барков, Л. А. Патоморфология маточно-плацентарных артерий при гестозах [Текст] / Л. А. Барков, Г. Б. Безнощкова, А. Е. Любавина [и др.] // Материалы VIII Всерос. форума «Мать и дитя». – М., 2006. – С. 30-31.
31. Белова, А. Н. Нейрореабилитация [Текст] / А. Н. Белова. – М.: Антидор, 2002. – 735 с.
32. Белосмодцева, Л. Н. Адаптация сердечно сосудистой системы у недоношенных новорожденных, перенесших асфиксию [Текст] / Л. Н. Белосмодцева // Актуальные вопросы сердечно-сосудистой патологии детского возраста: науч. тр. – Омск, 1979. – Т. 35. – С. 80 - 83.
33. Белоусов, Ю. Б. Фибронектин и его клиническое значение [Текст] / Ю. Б. Белоусов, А. В. Шишкин, Е. П. Панченко // Кардиология. - 1987. - № 1. - С. 100-104.
34. Белоусова, Т. В. Перинатальные поражения центральной нервной системы у новорожденных [Текст]: метод. рекомендации / Т. В. Белоусова. – СПб.: «ООО Натис Принт», 2010. – 96 с.
35. Беляков, В. А. Адаптационные возможности и здоровье детей раннего возраста [Текст] / В. А. Беляков // Рос. педиатр. журн. – 2005. – № 2. – С. 8-10.
36. Бенис, Н. А. Клинико-функциональная характеристика недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении и различными сроками гестации [Текст] / Н. А. Бенис, Т. В. Самсонова // Дет. медицина Северо-Запада. – 2012. – Т. 3, № 1. – С. 26-29.
37. Боброва, Е. А. Клинико-функциональная характеристика неврологических нарушений и оценка эффективности восстановительного лечения у детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением головного мозга на первом году жизни [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. А. Боброва. – Иваново, 2007. – 20 с.
38. Бондарь, В. И. Перинатальная смертность, ее роль в младенческой и детской смертности и пути снижения в Российской Федерации [Текст] / В. И. Бондарь // Современные подходы к выявлению, лечению и профилактике перина-

тальной патологии: материалы V съезда Рос. ассоциации специалистов перинатальной медицины. – М.: ВУНМЦ, 2005. – С. 35-38.

39. Бронхолегочная дисплазия [Текст]: науч.-практ. программа / под ред. Н. Н. Володина. – М., 2011. – 56 с.

40. Буркова, А. С. Новые подходы к диагностике перинатальных поражений нервной системы у детей первого года жизни и их классификация [Текст] / А. С. Буркова [и др.] // Педиатрия. - 2004. - № 1. – С. 5-9.

41. Буркова, А. С. О проекте новой классификации последствий перинатальных поражений нервной системы у детей первого года жизни [Текст] / А. С. Буркова, Н. Н. Володин, Д. Н. Дегтярев // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2003. – № 3. – С. 86-89.

42. Бычков, И. В. Оценка эффективности диагностики фетоплацентарной недостаточности путем кардиотокографии в случаях беременности повышенного риска [Текст] / И. В. Бычков // Сб. науч. тр. по итогам 7 межрегион. науч.-практ. конф. студентов, интернов, ординаторов и молодых ученых-педиатров. - Томск: СГМУ, 2009. - С. 15-19.

43. Бычков, И. В. Роль кардиотокографии в оптимизации методов лечения гипоксических состояний плода [Текст] / И. В. Бычков, М. В. Фролов, С. В. Шамарин // Системный анализ и управление в биомедицинских системах - 2009. - Т. 8, № 4. - С. 921-923.

44. Бычков, С. М. Фибронектины [Текст]: обзор / С. М. Бычков // Вопр. мед. химии. - 1983. - № 6. - С. 2-15.

45. Васильев, С. А. Плазменный фибронектин при патологии системы крови [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. А. Васильев. - М., 1988. - 26 с.

46. Ватолин, К. В. Ультразвуковая диагностика заболеваний головного мозга у детей [Текст] / К. В. Ватолин. - М.: Издательский дом Видар, 2000. - 136 с.

47. Веселова, А. Н. Принципы диагностики и лечения нарушений мозгового кровотока при гипоксически-ишемических поражениях ЦНС у новорожденных детей [Текст] / А. Н. Веселова, К. В. Ватолин. - М., 2007. - С. 51.

48. Виноградова, И. В. Заболеваемость и летальность детей с экстремально низкой массой тела [Текст] / И. В. Виноградова // Вест. Чуваш. ун-та. – 2012. – № 3. – С. 335-341.
49. Виноградова, И. В. Постнатальная адаптация сердечно-сосудистой системы у новорожденных с экстремально низкой массой тела [Текст] / И. В. Виноградова, М. В. Краснов // Вестн. Чуваш. ун-та. – 2010. – № 3. – С. 63-69.
50. Виноградова, И. В. Современные технологии лечения недоношенных новорожденных детей [Текст] / И. В. Виноградова // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9-3. – С. 330-334.
51. Власюк, В. В. ВЖК: стадии развития, осложнения, диагностика и лечение [Текст] / В. В. Власюк, И. А. Крюкова, Ю. П. Васильева // Педиатрия. Прилож. к журн. Consilium medium. - 2013. - Т. 3. - С. 32-36.
52. Власюк, В. В. Клинико-морфологические классификации поражений нервной системы перинатального периода [Текст] / В. В. Власюк // Арх. патологии. – 2010. - № 6. - С. 16-19.
53. Власюк, В. В. Перивентрикулярная лейкомаляция, диффузная лейкомаляция и нейросонография [Текст] / В. В. Власюк // Прилож. к журн. Consilium medium. - 2013.- № 1.- С. 18-23.
54. Внутрижелудочковые кровоизлияния у недоношенных новорожденных (этиология, патогенез, диагностика, лечение) [Текст]: учеб. пособие / Е. В. Михалев [и др]. - Томск: СибМГУ, 2008. - 86 с.
55. Воеводин, С. М. Эхографическая диагностика внутричерепных кровоизлияний у плодов и новорожденных [Текст] / С. М. Воеводин // Барашнев, Ю. И. Перинатальная неврология / Ю. И. Барашнев. М.: Триада X, 2011. - 2-е изд. – С. 286-289.
56. Володин, Н. Н. Актуальные проблемы неонатологии [Текст] / Н. Н. Володин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2004. – 448 с.
57. Володин, Н. Н. Компьютерная томография в комплексной диагностике при гипоксически-ишемических поражениях головного мозга новорожденных

[Текст] / Н. Н. Володин, М. И. Медведев, А. В. Горбунов // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. - 2003. - № 1. - С. 19-25.

58. Володин, Н. Н. Неонатология: национальное руководство. Краткое издание [Текст] / Н. Н. Володин; под ред. акад. Н. Н. Володина. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 896 с.

59. Володин, Н. Н. Принципы выхаживания детей с экстремально низкой массой тела [Текст] / Н. Н. Володин, Д. Н. Дегтярев // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2003. - Т. 2, № 2. - С. 64-69.

60. Володин, Н. Н. Современные подходы к комплексной терапии перинатальных поражений ЦНС у новорожденных [Текст] / Н. Н. Володин, С. О. Рогаткин. - М.: Фарматека, 2004. - № 1. - С. 72-83.

61. Воронкова, В. В. Центральная гемодинамика и органный кровоток при геморрагических поражениях ЦНС у новорожденных [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. В. Воронкова. - М., 2000. - 48 с.

62. Воронцов, И. М. Пропедевтика детских болезней [Текст] / И. М. Воронцов, А. В. Мазурин. - СПб., 2000. - 924 с.

63. Вскармливание детей с очень низкой массой тела, находящихся в критическом состоянии [Текст] / А. Г. Антонов [и др.] // Современные подходы к выявлению, лечению и профилактике перинатальной патологии: материалы V съезда Рос. ассоциации специалистов перинатальной медицины. - М.: ВУНМЦ, 2005. - С. 21-22.

64. Выхаживание глубококонедоношенных детей: современное состояние проблемы [Текст] / Г. М. Дементьева [и др.] // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. - 2004. - № 3. - С. 60-66.

65. Гамазкова, О. А. Нейрогенез как адаптивная функция мозга [Текст] / О. А. Гамазкова. - Икар, 2013. - 1360 с.

66. Гараев, В. Р. Мониторинг церебральной функции в неонатологии [Текст] / В. Р. Гараев, А. В. Мостовой, А. В. Скоромец // Интенсивная терапия. - 2007. - № 2. - С. 54-57.

67. Гаркави, Л. Х. Адаптационные реакции и резистентность организма [Текст] / Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квакина, М. А. Уколова. - Ростов н/Д., 1990. – 223 с.
68. Гаркави, Л. Х. Сигнальные показатели антистрессорных адаптационных реакций и стресса у детей [Текст] / Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квакина, Т. С. Кузьменко // Педиатрия. – 1996. - № 5. – С. 107-109.
69. Глуховец, Б. И. Патология последа [Текст] / Б. И. Глуховец, Н. Г. Глуховец. - СПб.: Грааль, 2002. - 448 с.
70. Гордеев, В. И. Респираторная поддержка у детей [Текст] / В. И. Гордеев, Ю. С. Александрович, Е. В. Паршин. – СПб.: Элби, 2009. – 174 с.
71. Горизонтов, П. Д. Стресс и система крови [Текст] / П. Д. Горизонтов, О. И. Белоусов, М. И. Федотова. – М., 1983. – 240 с.
72. Грибакин, С. Г. Вскармливание недоношенных детей: история и современность [Текст] / С. Г. Грибакин // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. - 2009. - Т. 87, № 1. - С. 109-114.
73. Гублер, Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологического процесса [Текст] / Е. В. Гублер. – М., 1978. – 294 с.
74. Гусев, Е. И. Ишемия головного мозга [Текст] / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. - М.: Медицина, 2001. - 328 с.
75. Данилова, Л. В. Возрастная биохимия [Текст]: учеб. пособие / Л. В. Данилова. - СПб.: Сотис, 2007. - 152 с.
76. Дворяковский, И. В. Допплерография в педиатрии [Текст] / И. В. Дворяковский // Ультразвук. диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. - 1993. - № 1. - С. 132.
77. Дегтярев, Д. Н. Особенности постнатальной адаптации недоношенных детей с сочетанной перинатальной патологией, осложненной наличием гемодинамически значимого функционирующего артериального протока [Текст] / Д. Н. Дегтярев, Е. В. Малышева, Т. И. Вакуева // Вопросы практической педиатрии. – 2006. – Т. 1, № 1. – С. 16-20.

78. Дегтярев, Д. Н. Переход на новые правила регистрации рождения детей в соответствии с критериями, рекомендованными Всемирной организацией здравоохранения: исторические, медико-экономические и организационные аспекты [Текст] / Д. Н. Дегтярев, Е. Н. Байбарина // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. - 2011. - Т. 56, № 6. - С. 6-10.
79. Дегтярева, М. Г. Нейрофизиологические аспекты оценки степени тяжести и прогнозирования перинатальных постгипоксических поражений головного мозга у детей различного гестационного возраста при лонгитудинальном наблюдении [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М. Г. Дегтярева. – М., 2009. - 48 с.
80. Долгов, В. В. Лабораторная диагностика гемостаза [Текст] / В. В. Долгов, П. В. Свиринов. - М.-Тверь: Триада, 2005. - 225с.
81. Допплерографическая характеристика церебральной венозной гемодинамики у здоровых детей в неонатальном периоде [Текст] / Ю. К. Быкова [и др.] // Ультразвук. и функцион. диагностика. - 2003. - № 2. - С. 58-62.
82. Достижения в детской неврологии за последние 20 лет [Текст] / В. П. Зыков [и др.] // Доктор. ру. - 2012. - № 5 (73). - С. 45-49.
83. Заболеваемость и смертность новорожденных, родившихся в сроке гестации 22-27 недель [Текст] / Д. Н. Сурков [и др.] // Дет. больница Северо-Запада. - 2012.- Т. 3, № 3. - С. 14-19.
84. Захарова, Л. И. Амбулаторная неонатология. Достижения и повседневная практика/руководство для врачей педиатров [Текст]: рекомендации УМО по мед и фарм. образованию вузов России / Л. И. Захарова, Н. С. Кольцова, Д. В. Печкуров. – Самара: Самлюксспринт, 2010. – 298 с.
85. Зейналов, Б. Ф. Комплексное нейросонографическое обследование в реанимации новорожденных (некоторые феномены и их значение) [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Б. Ф. Зейналов. – СПб, 2001. – 23 с.

86. Зубарева, Е. А. Ультразвуковое исследование венозной системы мозга у детей раннего возраста [Текст] / Е. А. Зубарева // Ультразвук. и функцион. диагностика. - 2002. - № 2. - С. 246.
87. Зыков, В. П. Лечение заболеваний нервной системы у детей [Текст] / В. П. Зыков.- М.: Триада-Х, 2009. – 416 с.
88. Иванов, Д. О. Нарушение обмена глюкозы у новорожденных [Текст] / Д. О. Иванов // Дет. больница Северо-Запада. - 2011. - Т. 2, № 1. – С. 68-91.
89. Иванов, Д. О. Особенности сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у новорожденных с тяжелой перинатальной патологией [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д. О. Иванов. - СПб., 1996. – 26 с.
90. Иванов, Д. О. Персистирующая легочная гипертензия у новорожденных [Текст] / Д. О. Иванов, Д. Н. Сурков, М. А. Цейтлин // Бюл. Фед. Центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова. - 2011. - № 5. - С. 94-112.
91. Ильенко, Л. И. Ультразвуковые методы исследования в неонатологии [Текст] : учеб. пособие / Л. И. Ильенко, Е. А. Зубарева, В. В. Митьков. - М.: РГМУ., 2003. - 107 с.
92. Иммунное воспаление плаценты [Текст] / И. С. Сидорова [и др.] // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2006. - Т. 5, № 4. - С. 64-69.
93. Интенсивная терапия и принципы выхаживания детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении [Текст] : метод. письмо / под ред. Е. Н. Байбариной, Д. Н. Дегтярева, В. И. Широковой. М., 2011. - 70 с.
94. Ишемические и геморрагические инсульты у недоношенных детей [Текст] / Е. Г. Амос [и др.] // Всерос. съезд неврологов. – Казань, 2001.- С. 193-194.
95. К вопросу о патогенезе гестоза в свете современных представлений о синдроме системного воспалительного ответа [Текст] / Н. В. Башмакова [и др.] // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии: сб. науч. практ. материалов РААГ. - 2001. – Т. 1, № 1. - С. 4-5.
96. Казначеев, В. П. Биосистема и адаптация [Текст] / В. П. Казначеева.– Новосибирск, 1973. – 120 с.

97. Какой классификации гестозов (преэклампсии) должен придерживаться врач в повседневной работе? [Текст] / Г. М. Савельева [и др.] // Рос. вестн. акушера-гинеколога. - 2013. - № 2. - С. 73-76.
98. Каплиева, О. В. Особенности развития и состояние здоровья недоношенных детей [Текст] / О. В. Каплиева, Т. Н. Жила // Вопр. совр. педиатрии. – 2006. – № 5. – С. 242.
99. Карахалис, Л. Ю. Перинатальные исходы при очень ранних преждевременных родах в зависимости от метода родоразрешения [Текст] / Л. Ю. Карахалис, Н. В. Селина // Кубан. науч. мед. вестн. – 2013. – № 1 (136). – С. 91-95.
100. Качалина, Т. С. Антиоксидантная терапия плацентарной недостаточности при гестозе [Текст] / Т. С. Качалина, Н. В. Лебедева, Л. Н. Ильина // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2007. - № 1. - С. 26-31.
101. Качалина, Т. С. Метаболический антигипоксант цитофлавин в комплексном лечении плацентарной недостаточности при гестозе [Текст] / Т. С. Качалина, Н. В. Лебедева, Л. И. Ильина // Нижегород. мед. журн. - 2006. - № 8. - С. 184-186.
102. Качалов, С. Н. Фибронектин плазмы как показатель блокады ретикуло-эндотелиальной системы - эффективность ее коррекции у больных с острыми панкреатитами [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. Н. Качалов. - Хабаровск, 1990. - 21 с.
103. Кешишян, Е. С. Психомоторное развитие как критерий неврологического здоровья недоношенного ребенка [Текст] / Е. С. Кешишян, Е. С. Сахарова // Лечащий врач. – 2004. – № 5. – С. 7-11.
104. Кирющенко, П. А. Гемостаз и беременность [Текст] / В. М. Сидельникова, П. А. Кирющенко. - М.: Триада-Х, 2004. - 208 с.
105. Климов, В. А. Эндотелий фетоплацентарного комплекса при физиологическом и патологическом течении беременности [Текст] / В. А. Климов // Акушерство и гинекология. - 2008. - № 2. - С. 7-10.

106. Клинико-диагностические и патоморфологические критерии детей с внутрижелудочковыми кровоизлияниями [Текст] / Л. В. Ледяйкина [и др.] // Вестн. новых мед. технологий. - 2009. - Т. 16, № 2. - С. 75-76.
107. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология [Текст] / под ред. В. И. Кулакова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – Вып. 2. – 560 с.
108. Коваленко, Т. В. Результаты выхаживания детей с экстремально низкой массой тела [Текст] / Т. В. Коваленко, Л. Ю. Зернова, Н. В. Бабинцева // Практик. медицина. – 2013. – № 6 (75). – С. 84-89.
109. Козлова, Е. М. Особенности позднего неонатального периода у новорожденных, перенесших тяжелую перинатальную гипоксию [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е. М. Козлова. - Н. Новгород, 2009. - 24 с.
110. Комплексное лечение тяжелых форм внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных [Текст] / О. В. Семенов [и др.] // Педиатрия. - 2008. - № 1. - С. 44-48.
111. Котельников, Г. П. Доказательная медицина. Научно–обоснованная медицинская практика [Текст] / Г. П. Котельников, А. С. Шпигель. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 242 с.
112. Кулаков, В. И. Преждевременные роды, тактика ведения с учетом сроков гестации [Текст] / В. И. Кулаков, В. И. Серов // Акушерство и гинекология. - 2009. - № 3. - С. 13-16.
113. Кулаков, В. И. Проблемы и перспективы выхаживания детей с экстремально низкой массой тела на современном этапе [Текст] / В. И. Кулаков, А. Г. Антонов, Е. Н. Байбарина // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2010. – № 3. – С. 33-39.
114. Кулибина, О. В. Адаптация недоношенных новорожденных детей при церебральной ишемии (клинико-функциональное и морфологическое исследование) [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. В. Кулибина. - М., 2010. - 20 с.
115. Лазарев, В. В. Применение реамберина - 1,5% раствора для инфузий при интенсивной терапии и интенсивной терапии и анестезии у детей [Текст]: [ме-

- тод. пособие] / В. В. Лазарев, А. У. Лекманов, В. А. Михельсон. – М., 2003. - С. 17-23.
116. Лашкина, А. А. Лечение хронической плацентарной недостаточности с применением лекарственного электрофореза в аспекте антенатальной церебропротекции [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. А. Лашкина. – Самара, 2004. - 48 с.
117. Левитан, Б. Н. Плазменный фибронектин у больных хроническим активным гепатитом и циррозом печени с признаками синдрома ДВС [Текст] / Б. Н. Левитан, А. В. Астахин, П. П. Прошина // Казан. мед. журн. - 1993. - № 2. - С. 158-161.
118. Легонькова, С. В. Нейрофизиологическая характеристика фетального алкогольного синдрома [Текст] / С. В. Легонькова, А. Б. Пальчик // Профилактик. и клин. медицина. - 2011. - Т. 1, № 2. - С. 95-99.
119. Легонькова, С. В. Фетальный алкогольный синдром: клинические, нейрофизиологические, возрастные и этнические аспекты [Текст] / С. В. Легонькова, А. Б. Пальчик, Г. И. Сафронова // Вестн. Алматин. гос. ин-та усовершенствования врачей. - 2010. - Т. 9, № 1. - С. 51-53.
120. Линева, О. И. Патогенетические основы профилактики гестозов в условиях экологического неблагополучия [Текст] / О. И. Линева, Ф. Н. Гильмиярова, Н. В. Спиридонова // Акушерство и гинекология. - 1998. - № 5. - С. 60-62.
121. Липатов, И. С. Патогенез, диагностика и профилактика сосудистых нарушений на раннем этапе формирования патологической беременности [Текст] : дис. ... д-ра мед. наук / И. С. Липатов. – М., 1996. - 263 с.
122. Литвинов, Р. И. Участие фибронектина в молекулярных и клеточных взаимодействиях [Текст] / Р. И. Лисицын // Казан. мед. журн. - 1984. - № 3. - С. 203-213.
123. Ломако, Л. Т. Состояние кровообращения у новорожденных, перенесших асфиксию при различных методах первичной реанимации [Текст] / Л. Т. Ломако // Вопр. охраны материнства и детства. - 1982. - № 1. - С. 52-56.

124. Любименко, В. А. Высокочастотная искусственная вентиляция легких в неонатологии [Текст]: руководство / В. А. Любименко, А. В. Мостовой, С. А. Иванов. – М., 2002. – 125 с.
125. Макацария, А. Д. Низкомолекулярный гепарин и тромбофилические состояния в акушерстве [Текст] / под ред. проф. А. Д. Макацария. - М., 2002. - 220 с.
126. Мельников, В. А. Клинико-патогенетическое обоснование профилактики и лечения гестоза на ранних сроках беременности [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.А. Мельников. - Казань, 2000. – 56 с.
127. Милованов, А. П. Патология системы мать-плацента-плод [Текст]: рук. для врачей / А. П. Милованов. – М.: Медицина, 1999. - 448 с.
128. Момот, А. П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики [Текст] / А. П. Момот. - СПб.: ФормаТ, 2006. – 208 с.
129. Морозова, Е. А. Клиническая эволюция перинатальной патологии мозга [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е. А. Морозова. - Казань, 2012. - 40 с.
130. Морфофункциональные константы детского организма [Текст]: справочник / В. А. Доскин [и др.]. – М.: Медицина, 1997. – 288 с.
131. Мостовой, А. А. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия. Диагностика и лечение [Электронный ресурс] / А. А. Мостовой // Интернет-журнал «МЕДИКО». – 2012. – Режим доступа: [http://www.medico.ru/discussion/presentation/prsnt\\_002.html](http://www.medico.ru/discussion/presentation/prsnt_002.html). – Загл. с экрана. – 11.12.2014.
132. Муминов, Т. А. Фибронектин: структура функции, возможные прикладные аспекты [Текст] / Т. А. Муминов // Патолог. физиология. - 1985. - № 6. - С. 82-88.
133. Мусаходжаева, Д. А. Роль цитокинов при невынашивании беременности гормонального генеза [Текст] / Д. А. Мусаходжаева // Рос. иммунолог. журн. – 2008. – Т. 2, Вып. 11, № 2/3. – С. 293-294.

134. Наблюдение за глубоконедоношенными детьми на первом году жизни [Текст] / Т. Г. Демьянова [и др.]. – М.: МЕДПРАКТИКА, 2006. – 148 с.
135. Нейман, Е. Г. Внутриутробная гипоксия. Асфиксия и реанимация новорожденных [Текст] / Е. Г. Нейман. - Красноярск: ГКМА, 2003. - 36 с.
136. Нейман, Е. Г. Профилактика неврологических расстройств у недоношенных детей [Текст] / Е. Г. Нейман // Вопр. совр. педиатрии. - 2006. - № 5. - С. 45.
137. Неонатология [Текст] : национал. рук. / под ред. Н. Н. Володина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 848 с.
138. Нетребенко, О. К. Влияние питания на развитие мозга [Текст] / О. К. Нетребенко // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. - 2007. - № 87 (3). - С. 96-103.
139. Никулин, Л. А. Компьютерная томография в комплексной диагностике гипоксически-ишемических поражений головного мозга и их последствий у новорожденных детей [Текст] / Л. А. Никулин // Успехи современного естествознания. - 2008. - № 5. - С. 42-47.
140. Новорожденные высокого риска: новые диагностические и лечебные технологии [Текст] / под ред. В. И. Кулакова, Ю. И. Барашнева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 546 с.
141. Новые технологии диагностики ауторегуляции сосудов головного мозга [Текст] / А. И. Федин [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. - 2006. - № 3. - С. 24-28.
142. О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи: приказ Министерства Здравоохранения и Социального Развития России № 1687н от 27.12.2011 [Электронный ресурс] // Рос. газ. – 2012. – 23 марта (№ 64). – Режим доступа: <http://www.rg.ru/2012/03/23/kriterii-rozhd-dok.html>. – Загл. с экрана. – 12.12.2014.
143. О перинатальных поражениях нервной системы и исходах [Текст] / В. М. Студеникин [и др.] // Практика педиатра. Неврология. – 2008. – № 1. – С. 34-37.
144. Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «Неонатология»: приказ Минздрава РФ от 15.11.2012 № 921н [Электронный

- ресурс] // Рос. газ. – 2013. – 11 апр. (№ 78/1, спецвыпуск). – Режим доступа: <http://www.rg.ru/2013/04/11/neonatology-dok.html>. – Загл. с экрана. – 12.12.2014.
145. Овсяников, Д. Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией [Текст]: рук. для практ. врачей [Текст] / Д. Ю. Овсяников; под ред. Л. Г. Кузьменко. - М.: МДФ, 2010. – 152 с.
146. Организационные аспекты выхаживания детей с ЭНМТ [Текст] / О. В. Чумакова [и др.] // Рос. вест. перинатологии и педиатрии. - 2008. - № 5. - С. 4-9.
147. Орехов, К. В. Внутриутробные аспекты прогноза здоровья и развития детей [Текст] / К. В. Орехов // Современные проблемы педиатрии: материалы III съезда педиатров России. - М., 1998. - С. 264-265.
148. Основные показатели состояния здоровья новорожденных в Российской Федерации в 2010 году [Текст] / под ред. В. И. Широковой. - М., 2010. - 11 с.
149. Особенности оказания неотложной и реанимационной помощи новорожденным, родившимся в 22-27 недель гестации [Текст] / Т. К. Мавропуло [и др.] // Дет. медицина Северо-Запада. - 2012. - Т.3, № 2. - С. 4-13.
150. Особенности перинатального периода у доношенных и недоношенных новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями гипоксического генеза [Текст] / О. Б. Черняховский [и др.] // Вопр. практ. педиатрии. - 2008. – Т. 3, № 6. - С. 59-63.
151. Особенности показателей мозгового кровотока и центральной гемодинамики у детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) [Текст] / Е. В. Задгенизова [и др.] // Бюл. Фед. Центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова. – 2012. - № 3. – С. 76–82.
152. Особенности состояния здоровья детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, на первом году жизни [Текст] / О. М. Филькина [и др.] // Дет. медицина Северо-Запада. – 2011. – Т. 2, № 3. – С. 18-21.
153. Особенности формирования микробиоценоза кишечника у недоношенных новорожденных детей при различных видах вскармливания [Текст] / М. В. Кушнарева [и др.] // Практика педиатра. – 2012. – № 5-6. – С. 48-53.

154. Оценка межгоспитальной транспортировки новорожденных детей [Текст] / Д. О. Иванов [и др.] // Бюл. ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова. - 2013. - № 2. - С. 19-28.
155. Пальчик, А. Б. Внутрижелудочковые кровоизлияния у новорожденных детей [Текст]: метод. рекомендации / А. Б. Пальчик, Л. А. Федорова, А. Е. Понятишин. – СПб., 2009. – 52 с.
156. Пальчик, А. Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных [Текст] / А. Б. Пальчик, Н. П. Шабалов. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 256 с.
157. Пальчик, А. Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных [Текст] / А. Б. Пальчик, Н. П. Шабалов. - М.: МЕДпресс-информ, 2009. - 228 с.
158. Пальчик, А. Б. Лекции по неврологии развития [Текст] / А. Б. Пальчик. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 368 с.
159. Пальчик, А. Б. Неврология недоношенных детей [Текст] / А. Б. Пальчик, Л. Р. Федорова, А. Е. Понятишин. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 352 с.
160. Пальчик, А. Б. Оценка неврологического статуса недоношенных детей [Текст]: метод. рекомендации / А. Б. Пальчик. – СПб.: СПбГПМА, 2008. – 59 с.
161. Пальчик, А. Б. Пограничные состояния нервной системы у новорожденных [Текст] / А. Б. Пальчик // Педиатрия. - 1999. - № 5. - С. 29-34.
162. Патологии у новорожденных детей [Текст] / Р. А. Авдеева [и др.]. - Ростов-н/Д.: Феникс, 2007. - 208 с.
163. Первичная и реанимационная помощь новорожденным детям [Электронный ресурс]: метод. письмо Мин-ва Здравоохранения и социального развития от 21.04.2010 / Мин-во здравоохранения и социального развития РФ. – М., 2014. – 44 с. – Режим доступа: [http://www.businesspravo.ru/Docum/DocumShow\\_DocumID\\_168449.html](http://www.businesspravo.ru/Docum/DocumShow_DocumID_168449.html). – Загл. с экрана. – 12.12.2014.

164. Перетятко, Л. П. Морфология плодов и новорожденных с экстремально низкой массой тела [Текст] / Л. П. Перетятко, Л. В. Кулида, Е. В. Проценко. – Иваново: ОАО «Издательство «Иваново»», 2005. - 382 с.
165. Переход Российской Федерации на международные критерии регистрации рождения детей: взгляд организатора здравоохранения [Текст] / Е. Н. Байбарина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 6. – С. 4-8.
166. Перинатальные гипоксически-ишемические поражения головного мозга у новорожденных детей [Текст] / М. И. Медведев [и др.] // Трудный пациент. - 2009. - № 8-9. - С. 24-32.
167. Петрищева, Н. Н. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний [Текст] / Н. Н. Петрищева, Л. П. Папаян. - СПб., 1999. – 121 с.
168. Петухов, С. В. Возможности ультразвуковой диагностики в выявлении специфических признаков на разных стадиях течения диффузных гипоксически-ишемических поражений головного мозга новорожденных детей [Текст] / С. В. Петухов, В. В. Зуев. – Пермь, 2008. - 50 с.
169. Применение доплерографии мозговых сосудов в неонатологии [Текст] / А. Б. Сугак [и др.] // Вопр. совр. педиатрии. - 2002. - Т.1, № 1. - С. 50-54.
170. Профилактика и ведение невынашивания беременности и преждевременных родов [Текст] / О.В. Макаров [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 5. – С. 19-24.
171. Радзинский, В. Е. Проблемы гестоза и подходы к их решению [Текст] / В. Е. Радзинский, Т. В. Галина // Казан. мед. журн. - 2007. - Т. 88, № 2. - С. 114-117.
172. Рациональное вскармливание недоношенных детей [Текст] / И. А. Беляева [и др.] // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. - 2010. - Т 89, № 3. -С. 92-98.
173. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica [Текст] / О. Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2006. – 312 с.

174. Рогаткин, С. О. Лечение детей, перенесших перинатальную гипоксию в периоде ранней неонатальной адаптации [Текст] / С. О. Рогаткин, Е. В. Людковская, Н. Н. Володин // Вопр. гинекологии, акушерство и перинатологии. - 2005. - № 4. - С. 37-40.
175. Рогова, Е. В. Хроническая плацентарная недостаточность при гестозах (клинико-морфологическое исследование) [Текст] / Г. Б. Безнощек [и др.] // Вестн. перинатологии, акушерства и гинекологии. - 2003. - Вып. X. - С. 19-26.
176. Роль транскраниального дуплексного сканирования в оценке изменений кровотока в артериях основания мозга и церебральных венах у больных с вторичными вестибулокохлеарными нарушениями [Текст] // Современные инвазивные и неинвазивные методы диагностики. Ультразвуковая электрофизиология / под ред. В. А. Сандрикова, В. В. Митькова. - М.: Аир-Арт, 2000. - С. 150-154.
177. Романенко, В. А. Патогенез органного кровотока и направления их коррекции у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатии тяжелой степени [Текст] / В. А. Романенко, С. В. Попов // Интенсивная терапия. - 2007. - № 4. - С. 87-92.
178. Росин, Ю. А. Допплерография сосудов головного мозга у детей [Текст] / Ю.А. Росин. – СПб, 2006. - 120 с.
179. Руководство по гематологии [Текст]: в 3 т. Т. 3 / под ред. А. И. Воробьева. – М.: Ньюдиамед, 2002. – 3-е изд., перераб. и доп. – 280 с.
180. Рыбкина, Н. Л. Недоношенные дети: фетоинфантильные потери, заболеваемость, гормональные особенности периода адаптации [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. Л. Рыбкина. – Казань, 2000. - 28 с.
181. Савченко, А. А. Особенности системы гемостаза и метаболизма тромбоцитов у беременных с гестозом для прогноза клинического состояния новорожденных [Текст] / А. А. Савченко, Ю. Н. Шевченко, Г.В. Грицан // Клиническая лабораторная диагностика. - 2011. - № 6. - С. 33-35.
182. Садовская, И. К. Некоторые патогенетические механизмы отека у недоношенных детей с РДС [Текст] / И. К. Садовская, Т. И. Каганова //

П. Междисциплинарный конгресс "Ребенок, врач, лекарство". Сборник научных трудов. Санкт-Петербург. - 2007. - С.125-127.

183. Семенов, С. Е. Диагностика нарушений церебрального венозного кровообращения с применением магнитно-резонансной венографии [Текст] / С. Е. Семенов, В. Г. Абалмасов // Неврология и психиатрии. - 2000. - № 10. - С. 44-49.

184. Сидельникова, В. М. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок [Текст] / В. М. Сидельникова, А. Г. Антонов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 448 с.

185. Скворцов, И. А. Развитие нервной системы у детей в норме и патологии [Текст] / И. А. Скворцов, Н. А. Ермоленко. - М.: МЕДпресс-информ, 2003. - 368 с.

186. Смертность новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении [Текст] / В. Ю. Альбицкий [и др.] // Обществ. здоровье и здравоохранение. – 2010. – № 2. – С. 16-21.

187. Современные проблемы выхаживания недоношенных детей: вопросы питания [Текст] / И. А. Беляева [и др.] // Вопр. совр. педиатрии. - 2011. – Т. 10, № 1. - С. 134-139.

188. Современные стратегии выхаживания недоношенных детей [Текст] / Д. Н. Сурков [и др.] // Дет. больница Северо-Запада. - 2012.- Т. 3, № 1. - С. 4-9.

189. Спивак, Е. М. Системная мозговая гемодинамика при тяжелой церебральной ишемии у новорожденных [Текст]: тез. Всерос. Конгресса «Детская кардиология - 2004» / Е. М. Спивак, Т. В. Яценко, И. И. Поликарпова. - М., 2004. - С. 205-206.

190. Спиридонова, Н. В. Интегративный подход к изучению гестозов: патогенетически обоснованное лечение и профилактика [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н. В. Спиридонова. – М., 2007. - 39 с.

191. Стрижаков, А. Н. Этиопатогенетические особенности гестоза и плацентарной недостаточности у беременных с артериальной гипертензией [Текст] /

- А. Н. Стрижаков, И. В. Добровольская, И. В. Игнатко // *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. - 2011. - № 1. - С. 56-66.
192. Сугак, А. Б. Особенности мозгового кровотока у недоношенных детей [Текст] / А. Б. Сугак, И. В. Дворяковский, Г. В. Яцык // *Ультразвук. и функционал. диагностика*. - 2002. - № 2. - С. 261-262.
193. Сугак, А. Б. Состояние церебральной гемодинамики при перинатальных энцефалопатиях у детей [Текст] / А. Б. Сугак. – М., 1999. - 346 с.
194. Суханова, Л. П. Перинатальные проблемы воспроизводства населения России в переходный период [Текст] / Л. П. Суханов. – М.: КО-НОН+Реабилитация, 2006. - 272 с.
195. Сухих, Г. Т. Преэклампсия в акушерском анамнезе - фактор последующего материнского сердечно-сосудистого риска [Текст] / Г. Т. Сухих, Е. М. Вихляева, А. М. Холин // *Терапевт. арх.* - 2009. - Т. 81, № 10. - С. 5-9.
196. Сухих, Г. Т. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии [Текст] / Г. Т. Сухих, Е. М. Вихляева, Л. В. Ванько // *Акушерство и гинекология*. – 2008. – № 5. – С. 3-7.
197. Тезиков, Ю. В. Прогнозирование и диагностика тяжелых форм плацентарной недостаточности [Текст] / Ю. В. Тезиков, И. С. Липатов // *Акушерство и гинекология*. - 2012. - № 11. - С. 35-42.
198. Технология улучшения качества жизни глубоконедоношенных детей: перспективы развития [Текст] / Э. К. Цыбульский, О. Н. Ворожко, А. М. Пулин [и др.] // *Дет. больница*. – 2002. – № 3. – С. 14-17.
199. Тонкова-Янпольская, Р. В. Состояние здоровья детей с учетом факторов анте- и постнатального риска [Текст] / Р. В. Тонкова-Янпольская // *Рос. педиатр. журн.* – 2002. – № 1. – С. 61-62.
200. Ультразвуковое исследование головного мозга новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией [Текст] / М. А. Валид [и др.] // *Здравоохранение и медицинская техника*. - 2005. - № 3. - С. 42-43.

201. Ультрасонография в нейрорпедиатрии. Новые возможности и перспективы [Текст] / А. С. Иова [и др.] // Ультрасонографический атлас. - СПб., 1997. - 160 с.
202. Фатыхова, Н. Р. Неврологические проблемы детей, рожденных с экстремально низкой массой тела [Текст] / Н. Р. Фатыхова, В. Ф. Прусаков // Практ. медицина. - 2010. - № 7(46). - С. 136.
203. Федорова, Л. А. Неврологические исходы критических состояний раннего неонатального периода у недоношенных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09: 14.00.13 / Л. А. Федорова. - СПб., 2003. - 21 с.
204. Физиологические аспекты и стандарты выхаживания недоношенных детей [Текст]: учеб.-метод. пособие / под ред. Н. П. Шабалова. - СПб., 2013. - 120 с.
205. Флетчер, Р. Основы доказательной медицины [Текст] / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. - М.: Медиа Сфера, 2004. - 3-е изд. - 352 с.
206. Функциональные состояния основных систем жизнедеятельности организма новорожденных [Текст] / И. А. Беляева [и др.] // Рос. педиатр. журн. - 2007. - № 3. - С. 49-54.
207. Хазанов, А. И. Клиническая неонатология [Текст] / А. И. Хазанов. - СПб.: Гиппократ, 2009. - 419 с.
208. Хизроева, Д. Х. Антифосфолипидный синдром и неудача экстракорпорального оплодотворения [Текст] / Д. Х. Хизроева // Практ. медицина. - 2013. - № 6 (75). - С. 154.
209. Церебральная гемодинамика как критерий тяжести и эффективности лечения постгипоксических состояний у новорожденных [Текст] / Е. В. Задгенизова [и др.] // Анестезиология и реаниматология. - 2007. - № 3. - С. 57-63.
210. Цуркан, С. В. Пути оптимизации перинатальных исходов при хронической плацентарной недостаточности [Текст] / С. В. Цуркан, О. И. Линева, А. А. Лашкина // Материалы V Рос. Форума «Мать и дитя» - М., 2003. - С. 128-129.

211. Цуркан, С. В. Снижение перинатальной и младенческой смертности как компонент региональной демографической политики [Текст] / С. В. Цуркан, С. А. Вдовенко, Л. И. Каткова // *Вопр. упр. качеством мед. помощи.* - 2007. - № 1-2 (7-8). - С. 48-51.
212. Цыбульская, И. С. Проблемы перинатальной смертности в современной России [Текст] / И. С. Цыбульская, Л. П. Суханова // *Современные подходы к выявлению, лечению и профилактике перинатальной патологии: материалы V съезда Рос. ассоциации специалистов перинатальной медицины.* – М.: ВУНМЦ, 2005. – С. 214-216.
213. Цыбульская, И. С. Профилактика и коррекция нарушений адаптации новорожденных детей [Текст]: метод. рекомендации / И. С. Цыбульская, В. Г. Филимонов, В. Н. Сучкова. - М.: Минздрав, 1986. - 49 с.
214. Черданцева, Н. С. Динамика сердечной деятельности и мозгового кровотока в раннем неонатальном периоде у недоношенных новорожденных, подвергшихся влиянию тяжелой гипоксии [Текст]: тез. Всерос. Конгресса «Детская кардиология-2002» / Н. С. Черданцева, О. А. Мякишева, Е. В. Худякова. - М., 2002. - С. 25-27.
215. Черноусов, М. А. Роль фибронектина в процессе формирования экстрацеллюлярного матрикса [Текст]: автор. дис. ... канд. биол. наук / М. А. Черноусов. – М., 1988. - 26 с.
216. Черняховский, О. Б. Взаимосвязь показателей крови малонового диальдегида и общей антиоксидантной активности крови у новорожденных с ВЖК гипоксического генеза [Текст] / О. Б. Черняховский, О. Л. Полянчикова, Г. Е. Саламадина // *Клинич. лабор. диагностика.* – 2008. - № 9. – С.13.
217. Черняховский, О. Б. Факторы риска и прогнозирование перинатальных поражений ЦНС у новорожденных на антенатальном этапе развития [Текст] / О. Б. Черняховский, О. Л. Полянчикова // *Вопр. совр. педиатрии.* - 2008. – Т. 7, № 4. - С 24-29.
218. Шабалов, Н. П. Асфиксия новорожденных [Текст] / Н. П. Шабалов, В. А. Любименко, В. К. Ярославский. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. - 367 с. Шаб-

- лов, Н. П. Основы перинатологии [Текст] / Н. П. Шабалов, Ю. В. Цвелева. – М.: «МЕДпресс-информ», 2004. – 386 с.
219. Шабалов, Н. П. Гемостаз в динамике первой недели жизни как отражение механизмов адаптации ко внеутробной жизни новорожденного [Текст] / Н. П. Шабалов, Д. О. Иванов, Н. Н. Шабалова // Педиатрия. – 2000. – Т. 3. – С. 84-91.
220. Шабалов, Н. П. Неонатология [Текст]: в 2-х т. Т. 2 / Н. П. Шабалов. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 378 с.
221. Шалина, Р. И. Перинатальные исходы у недоношенных новорожденных с экстремально низкой и низкой массой тела при рождении [Текст] / Р. И. Шалина, Ю. В. Вызристюк, С. В. Кривоножко // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 57-63.
222. Шмакова, А. Н. Критические состояния новорожденных [Текст]: [монография] / А. Н. Шмакова, В. Н. Кошно. – Новосибирск, 2007. – 168 с.
223. Яковлев, Ю. А. Реамберин в практике инфузионной терапии критических состояний [Текст]: [практ. реком.] / А. Ю. Яковлев. – СПб.: Тактик-Студио, 2008. – 32 с.
224. Яцык, Г. В. Алгоритмы диагностики, лечения и реабилитации перинатальной патологии маловесных детей [Текст] / Г. В. Яцык. – М.: Педагогика-Пресс, 2002. – 96 с.
225. Яцык, Г. В. Практическое руководство по неонатологии [Текст] / Г. В. Яцык. – М., 2008. – 320 с.
226. Яцык, Г. В. Эффективность нейропротекторных препаратов в лечении церебральной ишемии у новорожденных детей [Текст] / Г. В. Яцык, Р. С. Зайнидинова, А. А. Степанов // Вопр. совр. педиатрии. – 2004. – Т. 3. – Прил. 3. – С. 254.
227. A phase I/II trial of high-dose erythropoietin in extremely low birth weight infants: pharmacokinetics and safety [Text] / S. E. Juul [et al.] // Pediatrics. – 2008. – № 122. – P. 383-391.

228. Abdel-Rahman, M. M. Plasma fibronectin and serum complement C3 levels in chronic active hepatitis following virus C infection [Text] / M. M. Abdel-Rahman, M. S. Nasi // *J. Egypt. Soc. Parasitol.* - 1993. - Vol. 23, № 2. - P. 579-589.
229. American College of Obstetricians and Gynecologist and American Academy of Pediatrics. Neonatal encephalopathi and cerebral palsy. Defining the pathogenesis and pathophysiology. Library of congress. - 2003. - P. 1-93.
230. An approach to using recombinant erythropoietin for neuroprotection in very preterm infants [Text] / J. C. Fauchere [et al.] // *Pediatrics.* - 2008. - Vol. 122. P. 375-382.
231. Antenatal magnesium sulfate and neurologic outcome in preterm infants: a systematic review [Text] / L. W. Doyle [et al.] // *Obstet. gynecol.* - 2009. - № 113. - P. 1327.
232. Antioxidant properties of propofol and erythropoietin after closed head injury in rats. Prog [Text] / E. Ozturc [et al.] // *NeuroPsychopharcjl. Biol. Psychiatry.* - 2005. - № 29. - P. 922-927.
233. Antiphospholipid antibodies affect trophoblastgonadotrophin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta2-glucoprotein [Text] / N. Di Simone [et. al.] // *I. Arthritis Rheum.* - 2000. - № 43. - P. 140-150.
234. Antoniuk, S. Periventricular and intraventricular hemorrhage in the premature infants [Text] / S. Antoniuk, R. V. da Silva // *Rev. Neurol.* - 2000. - Vol. 31, № 3. - P. 238-243.
235. Bacterial lipopolysaccharide-mediated fetal death. Production of a mewly recognized form of inducible cyclooxygenase (COX-2) in murine decidua in response to lipopolysaccharide [Text] / R. M. Silver [et al.] // *J. Clin. Invest.* -1995. - Vol. 95. - P. 725-731.
236. Bada, H. S. Alteration in cerebral hemodynamics in relation to onset of neonatal intraventricular hemorrhage [Text] / H. S. Bada // *Pediatr. Res.* - V.16, №. 4. – Pt. 2. - P. 936.
237. Barker, D. J. In utero programming of chronic disease [Text] / D. J. Barker // *Clinical Science.* – 1998. – Vol. 95 (2). – P. 115–128.

238. Barkovic, A. J. Pediatric neuroimaging [Text] / A. J. Barkovic. – NY: Lippincott Williams & Wilkins. - 3-hd ed. - 2000. - P. 162-208.
239. Bashambu, M. T. Evidence for oxygen use in preterm infants [Text] / M. T. Bashambu, M. Bhola, M. Walsh // Acta Paediatr Suppl. - 2012. - № 101 (464). - P. 29-33.
240. Benson, J. E. Intracranial neonatal neurosonography: an update [Text] / J. E. Benson, M. R. Bishop, H. L. Cohen // Ultrasound Q. - 2002. - Vol. 18, № 2. - P. 89-114.
241. Berger, R. Perinatal brain injury [Text] / R. Berger, Y. Garnier // Perinat Med. - 2000. - № 28(4). - P. 261-285.
242. Brain death in infants: evaluation with Doppler US [Text] / C. M. Glasier [et al.] // Radiology. – 1989. – Vol. 172. – P. 377-380.
243. Brandt, I. Catch-up growth of head circumference in very low birth weight, small for gestational age and preterm infants and mental development to adulthood [Text] / I. Brandt, E. J. Sticler, M. J. Lentze // Pediatr. - 2003. - № 142. - P. 463-470.
244. Brazelton, T. B. Neonatal Behavioural Assessment Scale [Text] / T. B. Brazelton // Clinics in Developmental Medicine, № 88. - London: Spastics International Medical Publications, 1984. - 125 p.
245. Campana, W. M. Erythropoietin and erythropoietin receptors in the peripheral nervous system: changes after nerve injury [Text] / W. M. Campana, R. R. Myers // FASEB J. - 2014. - № 15. - P. 1804-1806.
246. Casaer, P. Age Specific Approach to Neurological Assessment in the First Year of Life [Text] / P. Casaer, L. Lagae // Acta Paediatr. Japon. - 1991. - Vol. 33, № 2. - P. 125-138.
247. Casaer, P. Postural behaviour in newborn infants [Text] / P. Casaer // Clinics in Developmental Neurology. SIMP with Heinemann, London. - 1984. - № 72.
248. Cerebral blood flow velocity pattern in healthy and asphyxiated newborns: a controlled study [Text] / B. F. Van [et al.] // Eur. J. Pediatr. - 1987. - Vol. 146. - P. 461-467.

249. Cerebral blood flow velocity pattern in healthy and asphyxiated newborns: a controlled study [Text] / B. F. Van [et al.] // Eur. J. Pediatr. - 1987. - Vol. 146. - P. 461-467.
250. Cida dao Antonio, J. Interactions between fibronectin, glycosamiglicans and native collagen fibrils an EM study in artificial three dimensional extracellular matrices [Text] / J. Cida dao Antonio // Eur. J. Cell. Biol. - 1989. - № 2. - P. 303-312.
251. Cilio, M. R. Sinergistic neuroprotective therapies with hypothermia. Semin [Text] / M. R. Cilio, D. M. Ferriero // Fetal Neonatal Med. - 2010. - № 15. - P 293-298.
252. Clinical value of color Doppler ultrasonography measurements of full-term newborns with perinatal asphyxia and hypoxic ischemic encephalopathy in the first 12 hours of life and long-term prognosis [Text] / E. Kirimi [et. al.] // Tohoku J. Exp. Med. - 2002. - Vol. 197, № 1. - P. 27-33.
253. Clotting profiles in newborn maltese kids during the first week of life [Text] / G. Piccione [et al.] // J. Vet. Diagn. Invest. – 2008. - Vol. 20, № 1. - P.114-118.
254. Clund, C. Plasma fibronectin concentrations in patients with liver diseases [Text] / C. Clund // Icard. I. Clin. Lab. Invest. - 1983. – Vol. 43, № 6. - P. 533-537.
255. Damman, O. Neonatal encephalopathy or hypoxic-ischemic encephalopathy? Appropriate terminology matters [Text] / O. Damman, D. Ferriero, P. Gressens // J. Pediatr Res. - 2011. - № 70 (1). - P. 1-2.
256. Dean, L. Intracranial Venous System in Infants: Normal and Abnormal Findings on Duplex and Color Sonografy [Text] / L. Dean, A. Mark, G. Taylor // AJR. - 1995. - Vol. 164, № 1. - P. 151-156.
257. Di Renzo, G. C. Guidelines for the management of spontaneous preterm labour: Identification of preterm labour, diagnosis of preterm premature rupture of membranes and preventive tools for preterm birth [Text] / G. C. Di Renzo, L. C. Roura // J. Mat. Fetal. Neonatal. Med. – 2011. – № 34. – P. 23-25.
258. Differential roles of TLR-2 and TLR-4 in recognition of gramnegative and grampositive cell wall componentc [Text] / O. Takeuchi [et. al.] // Immunity. - 1999. - Vol. 41. - P. 443-451.

259. Dobbins, B. R. The real of prematurity [Text] / B. R. Dobbins // *Breastfeeding Medicine*. - 2011. - № 6 (5). - P. 287.
260. Duplex pulsed Doppler US versus intracranial pressure in the neonate: clinical and experimental studies [Text] / J. J. Seibert [et al.] // *Radiology*. – 1989. – Vol. 171. – P. 155-159.
261. Effect of Post-resuscitation Yreatment with N-acetylcysteine on Cardiac Recovery in Hypoxic Newborn Piglets / J.-Q. Liu [et al.] // *PloS One*. – 2010. - № 5(12). – P. 15322.
262. Effects of gestational age and prenatal and perinatal events on the coagulation status in premature infants [Text] / M. Salonvaara [et al.] // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* – 2003. –Vol. 88, № 4. – P. 319-323.
263. Erythropoithin prevents neuronal apoptosis after cerebral ischemia and metabolic stress [Text] / A. L. Siren [et al.] // *Proc. Nati. Acad. Sci. U.S.A.*-2001. - Vol. 98. – P. 4044-4049.
264. Erythropoietin concentration and neurodevelopmental outcome in preterm infants [Text] / R. Bierer // *Pediatrics*. - 2006. - № 118. - P. 635-640.
265. Evans, N. Which inotrope for which baby? [Text] / N. Evans // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* - 2006. - P. 91-94.
266. Expansion of the Baby-Friendly Hospital Initiative Ten Steps to Successful Breastfeeding into Neonatal Intensive Care; Expert Group Recommendations [Text] / K. H. Nygvist [et al.] // *J. Hum. Lac.* - 2013. - № 29 (3). - P. 300-309.
267. Fatemi, A. Hypoxic Ischemic Encephalopathy in the Term Infant [Text] / A. Fatemi, M. A. Wilson, M. V. Johnston // *Clin Perinatol.* – 2009. - № 36 (4). - P. 835.
268. Feinberg, R. F. Is on co fetal fibronectin trophoblast glue for human implantation [Text] / R. F. Feinberg, H. J. Kliman, C. J. Lockwood // *Am. J. Pathol.* – 1991. - Vol. 138. - P. 537-543.
269. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth in patients with symptoms: a multicenter trial [Text] / A. M. Peacemen [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1997. – Vol. 177. – P. 138.

270. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery [Text] / C. J. Lockwood [et al.] // *N Engl J Med.* – 1991. - Vol. 325. – P. 669–674.
271. Fetal magneto encephalography achievements and challenges in the study of prenatal and early postnatal brain responses: a review [Text] / E. Saling [et al.] // *Infant Child Dev.* - 2010. - Vol. 19, № 1. - P. 80-93.
272. Finer, N. Oxygen saturation monitoring for the preterm infant: the evidence basis for current practice [Text] / N. Finer, T. Leone // *Pediatr Res.* – 2009. -№ 65(4). - P. 375-80.
273. Franklin, R. D. Antiphospholipid antibodies (APA) and recurrent pregnancy loss: treating a unique APA positive population [Text] / R. D. Franklin, W. H. Kutteh // *Hum. Reprod.* - 2000. - № 17. - P. 2981-2985.
274. Gosain, A. Role of the gastrointestinal tract in burn sepsis [Text] / A. Gosain, R. L. Gamelli // *J. Burn. Care Rehabil.* – 2005. - № 26. – P. 85-91.
275. Greisen, G. Autoregulation of cerebral blood Flow in newborn babies [Text] / G. Greisen // *Early Hum. Dev.* - 2005. - Vol. 81. - P. 423-426.
276. Greisen, G. White Matter Injury in the Preterm Neonate: The Role of Perfusion [Text] / G. Greisen, K. Borch // *Developmental Neuroscience.* -2001.-Vol. 23. - P. 209-212.
277. Hack, M. Consideration on the use of health status, functional outcome, and quality-of-life to monitor neonatal intensive care practice [Text] / M. Hack // *Pediatrics.* - 1999. - Vol. 103, № 1. - P. 319-328.
278. Han, B. N. BDNF protects the neonatal brain from hypoxic- ischemic injury in vivo via the ERC pathway [Text] / B. N. Han, D. M. Holtzman // *J. Neurosci.* - 2000. - № 20(15). – P. 5775-5781.
279. Herschkowitz, N. Neurological Basis of Behavioural Development in the First Year [Text] / N. Herschkowitz, J. Kagan, K. Zilles // *Neuropediatrics.* -1977. - Vol. 28. - P. 296-306.

280. Hypoxic-ischemic encephalopathy pathobiology and therapy of the post resuscitation syndrome in children [Text] / R. S. Clark [et al.] // *Rodgers Textbook of Pediatric Intensive Care*, Ch. 58. - 2006. - P. 905-923.
281. Improved Neurodevelopmental Outcomes for Extremely Low Birth Weight Infants in 2000-2002 [Text] / D. Wilson-Costello [et al.] // *Pediatrics*. - 2007. - Vol. 119, № 2. – P. 37-45.
282. Increased levels of malondialdehyde and nitrite/nitrate in the blood of asphyxiated newborns: reduction by melatonin [Text] / F. Fulia [et al.] // *J. Pineal Res.* - 2001. - Vol. 31. - P. 343-349.
283. Interaction of fibronectin (FN) all binding fragments and interleukin-8 in regulating neutrophil chemotaxis [Text] / P. W. Gudenwicz [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 1994. - Vol. 205, № 1. - P. 706-713.
284. Intraventricular hemorrhage in preterm infants: coagulation perspectives [Text] / A. A. Kuperman [et al.] // *Semin. Thromb. Hemost.* - 2011. – Vol. 37, № 7. – P. 730-736.
285. Jain, L. Respiratory transition in infants delivered by cesarean section [Text] / L. Jain, G. Dudell // *Seminars in perinatology*. - 2006. – Vol 30 (5). - P. 296-304.
286. Kenet, G. Thrombotic and bleeding disorders in perinatal medicine [Text] / G. Kenet, U. Nowak Gottl // *Semin Fetal Neonatal Med.* – 2011. –Vol. 16, № 6. –P. 293-302.
287. Klebanoff, M. The role of inflammation in preterm birth – focus on periodontitis: rept. [3 International Preterm Labour Congress «Reducing the Burden of Prematurity: New Advances and Practical Challenges», Montreux, 27-29 apr., 2006] [Text] / M. Klebanoff, K. Searle // *B.J.O.G.: Int. J. Obstet. and Gynaecol.* – 2006. – Vol. 113, Suppl. 3. – P. 43-45.
288. Kubota, T. Longitudinal study of blood flow velocities in the anterior cerebral artery and the internal cerebral vein in the neonatal period [Text] / T. Kubota, M. A. Tatsuno // *No To Hattatsu*. - 1991. - № 23, № 1. - P. 44-49.
289. Lai, M. C. Perinatal hypoxic- ischemic encephalopathy [Text] / M. C. Lai, S. N. Yang // *J. Biomed Biotechnol.* - 2011. – Vol. 2011. - P. 609-813.

290. Levene, M. I. Fetal and Neonatal Neurology and Neurosurgery [Text] / M. I. Levene, F. A. Chervenak; editors: J. Keeling // Elsevier Health Sciences. - London : Springer, 2009. - 921 p.
291. Levene, M. I. Hypoxic - ischemic encephalopathy Fanaroff and Vartins neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant [Text] / M. I. Levene, L. S. de Vries // ed. by Fanaroff A. A., R. J. Walsh. - 9-th ed. - 2011. - Vol. 2, № 40. - P. 958-962.
292. Liu, J. The correlation between myocardial function and cerebral hemodynamic in term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy [Text] / J. Liu, J. Li, M. Gu // J. Trop. Pediatr. - 2007. - Vol. 53, № 1. - P. 44-48.
293. Long-term neuroprotect: ve effects of allopurinol after moderate perinatal asphyxia: fallow-up of two randomized controlled trials [Text] / J. J. Kaandorp [et al.] // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. – 2011. – Vol. 97, № 3. – P. 162-166.
294. Low amniotic fluid index in high-risk pregnancy and poor Apgar score at birth [Text] / S. Sultana [et al.] // J. Coll. Physicians Surg. Pak. – 2008. – № 18(10). – P. 630-634.
295. Mangotti, L. J. Burns, bacterial translocation, gut barrier function and failure [Text] / L. J. Mangotti, E. A. Deitch // J. Burn. Care Rehab. – 2005. - № 25. – P. 383-391.
296. Marro, P. J. Pharmacology review: neuroprotective treatments for hypoxic-ischemic injury [Text] / P. J. Marro, M. Delivoria-Papadopoulos // NeoReviews. - 2010. - Vol. 11. – P. 311-315.
297. Matsuda, M. Distribution of fibronectin in plasma in liver diseases [Text] / M. Matsuda, T. Yamanaka, A. Matsuda // Clin. Chim. Acta. - 1982. - Vol. 18. - P. 191-199.
298. Matsui, S. Expression, localization and alternative splicing pattern of fibronectin messenger RNA in fibrosis human liver and hepatocellular carcinoma [Text] / S. Matsui, T. Takahashi // J. Hepatol. - 1999. - № 27 (5). - P. 843-853.

299. Melatonin provides neuroprotection in the late-gestation fetal sheep brain in response to umbilical cord occlusion [Text] / S. L. Miller [et al.] // *Dev. Neurosci.* - 2005. - № 27. - P. 200.
300. Mosher, D. F. Fibronectin and liver diseases [Text] / D. F. Mosher // *Hepatology.* - 1986. - Vol. 6. - P. 1419-1421.
301. Mwaniki, M. K. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review [Text] / M. K. Mwaniki, M. Atieno, J. E. Lawn // *Lancet.* – 2012. - № 4. – P. 445-452.
302. N-acetyl-cysteine suppresses amniotic fluid and placenta inflammatory cytokine responses to lipopolysaccharide in rats [Text] / R. Beloesky [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 2006. - № 194. - P. 268-273.
303. Narcotic- exposed neonates in a First Nations population in northwestern Ontario: incidence and implications [Text] / L. Kelly [et al.] // *Can. Fam. Physician.* - 2011. - Vol. 57(11). - P. 441-447.
304. Need for consensus in interpreting coagulation profile in preterm neonates [Text] / C. Vasudevan [et. al.] // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal Ed.* – 2010. –Vol. 95, № 1. – P. 77-89.
305. Neonatal cerebral Doppler: arterial and venous flow velocity measurement using color and pulsed Doppler system. [Text] / C. D'Orey [et al.] // *J. Perinat. Med.* - 1999. - Vol. 27, № 5. - P. 352-361.
306. Neonatal cerebral venous flow velocity measurement using a color flow Doppler system [Text] / A. C. Fenton [et al.] // *J. Clin Ultrasound.* - 1991. - Vol. 19, № 2. - P. 69-72.
307. Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System: A therapy-based severity-of-illness index [Text] / J. E. Grey [et al.] // *Pediatrics.* - 1992. - № 90. - P. 561-567.
308. Neurodevelopmental outcome and growth at 18 to 22 months corrected age in extremely low birth weight infants treated with early erythropoietin and iron [Text] / R. K. Ohis [et al.] // *Pediatrics.* - 2004. - № 114. - P. 1287-1291.

309. Neuronal death during combined intermittent hypoxia/hypercapnia is due to mitochondrial dysfunction [Text] / R. M. Douglas [et al.] // *J. Physiol Cell Physiol.* – 2010. - № 298 (6). - P. 1594-1602.
310. Osborn, D. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage [Text] / D. Osborn, N. Evans, M. Kluckow // *J. Pediatr.* - 2000.-Vol. 137. - P. 68-72.
311. Papiernik E. Epidemiology of preterm birth and its change over time (1971-1986) [Text] / E. Papiernik // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 1989. – Vol. 33. - P. 79.
312. Pappas, A. Hypocarbia and adverse outcome in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy [Text] / A. Pappas, S. Shankaran // *J. Pediatr.* - 2011. - Vol. 158, № 5. - P. 752-758.
313. Peebles, D. M. Antenatal magnesium sulphate [Text] / D. M. Peebles, N. Marlow, P. Brocklehurst // *BMJ.* - 2010. - Nov. 22. - P. 341.
314. Perlman, J. M. Intervention strategies for neonatal hypoxic-ischemic cerebral injury [Text] / J. M. Perlman // *Clin. Ther.* - 2006. - Vol. 28, № 9. - P. 1353-1365.
315. Platelet aggregation in term and preterm newborns [Text] / T. Ucar // *Pediatr. Hematol. Oncol.* – 2005. - Vol. 22, № 2. – P. 39-145.
316. Prechtl, H. F. R. Early prediction of later neurological deficits Longitudinal studies in children at-risk [Text] / H. F. R. Prechtl, C. Einspieler // *Satellite Meeting of the 8<sup>th</sup> International Neurology Congress in Ljubljana.* - Vienna, 1988. - P. 5-6.
317. Prechtl, H. F. R. The optimality concept [Text] / H. F. R. Prechtl // *Early Human Development.* - 1980. - Vol. 4/3. - P. 2101-2205.
318. Prediction motor outcome and death in term hypoxic- ischemic encephalopathy [Text] / M. Martinez-Biarge [et al.] // *Neurology.* - 2011. - № 24. - P. 2055-2061.
319. Prediction of spontaneous preterm birth by fetal fibronectin and uterine activity [Text] / J. C. Morrison [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 1996. – Vol. 87, № 5. – Pt. 1. - P. 649-655.

320. Prospective randomized controlled trial of fetal fibronectin on preterm labor management in a tertiary care center [Text] / M. Lowe [et al.] // *Ibid.* - 2004. - Vol. 190, № 2. - P. 358-362.
321. Proton spectroscopy and diffusion imaging on the first day of life after perinatal asphyxia: preliminary report [Text] / A. J. Barkovic [et al.] // *AJNR.* - 2001. - Vol. 22. - P. 1786-1794.
322. Ramenghi, J. A. Neonatal intensive care unit- «Gastini» childrens Hospital- Genoa Italy [Text] / J. A. Ramenghi // *J. Perinat. Med.* – 2013. - № 41. – P. 136.
323. Ramenghi, L. A. Neonatal Intensive Care Unit - «Gaslini» Childrens Hospital - Genoa Italy [Text] / L. A. Ramenghi // *J. Perinat. Med.* - 2013. - № 41. - P. 136.
324. Recombinant human erythropoietin counteracts secondary injury and markedly enhances neurological recovery from experimental spinal cord trauma [Text] / A. Gorio [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2002. - № 99. – P. 9450-9455.
325. Rees, S. The biological basis of injury and neuroprotection in the fetal and neonatal brain [Text] / S. Rees, R. Harding, D. Walker // *Int J Dev Neurosci.* -2011. - № 29(6). - P. 551-563.
326. Reference resistance in dices of the umbilical fetal middle cerebral and uterine arteries at 24-42 weeks of gestation [Text] / J. Kurmanavicius [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 1997. - Vol. 10. - P. 112-120.
327. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants [Text] / N. Koksal [et al.] // *Indian J. Pediatr.* - 2002. - Vol. 10, № 2. - P. 83-89.
328. Role of vision on early motor development: lessons from the blind [Text] / H. F. R. Prechtel [et al.] // *Developmental Medicine and Child Neurology.* - 2001. - Vol. 43. - P. 198-201.
329. Sanes, J. R. The Guidance of Axons to Their Targets [Text] / J. R. Sanes, T. M. Jessell // *Principles of Neural Science* / E. R. Kandel. – NY: Elsevier, 2012. - 5-ed. - P. 54.
330. Sebire, N. J. Choriodecidual inflammatory syndrome (CoDIS) is the leading, and under recognised, cause of early preterm delivery and second trimester miscarriage [Text] / N. J. Sebire // *Medical Hypotheses.* – 2001. - Vol. 56(4), P. 497-500.

331. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: A multicenter randomized controlled trial in china [Text] / W. Shon [et al.] // J. Pediatr. - 2010. - Vol. 157. - P. 367-372.
332. Seri, I. Management of hypotension and low systemic blood flow in the very low birth weight neonate during the first postnatal week [Text] // Journal Of Perinatology: Official Journal Of The California Perinatal Association. – 2006. - Vol. 26 Suppl. 1. – S. 8-13; S. 22-23.
333. Shi, J. Clinical evidence for the pharmacological therapy in newborn infants with hypoxic-ischemic encephalopathy [Text] / J. Shi, Y. Xiong, D. Z. Mu // Zhongguo Dang Dai ErKeZaZhi. - 2009. - № 11 (9). - P. 740-744.
334. Signore, C. Neonatal morbidity and mortality after elective cesarean delivery [Text] / C. Signore, M. Klebanoff // Clin Perinatol. - 2008. - № 35. - P. 361-371.
335. Sonographic classification of intracranial hemorrhage: a prognostic indicator of mortality and short-term neurologic outcome [Text] / S. Shankaran // Pediatr. - 1982. - № 100 (3). - P. 469-75.
336. Synaptogenesis in human visual cortex - evidence for synapse elimination during normal development [Text] / P. R. Huttenlocher [et al.] // Neuroscience letters. - 1982. - Vol. 33. - P 247-252.
337. Takeuchi, O. Discrimination of microbial lipoproteins by toll-like receptor(TLR6) [Text] / O. Takeuchi, T. Kawai // Immunol. – 2001 - Vol. 13. - P. 933-940.
338. Taylor, G. A. Intracranial Venous System in the Newborn: Evaluation of Normal Anatomy and Flow Characteristics with Color Doppler US [Text] / G. A. Taylor // Radiology. - 1992. - Vol. 183, № 2. - P. 449-452.
339. The pattern and early diagnostic value of Dopplerultrasound for neonatal hypoxic – ischemic encephalopathy [Text] / J. Liu [et al.] // J. Trop. Pediatr. - 2007. - Vol. 53, № 5. - P. 351-354.
340. The preterm parturition syndrome [Text] / R. Romero [et al.] // BJOG. - 2006. - Vol. 113, Suppl. 3. - P. 17-42.

341. The relationship of GSF and plasma cytokine levels to cerebral white matter injury in the premature newborn [Text] / V. J. Ellison [et al.] // *Pediatr Rec.* -2005. - Vol. 57, № 2. - P. 282-286.
342. Timing of neonatal cerebroventricular hemorrhage with ultrasound [Text] / L. De Crespigny // *Arch Dis Childhood.* - 1982. - № 57 (3). - P. 3-231.
343. Transvaginal Doppler assessment of fetal intracranial venous flow [Text] / R. K. Pooh [et al.] // *Obstetrics & Gynecology.* - 1999. - Vol. 93, № 5. – P. 1. - P. 697-701.
344. Veldman, A. Thrombosis in the critically ill neonate: incidence, diagnosis, and management [Text] / A. Veldman, M. F. Nold, I. Michel-Behnke // *Vask. Health. Riskk Manag.* - 2008. - Vol. 4 (6). - P. 1337-1348.
345. Verclan, M. T. The chilling details: Hypoxia-ischemic encephalopathy [Text] / M. T. Verclan // *J. Perinatal Neonatal Nurs.* - 2009. - № 23. - P. 59-68.
346. Volpe, J. J. Neurology of the newborn [Text] / J. J. Volpe. - Philadelphia: Sanders ELSEVIER. - 5 -ed. - 2008. – 1094 p.
347. Volpe, J. J. Neurology of the newborn [Text] / J. J. Volpe. – Philadelphia: W. B. Saunders Company. - 4-ed. - 2002. - 876 p.
348. Wang, Q. The inflammatory response in stroke [Text] / Q. Wang, N. Tang, M. A. Yenaryk // *J. Neuroimmunol.* - 2007. - Vol. 184. - P. 53-68.
349. Wang, H. Resistance index of anterior cerebral artery in the diagnosis of hypoxic ischemic encephalopathy in neonates [Text] / H. Wang, Z. Zhang // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* - 1995. - Vol. 30, № 7. - P. 387-390.
350. Winkler, P. Duplex-scanning of the deep venous drainage in the evaluation of blood flow velocity of the cerebral vascular system in infants [Text] / P. Winkler, K. Helmke // *Pediatric Radiol.* - 1989. - Vol. 19, № 2. - P. 79-90.
351. Women, acceptance of preterm birth prevention program [Text] / E. Papiernik [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1986. – Vol. 155, № 5. – P. 939 - 946.
352. Zipper, S. G. Clinical Application of Color-Doppler Duplexsonography [Text] / S. G. Zipper, E. Stolz // (AReview) *European Journal of Neurology.*-2002.-№ 9. - P.1-8.

