

Тупикова Светлана Александровна

**Прогнозирование и основные направления
профилактики внутрижелудочковых кровоизлияний
у недоношенных детей**

14.01.08 – Педиатрия

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

Самара - 2017

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

Научный руководитель:

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

Официальные оппоненты:

Евстифеева Галина Юрьевна доктор медицинских наук, профессор; федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Оренбургский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт профессионального образования, кафедра педиатрии, заведующая кафедрой;

Новопольцева Екатерина Геннадьевна доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Нижегородская государственная медицинская академия" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии и неонатологии факультета повышения квалификации врачей, доцент кафедры.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Саратов

Защита состоится «30» марта 2017 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.085.04 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 б.

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

Автореферат разослан « ____ » _____ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Жирнов Виталий Александрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы связана с высокой частотой и тяжестью прогноза внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) у глубоко недоношенных детей.

По данным многих авторов, ВЖК различной степени тяжести возникают более чем у 60% глубоко недоношенных детей, причем легкие формы кровоизлияний часто перерастают в тяжелые (Володин Н.Н. и др., 2014; Шабалов Н.П., 2009, 2016; Wilson-Costello D. et al, 2005; 2007; Mwaniki M.K. et al., 2012). ВЖК II и III ст. являются одной из главных причин летальных исходов у недоношенных детей. У выживших детей в 55,4% случаев ВЖК становятся причиной психоневрологических нарушений, которые в свою очередь занимают первое место (30%) среди причин детской инвалидности (Зелинская Д.И., 2008; Широкова В.И., 2010; Касимова Д.А., 2015; Bolisetty S., 2014).

Разработка проблемы профилактики, диагностики и лечения ВЖК с недопущением тяжелых форм этой патологии - не только медицинская, но и важная социально-экономическая задача (Антонов А.Г., 2016; Ахмадеева Э.Н., 2011; Касимова Д.А., 2015).

Степень разработанности темы исследования. Помимо анатомо-морфологических особенностей сосудистого русла перивентрикулярной области головного мозга в раннем онтогенезе, в механизме развития ВЖК установлена роль асфиксии (91,9%), респираторного дистресс - синдрома (96,1%), внутриутробной инфекции (58,9%), причем у большинства недоношенных детей при рождении отмечается сочетание 2-3 факторов риска (Аверьянов П.Ф. и др., 2007; Володин Н.Н. и др., 2004; 2013; Морозова Е.А. и др., 2011; Каганова Т.И., Садовская И.К., 2007). Чаще ВЖК возникают в первые трое суток жизни (60-75%), в 10% - на второй-четвертой недели жизни, но могут развиваться в течение всего периода пребывания ребенка на ИВЛ (Пальчик А.Б., Шабалов Н.П., 2009, 2016). Между процессом ранней неонатальной адаптации детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении и развитием патологических состояний - очень тонкая грань. Так, уязвимость головного мозга к повреждениям все чаще рассматривается как «функция» гестационного возраста (Ramenghi L.A., 2013).

Решать проблему ВЖК следует с профилактики этого состояния, поскольку перенесенные ВЖК 1 ст. коррелируют с частотой минимальных мозговых дисфункций у детей, снижая качество жизни [Барашнев Ю.И., 2005; Иванов Д.О., 2011].

Исходя из сегодняшнего уровня оказания медицинской помощи в перинатальном периоде, важно выявить и оценить факторы, опосредующие развитие ВЖК у недоношенных детей в раннем неонатальном периоде. Другим подходом является изучение гестационных особенностей показателей плазменного фибронектина и агрегационной активности тромбоцитов, исходя из гипотезы содружественного их участия в

генезе ВЖК. Применительно к проблеме развития ВЖК и его исходов у недоношенных детей менее 32 нед. гестации эти аспекты исследованы недостаточно.

В то же время хорошо известно, что тромбоциты являются носителями биомолекул с множественными функциями, как клетки раннего реагирования на стресс, травму или микробную инвазию в условиях сосудистого повреждения [Баркаган З.С., 2001]. К настоящему времени также накоплены данные о полифункциональном белке фибронектине плазмы, который представляет собой гликопротеин, выполняющий важную роль в механизмах гемостаза, адгезии, в воспалительных и регенеративных процессах, организации межклеточного матрикса. Эти свойства ПФ обуславливают его участие в патогенезе различных заболеваний. Имеются единичные исследования ПФ у глубоко недоношенных детей и они носят противоречивый характер [Иванов Д.О., 2012].

Цель исследования: изучить роль нарушений в системе гемостаза и особенности церебрального кровотока как основных патогенетических механизмов и предикторов формирования и профилактики ВЖК у недоношенных детей, родившихся при сроке гестации менее 32 недель

Задачи исследования:

1. Выявить структуру факторов риска рождения глубоко недоношенных детей с развитием у них ВЖК 1 степени по данным анамнеза матерей
2. Определить гистоморфологические характеристики плаценты у матерей детей, родившихся преждевременно и имевших ВЖК I степени
3. Установить особенности церебрального кровотока у недоношенных детей при развитии ВЖК 1 ст. по данным доплерографии сосудов головного мозга в первые и третьи сутки жизни
4. Установить особенности содержания плазменного фибронектина и агрегационной активности тромбоцитов периферической крови у недоношенных детей с ВЖК I ст. в первые и третьи сутки жизни
5. Разработать алгоритм прогноза и профилактики ВЖК во взаимосвязи с оценкой патогенетических механизмов развития ВЖК 1 степени по комплексу клинико-анамнестических и функционально-лабораторных показателей у недоношенных детей в первые и третьи сутки жизни
6. На основании проведенных исследований определить направления профилактики ВЖК у недоношенных детей

Научная новизна исследования: Впервые определена структура факторов риска рождения глубоко недоношенных детей с развитием у них ВЖК 1 степени по данным анамнеза матерей, которая может быть использована как дополнительный неинвазивный, доступный в клинической практике метод раннего прогнозирования развития ВЖК.

В процессе клинико-функционального исследования с применением НСГ и ДГ сосудов головного мозга выявлено замедление кровотока в бассейне ПМА, ЗМА 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 показателя плазменного фибронектина (ПФ) крови у недоношенных детей <32 нед. гестации в 1-е и 3-и сутки жизни и их отличие в группе детей, реализовавших ВЖК 1 ст. в первые сутки жизни. По комплексу этих данных разработана патогенетическая модель ВЖК 1 ст., помогающая в диагностике и профилактике этой патологии у недоношенных детей.

Теоретическое и практическое значение работы

Сформулировано представление о 2-х гемодинамических ситуациях в перивентрикулярной области по скорости кровотока в ПМА, ЗМА и вене Галена. Установленные низкие значения плазменного фибронектина и сниженная агрегационная активность тромбоцитов крови в раннем неонатальном периоде могут быть использованы в качестве дополнительных патогенетических критериев развития ВЖК. Разработана структура прогностических оценок множества факторов относительного риска развития ВЖК 1 ст. (прогностическая модель) и патогенетическая модель, помогающая в диагностике и профилактике. Предложено проведение мониторинга церебрального кровотока с применением НСГ и ДГ в 1-е и 3-и сутки жизни всем детям менее 32 недель гестации. Адаптирован метод проведения НСГ и ДГ недоношенным детям (рационализаторское предложение (№ 2014662928 от 11.12.2014г).

Методология и методы диссертационного исследования

Методология диссертационного исследования построена на изучении и обобщении данных литературы об особенностях раннего неонатального периода недоношенных детей < 32 нед гестации, для уточнения патогенеза и прогноза развития ВЖК 1 ст., с учетом степени разработанности и актуальности темы. В соответствии с поставленной целью и задачами выбраны объекты и комплекс современных методов исследования. Объектами исследования стали недоношенные дети со сроком гестации менее 32 недель, с массой тела, соответствующей сроку гестации, имеющие проявления морфофункциональной незрелости, респираторного дистресс - синдрома, синдрома общего угнетения ЦНС, находящиеся на респираторной поддержке и развившие ВЖК 1ст. в 1-е сутки жизни (I группа) и не развившие ВЖК 1 ст. в 1-е сутки жизни (II группа). Используются методы: медико-социологические - для идентификации сравниваемых групп детей по данным материнского анамнеза, общеклинические, ультразвуковые (НСГ и ДГ сосудов головного мозга), гистоморфологические, биохимические (количественное определение ПФ). Математическая обработка данных проводилась с использованием современных компьютерных технологий.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Течение раннего неонатального периода у недоношенных детей менее 32 нед. гестации характеризуется сочетанным наличием церебральной ишемии (Р 91.) и РДС (Р 22.0), на фоне которых развиваются ВЖК 1 ст. с частотой, зависящей от срока гестации.

2. Развитие ВЖК в зоне герминативного матрикса в первые сутки жизни происходит, по данным НСДГ, при снижении скорости кровотока по мозговым артериям и замедлении оттока по вене Галена.

3. В патогенезе ВЖК 1 ст. у недоношенных детей установлено участие снижения уровня ПФ в сочетании с очень низкой агрегационной активностью тромбоцитов (ААТ), что необходимо учитывать при проведении интенсивной терапии в первые дни жизни.

4. Индивидуальный комплекс клинико-анамнестических данных недоношенных детей может быть оценен по разработанной прогностической модели сочетания признаков. Изученные патогенетические механизмы развития ВЖК, с учетом церебральной гемодинамики, уровня ПФ и ААТ позволяют индивидуализировать продолжительность и объем вазопрессорной и гемостатической терапии, что предупреждает и снижает риск повторных ВЖК.

Внедрение результатов исследования. Материалы исследования внедрены в практическую работу неонатологических отделений педиатрического и акушерского корпусов ГБУЗ "СОКБ им. М.И.Калинина" (с 2013 года - ГБУЗ "СОКБ им. В.Д. Середавина"). Ряд теоретических положений, сформулированных в диссертации, используется в учебном процессе на кафедре детских болезней ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России .

Личный вклад автора заключается в динамическом наблюдении, лечении и выхаживании 90 недоношенных детей в раннем неонатальном периоде; проведении дополнительных исследований с интерпретацией полученных данных; обобщении результатов исследования с разработкой прогностической и патогенетической модели, программы для ЭВМ с выходом на 2 алгоритма ведения недоношенных детей менее 32 нед. гестации.

Степень достоверности результатов проведенных исследований.

Достоверность полученных в ходе исследования научных результатов определяется использованием достаточного объема, количества материала и современных методов исследования с применением критериев доказательной медицины. Комиссия по проверке первичной документации пришла к выводу, что все материалы диссертационной работы достоверны и получены лично автором, который принимал непосредственное участие на всех этапах проведенного исследования. Текст диссертации также написан лично автором.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ института: работа выполнена в соответствии с основным планом НИР ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, комплексной темой кафедры детских болезней: «Возрастная эволюция и патогенетические особенности сочетанной патологии органов и систем у детей»(регистрационный номер 01201352006). Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.08–Педиатрия (медицинские науки), пунктам 3, 7.

Апробация результатов исследования. Основные положения работы доложены и обсуждены на: V и VII Ежегодных Конгрессах специалистов перинатальной медицины "Современная перинатология: организация, технологии, качество" (Москва, 2010, 2012); I Международном Конгрессе по перинатальной медицине и VI Ежегодном Конгрессе специалистов перинатальной медицины (Москва, 2011); региональном научном форуме "Здоровый ребенок 2012" (Самара, 2012); научно-практической конференции "Аспирантские чтения" (Самара, 2013); XVI и XVII Международных научных конференциях "Здоровье семьи - XXI век" (Будапешт, 2012; Лиссабон, 2013); Поволжском региональном научном форуме по вопросам охраны здоровья семьи "Мы и наши дети" (Самара, 2016).

Апробация диссертации проведена на совместном заседании кафедр детских болезней, детских инфекций, госпитальной педиатрии и кафедры педиатрии института последипломного образования ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России 21 октября 2016г .

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликованы 22 печатные работы, их них 5 статей – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ; получено одно свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ; 1 удостоверение на рационализаторское предложение.

Объем и структура диссертации. Диссертация написана по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, главы "Материалы и методы исследования", главы собственных результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспективы дальнейшей разработки темы, списка литературы, приложения. Диссертация изложена на 198 страницах текста, иллюстрирована 32 рисунками, 32 таблицами, приведен 1 клинический пример. Список литературы содержит 355 источника (229 отечественных и 126 зарубежных авторов).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Дизайн работы: обсервационное сравнительное исследование в динамике раннего неонатального периода с проведением анализа ante- и интранатального периодов

для построения прогностического алгоритма и оценки патогенетических механизмов развития ВЖК 1 степени в первые сутки жизни.

Работа проводилась в течение 2011-2014 гг. в перинатальном центре (ПЦ) на базе ГБУЗ "СОКБ им. В.Д. Середавина". Под наблюдением находилось 90 недоношенных детей менее 32 нед. гестации с сочетанной перинатальной патологией, которая характерна для всех глубоко недоношенных детей в раннем неонатальном периоде: респираторный дистресс - синдром (РДС, церебральная ишемия), установленные по клинико-anamnestическим и лабораторно-функциональным показателям в качестве основного клинического диагноза. 46 детей развили ВЖК 1 ст. в первые сутки жизни и составили I группу (основную) и 44 ребенка с сопоставимой патологией, но без ВЖК составили II группу (группу сравнения). В каждой группе новорожденные были подразделены на гестационные подгруппы: дети с ЭНМТ, ОНМТ и НМТ. В основу деления на гестационные подгруппы мы взяли массу тела, так как включали в наблюдение детей, развитие которых соответствовало гестационному возрасту.

Все дети нуждались в проведении реанимации и интенсивной терапии в условиях отделения реанимации новорожденных; от их родителей было получено письменное «информированное согласие» на проведение исследования и использование данных обследования в научных целях. Исследование одобрено биоэтическим комитетом при ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Критерии включения в I группу: недоношенные дети со сроком гестации менее 32 недель, с массой тела, соответствующей сроку гестации, имеющие проявления морфо – функциональной незрелости, РДС, синдрома общего угнетения ЦНС, находящиеся на ИВЛ, НСРАР и развившие ВЖК 1ст в 1-е сутки жизни; **во II группу - группу сравнения:** недоношенные дети со сроком гестации менее 32 недель с массой тела, соответствующей сроку гестации, имеющие проявления морфо – функциональной незрелости, РДС, синдрома общего угнетения ЦНС, находящиеся на ИВЛ, НСРАР и не реализовавшие ВЖК в 1-е сутки жизни.

Критерии исключения: наличие врожденных аномалий и пороков развития, генетических заболеваний, пери-интравентрикулярных кровоизлияний 2-3 степени; наличие внутриутробной инфекции; дети от матерей с ВИЧ инфекцией; дети с СЗВУР.

Методы исследования. Углубленное изучение ante – и интранатального анамнеза по формализованной карте (106 позиций), особенностей состояния при рождении и течении раннего неонатального периода (всего 4 клинико-anamnestических блока) для разработки прогностической и патогенетической модели развития ВЖК 1 ст.

Клиническое и лабораторно – функциональное наблюдение проводилось в соответствии с протоколами РАСПМ. У всех 90 детей проведено гистоморфологическое исследование материнских плацент.

Основным функциональным методом диагностики ВЖК были НСГ и ДГ сосудов головного мозга в 1-е и 3-и сутки жизни, выполненные на портативном ультразвуковом сканере «LOGIQe» (Корея, 2010г) с предварительным подогревом контактного геля. Дети находились в кувезах интенсивного наблюдения, с постоянным мониторингом жизненно важных функций; в процессе исследования показатели пульсоксиметрии, капнографии и системного АД не ухудшались.

В 1-е и 3-и сутки жизни определяли концентрацию ПФ в микроколичественных образцах плазмы крови методом твердофазного иммуноферментного анализа и ААТ с АДФ и коллагеном визуальным микрометодом экспресс – оценки тромбоцитарного звена гемостаза. Мы исходили из гипотезы, что определение ПФ в комплексе с функциональными характеристиками и количеством тромбоцитов может уточнить гемостатический баланс, в частности на уровне капилляров герминативного матрикса.

Статистическая обработка полученных данных проведена с позиции доказательной медицины (Г.П. Котельников, А.С. Шпигель, 2012) на персональном компьютере Pentium – 2000 в среде Windows XP с помощью прикладного пакета программ Microsoft Office–Excel 2007; SPSS - 21 (лицензия № 20130626-3); Biostatistics, STATISTICA 10-RUS (Лицензия № STA999K347156W). Анализ количественных признаков начинали с проверки их формы распределения и оценки её соответствия нормальному закону по критериям Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. В качестве дескриптивных (описательных) статистик приводили среднее и его ошибку.

Сравнение количественных признаков в двух группах (есть/нет ВЖК) осуществляли по критерию Манна–Уитни–Вилкоксона. Когда число сравниваемых групп было три (группы детей, родившихся с различной массой тела: ЭНМТ, ОНМТ, НМТ), применяли однофакторный дисперсионный анализ: классический параметрический либо его непараметрический аналог — анализ Краскела–Уоллиса. Апостериорные тесты — попарные сравнения групп — выполняли с помощью критерия Даннета, устойчивого при небольших различиях дисперсий в группах.

При анализе качественных признаков применяли анализ таблиц сопряженности. Для сравнения частот использовали критерий χ^2 . Когда размерность таблицы сопряженности была 2×2, применяли точный метод Фишера (ТМФ).

Для возможных факторов риска развития ВЖК рассчитывали отношение шансов как отношение шанса события (ВЖК) в группе с наличием фактора риска к шансу события в группе без фактора риска. Для предсказания риска развития ВЖК применяли одномерную и многомерную логистическую регрессию. По результатам модели-

рования для каждого предсказывающего признака — предиктора — рассчитывались коэффициенты регрессии, их статистическая значимость, отношения шансов и их 95% доверительные интервалы (95% ДИ). Качество предсказания и состоявшегося события оценивали по таблицам классификации и с помощью ROC-анализа. Рассчитывали такие показатели эффективности диагностического метода, как чувствительность и специфичность [Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э., 2004; Котельников Г.П., Шпигель А.С., 2012].

Результаты исследования и их обсуждение

Частота развития ВЖК зависела от срока гестации и массы тела при рождении. У детей с ЭНМТ, родившихся в перинатальном центре за этот период, не умерших в первые сутки жизни и соответствовавших критериям включения, частота ВЖК составила 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 НМТ, родившихся за этот период, ВЖК выявлены у 20 (11,1%), в исследование включены все дети и 20 детей с НМТ, не реализовавших ВЖК.

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

Так, анализируя данные **материнского анамнеза (I блок)**, мы выявили большую значимость для **детей как I группы, так и II группы** таких факторов, как: наличие вредных привычек у матери (прежде всего табакокурения - 84,8% -у женщин I группы и 61,4% - II группы (ОШ=3,51(95% ДИ: 1,28-9,61), $p=0,015$), хронической патологии ЖКТ (гастродуоденит) 37,0% и 13,6% (ОШ =3,71 (95% ДИ: 1,30-10,6), ($p=0,014$), урогенитальной патологии в виде эрозии шейки матки - 56,5% и 22,7% (ОШ = 4,42 (95% ДИ: 1,77-11,03), $p=0,001$), кольпита - 63% и 25% (ОШ =5,12 (95% ДИ: 2,06-12,69), ($p=0,001$). У детей I группы эти показатели встречались достоверно чаще, свидетельствуя о причинной роли табакокурения и высокой частоты очагов хронической урогенитальной инфекции, не санированных на догестационном этапе не только в наступлении преждевременных родов, но и развитии ВЖК 1 ст. (рис.1).

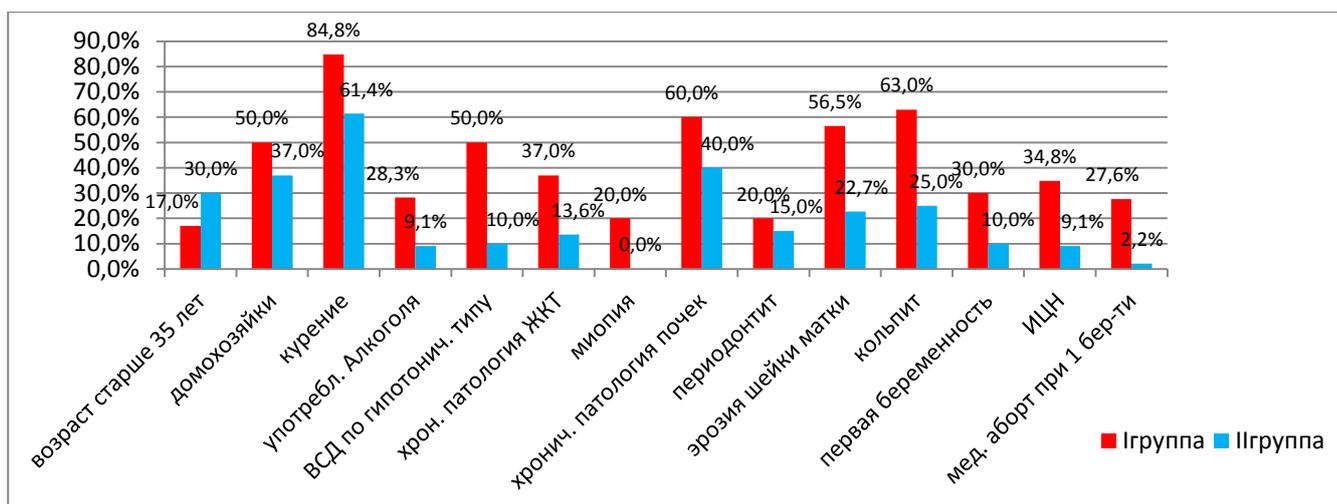


Рис. 1. Частота социально-биологических и медицинских факторов риска у женщин двух групп наблюдения

Высокий удельный вес женщин возрастной категории старше 35 лет - во II группе отражает современную тенденцию социального и репродуктивного поведения женщин.

Доминирование у женщин I группы статуса "учащиеся" ($p=0,019$) - свидетельствует о недостаточном информировании наблюдаемых женщин в области антенатальной профилактики преждевременных родов и охраны плода.

Высокая частота семейного положения «вне брака», выявленная у женщин обеих групп, обуславливает преждевременное развитие родов, возможно, из-за нестабильности психологической доминанты беременности. Высокая суммарная частота выявленных социально-биологических и медицинских факторов риска - 10 признаков на 1 женщину в I группе и 9 признаков - во II группе - характеризует «предпосылку» для преждевременного распада единой биологической системы «мать – плацента - плод».

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

При анализе течения **данной беременности** (II блок) и **родов** (III блок) [рис.2] удалось выявить высокую частоту в анамнезе детей I группы, по сравнению со II группой: поздней постановки матери на учет по беременности или отсутствия наблюдения в женской консультации 10% и 0% ($p=0,002$), наличия истмико-цервикальной недостаточности 34,8% и 9,1% (ОШ =5,33 (95%ДИ: 1,62- 17,59), $p=0,006$).

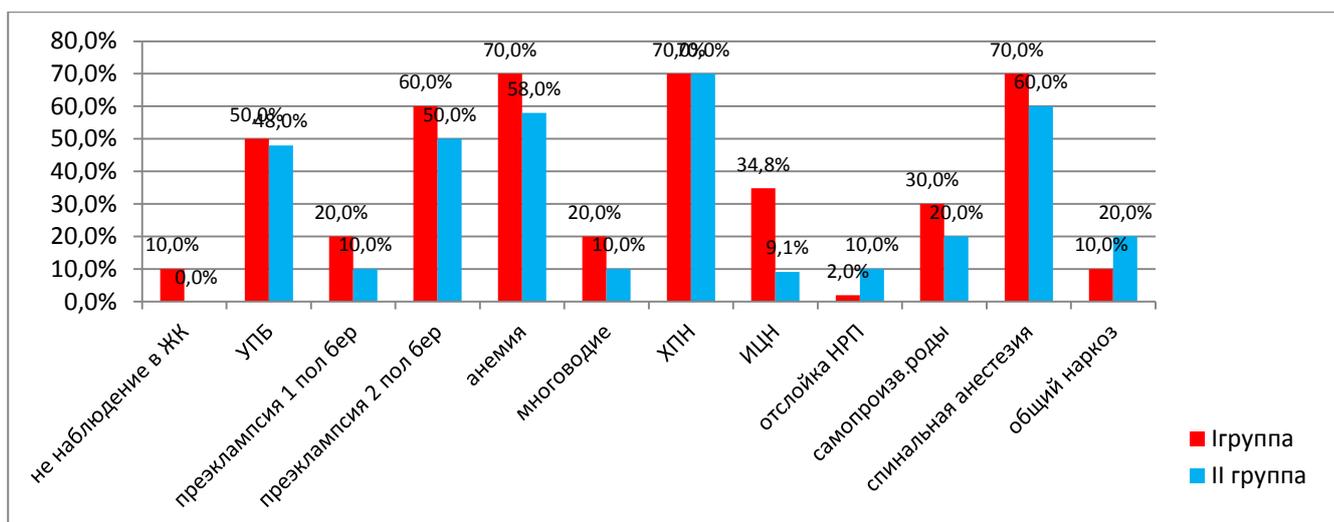


Рис. 2. Особенности течения беременности и родов у женщин двух групп наблюдения

При этом отмечалась одинаково большая частота рождения детей путем операции экстренного кесарева сечения (70% в I и II группе), что могло быть "издержками" маршрутизации беременных женщин до организации межмуниципальных перинатальных центров. В большинстве случаев операции проводились под спинальной анестезией.

Т.о., выявленные особенности течения беременности и родов опосредуют сам процесс преждевременного рождения и патогенез развития ВЖК в 1 сутки жизни.

Состояние детей при рождении, оцененное как очень тяжелое, с оценкой по шкале Апгар <4-х баллов в конце первой минуты жизни, чаще наблюдалась в I группе. Только две трети этих детей после оказания первичной реанимационной помощи улучшили свое состояние к пятой минуте жизни; они относились к подгруппе с НМТ.

Признаки кардио-респираторной дезадаптации (КРД) в первые 3-5 часов жизни присутствовали у всех детей. Однако в более тяжелой степени отмечались в I группе, с оценкой дыхательного компонента в 4-5 баллов по шкале Сильвермана (80,0% и 56,0%, $p=0,027$). Следует отметить, что подход к респираторной поддержке у детей был одинаков в обеих группах.

При анализе **особенностей выхаживания** детей, мы выявили случаи нарушения маршрутизации беременных (блок IV), которые чаще встречались у детей I группы, что привело к позднему началу энтерального питания (83,0% и 60,0%, $p=0,03$); высокому индексу инвазивности (ИИ>6) (65,0% и 40,0%, $p=0,03$); позднему началу вскармливания грудным молоком (65,0% и 40,0%, $p=0,03$). Это могло способствовать развитию ВЖК в первые сутки жизни.

В динамике **раннего неонатального** периода (рис.3) нарушение внешнего дыхания требовало у 2/3 детей I группы более длительного проведения ИВЛ (во II группе – у 1/5 детей) (60,0% и 20,0%, $p<0,001$), тогда как проведение ИВЛ менее 1 суток было достаточно только каждому десятому ребенку и только из II группы.

В клинической картине раннего неонатального периода у новорожденных **первой группы** превалировал общемозговой синдром угнетения ЦНС в виде выраженной гиподинамии, диффузной мышечной гипотонии, гипорефлексии.

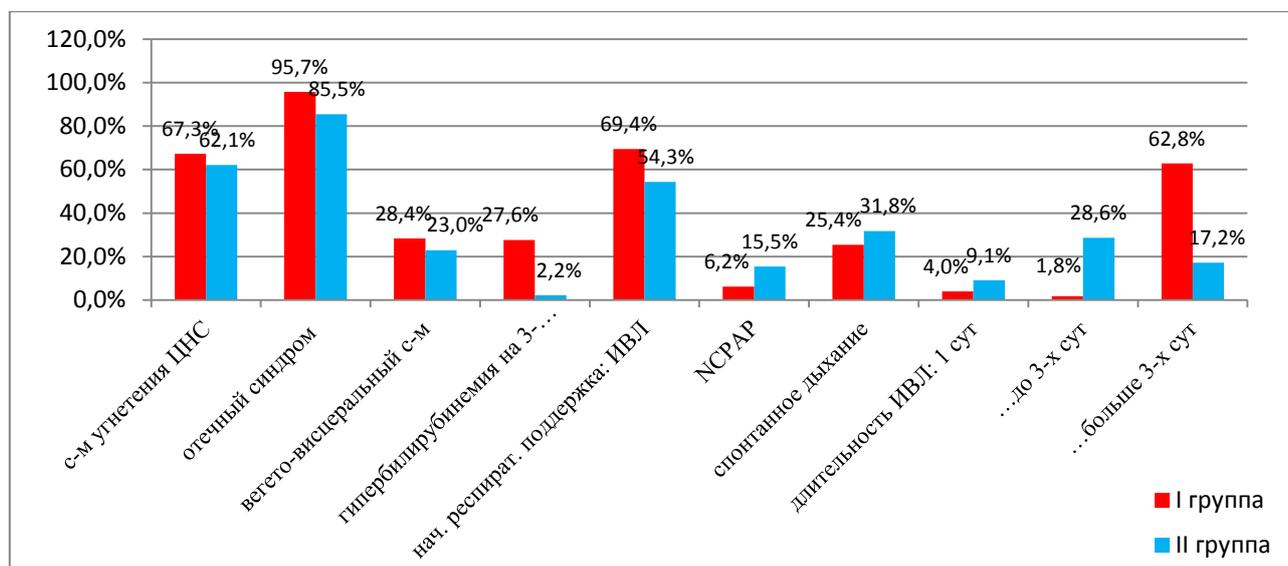


Рис. 3. Особенности раннего неонатального периода у детей двух групп наблюдения

У ряда детей, прежде всего с ЭНМТ, наблюдались миофасциальные подергивания в разных группах мышц. Визуально у них чаще определялся отечный синдром, нарушение дыхания по шкале Сильвермана в 4- 6 баллов (80,0% и 56,0%, $p=0,03$), аритмией дыхания, цианозом кожных покровов, что обосновывало необходимость в проведении ИВЛ с рождения и длительностью более 3-х суток (62,8% и 17,2%, $p<0,001$). Таким образом, наслоение ВЖК утяжеляло течение раннего неонатального периода у наблюдаемых детей. При анализе показателей КОС крови у детей I группы чаще отмечались проявления субкомпенсированного метаболического ацидоза и алкалоза. По показателям Sat O₂ у некоторых детей отмечалась гипероксия, чаще в I группе (46,7% и 12,2%, $p=0,001$), хотя подход к смягчению параметров ИВЛ – был одинаков. С одной стороны, это согласуется с данными Власюка В.В. (2013), Глуховца Б.И. (2002) о нарушении усвоения кислорода (на модели замедленного развития синцитиальных узелков в хориальной пластине плаценты у плодов <27 недель гестации, что коррелирует с сниженной перфузией O₂ в ткани у глубоко недоношенных детей, а также неготовностью легких плода воспринимать кислород), с другой стороны - эти данные так же могут свидетельствовать о патогенетической роли гипероксии в генезе ВЖК у детей I группы.

По данным **гистоморфологического исследования последов** (рис.4), в первой группе выявлены признаки формирования фибриноида, фиброза ближе к хориальной пластине и в сосудах пуповины, в то время как во второй группе – в материнской части плаценты (ближе к базальной пластине) и экстраплацентарных оболочках.

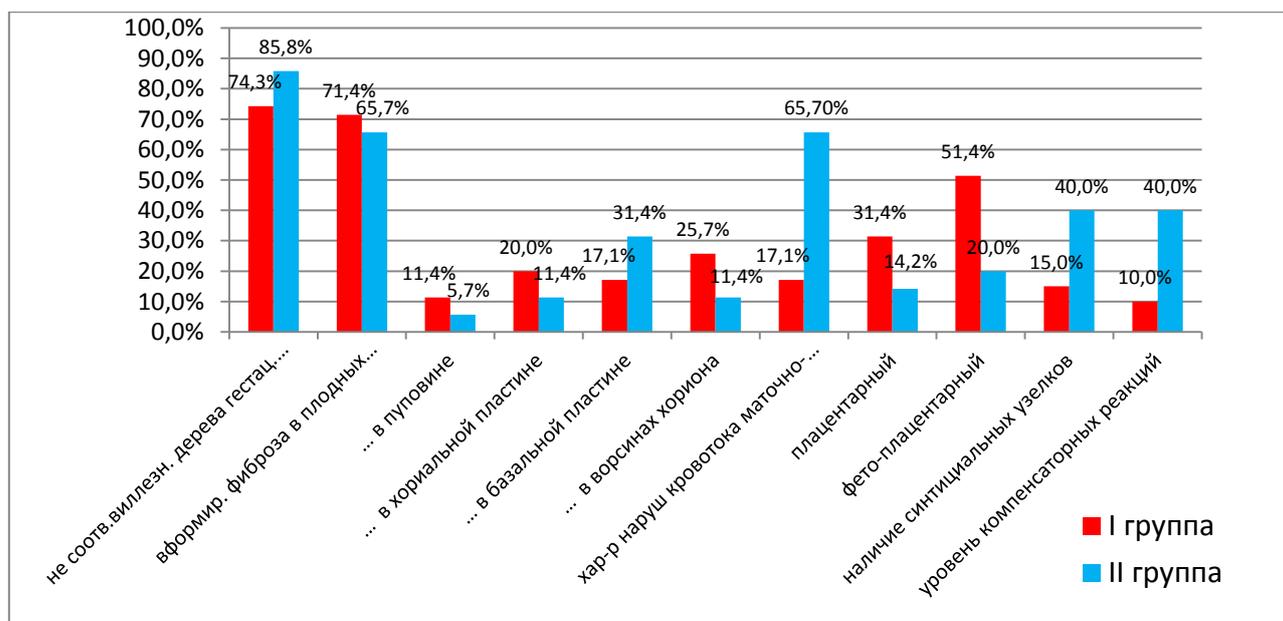


Рис. 4. Гистоморфологические изменения плаценты у детей двух групп наблюдения (на основании исследования 900 биоматериалов из 90 последов)

Кроме того, для первой группы было характерно нарушение кровотока на уровне плацентарного и фето-плацентарного (51,4% и 20,0%, $p=0,013$), а для второй группы – на уровне маточно-плацентарного (17,0% и 65,7%, $p<0,001$) и плацентарного.

Признаки снижения компенсаторных реакций в первой группе последов наблюдались в виде несоответствия развития виллезного дерева сроку гестации (10,0% и 40,0%, $p=0,009$) и снижения развития синцитиальных узелков (15,0% и 40,0%, $p=0,038$), а во второй группе – только в виде несоответствия виллезного дерева сроку гестации.

По данным НСГ в 1-е и 3-и сутки жизни, у всех наблюдаемых детей выявлены признаки незрелости мозговых структур, частота которых зависела от срока гестации, с максимальными значениями у детей 22-27 нед гестации и массой тела менее 1000г. **Локализация ВЖК** в области задних и передних рогов боковых желудочков и таламо-каудальной вырезки была как левосторонней, так и правосторонней, а у 10 детей - в хориальное сплетение, без выхода крови в боковые желудочки, но с деформацией их контуров.

Проведение **доплерографии сосудов головного мозга** в 1-е и 3-и сутки позволило выявить гестационные особенности мозговой гемодинамики (в группе сравнения) и особенности, опосредующие развитие ВЖК (в основной группе).

Показатели **мозгового кровотока** у детей **II группы** (сравнения), мы расценивали как референсные значения, характерные для недоношенных детей менее 32 нед. гестации с ЦИ, РДС, но без ВЖК – т.е. значения «стресс-нормы» в раннем неонатальном периоде.

У детей с **ЭНМТ II группы** показатели R_i ($0,70\pm 0,04$ и $0,62\pm 0,02$, $p=0,201$) и скорости кровотока по ПМА были в 1-е сутки жизни повышены ($41,8\pm 3,27$ см/сек и $36,3\pm 2,24$ см/сек, $p=0,05$) по сравнению с показателями в 3-и сутки, 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 $14,16 \pm 1,39$ см/сек, что соответствует показателям нормы, характерной для детей более 34-36 нед гестации, и характеризовало **первую гемодинамическую ситуацию**, без объемной гиперперфузии.

У детей **I группы**, развивших ВЖК, обнаружены отличающиеся от детей II группы, гестационно зависимые изменения скорости кровотока по мозговым артериям, и особенно замедление кровотока по вене Галена в 1-е и 3-и сутки ($9,69 \pm 0,79$ см/сек и $14,16 \pm 1,39$ см/сек, $p < 0,014$; $11,78 \pm 0,89$ см/сек и $16,41 \pm 0,8$ см/сек, $p = 0,002$). У детей с ЭНМТ скорость кровотока по ПМА была снижена как в 1-е, так и 3-и сутки жизни ($29,56 \pm 4,27$ см/сек и $41,8 \pm 3,27$ см/сек, $p = 0,030$; $29,06 \pm 2,84$ см/сек и $36,3 \pm 2,24$ см/сек, $p = 0,093$) за счет снижения R_i этих сосудов по сравнению с детьми той же гестационной подгруппы из группы сравнения. Это замедление кровотока сочеталось с очень выраженным снижением скорости оттока по вене Галена (до $9,69 \pm 0,79$ см/сек см/сек в 1-е сутки ($p = 0,014$) и 3-и сутки до $11,78 \pm 0,89$ см/сек ($p = 0,002$)). Это 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 эритродиапедеза.

У детей с ОНМТ и НМТ снижение скорости кровотока по ПМА и ЗМА по сравнению с детьми тех же гестационных подгрупп из II группы ($p = 0,021$ и $p = 0,017$; $p = 0,05$ и $p = 0,010$) - сочеталось с сниженной скоростью оттока по вене Галена ($p = 0,001$), в 1-е сутки жизни. Т.е. вторая гемодинамическая ситуация сохранялась у них менее длительно.

Изучая гестационную зависимость уровня ПФ на примере детей трех гестационных подгрупп **II группы**, мы выявили низкие значения фибронектина как в 1-е, так и 3-и сутки жизни, по сравнению с нижней границей референсных значений, установленных другими авторами тем же методом (ТИФА) на уровне 70 мкг/мл, но относительно более старших возрастных групп. Мы считаем, что эти показатели ПФ у детей II группы могут быть приняты за референсные значения у детей менее 32 недель гестации.

У детей **I группы** в 1-е сутки жизни значения ПФ были достоверно ниже, чем в группе сравнения ($p = 0,018$), причем особенно низкий уровень ПФ был у детей с ЭНМТ ($28,26 \pm 2,58$ мкг/мл и $38,07 \pm 3,42$ мкг/мл, $p = 0,018$) и ОНМТ ($27,97 \pm 2,48$ мкг/мл и $40,95 \pm 4,15$ мкг/мл, $p = 0,010$), в меньшей степени - с НМТ ($30,12 \pm 3,48$ мкг/мл и $38,05 \pm 2,49$ мкг/мл, $p = 0,043$).

На 3-и сутки жизни у детей I группы отмечается статистически значимое повышение уровня ПФ как в подгруппе с ЭНМТ ($28,26 \pm 2,58$ мкг/мл и $34,93 \pm 3,32$

mkg/ml, $p=0,05$), так и с ОНМТ ($27,97\pm 2,48$ mkg/ml и $37,29\pm 2,6$ mkg/ml, $p<0,001$) и НМТ ($30,12\pm 3,48$ mkg/ml и $40,51\pm 3,14$ mkg/ml, $p=0,006$). Однако, эти значения оставались более низкими, чем в соответствующих гестационных подгруппах II группы: с ЭНМТ ($34,93\pm 3,32$ mkg/ml и $52,34\pm 4,11$ mkg/ml, $p=0,008$), ОНМТ ($37,29\pm 2,6$ mkg/ml и $40,51\pm 4,08$ mkg/ml, $p=0,006$), НМТ ($40,51\pm 3,14$ mkg/ml и $51,25\pm 2,69$ mkg/ml, $p=0,012$).

Это, по нашему мнению, свидетельствует об опасности рецидива ВЖК у детей с ЭНМТ и ОНМТ на третьи сутки жизни, возможно, в связи с быстрым исчерпанием компенсаторных возможностей по синтезу ПФ, а также может опосредовать нарастание его тяжести.

Содержание ПФ мы рассматривали в комплексе с показателями гемостаза: фибриногена, ПТИ, количества тромбоцитов и ААТ. 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 ААТ по показателю УИА и времени агрегации с коллагеном.

Наиболее низкие функциональные характеристики тромбоцитов были выявлены у детей **I группы** с ЭНМТ: снижение ААТ с коллагеном ($31,67\pm 4,67$ сек. и $20,0\pm 3,4$ сек., $p=0,045$) – в первые сутки и продолжение его снижения на 3-и сутки.

Для детей с **ОНМТ** было характерно транзитное снижение уровня фибриногена в 1-е сутки жизни ($203,12\pm 15,55$ mg/dl и $257,18\pm 13,53$ mg/dl, $p=0,025$) при резком удлинении АЧТВ ($48,49\pm 3,15$ сек. и $37,62\pm 1,56$ сек., $p=0,003$) и низкой агрегации тромбоцитов с АДФ ($32,35\pm 2,52$ сек. и $22,35\pm 1,66$ сек., $p<0,001$) и коллагеном ($36,94\pm 2,76$ сек. и $29,82\pm 3,37$ сек., $p=0,007$). 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 ПФ у детей I и II групп**, мы составили графическую модель развития ВЖК 1 ст. у детей с ЭНМТ (рис.5), ОНМТ и НМТ. По радиусам отложены числовые значения параметрических показателей в соответствующих единицах с шагом в 10 единиц, в 1-е и 3-и сутки жизни.

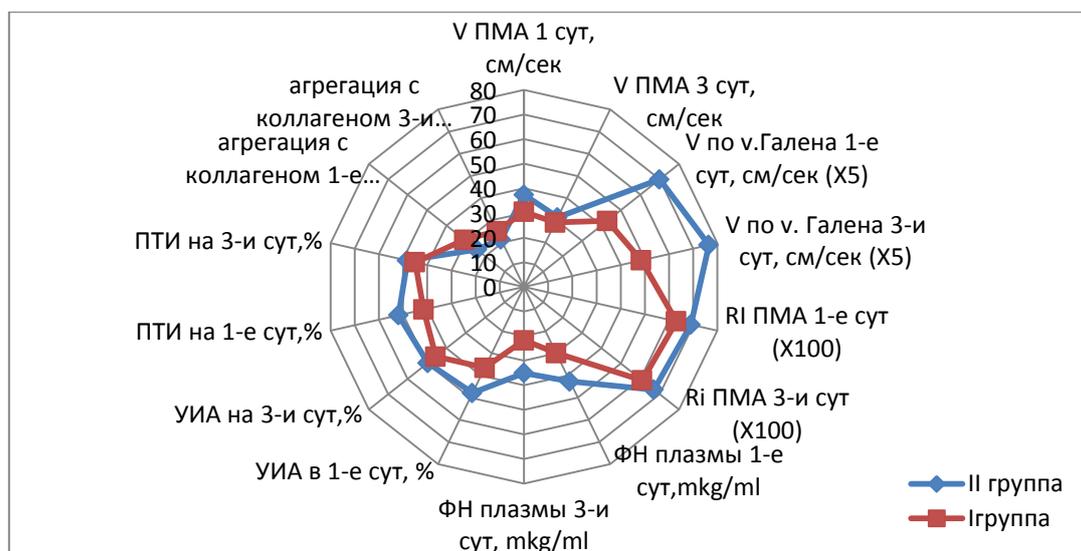


Рис. 5 Графическая модель развития ВЖК 1 ст у детей с ЭНМТ (показатели приведены в динамике 1-х и 3-их суток жизни)

Т.о., у детей I группы в развитии ВЖК установлено участие замедления скорости церебрального кровотока в связи с снижением Ri в бассейнах ПМА, СМА, их дилатацией, в сочетании со сниженной скоростью оттока по вене Галена. Моделируется 2-ая гемодинамическая ситуация, приводящая к объемной гиперперфузии.

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 ААТ с коллагеном ($p=0,045$; $p=0,047$; $p=0,023$), соответственно в подгруппах с ЭНМТ, ОНМТ и НМТ и низкая концентрация ПФ ($p=0,018$; $p=0,010$; в подгруппах с ЭНМТ, ОНМТ), из-за чего, возможно, не реализуются содружественные эффекты полифункционального гликопротеина–фибронектина, а именно, его гемостатическое действие благодаря связи с рецепторами-лигандами тромбоцитов и эндотелиоцитов, а также с матриксом эндотелия.

Столь раннее развитие ВЖК I ст коррелирует также с некоторыми гистоморфологическими особенностями плаценты. Если экстраполировать изменения в хориальных и базальных капиллярах на гомологичные структуры плода (к которым относят капилляры герминативного матрикса), можно предположить, что выявленные признаки в последах первой группы могут быть предикторами развития ВЖК в раннем неонатальном периоде (или внутриутробно).

По данным клинко-диагностических критериев, оцененных методом многомерной логистической регрессии, нами были разработаны прогностическая (табл.1) и патогенетическая (табл.2) модели развития ВЖК 1 ст в первые сутки жизни, а также программа для ЭВМ.

Таблица 1

**Характеристика прогностической модели развития ВЖК по
клинико-anamнестическим данным**

Предиктор в модели	Коэффициент регрессии, b	Экспоненциальный коэффициент регрессии (ОШ) и его 95% ДИ	p
Курение	1,74	5,71 (1,47–22,21)	0,012
ИЦН	1,79	5,99 (1,34–26,73)	0,019
Кольпит	1,75	5,73 (1,79–18,38)	0,003
Гестоз I	2,45	11,62 (1,99–67,90)	0,006
ВСД	1,73	5,64 (1,25–25,50)	0,025
Гастродуоденит	1,39	4,00 (1,07–15,01)	0,040
Константа	-3,42	0,03	<0,001

Прогностическая модель позволяет конкретизировать план комплексной профилактики преждевременного рождения и развития ВЖК.

Модель статистически значима: хи-квадрат=46,4, $p < 0,001$; чувствительность при точке разделения 0,5 составляет 83%, специфичность — 75%

Таблица 2

**Характеристика патогенетической модели развития ВЖК по данным
обследования новорожденного**

Предиктор в модели	Корректирующий шаг	Коэффициент регрессии, b	Экспоненциальный коэффициент регрессии (ОШ) и его 95% ДИ	p
Фибронектин (мкг/мл)	снижение на 5 мкг/мл	-0,079	1,49 (1,15–1,93)	0,003
Фибриноген (мг/дл)	повышение на 5 мг/дл	0,008	1,04 (0,00–1,09)	0,059
Агрегационная активность тромбоцитов с коллагеном (с)	удлинение на 5 с	0,069	1,41 (1,10–1,82)	0,008
v.Галена (см/с)	снижение на 5 см/с	-0,224	3,07 (1,56–6,03)	0,001
ПМА (V кровотока) (см/с)	снижение на 5 см/с	-0,079	1,49 (1,08–2,03)	0,014
Константа	–	4,726		0,016

Модель статистически значима: хи-квадрат = 54,2, $p < 0,001$; чувствительность модели составляет 85%, специфичность — 82%.

Патогенетическая модель развития ВЖК 1 ст. - помогает конкретизировать длительность курса вазопрессорной и гемостатической терапии под контролем данных НСДГ сосудов головного мозга..

При выявлении **первой гемодинамической ситуации** (на фоне достижения стабилизации системной гемодинамики) возможна отмена терапии вазопрессорами, с продолжением курса сосудисто-дыхательного аналептика кофеина, учитывая незрелость дыхательного центра. При **второй гемодинамической ситуации** необходимо продолжить введение вазопрессоров в комплексе с сосудисто-дыхательным аналептиком кофеином под контролем показателей R_i и скорости кровотока в бассейнах ПМА,

СМА, ЗМА в сочетании с скоростью кровотока по вене Галена – как индикаторов мозговой гемодинамики на уровне герминативного матрикса. Следует отметить, что параллельное применение вазопрессоров и сосудисто - дыхательного analeптика (кофеина) оказывало тонизирующий эффект на показатели индекса резистентности сосудов головного мозга и скорости оттока по вене Галена, по данным НСДГ на 3-и сутки жизни. Предполагаемый механизм действия добутамина и дофамина на уровне сосудов герминативного матрикса - пассивный ответ на изменение скорости притока по мозговым артериям, поскольку капилляры герминативного матрикса не имеют соединительной ткани и гладкомышечных элементов.

Учитывая выявленное снижение ААТ, при нормальном количестве тромбоцитов, и низкий уровень ПФ, 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. Контроль агрегационной активности тромбоцитов и уровня плазменного фибронектина может быть одним из критериев при определении индивидуальной продолжительности курса препаратов.

При динамическом наблюдении в течение первого месяца жизни мы не наблюдали развития ВЖК у детей II группы, а также утяжеления данной патологии у детей I группы.

Выводы

1. По данным материнского анамнеза, наряду с факторами, опосредующими преждевременные роды, у женщин I группы выявлена следующая структура факторов риска развития ВЖК 1 ст.: табакокурение (ОШ=3,51(95% ДИ: 1,28-9,61), $p=0,015$); употребление алкоголя (ОШ=3,941(95% ДИ: 1,17-13,23), $p=0,027$); наличие ВСД по гипотоническому типу (ОШ=3,94(95% ДИ: 1,178-13,23), $p<0,027$); высокая частота встречаемости миопии (ОШ=5,33(95% ДИ: 1,62-17,59), $p=0,005$), гастродуоденита (ОШ=3,71(95% ДИ: 1,30-10,60), $p=0,014$); урогенитальной патологии в виде кольпита (ОШ=5,12(95% ДИ: 2,06-12,69), $p<0,001$); эрозии шейки матки (ОШ=4,42(95% ДИ: 1,77-11,03), $p=0,001$).

2. При сравнении гистоморфологических характеристик плацент в I и II группах выявлены в качестве возможных предшествующих факторов 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 ($p<0,001$); снижение компенсаторных реакций в виде замедления развития синцитиальных узелков ($p=0,038$).

3. По данным НСДГ головного мозга, к **гестационным особенностям** церебрального кровотока на примере **детей II группы** относятся: повышенные показатели индекса резистентности и скорости кровотока по ПМА и ЗМА в 1-е сутки жизни, по сравнению с третьими сутками ($p < 0,001$), ($p < 0,001$), как отражение фазы реперфузии после оказания первичной реанимационной помощи, что сочетается с нормальной скоростью оттока по вене Галена - $14,16 \pm 1,39$ см/сек. и характеризует **первую гемодинамическую ситуацию** без объемной гиперперфузии. К **патогенетическим особенностям** развития ВЖК 1 ст. у **детей I группы** относятся: сниженные значения и замедление скорости кровотока в бассейне ПМА ($p < 0,001$), СМА ($p < 0,001$) и ЗМА ($p < 0,001$), в сочетании с достоверно сниженной скоростью кровотока по вене Галена (до $9,69 \pm 0,79$ см/сек в 1-е сутки ($p = 0,014$) и 3-и сутки до $11,78 \pm 0,89$ см/сек ($p = 0,002$)), что характеризует **вторую гемодинамическую ситуацию** (состояние объемной гиперперфузии). Улучшение этих гемодинамических показателей наблюдается к 3-м суткам у более зрелых детей (с ОНМТ и НМТ), с сохранением отклонений у детей с ЭНМТ.

4. По данным комплексного исследования уровня ПФ и ААТ у детей II группы, установлены **гестационные особенности** в раннем онтогенезе: низкий уровень ПФ у детей с ЭНМТ и НМТ в 1-е сутки жизни с достоверным повышением к 3-им суткам ($p = 0,005$) и ($p < 0,001$), на фоне сниженной ААТ. В **патогенезе ВЖК 1 ст** у детей I группы возможно участие низкого уровня ПФ в комплексе с низкой ААТ, что сохраняется у детей всех гестационных подгрупп и на 3-и сутки жизни ($p = 0,05$), ($p < 0,001$) и ($p = 0,006$), опосредуя опасность повторного ВЖК.

5. По комплексу клиничко-анамнестических блоков разработаны прогностическая и патогенетическая модели развития ВЖК 1 ст методом логистической регрессии для выявления факторов относительного риска у детей < 32 нед. гестации на антенатальном этапе (I – III блоки) и с первых часов жизни (IV блок), с выходом на профилактику и предупреждение повторного развития ВЖК.

Практические рекомендации

1. Полученные у недоношенных детей II группы количественные показатели фибриногена плазмы крови и агрегационной активности тромбоцитов с коллагеном и АДФ, а также показатели R_i и скорости кровотока в бассейнах ПМА, ЗМА в сочетании с скоростью кровотока по вене Галена на 1-е и 3-и сутки жизни могут быть использованы как вариант гестационной нормы у детей < 32 нед. гестации в раннем неонатальном периоде.

2. 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 герминативного матрикса.

3. Оценка количественного содержания ПФ в комплексе с ААТ может использоваться как дополнительный критерий прогнозирования и развития ВЖК у недоношенных детей.
4. Если при стабилизации системной гемодинамики в показателях мозгового кровотока сохраняется замедление оттока по вене Галена и снижение скорости кровотока в ПМА и ЗМА, это является обоснованием для продолжения инотропной поддержки.
5. У детей с установленным ВЖК 1 ст. продолжение курса гемостатической терапии рекомендуется проводить под контролем уровня ПФ и ААТ.
6. Комплексная профилактика развития ВЖК проводится с учетом 4-х блоков прогностического алгоритма.

По I прогностическому блоку программы - 1) профилактика и лечение хронической урогенитальной инфекции; 2) устранение вредных привычек (табакокурение, алкоголь); 3) оценка функции сердечно-сосудистой системы, почек, желудочно-кишечного тракта; 4) недопущение медицинских абортотв при первой беременности и укорочения интервала между первым медицинским абортотв и последующей беременностью менее 9 месяцев; 5) ранняя постановка на учет по беременности; 6) контроль за массой тела беременной, 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, ферропрепараты; 4) диагностика плацентарной недостаточности.

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

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

Применение выработанных рекомендаций позволило избежать утяжеления ВЖК 1 ст у недоношенных детей < 32 нед. гестации I группы и предупредить развитие данной патологии у детей II группы в динамике всего неонатального периода.

Перспективы дальнейшей разработки

Проведенное исследование не исчерпывает всей глубины проблемы прогнозирования и профилактики ВЖК, являющихся у детей <32 нед. гестации одной из важных причин неонатальной смертности и инвалидизации. Возможно продолжение исследований по состоянию сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в динамике первых 3-х месяцев жизни, в корреляции с клинико-неврологическими исходами в

постконцептуальном возрасте 40 недель и позже, для снижения риска инвалидизации недоношенных детей, перенесших ВЖК в первые сутки жизни.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Тупикова, С. А. Причины танатогенеза недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ в раннем неонатальном периоде по данным перинатального центра [Текст] // Современная перинатология: организация, технологии, качество (Москва, 27-28 сент. 2010 г.): материалы V Ежегод. Конгресса специалистов перинатальной медицины // Вопросы практической педиатрии - 2010. - Т. 5. - С. 24. - Прил. № 1.
2. Тупикова, С. А. Ранние неонатальные исходы детей с экстремально низкой массой тела при рождении [Текст] / С. А. Тупикова, Л. И. Захарова, Н. С. Кольцова // Актуальные проблемы педиатрии: материалы XV Конгресса педиатров России. - Москва, 14-17 февр., 2011. – С. 886.
3. Тупикова, С. А. Проблемы реализации современных перинатальных технологий у детей с ЭНМТ при рождении по данным перинатального центра [Текст] / С. А. Тупикова, Л. И. Захарова, Н. С. Кольцова // Материалы I Международного Конгресса по перинатальной медицине и VI Ежегодного Конгресса специалистов перинатальной медицины (Москва, 16-18 июня 2011 г.). - Москва, 2011. – С. 159.
4. Тупикова, С. А. Гуманизация перинатального ухода при рождении детей с ЭНМТ [Текст] / К. А. Данилкова, И. Н. Ярцева, С. А. Тупикова // Там же. – С. 74.
5. Тупикова, С. А. Ранние неонатальные исходы у детей с экстремально низкой массой тела [Текст] / Л.И. Захарова, С. А. Тупикова // Фармакотерапия и диетология в педиатрии: сб. материалов (Казань -20-22 нояб., 2011). – Казань, 2011. - С. 66.
6. Тупикова, С. А. Особенности клинико-функциональной дезадаптации недоношенных детей с учетом доплерометрии сосудов головного мозга в первые трое суток жизни в условиях перинатального центра [Текст] / С. А. Тупикова, Л. И. Захарова, Н. С. Кольцова // Современная перинатология: организация, технологии, качество» (Москва, 24-25 сент. 2012 г.): материалы VII Ежегодного Конгресса специалистов перинатальной медицины // Вопросы практической педиатрии -2012.-Т. 7. - Прил. №1.- С. 44.
7. Тупикова, С. А. Возможности междисциплинарного ведения детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении в условиях многопрофильной детской больницы [Текст] / И. Н. Ярцева, С.А. Тупикова, Л. И. Захарова, Н.С. Кольцова, Н.И. Куликова// Там же.- С. 51.
8. Тупикова, С. А. Особенности кровотока у глубоко недоношенных детей по данным НСГ с ДГ сосудов головного мозга в 1-е и 3-и сутки жизни [Текст] / С. А. Тупикова, Л. И. Захарова, Н. С. Кольцова // Актуальные проблемы педиатрии: материалы XVII Съезда педиатров России (Москва, 14-17 февр., 2013 г.). – Москва, 2013. – С.116.
9. Тупикова, С.А. Гестационные особенности показателей сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза и мозгового кровотока у детей с экстремально низкой массой тела при рождении как ранние индикаторы развития субъэпендимальных кровоизлияний [Текст]/ С.

- А. Тупикова // Молодые ученые –медицине: материалы Всерос. конф. с международ. участием (Самара, 23 окт. 2013 г.). – Самара, 2013.-С.223-226.
10. Тупикова, С. А. Modern possibilities of differentiated approach to protracted neonatal jaundice [Text] / Л. И. Захарова, С. А. Тупикова // J. Perinat. Med. - 2013. - RU 292.
11. Тупикова, С. А. Problems of modern technology in prevention of perinatal intraventricular hemorrhage in very preterm infants in the early neonatal period [Text]/ Л.И. Захарова, С.А. Тупикова, Н.С. Кольцова, Т.А. Тезикова //J. Perinat. Med.-2013.- RU 295.
12. Тупикова, С. А. Возрастная динамика состояния здоровья детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении: роль питания [Текст] / Л. И. Захарова, Н. С. Кольцова, С. А. Тупикова, Н. И. Куликова // Здоровье семьи – XXI век: материалы XVII международ. науч. конф. (Лиссабон 27.04 – 06.05) (Португалия). - 2013. - С. 132-135.
13. **Тупикова, С. А. Показатели мозгового кровотока и сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у глубоко недоношенных детей как ранние индикаторы развития субэпендимальных кровоизлияний [Текст] / С. А. Тупикова, Л. И. Захарова // Практическая медицина. - 2013. - №7 (76).- С. 144-147.**
14. Тупикова, С. А. Основные тренды показателей сосудисто–тромбоцитарного гемостаза у детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении для выявления ранних индикаторов развития субэпендимальных кровоизлияний [Электронный ресурс] / Л. И. Захарова, С. А. Тупикова // Современная клиническая медицина: изучение этиологии и патогенеза заболеваний, разработка методов их профилактики и лечения: сб. материалов международ. науч. конф. (Москва, 26-28 апр. 2013 г.) / под ред. проф. О. Н. Тумшевиц // Social & economic innovations. - 2013.- С.166-173.
15. Тупикова, С. А. Современный патоморфоз перинатальных поражений ЦНС в раннем неонатальном периоде (по данным перинатального центра) [Текст] / С. А. Тупикова, Л. И. Захарова, Н. С. Кольцова // Актуальные проблемы педиатрии: материалы XVII Конгресса педиатров России с международным участием (Москва, 14-16 февр. 2014 г.). – М., 2014. – С. 340.
16. Тупикова, С. А. Практические аспекты выхаживания глубоко недоношенных детей [Текст] / Н. С. Кольцова, Л. И. Захарова, С. А. Тупикова, Л. В. Самусевич, Е. Е. Тюрина // Там же. – С. 154.
17. **Тупикова, С. А. Ранняя постнатальная дезадаптация глубоко недоношенных детей с позиции гестационных особенностей некоторых показателей гемостаза и мозгового кровотока [Текст] // Аспирантский вестник Поволжья.- 2014. - № 1-2.– С. 142-148.**
18. **Тупикова, С. А. Особенности мозгового кровотока у глубоко недоношенных детей в динамике раннего неонатального периода [Текст] / С. А. Тупикова, Л. И. Захарова // Медицинский альманах.- 2014. - № 2(32). - С.111-114.**
19. Тупикова, С. А. Внутрижелудочковые кровоизлияния у глубоко недоношенных детей в раннем неонатальном периоде и морфология плаценты: корреляционные связи [Электрон-

ный ресурс] // Клиническая и профилактическая медицина: опыт и новые открытия: сб. материалов междунаро. науч. конф. (Россия, Москва, 26-28 июня 2014 г.) / под ред. проф. Т. Н. Зариповой. – М., 2014. - С. 146-153.

20. **Тупикова, С. А. Особенности гистоморфологии последов у глубоко недоношенных детей с разными вариантами постнатальной дезадаптации [Электронный ресурс] / Л. И. Захарова, А. В. Росляков, А. В. Разживина // Здоровье семьи- 21 век: электронное периодическое издание. - 2014.- № 2(2). - С.169-178.- URL: <http://th-21.perm.ru/download/> - 02.02. 2014.**

21. Тупикова С.А., Захарова Л.И. Обоснование программы прогнозирования риска развития ВЖК у глубоко недоношенных детей // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2015. - № 9 - 2. - С. 297 - 301.

22. **Тупикова, С. А. Недоношенный ребенок - мультидисциплинарная проблема и особенности ее решения на современном этапе [Текст] / Л. И. Захарова, С. А. Тупикова, Н.С. Кольцова, Н.И Куликова // Практическая медицина.- 2016. - № 8(100). - С.19-22.**

Авторские свидетельства, рационализаторские предложения

1. Удостоверение на рационализаторское предложение № 228 "Методика нейросонодоплерографии сосудов головного мозга у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении в 1-е и 3-е сутки жизни" / С. А. Тупикова, Л.И. Захарова // Зарегистрировано в ГБОУ ВПО "Сам ГМУ" МЗ РФ от 12.12.2012.

2. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2014662928 "Программа прогнозирования риска внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) у глубоко недоношенных детей" / С. А. Тупикова, Л. И. Захарова, А.О. Рубаненко // Зарегистрировано в Федеральной службе по интеллектуальной собственности от 11.12.2014.

Список сокращений

ААТ - агрегационная активность тромбоцитов

АДФ - аденозиндифосфат

ВЖК - внутрижелудочковые кровоизлияния

ВПР - врожденные пороки развития

ЗМА, ПМА, СМА - задняя, передняя, средняя мозговые артерии

КРД - кардио-респираторная дезадаптация

НМТ - низкая масса тела при рождении (от 1500,0 до 1799,0 гр)

НСГ и ДГ - нейросонография и доплерография ;

Ri - индекс резистентности

ОНМТ и ЭНМТ - очень низкая и экстремально низкая масса тела при рождении

ПТИ - протромбиновый индекс

РДС (RDS)- респираторный дистресс-синдром

СЗВУР - синдром задержки внутриутробного развития

УИА - универсальный индуктор агрегации

ПФ - плазменный фибронектин

ЦИ - церебральная ишемия