

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

На правах рукописи

ТУПИКОВА СВЕТЛАНА АЛЕКСАНДРОВНА

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ
ПРОФИЛАКТИКИ ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ У
НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ**

14.01.08. – педиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

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

Самара – 2017

Оглавление

Введение.....	4
Глава 1. Современное состояние проблемы ранней постнатальной адаптации недоношенных детей при рождении: роль ЦНС (Обзор литературы)	
1.1. Морфофункциональные особенности незрелого мозга в динамике раннего неонатального периода недоношенных детей менее 32 недель гестации.....	12
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.....	30
Глава 2. Материалы и методы исследования	
2.1. Общая характеристика клинических групп наблюдения	46
2.2. Методы дополнительных исследований.....	50
2.3. Методы статистической обработки.....	56
Глава 3. Комплексная характеристика недоношенных детей двух групп наблюдения в раннем неонатальном периоде с учетом развития ВЖК1 ст.	
3.1. Течение беременности и родов у матерей исследуемых новорожденных.....	59
3.1.1. Гистоморфологические особенности плаценты в двух группах наблюдения.....	70
3.2. Клинико-метаболические и лабораторно – функциональные особенности течения раннего неонатального периода у недоношенных детей двух групп наблюдения с учетом развития ВЖК 1 ст	
3.2.1 Клинико-метаболические и лабораторно – функциональные особенности течения раннего неонатального периода у недоношенных детей двух групп наблюдения с учетом развития ВЖК 1 ст по данным традиционных методов исследования.....	75
3.2.2. Особенности мозгового кровотока по показателям доплерографии церебральных сосудов.....	86
3.2.3. Содержание плазменного фибронектина и агрегационной активности тромбоцитов в периферической крови	102

Глава 4. Построение прогностической и патогенетической модели развития ВЖК 1 ст в первые сутки жизни.....	120
Глава 5. Заключение.....	134
Выводы.....	154
Практические рекомендации.....	156
Перспективы дальнейшей разработки.....	158
Список сокращений.....	159
Список литературы.....	160
Приложения.....	195

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

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, 2010, 2016; Аронскид Е.В., 2007; Ахмадеева Э.Н., 2011]. В последнее время очень остро встает проблема внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) у глубоко недоношенных 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 медицинская, но и важная социально - экономическая задача [Антонов А.Г., 2016; Ахмадеева Э.Н., 2011; Касимова Д.А., 2015; 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% недоношенных детей менее 32 нед. гестации, причем, легкие формы кровоизлияний часто перерастают в тяжелые [Барашнев Ю.И., 2002, 2005; Володин Н.Н. и др., 2003, 2004, 2013, 2014; Шабалов Н.П., 2004, 2011, 2016; 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; Зелинская Д.И., 2008; Тонкова-Ямпольская Р.В., 2002; Широкова В.И., 2010; Морозова Е.А., 2012; Касимова Д.А., 2015; Balisetty S., 2014].

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; Шабалов Н.П., 2000, 2011, 2016; Каганова Т.И., Садовская И.К., 2007; Володин Н.Н. и др., 2013]. 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, 2016]. 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; 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].

Исходя из изложенного, важно выявить и оценить влияние перинатальных факторов относительного риска, которые опосредуют осложненное течение их раннего неонатального периода 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 глубоко-конедоношенных детей.

Цель настоящего 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 работы

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.

Теоретическая и практическая значимость 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 1 ст. 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.

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-anamнестических 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.

Степень достоверности и апробация 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.

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 2016 года.

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.

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).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.08–Педиатрия (медицинские науки) по нескольким областям:

3. Физиология и патология детей периода новорожденности, раннего, дошкольного и школьного возраста.

7. Интенсивная терапия и реанимация.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 22 печатные работы, из них 5 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ («Медицинский альманах», «Практическая медицина», «Здоровье семьи-21 век», «Аспирантский вестник По-

волжья»). Получено 1 удостоверение на 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 получено одно свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Программа прогнозирования риска внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоконедоношенных детей» (№ 2014662928 от 11.12.2014г).

Структура и объем 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).

ГЛАВА 1.

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

1.1 Морфофункциональные особенности незрелого мозга в динамике раннего неонатального периода недоношенных детей менее 32 нед. гестации

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; Баранов А.А., 2006; Каткова Л.И., Цуркан С.В., 2007; Филькина О.М., 2007; Виноградова И.В., 2010, 2012, 2013; Широкова В.И., 2010; Brandt J., 2003; Dobbins V.R., 2011; Emsley N.C.A. et al., 2012].

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 и 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 [Горизонтов П.Д. и др., 1983; Казначеев В.П., 1973; Пальчик А.Б., Шабалов Н.П., 2004, 2011, 2016; Беляева И.А., 2007]. 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.

Ранняя постнатальная адаптация 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 [Белоосмодцева 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.

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 быст-

рым 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; Федин А.И. и др., 2006; Кулаков В.И., Нетребенко О.К., и др., 2007; 2006; Грибакин С.К., 2009; Антонов А.Г., Байбарина Е.Н., 2010; Беляева И.А. и др., 2010, 2011; Сурков Д.Н. и др., 2012; Finer N., 2009; Bashambu M.T., 2012;]. При этом преодолеваются или смягчаются синдромы нарушения адаптации на органном (прежде всего – респираторном) и организменном уровне. Итак, у детей с ЭНМТ при рождении к синдромам нарушения адаптации можно отнести RDS, синдром церебральной ишемии и незрелость центральной нервной системы, в т.ч. наличие герминативного матрикса. Очень важно изучение в этом плане, какие еще таргетные органы недоношенных детей менее 32 недель гестации пребывают в таком пограничном состоянии, внося свою лепту в нарушение постнатальной адаптации. Используя современные высокотехнологичные методы респираторной, инфузионной и нутритивной поддержки, удастся быстро достигать близких к физиологическим параметров pCO_2 , pO_2 , pH крови, лактата, электролитов. 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 n – период 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 не-

благоприятных 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. Олигодендролия (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 [Скворцов И.А., 2003; Дегтярев Д.Н., 2006; Пальчик А.Б., 2010, 2012].

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 клеток - 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 [Дворяковский И.В., 1993; Зубарева Е.А., 2002; 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 недоношенного ребенка менее 32 недель гестации 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 аномаль-

ных 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 невральные элементы и их связей, но и регрессивные процессы с целью гармонизации созревания и редукции переходящей возрастной адаптации [Pechtl 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 недоношенных детей менее 32 нед гестации 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 [Pechtl 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 [Пальчик А.Б., 1999, 2008, 2012; Pechtl H.F.R., 1980]. 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: приоритетность эндогенного генератора спонтанной двигательной активности плода и недоношенного ребенка менее 32 недель гестации, 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; Нетребенко О.К., 2007; Грибакин С.Г., 2009;]. 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 герминативный матрикс и терминальный тип кровоснабжения; отмечается зависимость мозговой перфузии от системного АД. Интересным оказалось обнаружение у недоношенных детей этих сроков гестации повышенной активности рецепторов и медиаторов 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., 2013, 2014; Liu J., 2007; Liu J.Q., 2010; Lai M.C., 2011; Pappas A., 2011].

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 герминативного 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 непатогномонична), сколько патогенез и патоморфология. Знание морфологической и функциональной сущности незрелого мозга и его структур, мозговых сосудов у глубоко недоношенных 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; Ахмадеева Э.Н., 2011; Касимова Д.А., 2015; Антонов А.Г., 2016].

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 глубоко недоношенных 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 недоношивания 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 оптимально-

го 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 мульти-центровых исследований, обнаружение фетального фибронектина в в шейечной 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; Lockwood C.J., 1991; Feinberg R.F. et al., 1991; Di Renzo G.C., 2011].

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], E. Saling с соавт. [2010], ключевая роль в предупреждении восходящей инфекции из половых путей принадлежит защитной системе лактобактерий и Ph вагинальной слизи.

E. 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 индикаторных полосок Merck (норма $Ph \leq 4,4$). Использование программы с 1994 года позволило рано назначать терапевтические меры при повышении значений 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 патофизиологическими 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., 2004, 2011, 2016; 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 [Воронкова В.В., 2000; Perlman J.M., Volpe J.J., 2008].

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 нейросоно-

графии, ультразвукового доплерографического исследования мозгового кровотока [Пальчик А.Б., Шабалов Н.П., 2000; Зубарева Е.А., 2002; Петухов С.А., 2008; Морозова Е.А., 2012; Koksai N. et al., 2002; Perlman M., 2006; Volpe J.J., 2008], 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 [Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2001; Dean L., 1995]. 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, приспособливаясь 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 [Яцык Г.В., 2002, 2004, 2008; Боброва Е.А., 2007; Пальчик А.Б., 2011; Douglas 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 недоношенных детей менее 32 нед. гестации, учитывая тканевую гомологичность эндотелия капилляров хориона и герминативного 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 укорочением 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 глубоко недоношенного 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 недоношенных новорожденных менее 32 нед. гестации 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; Володин Н.Н., Рогаткин С.О., 2004; Веселова А.Н., 2007; Филькина О.М., 2011; Зыков В.П., 2012; Виноградова И.В., 2013; Levene M.J., 1999; Brandt I., 2003; Piccone G. et al., 2008].

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 интенсивной 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 недоношенного ребенка менее 32 нед. гестации происходят на фоне срыва незрелых механизмов адаптации и ауторегуляции гемодина-

мики 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 герминативного матрикса [Амос Е.Г., Понятишин А.Е., Гузева В.И., Березин В.И., 2001; Росин Ю.А., 2006; Зыков В.П., 2012].

Герминативный матрикс (ГМ) персистирует у недоношенных детей менее 32 нед. гестации 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, герминативный 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 герминативном 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; Веселова А.Н., 2007; Barkovic A.J., 2000, 2001].

Таким образом, в патогенезе СЭК, ВЖК 1 ст велико значение предрасполагающих факторов - низкий гестационный возраст, наличие широкого субэпидимального матрикса, незавершенность редукции первичной капиллярной сети в матриксе, высокая фибринолитическая активность ткани матрикса. В процессе рождения и постнатальной адаптации 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 недоношенных детей менее 32 недель гестации. 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 глубоко недоношенных детей в предстадии развития ВЖК.

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

Для НСГ исследования применяется микроконвексный датчик с чрезмембранным доступом, который позволяет получать развернутую информацию о структурах головного мозга у недоношенных детей менее 32 недель гестации.

По данным НСГ [Росин Ю.А., 2006], у недоношенных детей выявляются в 98% случаев полость Верге и полость прозрачной перегородки. Размеры этой полости в 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 X и соотнесенная нами с классификацией, предложенной специалистами РАСПМ, а также с другими модификациями:

1 степень - изолированное СЭК (ВЖК 1 ст) - **P52.0**; одно-или двусторонние СЭК на уровне герминативного матрикса [по Papile L. et al.]; локализованное СЭК на уровне ГМ меньше 10 мм в наибольшем размере [по Levene M.J. в модификации Ватолина К.В.];

2 степень – кровоизлияние в полость бокового желудочка, без его расширения (ВЖК 2 ст) - **P52.1**; прорыв кровоизлияния в полость желудочка без его расширения [по Papile L., et al.]; кровоизлияние больше 10 мм в наибольшем размере, но

без расширения бокового желудочка выше антральной части [по Levene M.J. в модификации Ватолина К.В.];

3 степень – ВЖК с расширением полости боковых, возможно 3 и 4 желудочков мозга (ВЖК 3 ст) - **P52.2**; ВЖК с расширением желудочковой системы [по Papile L. et al.]; визуализация тромба или тромбов в просвете желудочка с его расширением выше антральной части или на всем протяжении [по 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 [по Papile L. et al.]; комбинация ВЖК с паренхиматозным [по 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 отечественной и зарубежной литературе [Дворяковский И.В., 1993; Воронкова В.В., 2000; Зубарева Е.А.; 2002; Быкова Ю.К., 2003; Дегтярева М.Г., 2009; Vada 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 кардиocereбральном синдроме, транзиторной дисфункции миокарда у новорожденных, перенесших гипоксию [Володин Н.Н. и др., 2004, 2013].

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 недоношенных детей менее 32 нед. гестации первой недели жизни других методов прижизненной нейровизуализации, 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 кровоток не только в артериях и венах, но и микроциркуляцию [Zipper S.G., Stolz E., 2002]; методом МРТ- ангиографии установлены большие ком-

пенсаторные 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 глубоко недоношенных детей не только воздействием перинатальной гипоксии, но и вторичными нарушениями мозгового кровотока [Volpe J.J., 2001]. Необходимы динамичные 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 кардиореспираторная 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 нарушения адаптации, 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 С и S - низкая в первые недели жизни. Таким образом, если абстрагироваться от наследственно обусловленных состояний (гомо- и гетерозиготный дефицит протеинов С 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 недоношенных детей менее 32 недель гестации исследованы мало, нет однозначной трактовки, не исследованы резервные возможности гемостаза как в норме, так и при различных формах патологии, особенно у глубоко недоношенных 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 отклонениях ранней постнатальной адаптации 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; Veldman A., Nold M.F., 1996; Salonvaara M. et al., 2003]

К уже установленным факторам гемостатического дисбаланса добавляются все новые. К протромботическим факторам относятся: umbilical катетеры, инфекция, сепсис, обезвоживание, асфиксия, патология печени, антифосфолипидный синдром [Nold M.F., 1996; Kurmanavicius J. et al., 1997; Veldman A., 2009]. 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; Matsuda M., 1982; Feinberg R.F., 1991; Gudenwicz P.W., 1994; Lowe M., 2004]. 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).

Фибронектин 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 [Mosher D.F., 1986; Morrison J.C., 1996].

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; Feinberg R.F., 1991; Gudenwicz P.W., Heinel Z.A., Stanton K. et al., 1994].

К настоящему времени установлено, что сеть фибронектиновых фибрилл является одним из важных компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Для неко-

торых 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 [Муминов Т.А., 1985; Васильев Ю.М., 1988].

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 α -гранулах [Matsuda M. et al., 1982; Peacemen A.M. et al., 1997], в большинстве базальных мембран и в виде фибрилл в межклеточном соединительнотканном 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 C., 1983; Matsuda M., 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 анти-тромбинов. 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 [Clund S., 1983; Abdel- Rahman M.M. et al., 1993].

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 спо-

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], 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 [Gorio A. et al., 2002; Bierer R., 2006], 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 опасений 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. Основными 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 [Barker, D. J., 1998]. Поэтому пра-

вильное 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, касающихся морфологической и функциональной сущности незрелого мозга, его структур, а также мозговых сосудов у недоношенных детей менее 32 недель гестации – для проведения возможных нейропротекторных воздействий и индуцирующих созревание мозга.

Необходима оценка относительного риска развития ВЖК у каждого недоношенного ребенка менее 32 недель гестации 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

Диссертационная работа выполнена в течение 2011-2015 г.г. в перинатальном центре на базе ГБУЗ «Самарской областной клинической больницы им.М.И.Калинина» (с 2013 года – ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина» (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, клинко-диагностическом и патологоанатомическом отделениях.

Дизайн работы: наблюдательное 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.

Разработана "Формализованная карта", состоящая из 8 блоков, 106 позиций для проспективного исследования, в которую внесены все данные, полученные в ходе обследования. Вся информация о детях, вошедших в исследование, включена в базу данных персонального компьютера.

Под нашим наблюдением находилось 90 недоношенных детей менее 32 нед. гестации с сочетанной перинатальной патологией, которая характерна для всех недоношенных детей менее 32 недель гестации в периоде ранней постнатальной адаптации: церебральная ишемия (ЦИ, Р91), респираторный дистресс- синдром (РДС, Р 22.0), установленные по клинко-anamnestическим и лабораторно-функциональным показателям в качестве основного клинического диагноза. Из числа этих детей - 46 развили ВЖК 1 ст (как сопутствующий диагноз) в первые сутки жизни (основная группа) и 44 ребенка с сопоставимой патологией, но без ВЖК составили II группу наблюдения. В каждой группе новорожденные были подразделены на гестационные подгруппы: дети с ЭНМТ ($m < 1000,0$), ОНМТ (массой тела от 1000,0 до 1499,0) и новорожденные с массой тела от 1500,0 до

1799,0, обозначенные нами как дети с НМТ (поскольку в клинической неонатологии все новорожденные с массой тела $< 1800,0$ г относятся к категории "низкой массы тела" при рождении). В основу деления на гестационные подгруппы мы взяли массу тела, так как включали в наблюдение детей, развитие которых соответствовало гестационному возрасту. Сопоставление всех клинико-анамнестических, лабораторно-функциональных показателей проводили с учетом этого подразделения по массе тела.

Частота развития ВЖК зависела от срока гестации и массы тела при рождении. В наше исследование мы включили детей с ЭНМТ, 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 – 1799,9 г., родившихся за этот период, ВЖК выявлены у 20 (11,1%).

Все наблюдаемые дети родились в сроке гестации менее 32 недель, нуждались в проведении реанимации и интенсивной терапии в условиях отделения реанимации новорожденных; от их родителей было получено письменное «информированное согласие» на использование данных обследования в научных целях, исследование проводилось с учетом принципов, разработанных и одобренных биоэтическим комитетом при ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Критерии включения в 1 группу наблюдения: недоношенные дети со сроком гестации менее 32 недель, с массой тела, соответствующей сроку гестации, имеющие проявления морфо – функциональной незрелости, RDS, синдрома общего угнетения ЦНС, находящиеся на ИВЛ, НСРАР и развившие ВЖК 1 степени в 1-е сутки жизни.

Критерии включения во 2 группу наблюдения - группу сравнения: недоношенные дети со сроком гестации менее 32 недель с массой тела, соответствующей сроку гестации, имеющие проявления морфо – функциональной незрелости, RDS, 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.

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 (SatO₂).

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 I группы с ЭНМТ было диагностировано ВЖК 1 степени, а у ребенка из 2-ой группы с ЭНМТ клиничко-функциональных и морфологических проявлений ВЖК не было. При аутопсии умерших детей проводилось гистологическое исследование структур головного мозга, в т.ч. герминативного матрикса, с окраской препаратов гематоксилином и эозином для выявления клиничко-морфологических параллелей при развившихся ВЖК.

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

У всех 90 детей проведено углубленное изучение анамнеза о течении антенатального и интранатального периодов для учета этих факторов в построении прогностической модели 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 и содержащих данные о состоянии здоровья, течении беременности и родов у матери. Кроме того, заполнялась формализованная карта, состоящая из 8 блоков, 106 позиций.

Общие сведения о наблюдаемых детях и объеме обследования

Методы	Число детей	Число исследований
1. клинико-anamnestический анализ для разработки оценочно-прогностических таблиц относительного риска (ОР)	Всего: n=90	90
	1 группа: n=46	46
	2 группа: n=44	44
2. Клинико-динамическое наблюдение с традиционным лабораторно-функциональным исследованием	Всего: n=90	180
	1 группа: n=46	92
	2 группа: n=44	88
3. Специальные методы исследования: содержание фибронектина в плазме крови в 1-е и 3-и сут. жизни	Всего: n=90	180
	1 группа: n=46	92
	2 группа: n=44	88
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=46	92
	2 группа: n=44	88
5. Специальные инструментальные методы исследования: УЗДГ в бассейнах ПМА, СМА, ЗМА, v.Halenі.	Всего: n=90	180
	1 группа: n=46	92
	2 группа: n=44	88
6. Морфо - гистологическое исследование плаценты (по 10 кусочков)	Всего: n=90	900
	1 группа: n=46	460
	2 группа: n=44	440

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. У всех детей отмечалось соответствие массы тела гестационному возрасту.

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, SatO₂, pCO₂). 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., Richardson 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, т.е. дети наблюдались в динамике всего раннего неонатального периода до перевода на второй этап лечения и выхаживания.

2.2. Методы дополнительных исследований

включали стандартные исследования (по протоколам клинической стабилизации 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, pCO₂, pO₂, 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, которую мы дополнили 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 Допплера. 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 в кувезе. 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 SatO₂, pCO₂ по данным пульсоксиметрии и капнографии, а также показатели системного артериального давления не ухудшались. По адаптирован-

ной к недоношенным детям менее 32 недель гестации методике проведения НСГ 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».

Исследование показателей ДГ сосудов головного мозга (R_i , скорости кровотока по ПМА, ЗМА, СМА, скорость кровотока по вене Галена) отнесены нами к специальным методам, т.к. применительно к детям с ЭНМТ и ОНМТ в плане развития ВЖК 1 ст. эти показатели в 1-е и 3-и сутки жизни оценивались нами впервые.

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 глубоконедоношенным 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 характеристиками 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°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°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°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 глубококонедоношенных детей.

Исследование проводилось на экспериментаторских началах в иммунологической лаборатории ГБУЗ "СОКБ им. В.Д. Середавина" под непосредственным руководством зав. лабораторией – к.м.н. Красновой Н.Н.

С целью наименьшей травматизации глубококонедоношенного 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 агрегации (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 цен-

трифугировали 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 синцитиокапиллярных элементов и ветвления ворсин хориона); признаки нарушения внутриплацентарного, маточно-плацентарного, фето-плацентарного кровотока и развития плацентарной недостаточности [согласно классификации А.П. Милованова, 1999]. Исследования проводили в патологоанатомическом отделении ГБУЗ «СОКБ им. В.Д. Середавина», при участии врача патологоанатома Рослякова А.В.

5.- Учитывали степень инвазивности ведения детей, с определением индекса инвазивности (ИИ), который вычисляли по формуле: $ИИ = \text{число манипуляций в сутки} / \text{масса тела в кг}$ и оценивали по следующим параметрам: $ИИ > 8$ – высокая инвазивность ведения, $ИИ < 8$, но > 4 – умеренная инвазивность ведения, $ИИ < 4$ – низкая инвазивность ведения.

2.3. Методы статистической обработки

Полученные результаты лабораторных и функциональных исследований были подвергнуты статистической обработке в соответствии с принципами доказательной медицины [Котельников Г.П., Шпигель А.С., 2012; Реброва О.Ю., 2006]. Статистический анализ данных выполняли в среде специализированного программного обеспечения SPSS 21 (лицензия № 20130626-3). В работе использовали следующие методы описания и анализа данных.

Анализ количественных признаков начинали с проверки их формы распределения. Оценку её соответствия нормальному закону осуществляли по критериям Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Достигнутый уровень значимости по данным критериям представлен в таблицах (II-I-III). Для некоторых клинико-лабораторных показателей выявлены те или иные отклонения от нормального распределения (рис. 1), в то же время следует отметить, что значительных выбросов и резко асимметричных гистограмм распределения в настоящем исследовании не было.

В качестве дескриптивных, или описательных статистик для количественных признаков в работе 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. Анализ достигнутых уровней значимости, полученных разными вариантами дисперсионного анализа, показал, что принципиальных различий в выводах о наличии различий не было: нулевая гипотеза о равенстве средних либо о равенстве средних рангов с помощью обоих статистических методов либо уверенно отвергалась, либо принималась.

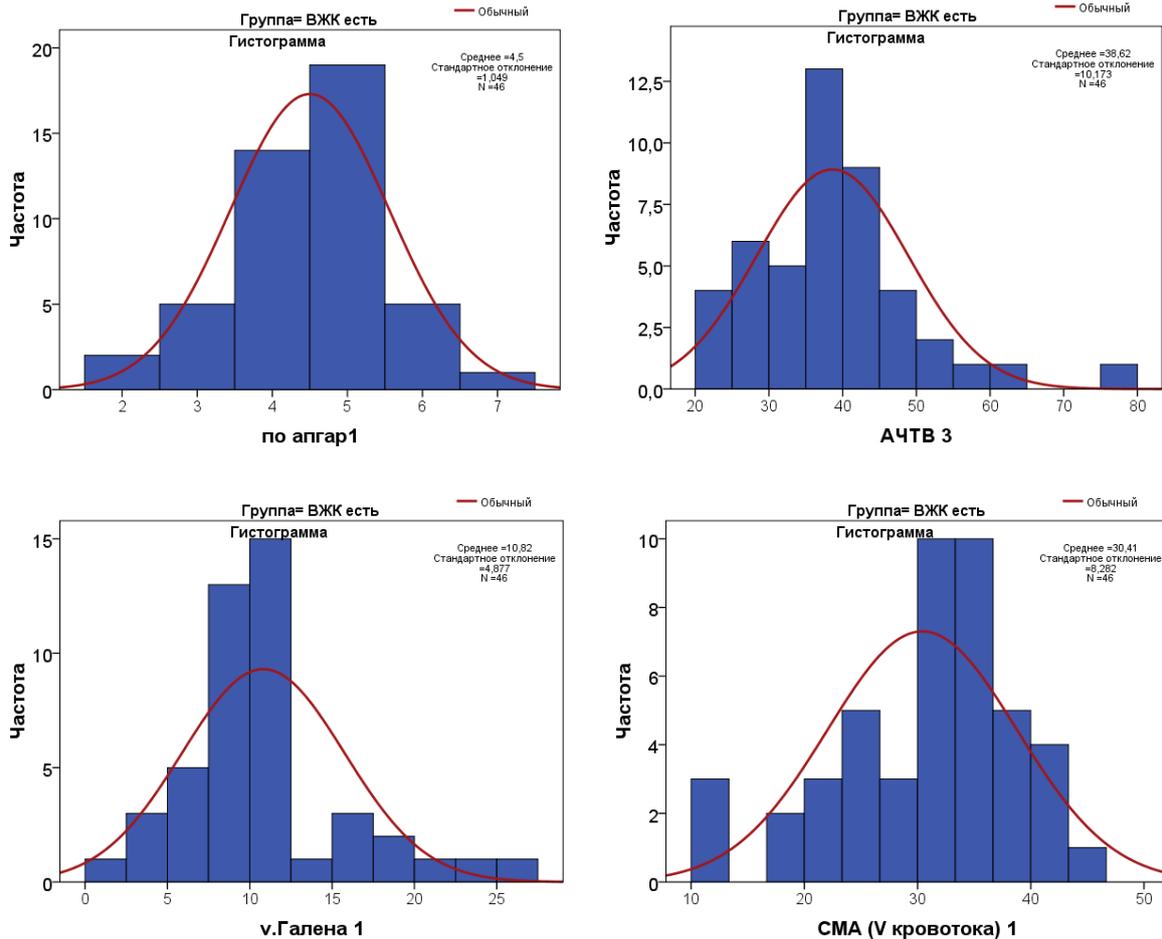


Рис. 1. Гистограммы распределения некоторых показателей:

-по Апгар 1 - оценка состояния новорожденного в конце первой минуты жизни в баллах по шкале Апгар;
 -АЧТВ 3- величина частично активированного тромбинового времени в сек. на третьи сутки жизни;
 - v.Галена 1- скорость кровотока по вене Галена в см/сек по данным НСДГ в первые сутки жизни; -СМА (V кровотока)-скорость кровотока в см/сек в возрасте 1 суток.

При анализе качественных признаков, таких как социальный статус, наличие или отсутствие вредных привычек матери, сопутствующие и фоновые заболевания при беременности применяли анализ таблиц сопряженности. Приведены абсолютные значения числа наблюдений и проценты в сравниваемых группах. 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. Методика расчета представлена в

таблице 2 на примере наличия вредных привычек у матери и развития ВЖК у их детей.

Для предсказания риска развития ВЖК у новорожденных применяли одномерную и многомерную логистическую регрессию. В качестве факторов риска рассматривались данные образа жизни и анамнеза матери, особенности течения настоящей беременности, родоразрешения и т.д. По результатам моделирования для каждого предсказывающего признака — предиктора — в работе приведены коэффициенты регрессии, их статистическая значимость, отношения шансов и их 95% доверительные интервалы (95% ДИ). Качество предсказания 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].

таблица 2

Определение отношения шансов развития ВЖК при наличии вредных привычек (табакокурение) у матери

показатель \ группы	ВЖК нет	ВЖК есть	Вычисления отношения шансов
Не подвержены фактору риска: курения - нет	17	7	Шансы при отсутствии фактора риска: $7/17=0,41$
Подвержены фактору риска: курение - есть	27	39	Шансы при наличии фактора риска: $39/27=1,44$
			Отношение шансов: $1,44/0,41=3,51$

Во всех случаях при проверке статистических гипотез результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$ (данные проверки соответствия закона распределения физиологических показателей новорожденных нормальному закону в группах с отсутствием и наличием ВЖК 1 ст приведены в таблицах Приложения (П-I, П-II, П-III).

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 - 21 (лицен-

зия № 20130626-3); Biostatistica, STATISTICA 10-RUS (Лицензия № STA999K347156W).

Глава 3.

Комплексная характеристика недоношенных детей двух групп наблюдения в раннем неонатальном периоде с учетом развития ВЖК 1 ст

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), 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 17% и 30% в I и II группе. Это отражает современную тенденцию социального и репродуктивного поведения женщин.

При анализе социальных факторов мы выявили, что доминировал статус домохозяйки в 50% и 37% ($\chi^2=1,1$; $p=0,303$); 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. Так, табакокурение во время беременности отмечено у 84,8% женщин первой группы и у 61,4% - второй группы (ОШ=3,51(95%ДИ:1,28-9,61), $p=0,015$); употребление алкоголя, во время данной беременности, имело место у 28,3% женщин первой группы против 9,1% II группы (ОШ=3,94(95%ДИ:1,17-13,23), $p=0,027$).

Таким образом, прослеживается роль табакокурения не только в наступлении преждевременных родов, но и в развитии ВЖК 1 ст в первые сутки жизни.

При анализе экстрагенитальной патологии у женщин двух групп наблюдения мы выявили, что наиболее часто они страдали хронической патологией почек – 60% в первой группе и 40% – во второй группе ($\chi^2=2,8$; $p=0,09$); патологией сердечно - сосудистой системы (в виде вегето - сосудистой дистонии по гипотоническому типу – 50% в первой группе и 10% во второй группе ($\chi^2=15,2$; $p<0,001$); значительно реже – артериальной гипертензией, компенсированным ВПС -4% в первой группе и 0% во второй группе ($\chi^2=1,9$; $p<0,056$). Частота миопии составила 20% и 0% ($\chi^2=7,7$; $p=0,005$); частота функциональной патологии ЖКТ -17% и 20% соответственно ($\chi^2=0,0$; $p=0,924$), гастродуоденита - 37,0% и 13,6% ($p=0,015$).

Следует выделить выявленную нами частоту периодонтита у женщин обеих групп наблюдения (20% и 15% ($\chi^2=0,1$; $p=0,724$)), 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 (8% и 6% ($p=0,967$)) 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 – 56,5% и 22,7% ($\chi^2=9,3$; $p=0,002$); кольпита (63% и 25% ($\chi^2=11,7$; $p=0,001$)). В то же время хроническая урогенитальная инфекция встречалась с сходной частотой – 26% и 36% ($\chi^2=0,68$; $p=0,409$). 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. Нали-

чие истмико-цервикальной недостаточности чаще отмечалось у женщин I группы - 34,8%, против 9,1% женщин II группы ($\chi^2=4,3$; $p=0,005$).

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 (30% и 10% ($\chi^2=4,4$; $p=0,036$)), во-вторых - женщин повторнородящих, но с большим (>2) преобладанием паритета беременности над паритетом родов (50% и 60% ($\chi^2=0,5$; $p=0,459$)).

Таблица 3

Особенности социально - биологического, соматического, акушерского анамнеза (в%) у женщин двух групп сравнения (I блок)

Факторы анамнеза			Группы наблюдения				Оценка различий	
			1 группа n= 46		2 группа n= 44		Хи- квадрат	р
			абс	%	абс	%		
Возраст матери, лет	-до 17		1	2,0%	0	0,0%	0,1	0,916
	-старше 35		8	17,0%	13	30,0%	1,5	0,227
Плодовая анти- генная доминанта	по группе крови							
	Мать	ребенок						
	О(I)	А(II), В(III)	4	8,0%	3	6,0%	0,1	0,967
	А(II)	В(III)	5	10,0%	1	2,0%	1,7	0,088*
	Всего		9	20,0%	4	10,0%	1,1	0,303
	по резус - фактору							
	мать- отриц	ребенок полож	2	4,0%	4	10,0%	0,5	0,481
Социальные фак- торы	-высшее образование		10	21,0%	7	16,0%	0,1	0,735
	-средне-специальное		35	80,0%	30	65,0%	1,8	0,176
	-учащаяся		3	6,0%	0	0,0%	2,3	0,019*
	-домохозяйка		23	50,0%	16	37,0%	1,1	0,303
вредности	-курение		39	84,8%	27	61,4%	5,1	0,015
	-алкоголь		13	28,3%	4	9,1%	4,2	0,027

Семейное положение	-в браке	18	40,0%	16	37,0%	0,1	0,940
	-вне брака	28	60,0%	26	60,0%	0,1	0,830
регион проживания	-город	9	20,0%	13	30,0%	0,7	0,394
	-село	37	80,0%	31	70,0%	0,7	0,394
Состояние здоровья женщины: экстрагенитальная патология	Заболевания эндокринной системы:						
	-сахарный диабет	1	2,0%	0	0,0%	0,1	0,916
	-ожирение	9	20,0%	8	18,0%	0,1	0,978
	-забол, щитовидн, железы	4	8,0%	3	6,0%	0,1	0,967
	Хрон, патология ЖКТ (гастродуоденит)	6	37,0%	17	13,6%	5,2	0,015
	Хрон, патология сердца и сосудов:	23	50,0%	20	46,0%	0,1	0,866
	-ВПС	2	4,0%	0	0,0%	1,9	0,056*
	-артер, гипертензия	15	32,0%	13	30,0%	0,1	0,982
	-ВСД по гипотонич, типу	23	50,0%	4	10,0%	15,2	<0,001
	-миопия	9	20,0%	0	0,0%	7,7	0,005
Очаги хронической инфекции	хроническая патология почек	28	60,0%	18	40,0%	2,8	0,092
	хрон. тонзиллит	6	13,0%	7	15,0%	0,1	0,976
	периодонтит	9	20,0%	7	15,0%	0,1	0,729
ОРВИ во время беременности		5	10,0%	4	10,0%	0,1	0,725
Урогенитальная патология	-эрозия шейки матки	26	56,5%	10	22,7%	9,3	0,002
	-кольпит	29	63,0%	11	25,0%	11,7	0,001
	-ХУГИ	12	26,1%	16	36,4%	0,68	0,409
	-Lues	6	13,0%	4	10,0%	0,1	0,908
Индукцированная беременность	ЭКО, ИКСИ	3	6,0%	4	9,0%	0,1	0,889
Паритет беременности и родов	Первая беременность	14	30,0%	4	10,0%	4,4	0,036
	Повторнобеременная первородящая	11	23,0%	9	20,0%	0,1	0,929

	Повторнородящая с градиентом паритета беременности перед паритетом родов >2	28	60,0%	22	50,0%	0,5	0,458
Отягощенный акушерский анамнез	мед,аборт при 1 бер.	9	20,0%	8	18,0%	0,1	0,978
	мед,аборт между беременностями	16	34,0%	13	30,0%	0,1	0,857
	самопроизвольные выкидыши	14	30,0%	9	20,0%	0,7	0,395
	неразвивающиеся беременности	5	10,0%	4	10,0%	0,1	0,725
	истмико цервикальная недостаточность	16	34,8%	4	9,1%	4,3	0,005
	мед. аборт при первой беременности, предшествующий I преждевременным родам с коротким интервалом (<9 мес) между ними	13	27,6%	1	2,2%	9,4	0,002

Примечание: * малые доли сравнивали с помощью углового преобразования Фишера

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 (в 20% и 10% ($\chi^2=1,1$; $p=0,303$); в 4% и в 10% и 0,1 ($\chi^2=0,5$; $p=0,481$)) 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 влиянии 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 инва-

зии 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 герминативного 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 - в 20%.

Нами также отмечена достаточно высокая частота семейного положения «вне брака» у женщин обеих групп в 60% ($\chi^2=0,0$; $p=0,830$), 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. Это свидетельствует о доминирующей роли отягощенного акушерского анализа (ОАА) в виде повторных медицинских аборт, 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 на-

блюдения, были медицинские аборт 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 - 80% и 70% ($\chi^2=0,7$; $p=0,394$), 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).

Ранняя постановка на учет по беременности и систематическое наблюдение в женской консультации отмечены лишь у двух третей женщин, в 60% в первой группе и в 70% во второй группе ($\chi^2=0,6$; $p=0,440$). Таким образом, каждая третья женщина 1 и 2 групп наблюдения либо поздно встали на учет по беременности (в

32% в обеих группах ($\chi^2=0,1$; $p=0,821$)), 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 как в первой, так и во второй группах в 40% ($\chi^2=0,1$; $p=0,830$).

Таблица 4

Особенности течения беременности (в %), определяющие ее продолжительность у женщин (II блок).

Факторы анамнеза		Группы		Группы наблюдения				Оценка различий	
				1 группа n= 46		2 группа n= 44		Хи- квадрат	P
		абс	%	абс	%				
Наблюдение в женской консультации	-до 12 нед. гестации	28	60,0%	31	70,0%	0,6	0,440		
	-после 12 нед.гестации	15	32,0%	14	32,0%	0,1	0,821		
	-не наблюдались	5	10,0%	0	0,0%	3,1	0,002*		
Преэклампсия, эклампсия	-1 половины бер-ти	9	20,0%	4	10,0%	1,1	0,303		
	-2 половины бер-ти	28	60,0%	22	50,0%	0,5	0,458		
Угроза прерывания бер-ти	-1 триместр	18	40,0%	18	40,0%	0,0	0,830		
	-2 триместр	23	50,0%	21	48,0%	0,0	0,983		
Анемия беременной		32	70,0%	26	58,0%	0,9	0,334		
Маловодие		9	20,0%	11	25,0%	0,1	0,752		
Многоводие		9	20,0%	4	10,0%	1,1	0,303		
ХПН, хронич. гипоксия плода (фетомониторинг)		32	70,0%	31	70,0%	0,1	0,818		
Причины преждевременных родов	Преэклампсия	23	50,0%	18	40,0%	0,5	0,459		
	Предлежание плаценты	2	4,0%	2	4,0%	0,3	0,591		
	ИЦН	16	34,8%	4	9,1%	4,3	0,005		
	Преждеврем.отхождение вод	23	50,0%	20	46,0%	0,0	0,866		
	Отслойка НРП	1	2,0%	4	10,0%	1,7	0,088*		
	Утяжеление гестоза	23	50,0%	18	40,0%	0,5	0,459		
Аntenатальная проф. РДС	В полном объеме	32	70,0%	26	60,0%	0,6	0,439		
	В неполном объеме	14	30,0%	18	40,0%	0,6	0,439		

Примечание: * малые доли сравнивали с помощью углового преобразования Фишера

Таким образом, патологические фоновые состояния во время беременности (анемия, гестозы - преэклампсия, угроза прерывания беременности и др.) и хро-

ническая 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 в 70% ($\chi^2=0,1$; $p=0,818$).

Дородовое излитие околоплодных вод встречалось в 50% в первой группе и 46% во второй группе ($\chi^2=0,1$; $p=0,866$).

Приведенные 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 в 70% а женщинам 2 группы – в 60% ($\chi^2=0,6$; $p=0,439$). 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).

Большая часть наблюдаемых детей родились путем операции экстренного кесарева сечения: и в первой и во второй группах в 70% ($\chi^2=0,1$; $p=0,818$), причем спинальный наркоз преобладал над общим, как в первой группе, так и во второй – 70% и 60% ($\chi^2=0,6$; $p=0,439$). Плановое кесарево сечение проводилось с одинаковой частотой 10% как в I, так и II группах ($\chi^2=0,1$; $p=0,725$). Основными показаниями для оперативного родоразрешения явились: родовое излитие околоплодных вод (50% и 46% ($\chi^2=0,0$; $p=0,866$)) и утяжеление гестоза (50% и 40% ($\chi^2=0,5$; $p=0,459$)). Следует отметить, что это сочеталось с неполным объемом антенаталь-

ной профилактики RDS. Частота самопроизвольных родов в первой группе составила 30%, а во второй 20% ($\chi^2=0,7$; $p=0,395$).

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 в 45% и 40% ($\chi^2=0,1$; $p=0,805$). Удовлетворительная оценка по шкале Апгар (7-8 баллов) в первой и второй группах встречалась с одинаковой частотой-22% и 23% ($\chi^2=0,5$; $p=0,497$).

Таблица 5

Особенности течения родов и состояния при рождении (в %) детей двух групп наблюдения (III блок)

Факторы анамнеза		Группы наблюдения				Оценка различий	
		1 группа n= 46		2 группа n= 44		Хи- квадрат	Р
		абс	%	абс	%		
Самопроизвольные роды		14	30,0%	9	20,0%	0,7	0,395
Экстренное кесарево сечение		32	70,0%	31	70,0%	0,1	0,818
Плановое кесарево сечение		5	10,0%	4	10,0%	0,1	0,725
Виды наркоза	Спинальная анестезия	32	70,0%	26	60,0%	0,6	0,439
	Общий	5	10,0%	9	20,0%	1,1	0,300
Оценка по шкале Апгар в конце первой минуты	0-4 балла	21	45,7%	18	40,9%	0,1	0,805
	5-6 баллов	24	52,2%	25	56,8%	0,1	0,821
	7-8 баллов	1	2,2%	1	2,3%	0,5	0,497
Оценка по шкале Апгар в конце пятой минуты	0-4 балла	3	6,5%	5	11,4%	0,2	0,656
	5-6 баллов	31	67,40%	22	50,0%	2,1	0,144
	7-8 баллов	12	26,10%	17	38,6%	1,1	0,297
Тяжесть состояния при рождении	очень тяжелое	38	83,0%	35	80,0%	0,0	0,924
	Тяжелое	9	20,0%	4	10,0%	1,1	0,303
	средней степени тяжести	0	0,0%	4	10,0%	3,1	0,002*
Кардио-респират. дизадаптация по	1-3	9	20,0%	18	40,0%	3,4	0,065
	4-5	37	80,0%	25	56,0%	4,9	0,027

компоненту ДН с оценкой по шкале Сильвермана в первые 3-5 часов жизни	≥6	0	0,0%	0	0,0%	0	1,000
---	----	---	------	---	------	---	-------

Примечание: * малые доли сравнивали с помощью углового преобразования Фишера

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 в 6,5% и 11,4% ($\chi^2=0,2$; $p=0,656$). Удовлетворительная оценка (7-8 баллов) составила у детей I группы 26,1% против 38,6% во II группе ($\chi^2=1,1$; $p=0,297$). По показаниям эндотрахеально вводили препарат "Курорсуф" в дозе 200 мгк/кг.

Комплексная оценка соматического и неврологического статуса при рождении позволила охарактеризовать состояние ребенка как очень тяжелое в 80% в двух группах наблюдения ($\chi^2=0,0$; $p=0,924$), как тяжелое – I группе 20% и 10% во II группе ($\chi^2=1,1$; $p=0,303$), как средней степени тяжести - 0% и 10% ($\chi^2=3,0$; $p=0,002$).

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., 2011), которая была адаптирована нами к недоношенным детям менее 32 недель гестации 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 детям с массой тела более 1500,0 г.

Признаки кардио-респираторной дезадаптации 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 в 80%, а во второй группе – в 56% ($\chi^2=4,9$; $p=0,027$). Дыхательная недостаточность в 1-3 балла диагностировалась реже в I группе -20%, против 40% во II группе ($\chi^2=3,4$; $p=0,065$). Таким образом, признаки кардио-респираторной дезадаптации 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 90 новорожденных детей двух групп наблюдения (46 детей из I группы и 44 ребенка из группы сравнения). Исследование проводилось в патологоанатомическом отделении ГБУЗ "СОКБ им. В.Д. Середавина" (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 наличия или отсутствия ВЖК приведены в таблице 6.

При изучении результатов мы выделили признаки, характеризующие хроническую плацентарную недостаточность (которая отмечалась у всех женщин), играющие непосредственную роль в преждевременном рождении и развитии ВЖК. Это признаки дистопии расположения пуповины (околокраевое и эксцентричное); признаки формирования фибриноида, фиброза в последах: в материнской части плаценты и экстраплацентарных оболочках; в хориальной пластине; в

сосудах пуповины; признаки нарушения кровообращения: на уровне маточно-плацентарного; плацентарного; плацентарно - плодового; снижение компенсаторных реакций: несоответствие развития виллезного дерева сроку гестации; сниженное развитие синцитиальных узелков (т.е. отставание в развитии синцитиотрофобласта).

Таблица 6

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

показатели состояния плаценты	Группы наблюдения				Оценка различий	
	1 группа n= 46		2 группа n= 44		Хи- квадрат	p
	абс	%	абс	%		
Не соответствие виллезного дерева гестационному возрасту	26	74,3%	30	85,8%	0,8	0,366
Воспаление в плодных оболочках в виде формирующегося фиброза	25	71,4%	23	65,7%	0,1	0,798
Воспаление в пуповине	4	11,4%	2	5,7%	0,2	0,671
Воспаление в хориальной пластине	7	20,0%	4	11,4%	0,4	0,509
Воспаление в базальной пластине	6	17,1%	11	31,4%	1,2	0,264
Воспаление в ворсинах хориона	9	25,7%	4	11,4%	1,5	0,218
Нарушения кровотока на уровне:						
маточно-плацентарный	6	17,1%	23	65,7%	15,1	<0,001
Плацентарный	11	31,4%	5	14,2%	2,0	0,153
фето-плацентарный	18	51,4%	7	20,0%	6,2	0,013
Уровень компенсаторных реакций	4	10,0%	14	40,0%	6,9	0,009
Наличие большого количества синцитиальных узелков	5	15,0%	14	40,0%	4,3	0,038

Морфологическая характеристика последов была сходной. Так, у детей второй группы масса последов колебалась от 130 г до 460 г, со средним значением 280 ± 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.

У детей первой группы масса последов колебалась от 185 г до 500 г со средним значением 330 ± 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 ($p=0,509$) [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 ($p<0,001$); у детей **первой группы** – дополнительно к этим признакам отмечается большая «заинтересованность» структур, близких к плоду (хориальной пластине ($p=0,509$)) с нарушением кровообращения на уровне плацентарно-плодового кровотока ($p=0,013$); отсутствие или сниженное количество синцитиальных узелков ($p=0,035$).

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

Обсуждая полученные 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., Зятина 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

герминативного матрикса), можно предположить, что выявленные признаки в последах первой группы могут быть предикторами развития ВЖК в раннем неонатальном периоде (или внутриутробно). Это согласуется с данными Л.В. Кулиды и соавт. [1997]: во-первых, зона герминативного матрикса плодов и новорожденных 22-27 и 28-32 недель гестации достаточно широка ($2,46 \pm 0,53$ мм и $1,85 \pm 0,6$ мм) и характеризуется незрелыми сосудами, стенка которых состоит из однослойного эндотелия (без элементов подлежащей соединительной ткани), которые гомологичны капиллярам катиледонов хориона; 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 ($p=0,009$)), наличие инволютивно-дистрофических изменений, а также особенности формирования синцитиотрофобласта. Синцитиальные узелки в большом количестве были обнаружены только в 15% последов ($p=0,038$), которые принадлежали детям > 27 нед гестации. Следует отметить, что наличие синцитиальных 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 недоношенных детей менее 32 недель гестации в периоде ранней постнатальной адаптации, находящихся на мягких параметрах ИВЛ.

В то же время в последах II группы чаще выявлялось большее количество синцитиокапиллярных элементов (с темными гиперхромными клетками), что уве-

личивает 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 адаптации недоношенных детей менее 32 недель гестации с развитием ВЖК следует ожидать отклонений в уровне плазматического фибронектина.

3.2. Клинико-метаболические и лабораторно – функциональные особенности течения раннего неонатального периода у недоношенных детей двух групп наблюдения с учетом развития ВЖК 1 ст

3.2.1. Клинико-метаболические и лабораторно – функциональные особенности течения раннего неонатального периода у недоношенных детей двух групп наблюдения с учетом развития ВЖК 1 ст по данным традиционных методов исследования

Оценивая весь комплекс элементов выхаживания недоношенных детей менее 32 недель гестации в двух группах наблюдения (IV блок), мы выявили ряд "управляемых" причин (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 - 83% и у II группы - 60% ($\chi^2=4,79$; $p=0,029$). Позднее начало вскармливания грудным молоком (65% и 40% ($\chi^2=4,68$; $p=0,030$)).

Необходимость проведения интубации и переинтубации трахеи, катетеризации периферических и глубоких вен, постановки пупочного катетера, монито-

ринга лабораторных данных объясняет высокую частоту инвазивности ведения (ИИ >6), особенно у новорожденных 1 группы -65% (во 2-ой группе -40%) ($\chi^2=4,68$; $p=0,030$).

Таблица 7

Частота "управляемых" причин дезадаптации глубоко недоношенных детей в раннем неонатальном периоде (IV блок)

Отклонения от протокола	Группы		Группы наблюдения		Оценка различий			
			1 группа n=46		2 группа n=44		Хи-квад-рат	p
	абс	%	абс	%				
Случаи гипотермии в родовом зале или во время транспортировки в отд. реанимации	2	4,0%	1	3,0%	0,09	0,753		
Повышенный уровень шума в палате ОРИТН	34	74,0%	31	70,0%	0,03	0,851		
Позднее начало введения жиров (после 3-х суток жизни) при парентеральном питании	12	25,0%	4	10,0%	2,52	0,112		
Начало энтерального питания позже 14 ч жизни	38	83,0%	26	60,0%	4,79	0,029		
Позднее начало вскармливания грудным молоком	30	65,0%	18	40,0%	4,68	0,030		
Высокая частота инвазивности(ИИ>6)*	30	65,0%	18	40,0%	4,68	0,030		
Социальная депривация из-за проживания в сельской местности	28	60,0%	18	40,0%	2,84	0,092		
Кроме того, к значимым факторам отнесена длительность проведения ИВЛ больше 3-х суток	28	60,0%	9	20,0%	13,32	<0,001		

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

Эпизод перенесенной гипотермии – 4% и 3% ($\chi^2=0,09$; $p=0,753$) - был обусловлен проблемой транспортировки (из-за поломки транспортного инкубатора и временного отсутствия полиэтиленовой пленки).

Позднее начало вскармливания грудным молоком, которое приводит к социальной и иммунобиологической депривации, наблюдалось в 60% в 1 группе наблюдения и в 40% – во 2 группе ($\chi^2=2,84$; $p=0,030$). 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 ("пре"-смесями).

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

Особенности течения раннего неонатального периода у детей двух групп наблюдения приведены в таблице 8.

Нарушение внешнего дыхания, как проявление кардио-респираторной дезадаптации, наблюдалось у новорожденных обеих групп сравнения и потребовало проведения ИВЛ с рождения в 69% в первой группе и в 54% во второй группе ($\chi^2=1,6$; $p=0,206$); НСРАР– в 6% в первой группе и в 15% во второй ($\chi^2=1,2$; $p=0,281$).

На спонтанном дыхании с момента рождения дети находились в 25% и 31% ($\chi^2=0,2$; $p=0,662$), что косвенно указывает на большую зрелость респираторной системы при рождении у новорожденных второй группы, испытывавших хроническую внутриутробную гипоксию. Тяжесть RDS в синдромокомплексе кардио-респираторной дезадаптации 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 (62% и 17% ($\chi^2=17,6$; $p<0,001$)), - очевидно, в связи с развитием у них ВЖК и более тяжелым течением кардио-респираторной дезадаптации и респираторного дистресс-синдрома. Реже была длительность ИВЛ до 3-х суток (1,8% и 28,6% ($\chi^2=10,7$; $p=0,001$)); и особенно менее 1-х суток (4% и 9,1% ($\chi^2=0,3$; $p=0,579$)).

В неврологическом статусе у наблюдаемых новорожденных превалировал общемозговой синдром угнетения ЦНС как в 1-ой группе (67%), так и во 2-ой группе (62%) ($\chi^2=0,1$; $p=0,773$). Этот общемозговой синдром характеризовался выраженной гиподинамией, диффузной мышечной гипотонией, гипорефлексией.

Таблица 8

Особенности течения раннего неонатального периода
у детей двух групп наблюдения (IV блок)

Группы и статистические показатели		Группы наблюдения				Оценка различий	
		1 группа n=46		2 группа n=44		Хи-квадрат	p
		абс	%	абс	%		
Показатели							
Синдром угнетения ЦНС		31	67,3%	27	62,1%	0,1	0,773
Отечный синдром		44	95,7%	38	85,5%	1,7	0,194
Вегето-сосудистый синдром		13	28,4%	10	23,0%	0,1	0,724
Судорожный синдром		1	2,2%	0	0,0%	0,0	0,982
Гипертензионный синдром		1	2,2%	14	30,8%	11,6	0,001
Визуально на 3-и сутки - желтушный синдром		41	89,0%	40	90,6%	0,0	0,921
Непрямой билирубин >171мкмоль/л		13	27,6%	1	2,2%	9,4	0,002
Начало ИВЛ	ИВЛ	32	69,4%	24	54,3%	1,6	0,206
	НСРАР	3	6,2%	7	15,5%	1,2	0,281
	Спонтанное дыхание	12	25,4%	14	31,8%	0,2	0,662
Продолжительность ИВЛ	1 сутки	2	4,0%	4	9,1%	0,3	0,579
	До 3-х суток	1	1,8%	13	28,6%	10,7	0,001
	Больше 3-х суток	29	62,8%	8	17,2%	17,6	<0,001
	НСРАР	3	6,2%	7	15,5%	1,2	0,281

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.

Гипертензионный синдром чаще наблюдался у новорожденных II группы - 30,8% ($\chi^2=11,6$; $p=0,001$).

Судорожный синдром отмечался только у одного новорожденного I-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 недоношенных детей менее 32 недель гестации 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 клинико-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 первой группы и каждого четвертого второй группы.

Вегето - сосудистые синдромы проявлялись одинаково у детей двух групп сравнения (28% и 23% ($\chi^2=0,1$; $p<0,724$)) 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 – также к развитию на этом фоне ВЖК 1 ст.

Визуальное проявление отечного синдрома в виде пастозности лица, верхних и нижних конечностей в большей степени было характерно для новорожденных 1-ой группы - в 95% (во 2-ой группе - в 85%) ($\chi^2=1,7$; $p=0,194$). 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 (89% и 90%) с достижением максимальных значений непрямого билирубина не более 171 ± 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 10% от первоначальной массы тела. Время максимальной убыли приходилось на 4-5-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 патномоничных 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 раннего неонатального периода у недоношенных детей менее 32 недель гестации 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 недоношенных детей менее 32 недель гестации при рождении (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.

Из таблицы 9 видно, что при поступлении новорожденных в отделение реанимации из родового зала транзиторное состояние гипокапнии выявлялось в 23% в 1-ой группе и в 13% – во 2-ой группе наблюдения ($\chi^2=1,0$; $p=0,319$), а транзиторной гиперкапнии – 32% и 19% ($\chi^2=1,4$; $p=0,244$).

Таблица 9

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

Группы		Группы наблюдения				Оценка различий	
		1 группа n=46		2 группа n=44		Хи- квадрат	p
		абс	%	абс	%		
рН	< 7,35 (но >7,2)	16	34,7%	14	30,8%	0,0	0,871
	> 7,35(но < 7,5)	6	13,6%	4	9,4%	0,1	0,769
рСО ₂ , мм.ст. ст.	<34	11	23,8%	6	13,4%	1,0	0,319
	>46	15	32,8%	9	19,8%	1,4	0,244
АВЕ	< -4 (но >-8)	20	43,4%	17	39,0%	0,0	0,833
	> -2 (но < +2)	4	8,0%	2	4,3%	0,1	0,768
Sat O ₂ %	< 91 %	24	52,2%	23	52,0%	0,0	0,846
	> 95 %	22	46,7%	5	12,2%	11,2	0,001

Показатели газов и Ph капиллярной крови отклонялись от нормы в сторону респираторного алкалоза (в пределах рСО₂ 28-34 мм.рт.ст. и рН 7,45-7,48) с одинаковой частотой в обеих группах сравнения (35% и 30% ($\chi^2=0,0$; $p=0,871$)), реже встречался респираторный ацидоз (в пределах рСО₂ 46-52 мм.рт.ст. и рН 7,28-7,31). Признаки метаболического ацидоза отмечались в 43% и 39% детей двух групп наблюдения ($\chi^2=0,0$; $p=0,833$). Реже отмечался метаболический алкалоз в пределах значений ВЕ (+5) - (+7), 8% против 4% ($\chi^2=0,1$; $p=0,768$), 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 герминативного матрикса. Мониторирование SatO₂ в периферической крови выявило, что гипероксия (SatO₂ ≥ 95 %) чаще наблюдалась у новорожденных I группы - в 46% (во II группе - в 12%) ($\chi^2=11,2$; $p=0,001$), 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 O₂, учитывая большую частоту высоких значений Sat O₂ в периферической крови. Поскольку этот показатель отражает концентрацию окси-Hb - можно предположить, что не происходит должной отдачи O₂ в ткани. С одной стороны, у глубоко недоношенных детей Hb эритроцитов представлен прежде всего Hb_F с его высоким сродством к O₂. С другой стороны, в условиях срочной метаболической адаптации в первые сутки жизни может снижаться его перфузия в ткани.

Не исключено также, что это связано с незрелостью капиллярного русла у глубоко недоношенных детей по аналогии с особенностями капиллярной сети в котиледонах плаценты у плодов низких сроков гестации с недостаточным развитием синцитиальных узелков и малой площадью диффузии и перфузии для O₂. Тот же процесс можно представить на уровне герминативного матрикса.

Это соответствует предположению Б.И. Глуховца [2002] о сниженном усвоении O₂ в легких глубоко недоношенных детей, на модели замедленного развития синцитиальных узелков в хориальной пластине плаценты у плодов < 27 недель гестации, что коррелирует с неготовностью легких плода и глубоко недоношенных детей воспринимать кислород. Это также может свидетельствовать о патогенетической роли гипероксии в генезе ВЖК у детей I группы.

Оценивая особенности клинико-метаболической адаптации недоношенных детей менее 32 недель гестации 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 10⁹/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 – в 57%, в то время как у новорожденных второй группы – в 38% ($\chi^2=2,3$; $p=0,130$). 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 коррекции уровня гликемии использовали парентеральное введение 10% раствора глюкозы в дозе 2 ммоль / литр.

Частота отклонений от нормативных показателей базальной гликемии и электролитов крови у недоношенных новорожденных двух групп сравнения

Группы и статистические показатели		Группы наблюдения				Оценка различий	
		1 группа n=46		2 группа n=44		Хи-квадрат	p
		абс	%	абс	%		
Показатели базальной гликемии и электролитов крови							
Глюкоза крови ммоль/л	< 2,2	26	57,0%	17	38,8%	2,3	0,130
	> 5,5	1	2,2%	0	0,0%	0,0	0,982
Калий, ммоль/л	<3,5	6	13,1%	1	2,2%	2,4	0,124
	>5,1	17	35,9%	18	41,1%	0,1	0,772
Кальций, ммоль/л	< 2,1	22	46,7%	19	42,8%	0,0	0,868
	> 2,55	7	15,2%	6	13,6%	0,0	0,931
Натрий, ммоль/л	< 136	18	38,7%	19	43,2%	0,0	0,827
	> 152	0	0,0%	0	0,0%	0,0	1,000

Транзиторная гипокальциемия (менее 2,1 ммоль/л общего Са) наблюдалась в 46% – в 1 группе и 42% – 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 недоношенных детей оказалось достаточно характерным состояние невыраженной гиперкалиемии, которое отмечалось в 35% и 41% ($\chi^2=0,1$; $p=0,772$) 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 (38% в 1 группе и 42% – во 2 группе ($\chi^2=0,0$; $p=0,827$)), 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. Перечисленные факторы достаточно хорошо изучены, и мы ставили перед собой задачу оценить роль других факторов риска развития преждевременных родов и ВЖК.

3.2.2. Особенности мозгового кровотока по показателям доплерографии церебральных сосудов

Метод НСГ в 1-е сутки жизни, примененный в качестве скрининга у всех детей для выявления признака «развитие ВЖК I степени», позволил выделить 2 группы наблюдения уже в первые сутки жизни и был дополнен методом ДГ сосудов головного мозга в 1-е и 3-и сутки жизни (НСДГ).

Проведя анализ данных НСГ исследования, мы выявили наличие ВЖК 1 ст различной локализации у детей I группы и признаки незрелости различных структур у детей обеих клинических групп (рис. 2,3,4,5,6). Эти признаки мы изучили с учетом массы тела при рождении.

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 об-

ластях над передними, затылочными рогами и телом боковых желудочков в виде повышенной эхогенности, очевидно соответствует зоне герминативного 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, но без статистически значимых различий между группами.

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. Это согласуется с данными Власюка В.В., [2010,2013].

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. 3 представлены НСГ - признаки ВЖК 2 степени (этот пациент в исследование не вошел).

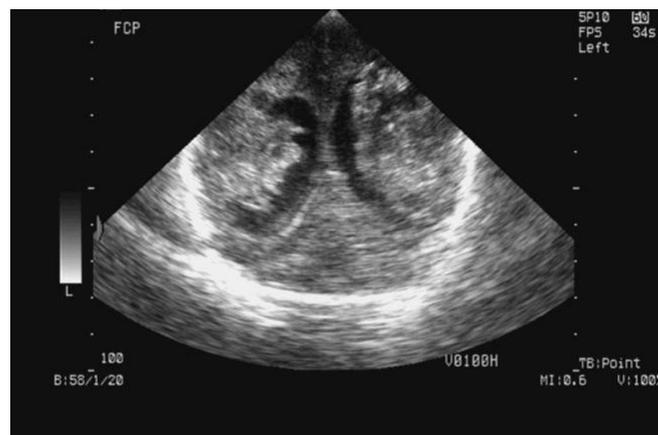


Рис.2 НСГ признаки ВЖК 1 степени в области задних рогов боковых желудочков у ребенка с массой тела при рождении 780 г (пациент включен в I группу наблюдения)



Рис.3- 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 4,5,6 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 дезадаптации, 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 герминативного матрикса с развитием престаза (рис. 4); периваскулярного отека с эритродиапедезом в субэпендимальной зоне герминативного матрикса (рис.5), обширное ВЖК 1 ст с сохраненной эпендимой желудочка мозга (рис. 6).

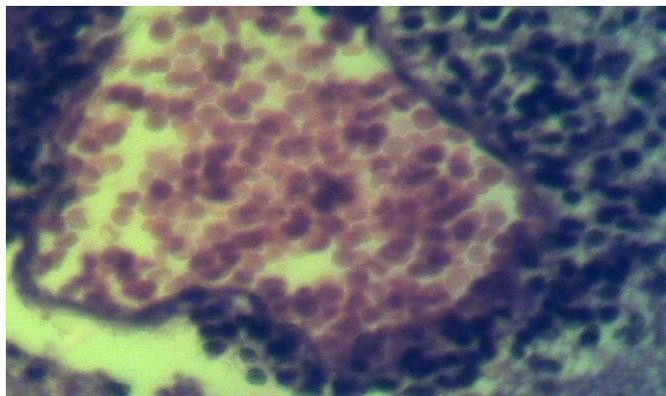


Рис.4 Микрофотография гистологического среза головного мозга (окраска гематоксилин+эозин, импрегнация серебром; увеличение 1:800): сладжирование эритроцитов в расширенном капилляре герминативного матрикса перивентрикулярной области с развитием престаза

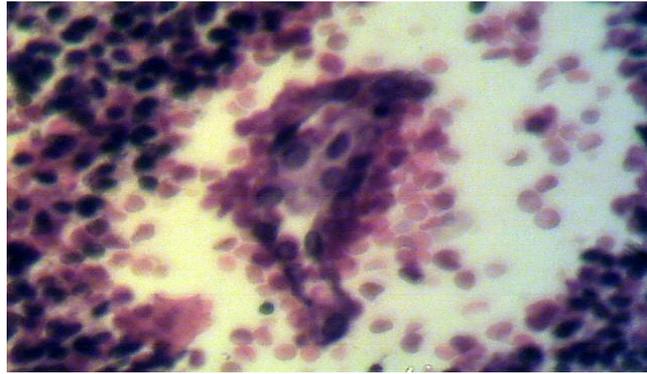


Рис.5 Микрофотография гистологического среза головного мозга (окраска гематоксилин+эозин, дополнительно импрегнация серебром; увеличение 1:800): периваскулярный отек с эритродиapedезом в субэпендимальной зоне герминативного матрикса

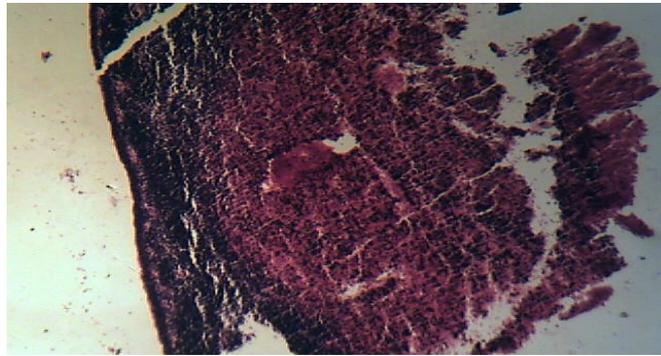


Рис.6 Микрофотография гистологического среза головного мозга (окраска гематоксилин + эозин, импрегнация серебром; увеличение 1:400): обширное ВЖК 1 степени с сохраненной эпендимой желудочка мозга

Для уточнения **патогенеза ВЖК I ст** было проведено исследование доплерографических показателей церебральной гемодинамики у наблюдаемых детей в первые и третьи сутки жизни.

Проведя первичную реанимационную помощь и последующую инфузионную терапию по протоколу клинической стабилизации состояния, с включением 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 недоношенным детям менее 32 недель гестации вводили сосудисто - дыхательный analeптик кофеин в виде кофеин-бензоата (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 [Noori S., Seri., 2001, 2005; Fanaroff J.M., Fanaroff A.A., 2011;]. Следовательно, патогенетически обоснованная коррекция сосудистого тонуса является необходимой частью лечения недоношенных детей менее 32 недель гестации [Seri I., Noori S., 2005; Short V.L., Van Meurs K., Evans J.R., 2006].

Дофамин, являясь медиатором нервных импульсов, функционирует как в ЦНС, так и в периферических тканях. Действуя на α_1 и α_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 α - рецепторов снижается также внутриклеточный уровень цАМФ с его способностью «убирать» ионы Ca в митохондрии, возрастает их концентрация в цитоплазме, с вазоконстрикторным эффектом [Subhebar N.V., 2003].

Дофамин действует также на β_1 и β_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 адреномиметиков 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-венулярных анастомозов с централизацией кровообращения и развитием тканевой гипоксии.

Добутамин является стимулятором β_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 герминативного матрикса, с разрывом капилляров. Результаты доплерографических показателей церебральной гемодинамики приведены в таблицах 11,12 и на рис. 7.

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 (таблицы 11, 12), поскольку проявления ЦИ и РДС в первые – третьи сутки жизни имеют практически все глубоко недоношенные 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 недоношенных детей 34-36 недель гестации. Близость этих показателей к верхним значениям этого диапазона свидетельствуют о сохраняющейся фазе церебральной реперфузии в связи с уве-

личением 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 ($14,16 \pm 1,39$ см/сек) определялась у них в пределах нормы, характерной для недоношенных детей 34-36 нед. гестации. Это характеризовало **первую гемодинамическую ситуацию**: 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. По нашим данным, имеются особенности ведения ребенка в стадию реперфузии с увеличением R_i и скорости кровотока в ПМА, поскольку есть опасность развития ВЖК. Может быть продолжен кофеин, как дыхательный и сосудистый analeптик, а для вазодилатации церебральных артериальных сосудов может быть применено болюсное (микроструйное) введение бикарбоната натрия - у детей с склонностью к метаболическому ацидозу. Применение никотиновой кислоты, эуфиллина, $MgSO_4$ не показано в виду их неселективного эффекта на показатели гемодинамики.

Обратило на себя внимание, что у детей с ОНМТ и НМТ в первые сутки показатели кровотока в бассейне ПМА и ЗМА также были повышены, но в сочетании с нормальной скоростью оттока по вене Галена это также не приводило к объемной гиперперфузии и опасности ВЖК - т.е. укладывалось 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 недоношенных детей менее 32 нед. гестации II группы (сравнения), мы сопоставили с ними значения показателей церебральной гемодинамики у детей **основной группы** с учетом трех гестационных подгрупп (таблицы 11, 12, 13).

Показатели гемодинамики по данным УЗДГ сосудов головного мозга ($M \pm m$) в 1-е и 3-и сутки жизни у детей двух групп наблюдения с ЭНМТ

Группы, возраст Показатели	ВЖК есть				ВЖК нет				сравнения между группами	
	1 сут	3 сут	Дельта	p*	1 сут	3 сут	дельта	p*	p^ 1 сут	p^ 3сут
ПМА (Ri)	0,68±0,03	0,66±0,03	0,022±0,01	0,107	0,70±0,04	0,62±0,02	0,074±0,04	0,201	0,775	0,367
СМА (Ri)	0,73±0,03	0,67±0,03	0,051±0,03	0,083	0,67±0,04	0,59±0,03	0,082±0,03	0,038	0,345	0,050
ЗМА (Ri)	0,69±0,02	0,68±0,02	0,009±0,01	0,395	0,68±0,03	0,64±0,01	0,040±0,04	0,283	0,803	0,102
v.Галена, см/сек	9,69±0,79	11,78±0,89	-2,09±0,89	0,008	14,16±1,39	16,41±0,80	-2,25±0,67	0,021	0,014	0,002
ПМА (V кровотока) см/сек	29,56±4,27	29,06±2,84	0,50±2,08	0,437	41,80±3,27	36,30±2,24	5,50±3,27	0,058	0,030	0,093
СМА (V кровотока) см/сек	29,89±2,25	33,67±2,56	-3,78±1,16	0,017	31,40±4,21	34,10±2,07	-2,70±4,61	0,496	0,870	0,838
ЗМА (V кровотока) см/сек	29,44±3,99	31,70±3,53	-2,26±0,63	0,018	38,60±2,92	37,20±2,59	1,40±3,07	0,933	0,065	0,092

Примечание: * -статистическая значимость отличий в динамике наблюдения в пределах каждой группы (парный тест)

^ - статистическая значимость отличий между группами на 1 и 3 сутки наблюдения (сравнение независимых групп)

Таблица 12.

Показатели гемодинамики по данным УЗДГ сосудов головного мозга ($M \pm m$) в 1-е и 3-и сутки жизни у детей двух групп наблюдения с ОНМТ

Группы, возраст Показатели	ВЖК есть				ВЖК нет				сравнения между группами	
	1 сут	3 сут	Дельта	p*	1 сут	3 сут	дельта	p*	p^ 1сут	p^ 3сут
ПМА (Ri)	0,57±0,04	0,64±0,03	-0,069±0,03	0,029	0,69±0,02	0,63±0,02	0,064±0,01	0,007	0,012	0,880
СМА (Ri)	0,64±0,03	0,65±0,02	-0,011±0,03	0,706	0,64±0,02	0,67±0,02	-0,031±0,02	0,249	0,860	0,278
ЗМА (Ri)	0,62±0,03	0,64±0,02	-0,018±0,03	0,362	0,66±0,02	0,63±0,05	0,028±0,04	0,726	0,182	0,940
v.Галена, см/сек	10,76±1,21	14,39±1,06	-3,63±0,74	0,001	15,30±1,54	18,33±1,08	-3,03±1,37	0,05	0,007	0,024
ПМА (V кровотока) см/сек	27,06±2,73	34,18±2,39	-7,12±1,42	<0,001	37,60±2,32	41,10±2,41	-3,50±1,12	0,013	0,021	0,042
СМА (V кровотока) см/сек	29,93±1,92	37,62±1,40	-7,69±1,81	0,001	33,10±2,04	38,30±2,16	-5,20±1,37	0,005	0,406	0,563
ЗМА (V кровотока) см/сек	29,86±2,26	36,62±2,09	-6,75±1,30	<0,001	37,10±1,62	40,90±1,93	-3,80±1,32	0,028	0,017	0,199

Примечание: * -- статистическая значимость отличий в динамике наблюдения в пределах каждой группы (парный тест)^ — статистическая значимость отличий между группами на 1 и 3 сутки наблюдения (сравнение независимых групп)

Показатели гемодинамики по данным УЗДГ сосудов головного мозга ($M \pm m$) в 1-е и 3-и сутки жизни у детей двух групп сравнения с НМТ

Группы, возраст Показатели	I группа				II группа				сравнения между группами	
	1 сут	3 сут	Дельта	p*	1 сут	3 сут	дельта	p*	p^ 1сут	p^ 3 сут
ПМА (Ri)	0,58±0,02	0,62±0,02	-0,043±0,03	0,028	0,66±0,02	0,64±0,02	0,020±0,02	0,808	0,017	0,479
СМА (Ri)	0,62±0,02	0,61±0,02	0,003±0,03	0,559	0,67±0,02	0,67±0,02	0,005±0,02	0,964	0,028	0,140
ЗМА (Ri)	0,61±0,02	0,66±0,02	-0,055±0,02	0,007	0,67±0,02	0,67±0,02	0,001±0,02	0,704	0,049	0,897
v.Галена, см/сек	11,38±1,26	16,61±1,11	-5,24±0,64	<0,001	15,66±0,73	19,31±0,82	-3,65±1,02	0,001	0,012	0,024
ПМА (V кровотока) см/сек	33,80±2,03	41,20±1,79	-7,40±1,38	<0,001	40,17±1,83	48,54±1,25	-8,38±1,61	<0,001	0,005	0,001
СМА (V кровотока) см/сек	31,06±2,12	37,10±1,36	-6,04±1,75	0,002	34,20±1,68	42,88±2,10	-8,68±1,69	<0,001	0,309	0,039
ЗМА (V кровотока) см/сек	27,85±2,25	34,62±2,19	-6,77±2,19	0,004	35,47±1,78	42,40±2,08	-6,93±1,36	<0,001	0,010	0,017

Примечание: * -- статистическая значимость отличий в динамике наблюдения в пределах каждой группы (парный тест)

^ — статистическая значимость отличий между группами на 1 и 3 сутки наблюдения (сравнение независимых групп)

У детей **I группы**, развивших ВЖК в 1-е сутки жизни, выявлено снижение показателей R_i в бассейне ПМА (по сравнению с детьми второй группы) и обнаружены статистически значимые и гестационно зависимые изменения скорости кровотока по мозговым артериям, и особенно по вене Галена.

При этом, у детей с ЭНМТ (табл. 11) скорость кровотока по ПМА 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 $9,69 \pm 0,79$ см/сек - «моделировало» **вторую гемодинамическую ситуацию**: дилатация с замедлением кровотока в ПМА, а также замедление кровотока по вене Галена, как в первые ($p=0,014$), так и в третьи сутки жизни ($p=0,002$), приводящие на уровне капилляров герминативного матрикса к застою, престазу, расширению капилляров и развитию ВЖК. По нашему мнению, это обосновывает некоторые особенности ведения детей с учетом второй гемодинамической ситуации: даже при стабилизации показателей системной гемодинамики показано продолжение приема вазопрессоров в сочетании с сосудистым и дыхательным аналептиком (Кофеином), в течение первых 3-5 суток жизни. Нужна также срочная коррекция КОС с недопущением алкалоза.

У детей с ОНМТ (табл. 12) снижение скорости кровотока отмечалось в бассейне ПМА ($p=0,021$) и ЗМА ($p=0,017$), возможно, отражая расположение ткани герминативного 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 ($p=0,007$), что отмечалось только в первые сутки жизни, благодаря чему опасность повторного развития ВЖК уменьшалась.

У детей с НМТ (табл. 13) так же выявлено снижение скорости кровотока как по ПМА ($p=0,005$), так и по ЗМА ($p=0,010$), но лишь в первые сутки жизни. В развитии ВЖК у этих детей так же возможна роль снижения скорости оттока по вене Галена (характерно для второй гемодинамической ситуации) ($p=0,012$), которое выявлено только в первые сутки жизни ($p<0,001$).

Данные, приведенные в табл.14 и рис.7-13, содержат обобщенные значения показателей гемодинамики по данным НСДГ сосудов головного мозга и свидетельствуют о наличии единого патогенетического процесса у детей I группы в виде статистически значимого замедления скорости кровотока по ПМА ($p < 0,001$) и ЗМА ($p < 0,001$), а также скорости оттока по вене Галена ($p < 0,001$). На третьи сутки жизни, по мере повышения этих показателей ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$), отмечалось сохранение достоверных различий в показателях скорости кровотока по ПМА ($p < 0,001$) и ЗМА ($p = 0,003$) и скорости оттока по вене Галена ($p < 0,001$), следовательно, по сравнению с детьми II группы гемодинамическая ситуация значительно улучшилась, но опасность повторного ВЖК у детей I группы сохранялась.

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 ЗМА (по сравнению с детьми второй группы), что сочеталось с снижением скорости оттока крови по вене Галена. Очевидно, в условиях таких гемодинамических изменений происходит переполнение кровью незрелых сосудов герминативного матрикса и сосудистых сплетений эпендимы желудочков.

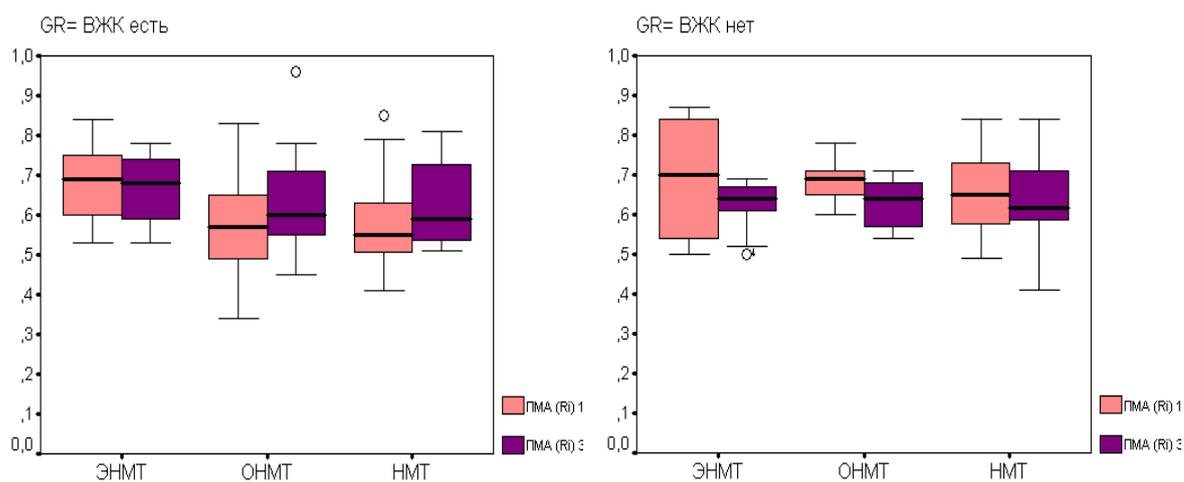


Рис.7 Показатели индекса резистентности ПМА в 1-е и 3-и сутки жизни у недоношенных детей двух групп сравнения

Обобщенные показатели гемодинамики по данным УЗДГ сосудов головного мозга ($M \pm m$) в 1-е и 3-и сутки жизни у детей двух групп наблюдения

Группы, возраст Показатели	I группа				II группа				сравнения между группами	
	1 сут	3 сут	Дельта	p*	1 сут	3 сут	дельта	p*	p^ 1сут	p^ 3 сут
ПМА (Ri)	0,60±0,02	0,64±0,02	-0,040±0,016	0,009	0,67±0,02	0,63±0,01	0,042±0,017	0,064	0,003	0,862
СМА (Ri)	0,64±0,02	0,64±0,01	0,007±0,017	0,886	0,66±0,01	0,65±0,01	0,014±0,017	0,557	0,277	0,580
ЗМА (Ri)	0,63±0,02	0,66±0,01	-0,029±0,015	0,011	0,67±0,01	0,66±0,02	0,015±0,017	0,974	0,061	0,840
v.Галена, см/сек	10,82±0,72	14,85±0,69	-4,03±0,45	<0,001	15,24±0,61	18,43±0,56	-3,19±0,65	<0,001	<0,001	<0,001
ПМА (V кровотока) см/сек	30,48±1,61	36,23±1,45	-5,75±0,99	<0,001	39,95±1,34	44,07±1,26	-4,11±1,43	<0,001	<0,001	<0,001
СМА (V кровотока) см/сек	30,41±1,22	36,62±0,93	-6,21±1,04	<0,001	33,31±1,38	39,84±1,42	-6,53±1,44	<0,001	0,158	0,108
ЗМА (V кровотока) см/сек	28,91±1,47	34,79±1,10	-5,88±1,09	<0,001	36,55±1,22	40,88±1,36	-4,33±1,15	<0,001	<0,001	0,003

Примечание: * -- статистическая значимость отличий в динамике наблюдения в пределах каждой группы (парный тест)

^ — статистическая значимость отличий между группами на 1 и 3 сутки наблюдения (сравнение независимых групп)

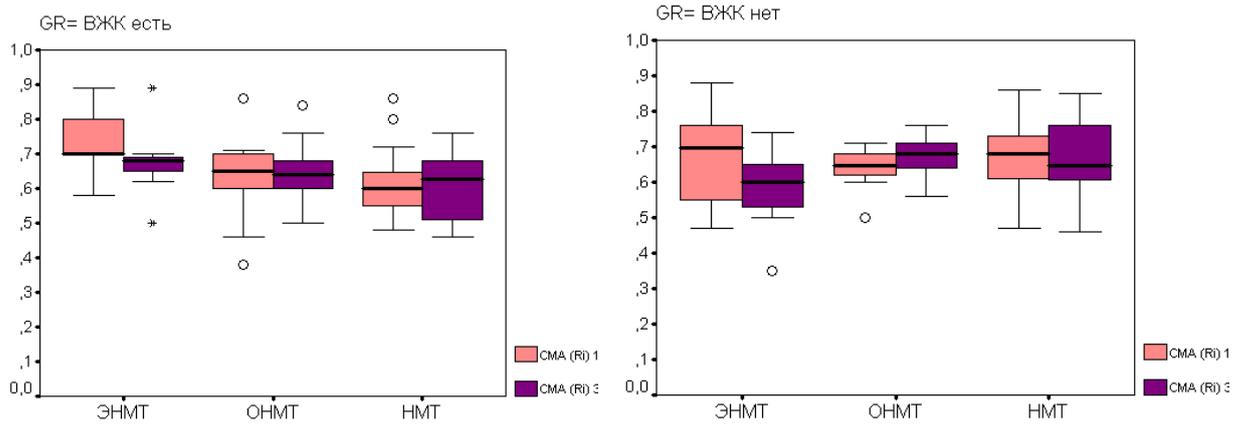


Рис.8 Показатели индекса резистентности СМА в 1-е и 3-и сутки жизни у недоношенных детей двух групп сравнения

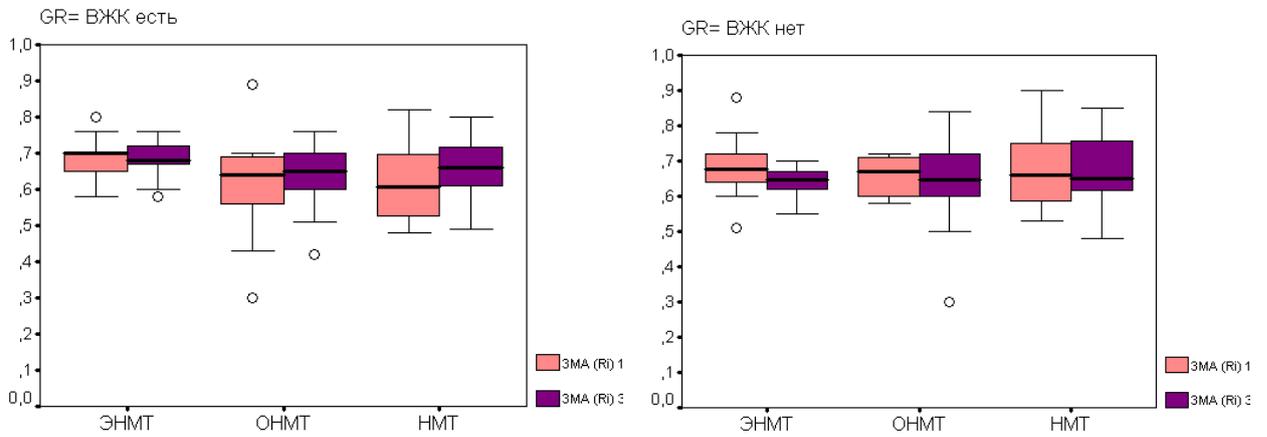


Рис.9 Показатели индекса резистентности ЗМА в 1-е и 3-и сутки жизни у недоношенных детей двух групп сравнения

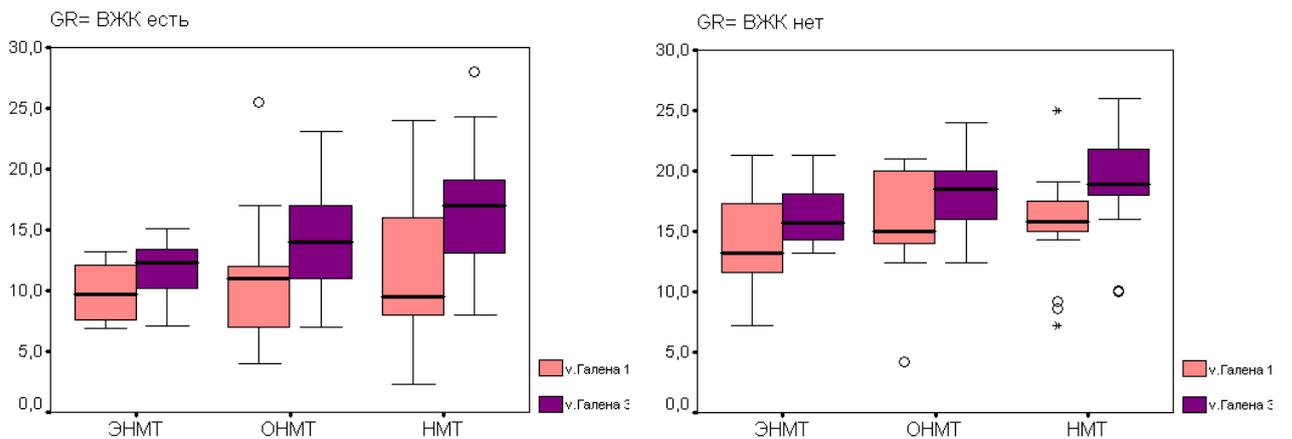


Рис.10 Показатели скорости оттока по в. Галена в 1-е и 3-и сутки жизни у недоношенных детей двух групп сравнения

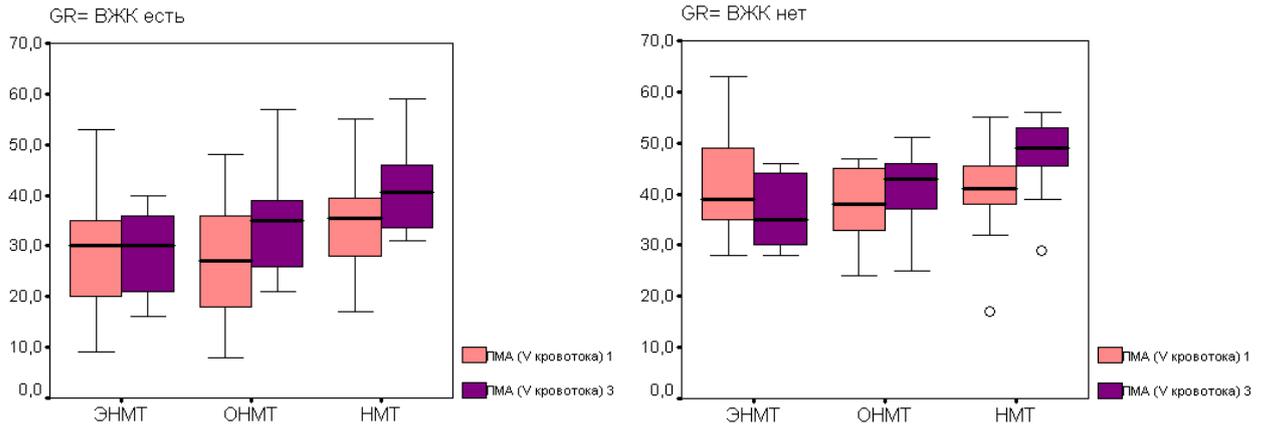


Рис.11 Показатели скорости кровотока по ПМА в 1-е и 3-и сутки жизни у недоношенных детей двух групп сравнения

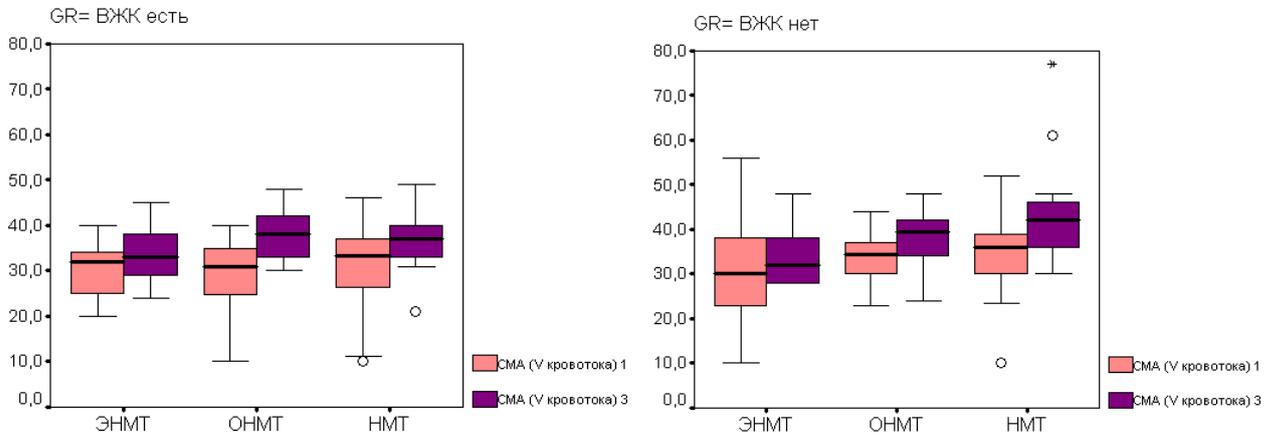


Рис.12 Показатели скорости кровотока по СМА в 1-е и 3-и сутки жизни у недоношенных детей двух групп сравнения

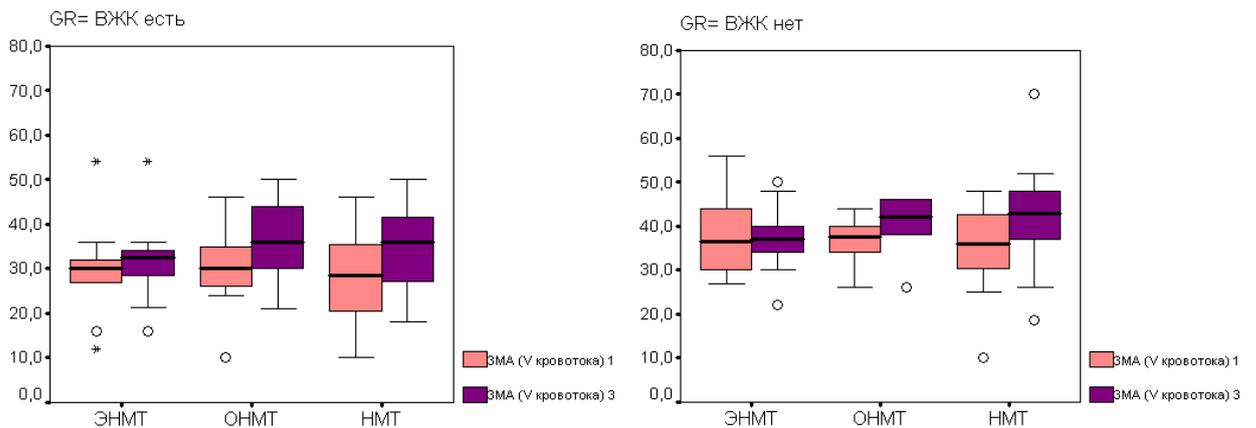


Рис.13 Показатели скорости кровотока по ЗМА в 1-е и 3-и сутки жизни у недоношенных детей двух групп сравнения

Т.о., 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 общепринятой 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 недоношенных детей менее 32 нед. гестации, 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 недоношенных детей менее 32 нед. гестации 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 на 3-и сутки жизни тонизирующий эффект на показатели индекса резистентности магистральных артерий и скорости оттока по вене Галена (табл. 14; $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$). 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. 14 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.

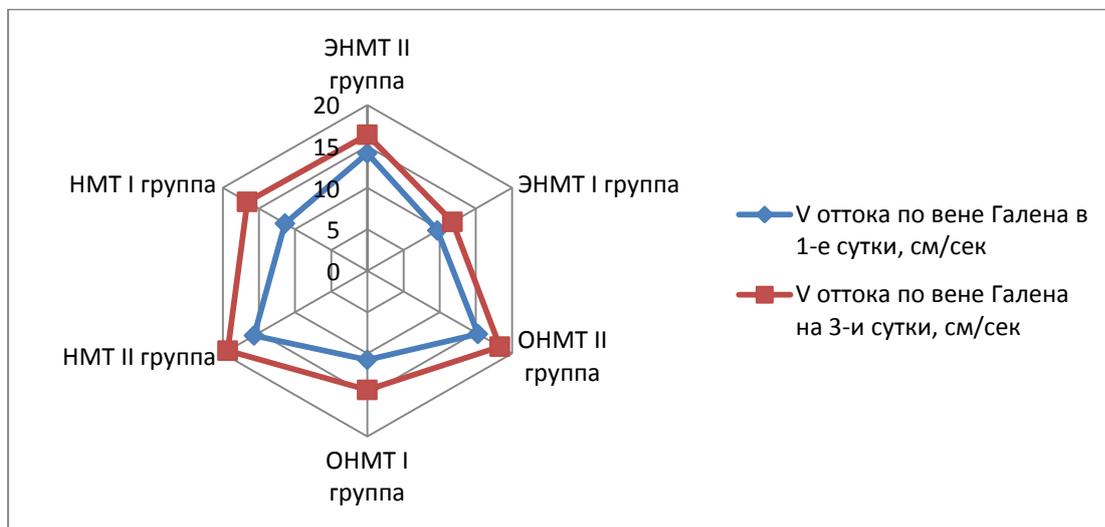


Рис. 14 Суммарное графическое изображение показателей скорости оттока по вене Галена детей двух групп наблюдения разных гестационных подгрупп в 1-е и 3-и сутки жизни

3.2.3. 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 (табл.15, рис.15,16).

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 недоношенные дети менее 32 нед. гестации 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 недоношенных детей в зависимости от срока гестации получены нами впервые.

Как следует из таблицы 15, 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 мкг/мл (при исследовании методом ТИФА) относительно более старших возрастных групп. Однако у **детей II группы** этот показатель был выше, чем у детей в I группе в первые сутки жизни, и в подгруппе с ЭНМТ составил - $38,07 \pm 3,42$ мкг/мл ($p^{\wedge}=0,018$), у детей с ОНМТ – $40,95 \pm 4,15$ мкг/мл ($p^{\wedge}=0,010$) и детей с НМТ– $38,05$ мкг/мл ($p^{\wedge}=0,043$). Предположительно это можно объяснить «следовым» повышением данного показателя у детей II группы 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. На 3-и сутки жизни продолжается статистически достоверное повышение уровня плазменного фибронектина.

У **детей I группы** в 1-е сутки жизни значения плазменного фибронектина были достоверно ниже, чем в группе сравнения (показатели достоверности приведены выше), причем эта направленность была характерна для детей всех трех гестационных подгрупп, но особенно низкий уровень плазменного фибронектина был у детей с ЭНМТ и ОНМТ ($p^{\wedge}=0,018$ и $p^{\wedge}=0,010$).

На 3-и сутки жизни у детей I группы отмечается статистически значимое повышение уровня плазменного фибронектина как в подгруппе с ЭНМТ ($p^{\ast}=0,051$), так и с ОНМТ ($p^{\ast}<0,001$) и с НМТ($p^{\ast}=0,006$). Однако, эти значения оставались более низкими, чем в соответствующих гестационных подгруппах II группы ($p^{\wedge}=0,008$). ($p^{\wedge}=0,006$), ($p^{\wedge}=0,012$).

Таблица 15.

Показатели уровня фибронектина ($M \pm m$) (mkg/ml) у детей двух групп разных сроков гестации в 1-е и 3-и сутки жизни

Группы, возраст Подгруппы по массе тела	I группа (n=46), ВЖК есть				II группа (n=44), ВЖК нет				сравнения между группами	
	1 сут	3 сут	дельта	p*	1 сут	3 сут	Дельта	p*	p^1сут	p^3сут
ЭНМТ	28,26±2,58	34,93±3,32	-6,68±3,07	0,051	38,07±3,42	52,32±4,11	-14,25±2,46	0,005	0,018	0,008
ОНМТ	27,97±2,48	37,29±2,60	-9,32±1,61	<0,001	40,95±4,15	49,51±4,08	-8,56±7,32	0,074	0,010	0,006
НМТ	30,12±3,48	40,51±3,14	-10,39±3,64	0,006	38,05±2,49	51,25±2,69	-13,20±1,80	<0,001	0,043	0,012

Примечание: * - статистическая значимость отличий в динамике наблюдения в пределах каждой группы (парный тест)

^ — статистическая значимость отличий между группами на 1 и 3 сутки наблюдения (сравнение независимых групп)

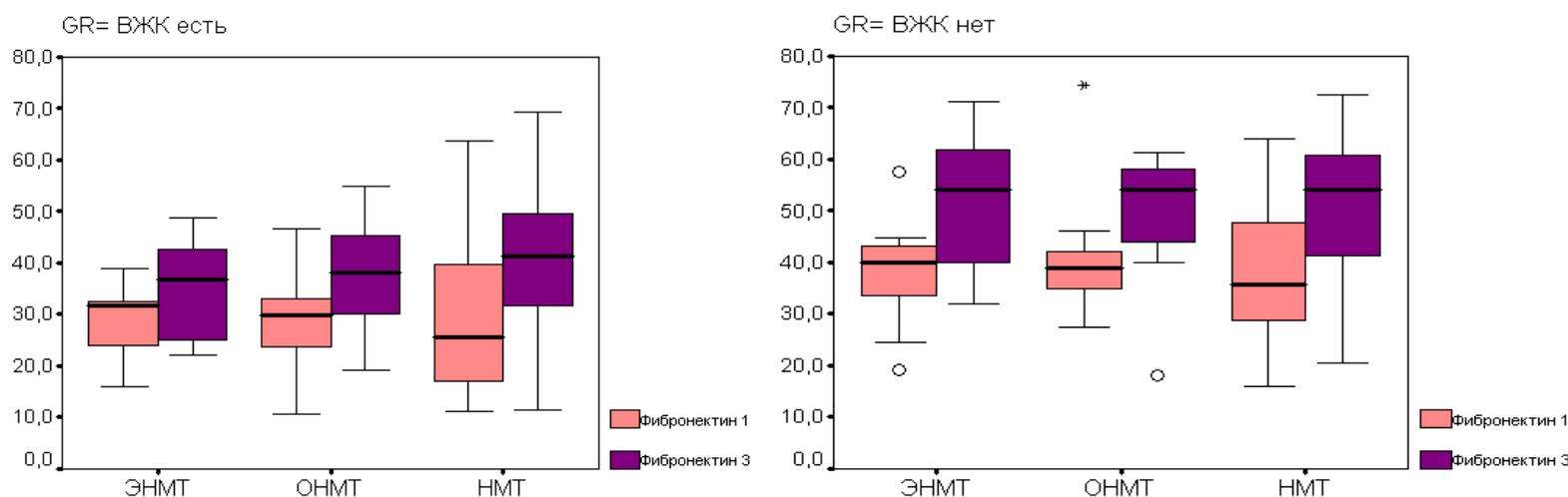


Рис.15 Показатели уровня фибронектина у детей I и II группы разных сроков гестации в 1-е и 3-и сутки жизни в mkg/ml

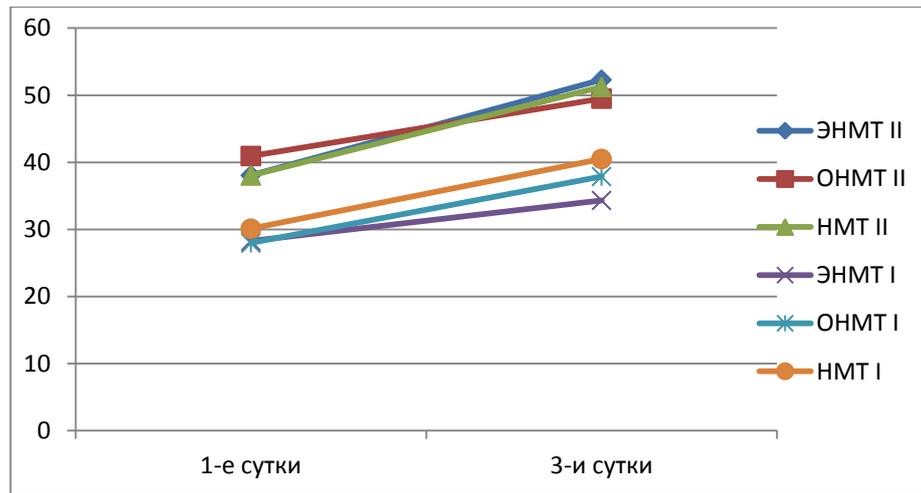


Рис. 16 Показатели уровня фибронектина у детей I и II групп разных сроков гестации в 1-е и 3-и сутки жизни в mkg/ml

Очевидно, это может быть расценено как быстрое исчерпание компенсаторных возможностей у недоношенных детей менее 32 нед. гестации по синтезу плазменного фибронектина (печенью, эндотелиоцитами), что может опосредовать повторное развитие ВЖК или нарастание его тяжести.

Таким образом, у детей I группы с ЭНМТ и ОНМТ сниженные в первые сутки жизни показатели плазменного фибронектина статистически значимо повышались на 3-и сутки ($p^*=0,051$ и $p^*<0,001$) (табл.15; рис.15,16), но оставались ниже, чем у детей II группы ($p^{\wedge}=0,008$ и $p^{\wedge}=0,006$). Установленные нами показатели плазменного фибронектина у детей II группы в 1-е и 3-и сутки жизни могут быть приняты за референсные значения у недоношенных детей менее 32 нед.гестации.

Выявленные достоверные снижения уровня плазменного фибронектина у детей I группы в первые сутки жизни свидетельствуют о **патогенетическом** участии его низких значений в развитии ВЖК 1 ст; сохранение сниженных значений может опосредовать повторное развитие ВЖК 1 ст.

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 гестации < 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 таблицы 16 и рис.17 уровень фибриногена 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 ниже ($203,12 \pm 15,22$ и $169,8 \pm 17,9$, $p=0,167$), чем в других подгруппах. Во всех группах к третьим суткам отмечается тенденция достоверное увеличение уровня (в I группе: $p^*=0,11$; $p^*=0,025$ и $p^*<0,001$, а во II группе: $p^*=0,021$; $p^*=0,005$ и $p^*<0,001$). В то же время, величина протромбинового индекса у всех недоношенных детей менее 32 нед. гестации была сниженной как в 1-е, так и 3-и сутки жизни. Однако к третьим суткам отмечается увеличение этого показателя (в I группе: $p^*=0,015$; $p^*<0,001$ и $p^*<0,001$, а во II группе: $p^*=0,005$; $p^*=0,005$ и $p^*<0,001$). Это, прежде всего, может свидетельствовать о сниженной белково-синтетической функции печени у недоношенных детей менее 32 нед. гестации (табл.17, рис.18).

Изучая количественное содержание тромбоцитов, мы выявили у всех наблюдаемых детей их нормальные цифры с колебаниями в пределах от 180 до 400 $\times 10^9$ /л. Однако, при нормальных значениях числа тромбоцитов у всех наблюдаемых новорожденных отмечается значительное снижение их функциональных характеристик, прежде всего агрегационной активности (таблицы 18,19,20,21; рис. 19,20,21,22).

Как следует из таблицы 18 и рис.19, у наблюдаемых детей II группы в первые сутки жизни выявлено удлинение АЧТВ ($p^*=0,445$; $p^*=0,047$; $p^*=0,026$). Кроме того, установлено снижение показателей универсального индуктора агрегации (табл. 19; рис 20), удлинение агрегации с АДФ и коллагеном (табл. 20,21;

рис.21,22). К третьим суткам жизни показатели функциональной активности тромбоцитов хотя и остаются низкими, но с приближением к референсным значениям у среднене доношенных детей, полученным теми же методами исследования другими авторами [Шабалов Н.П., Иванов Д.О. и др., 2000]: показатели АЧТВ у детей с ЭНМ $p=0,445$; с ОНМТ $p=0,047$ и с НМТ $p=0,026$: УИА (с ЭНМ $p=0,008$; с ОНМТ $p=0,012$ и с НМТ $p<0,001$) (табл. 19; рис 20), удлинение агрегации с АДФ(с ЭНМ $p=0,199$; с ОНМТ $p=0,059$ и с НМТ $p<0,001$) и коллагеном (с ЭНМ $p=0,677$; с ОНМТ $p=0,138$ и с НМТ $p=0,007$) (табл. 20,21; рис.21,22).

Для детей **1-ой группы** с ЭНМТ были характерны особенно низкие функциональные характеристики тромбоцитов [резкое удлинение АЧТВ ($53,42\pm 5,33$ сек) и снижение агрегационной активности тромбоцитов с АДФ ($27,11\pm 3,83$ сек) $p^*=0,161$ и коллагеном ($31,67\pm 4,67$ сек)– в первые сутки и снижение уровня агрегации тромбоцитов с АДФ($p^*=0,161$) и коллагеном ($p^*=0,038$) на 3-и сутки]. Комплекс этих данных может дать дополнительное объяснение феномену высокой ранимости сосудов герминативного матрикса у глубоко недоношенных детей.

Показатели уровня фибриногена ($M \pm m$, в mg/dl) у детей двух групп наблюдения в зависимости от срока гестации в 1-е и 3-и сутки жизни

Группы, возраст Подгруппы по массе тела	I группа (n=46)				II группа (n=44)				сравнения между группами	
	1 сут	3 сут	дельта	p*	1 сут	3 сут	Дельта	p*	p^1сут	p^3сут
ЭНМТ	236,44±22,95	248,78±22,48	-12,33±9,55	0,11	182,70±22,91	236,80±23,14	-54,10±16,58	0,021	0,121	0,462
ОНМТ	203,12±15,55	257,18±13,53	-54,06±19,63	0,025	169,80±17,97	241,30±15,40	-71,50±12,63	0,005	0,167	0,598
НМТ	209,85±15,26	269,30±12,37	59,45±11,58	<0,001	221,13±17,09	289,54±13,89	-68,42±13,48	<0,001	0,604	0,164

Нормативные показатели (200-400 mg/dl)

Примечание: * - статистическая значимость отличий в динамике наблюдения в пределах каждой группы (парный тест)

^ — статистическая значимость отличий между группами на 1 и 3 сутки наблюдения (сравнение независимых групп)

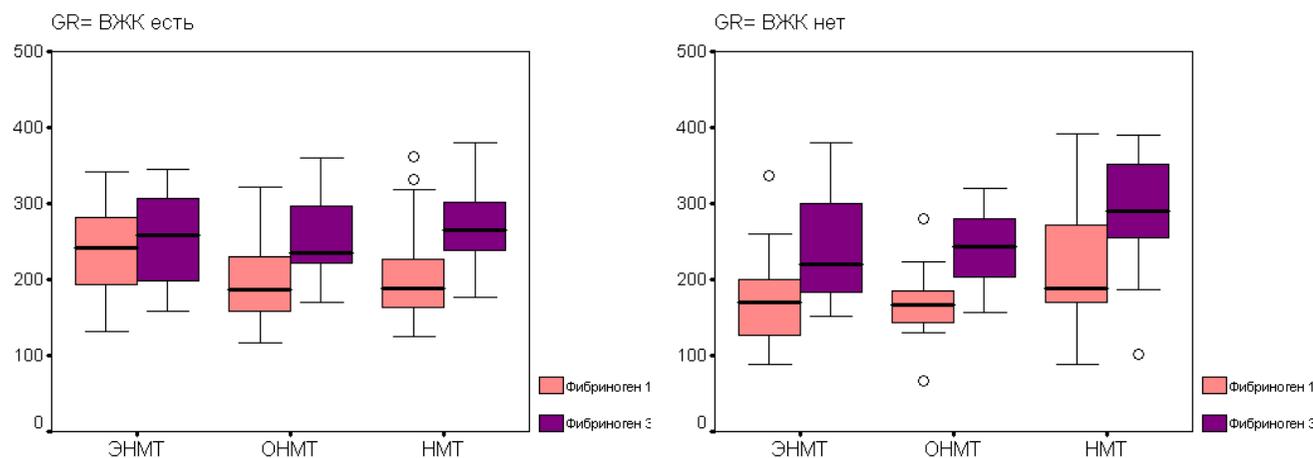


Рис.17 Показатели уровня фибриногена у детей I и II группы разных сроков гестации в 1-е и 3-и сутки жизни в mg/dl

Показатели уровня ПТИ ($M \pm m$, в %) у детей двух групп наблюдения в зависимости от срока гестации в 1-е и 3-и сутки жизни

Группы, возраст Подгруппы по массе тела	I группа (n=46)				II группа (n=44)				сравнения между группами	
	1 сут	3 сут	дельта	p*	1 сут	3 сут	Дельта	p*	p^1сут	p^3сут
ЭНМТ	34,56±3,38	44,56±3,25	-10,00±2,64	0,015	46,60±6,52	74,70±4,57	-28,10±5,31	0,005	0,220	0,001
ОНМТ	43,88±3,02	66,53±2,63	-22,65±2,00	<0,001	45,10±4,17	70,70±2,68	-25,60±3,40	0,005	0,940	0,513
НМТ	54,80±2,79	62,85±2,28	-8,05±1,73	<0,001	45,79±2,41	70,71±2,17	-24,92±1,83	<0,001	0,018	0,023

Нормативные показатели (70-120%)

Примечание: * - статистическая значимость отличий в динамике наблюдения в пределах каждой группы (парный тест)

^ — статистическая значимость отличий между группами на 1 и 3 сутки наблюдения (сравнение независимых групп)

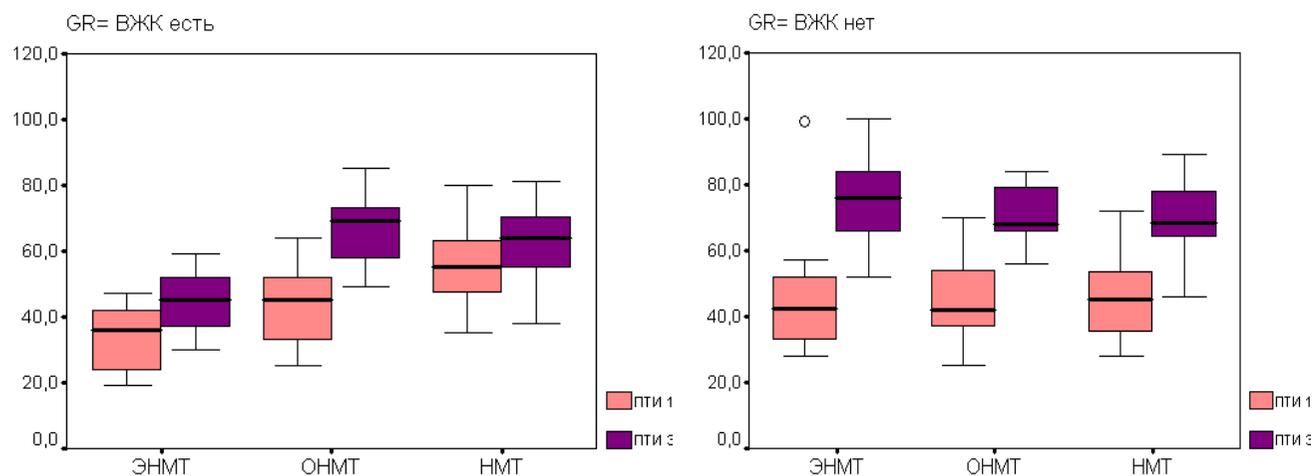


Рис.18 Показатели уровня ПТИ у детей I и II группы разных сроков гестации в 1-е и 3-и сутки жизни в %

Показатели уровня АЧТВ ($M \pm m$, в сек) у детей двух групп наблюдения в зависимости от срока гестации в 1-е и 3-и сутки жизни

Группы, возраст Подгруппы по массе тела	I группа (n=46)				II группа (n=44)				сравнения между группами	
	1 сут	3 сут	дельта	p*	1 сут	3 сут	Дельта	p*	p^1сут	p^3сут
ЭНМТ	53,42±5,33	47,98±4,86	5,44±6,03	0,374	58,11±5,06	49,96±5,64	8,15±6,20	0,445	0,462	0,967
ОНМТ	48,49±3,15	37,62±1,56	10,88±2,62	0,003	46,50±4,58	42,14±2,29	4,36±3,08	0,047	0,633	0,097
НМТ	39,00±2,69	35,27±1,82	3,73±2,79	0,232	35,78±2,36	40,33±2,04	-4,56±2,38	0,026	0,377	0,161

Нормативные показатели (29,6-35,6 сек)

Примечание: * - статистическая значимость отличий в динамике наблюдения в пределах каждой группы (парный тест)

^ — статистическая значимость отличий между группами на 1 и 3 сутки наблюдения (сравнение независимых групп)

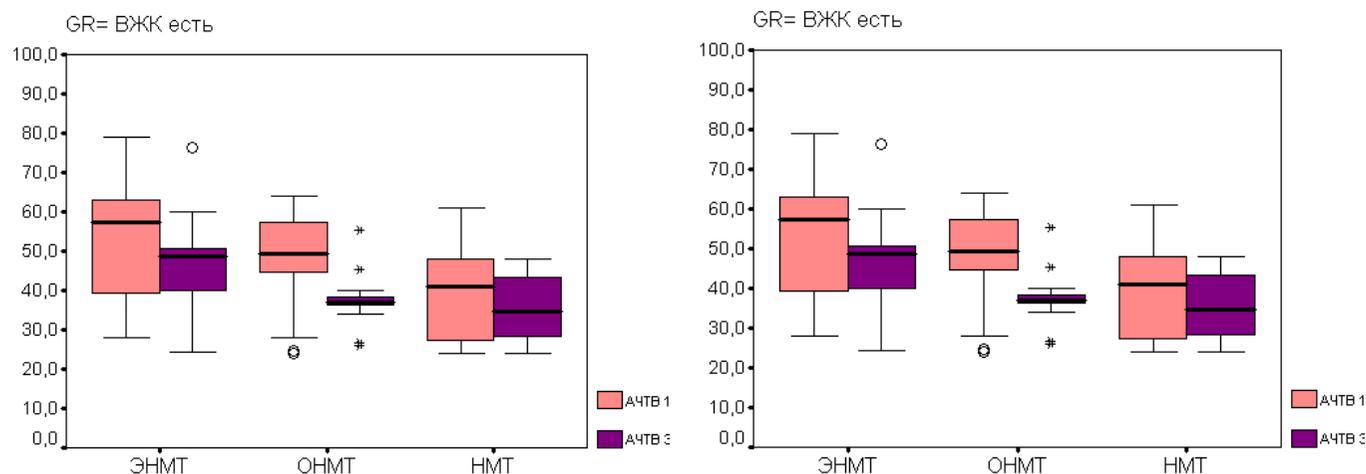


Рис.19 Показатели уровня АЧТВ у детей I и II группы разных сроков гестации в 1-е и 3-и сутки жизни в сек.

Таблица 19.

Показатели уровня УИА ($M \pm m$, в %) у детей двух групп наблюдения в зависимости от срока гестации в 1-е и 3-и сутки жизни

Группы, возраст Подгруппы по массе тела	I группа (n=46)				II группа (n=44)				сравнения между груп- пами	
	1 сут	3 сут	дельта	p*	1 сут	3 сут	Дельта	p*	p^1сут	p^3сут
ЭНМТ	35,33±5,68	49,56±8,03	-14,22±3,79	0,012	39,70±4,52	53,60±4,35	-13,90±2,76	0,008	0,187	0,268
ОНМТ	29,00±0,64	35,65±2,66	-6,65±2,79	0,032	37,30±3,70	51,50±5,92	-14,20±3,69	0,012	0,029	0,021
НМТ	35,35±2,63	39,45±3,94	-4,10±2,17	0,083	41,00±2,18	76,42±2,98	-35,42±3,34	<0,001	0,032	<0,001

Нормативные показатели (80-110%)

Примечание: * - статистическая значимость отличий в динамике наблюдения в пределах каждой группы (парный тест)

^ — статистическая значимость отличий между группами на 1 и 3 сутки наблюдения (сравнение независимых групп)

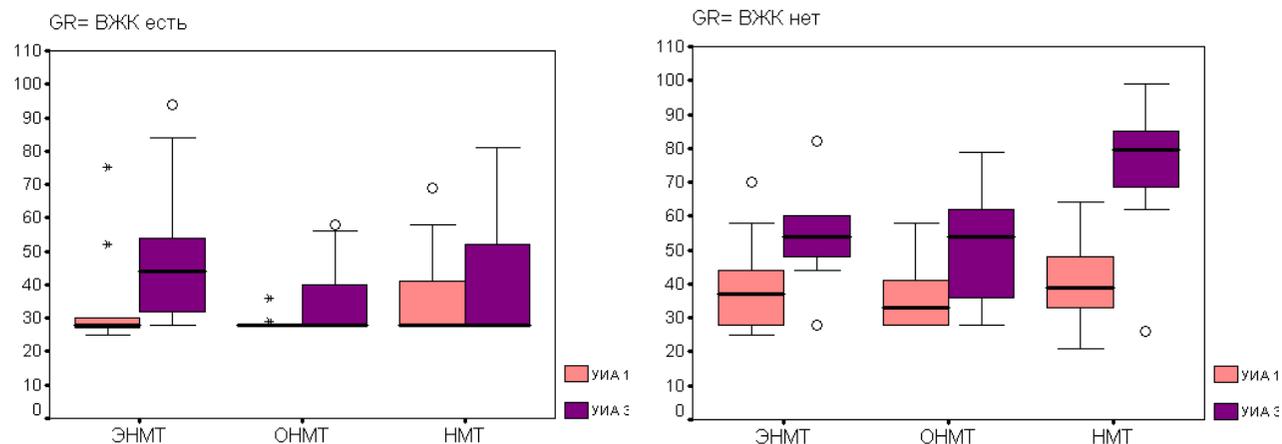


Рис.20 Показатели уровня УИА у детей I и II группы разных сроков гестации в 1-е и 3-и сутки жизни в %

Показатели времени агрегации с АДФ (M±m, в сек) у детей двух групп наблюдения в зависимости от срока гестации в 1-е и 3-и сутки жизни

Группы, возраст Подгруппы по массе тела	I группа (n=46)				II группа (n=44)				сравнения между груп- пами	
	1 сут	3 сут	дельта	p*	1 сут	3 сут	Дельта	p*	p^1сут	p^3сут
ЭНМТ	27,11±3,83	21,78±1,64	5,33±3,18	0,161	25,50±2,76	22,40±1,86	3,10±2,13	0,199	0,967	0,774
ОНМТ	32,35±2,52	22,35±1,66	10,00±2,01	<0,001	26,90±4,96	21,10±3,01	5,80±2,67	0,059	0,217	0,137
НМТ	32,80±3,06	19,20±0,77	13,60±2,67	<0,001	24,58±1,37	18,02±0,88	6,57±1,21	<0,001	0,057	0,098

Нормативные показатели (11,8-16,2 сек)

Примечание: * - статистическая значимость отличий в динамике наблюдения в пределах каждой группы (парный тест)

^ — статистическая значимость отличий между группами на 1 и 3 сутки наблюдения (сравнение независимых групп)

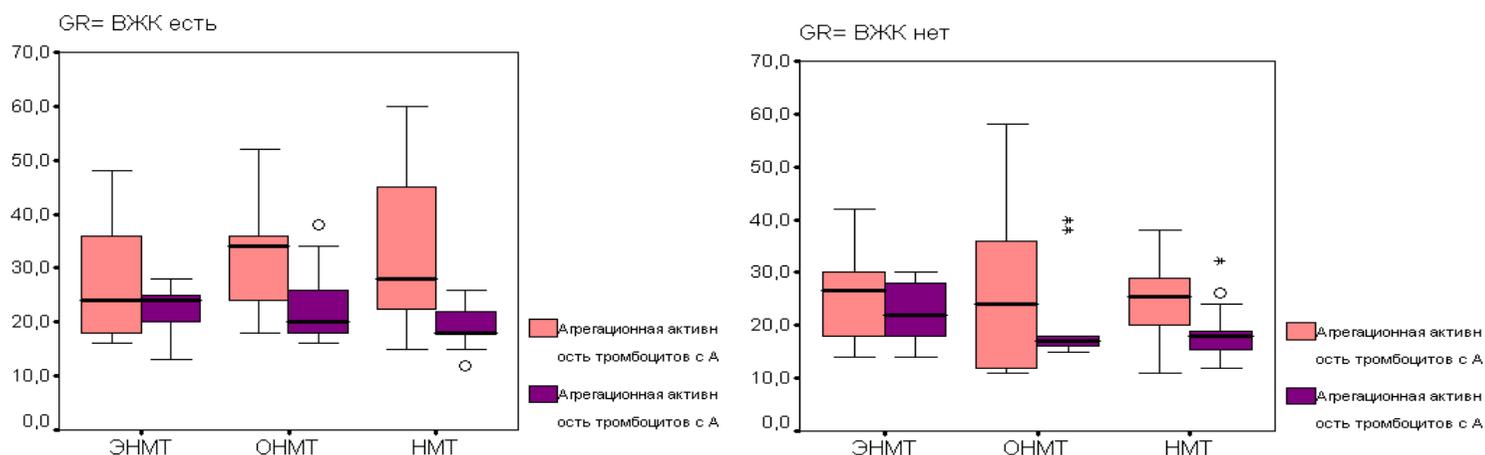


Рис.21 Показатели времени агрегации с АДФ у детей I и II группы разных сроков гестации в 1-е и 3-и сутки жизни в сек.

Таблица 21.

Показатели времени агрегации с коллагеном ($M \pm m$, в сек) у детей двух групп наблюдения в зависимости от срока гестации в 1-е и 3-и сутки жизни

Группы, возраст Подгруппы по массе тела	I группа (n=46)				II группа (n=44)				сравнения между группами	
	1 сут	3 сут	дельта	p*	1 сут	3 сут	Дельта	p*	p^1сут	p^3сут
ЭНМТ	31,67±4,67	25,22±3,27	6,44±2,44	0,038	20,00±3,40	19,50±2,96	0,50±1,60	0,677	0,045	0,092
ОНМТ	36,94±2,76	29,82±3,37	7,12±2,23	0,007	26,40±5,25	21,20±3,05	5,20±2,81	0,138	0,047	0,107
НМТ	33,90±3,33	20,95±1,81	12,95±2,94	0,001	23,32±1,22	20,55±1,03	2,77±1,10	0,007	0,023	0,157

Нормативные показатели (14-18 сек)

Примечание: * - статистическая значимость отличий в динамике наблюдения в пределах каждой группы (парный тест)

^ — статистическая значимость отличий между группами на 1 и 3 сутки наблюдения (сравнение независимых групп)

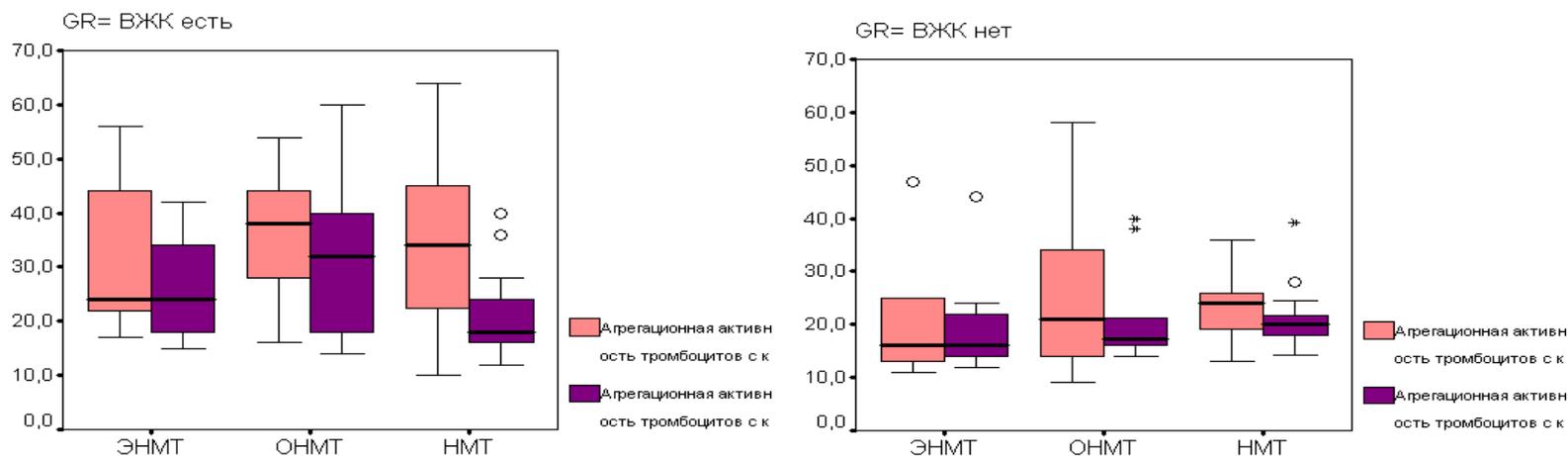


Рис. 22 Показатели времени агрегации с коллагеном у детей I и II группы разных сроков гестации в 1-е и 3-и сутки жизни в сек.

Для детей **1-ой группы с ОНМТ** характерны сниженный уровень фибриногена при удлинении АЧТВ и низкой агрегации тромбоцитов с АДФ и коллагеном. На 3-и сутки жизни в данной подгруппе детей – уровень фибриногена в плазме крови повышается ($p^*=0,025$), а время агрегации тромбоцитов с АДФ ($p<0,001$) и коллагеном ($p=0,007$) – уменьшались, но оставались выше чем у детей II группы $p^*=0,217$, $p^*=0,047$, 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 приведены в виде графического изображения (на примере детей с ЭНМТ и ОНМТ) на рис. 23,24,25,26. Так, у недоношенных детей **I группы с ЭНМТ** в 1-е сутки жизни (рис. 23, 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 низкие значения уровня плазменного фибронектина.

В сравнении с детьми той же гестационной подгруппы из II группы (рис 23, 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 24, внутренняя кривая) у новорожденных I группы с ЭНМТ происходило статистически значимое увеличение уровня плазменного фибронектина, но сохранялись сниженные значения показателей агрегации тромбоцитов с АДФ и коллагеном; при этом отмечалось статистически значимое ускорение оттока кро-

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

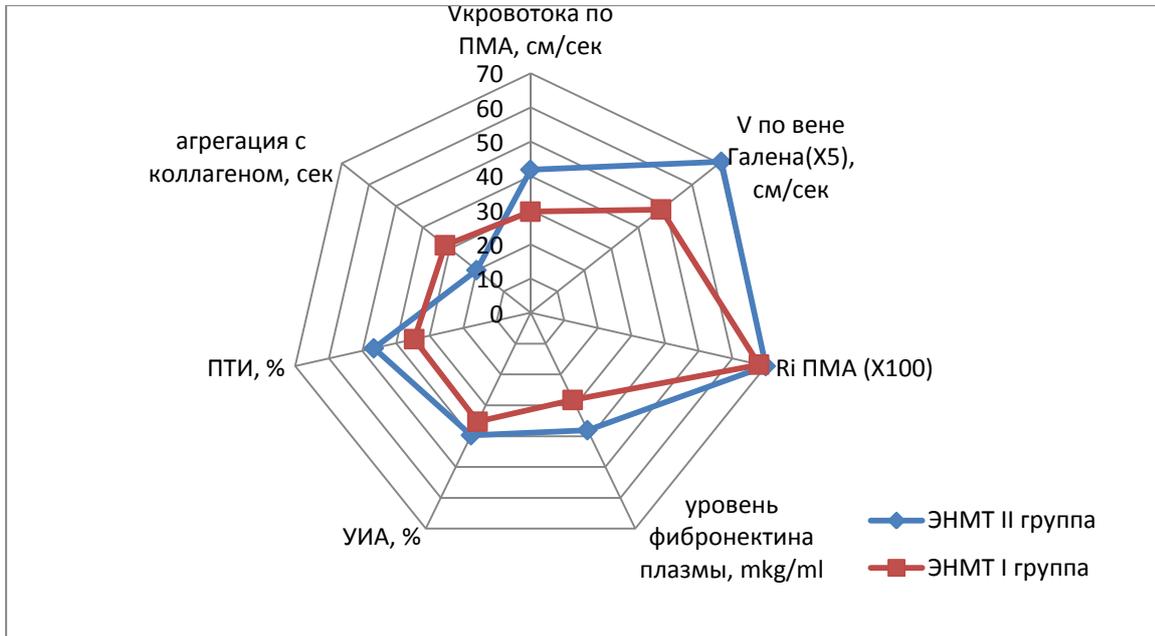


Рис.23 Обобщенная графическое изображение сочетания признаков у детей с ЭНМТ I и II групп наблюдения в 1-е сутки жизни

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

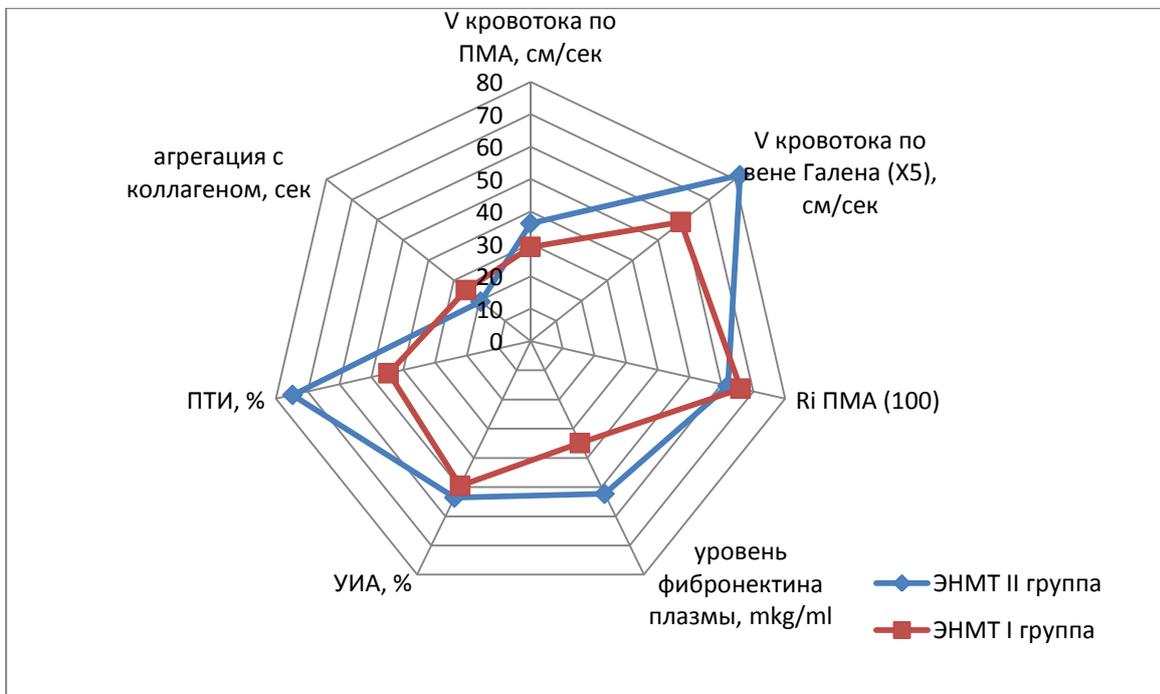


Рис.24 Обобщенная графическая модель сочетания признаков у детей с ЭНМТ I и II групп наблюдения на 3-и сутки жизни

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

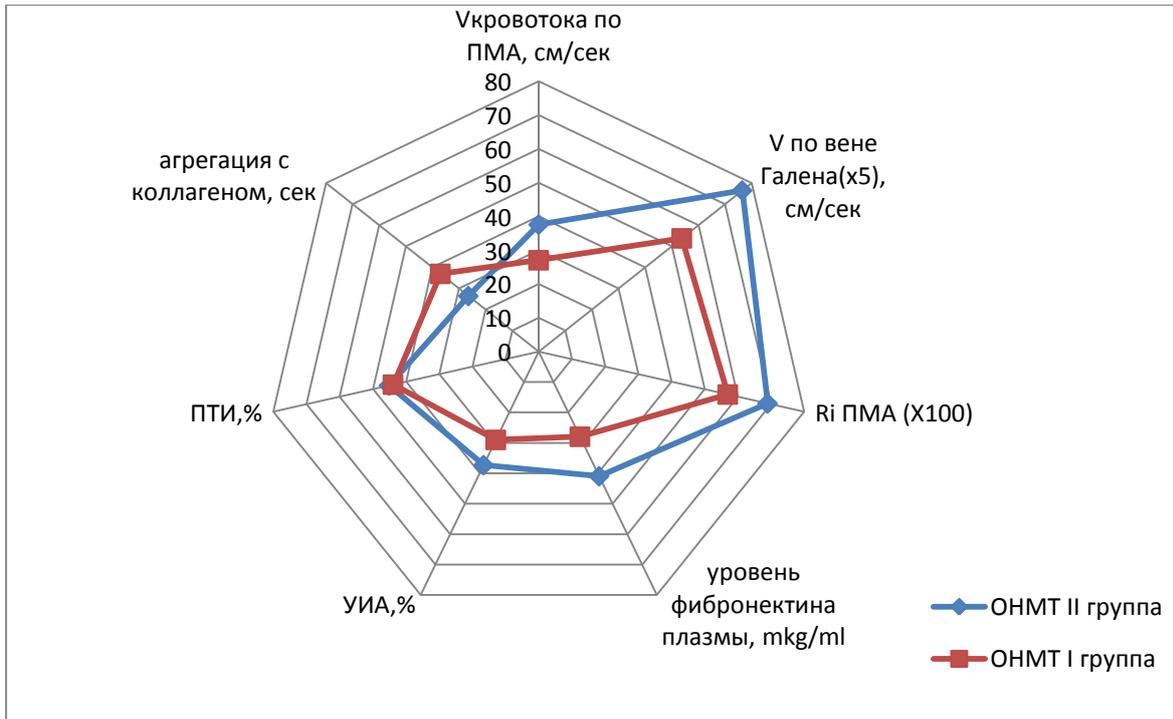


Рис. 25 Обобщенная графическая модель сочетания признаков у детей с ОНМТ I и II групп наблюдения в 1-е сутки жизни

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

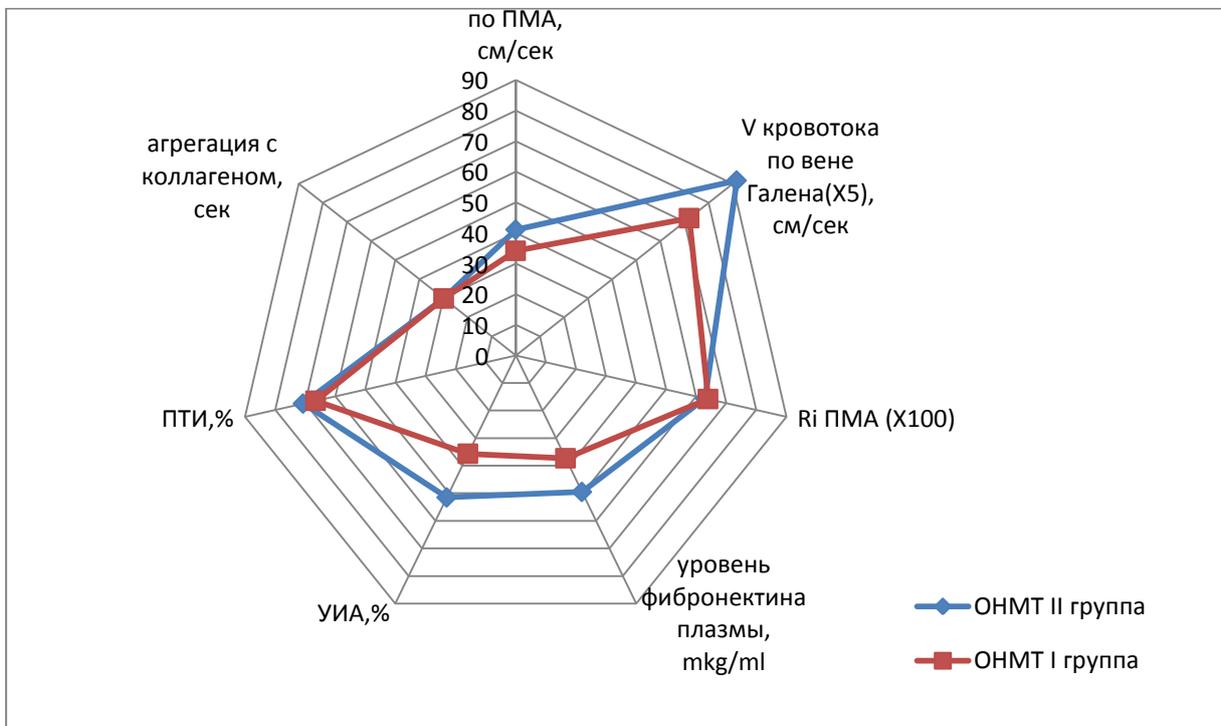


Рис.26 Обобщенная графическая модель сочетания признаков у детей с ОНМТ I и II групп наблюдения на 3-и сутки жизни

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

У детей **II клинической группы** выявлено другое сочетание признаков. Так у детей с **ЭНМТ** (рис.23, внешняя кривая) уже в первые сутки жизни отмечалась более высокая скорость кровотока по ПМА($p=0,030$) - очевидно, отражая фазу реперфузии после оказания первичной реанимационной помощи. Однако скорость оттока по вене Галена определялась у них в пределах нормы ($p=0,014$), 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($p=0,058$) до цифр, характерных для детей с **ОНМТ** (рис.26). 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 эритродиapedеза (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_c- Па рецепторами тромбоцитов в токе крови и коллагеном эндотелиального и субэпендимального матрикса, – реализуют экстравазацию форменных элементов крови (эритроцитов, тромбоцитов) в самом уязвимом регионе – герминативном 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** (рис. 25, 26).

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 (30-32 нед), вошедшие во **вторую группу**, не развили ВЖК даже при сниженных значениях ФН в плазме крови, 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 процессе ранней постнатальной адаптации недоношенных детей менее 32 нед. гестации 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 - герминативного матрикса) в очень ранние сроки рождения. Для детей, родившихся с НМТ, характерно более редкое развитие ВЖК, поскольку у них зона герминативного матрикса значительно редуцирована.

По данным специальных методов исследования (НСГ, ДГ) у всех недоношенных детей менее 32 нед. гестации I группы выявлено замедление скорости церебрального кровотока в связи с снижением R_i в бассейнах ПМА, ЗМА и их дилатацией, в сочетании со сниженной скоростью оттока по в. Галена. При этом в *locus minoris resistentio* - капиллярах герминативного матрикса на уровне ПВО - это приводит к развитию ВЖК 1 ст через стадии престаза, сладжирования форменных элементов крови, периваскулярного отека и эритродиапедеза.

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 постепенного улучшения функциональных характеристик тромбоцитов.

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, ЗМА и оттока по вене Галена в сочетании с низким уровнем плазменного ФН и сниженной агрегационной активностью тромбоцитов опосредует развитие ВЖК 1ст в субэпидимальной области в 1-е сутки жизни у детей с ЭНМТ и ОНМТ.

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 энергии и способствуют созреванию головного мозга [Володин Н.Н., и др.,

2013], но и необходимы для нормализации функции тромбоцитов и их агрегационной активности.

Глава 4.

Построение прогностической и патогенетической модели развития ВЖК 1 ст в первые сутки жизни

На основании анализа множества факторов риска (особенностей социально-биологического, соматического, акушерского анамнеза, течения родов и состояния при рождении, течения раннего неонатального периода), а также клинико-функциональных и клинико-лабораторных критериев, были построены прогностическая и патогенетическая модели развития ВЖК 1 ст в первые сутки жизни.

Для предсказания риска развития ВЖК применяли логистическую регрессию. В общем виде уравнение логистической регрессии имеет вид:

$$\ln \frac{p}{1-p} = b_0 + b_1 X_1 + b_2 X_2 + \dots + b_k X_k$$

где:

p — вероятность осложнений, в нашем случае — ВЖК,

b_0, b_1, b_k — коэффициенты регрессии,

X_1, X_2, X_k — объясняющие независимые переменные, предикторы; в настоящей работе это клинико-анамнестические данные, результаты лабораторных исследований, а также УЗИ и других инструментальных методов.

Оценка параметров модели, т.е. коэффициентов b_0 – b_k производилась в среде статистического пакета SPSS методом максимального правдоподобия (алгоритм Вальда). Согласно логистической регрессионной модели, риск развития ВЖК можно рассчитать по следующему алгоритму.

1) Находят величину z по формуле:

$$z = b_0 + B_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + \dots + B_k \times X_k$$

2) Находят вероятность развития ВЖК. Это можно сделать аналитически либо по номограмме.

$$\delta = \frac{e^z}{1+e^z} = \frac{1}{1+e^{-z}}.$$

Номограмма для расчета вероятности ВЖК представлена на рис 27. По оси абсцисс отложено значение z , а по оси ординат — рассчитанная вероятность.

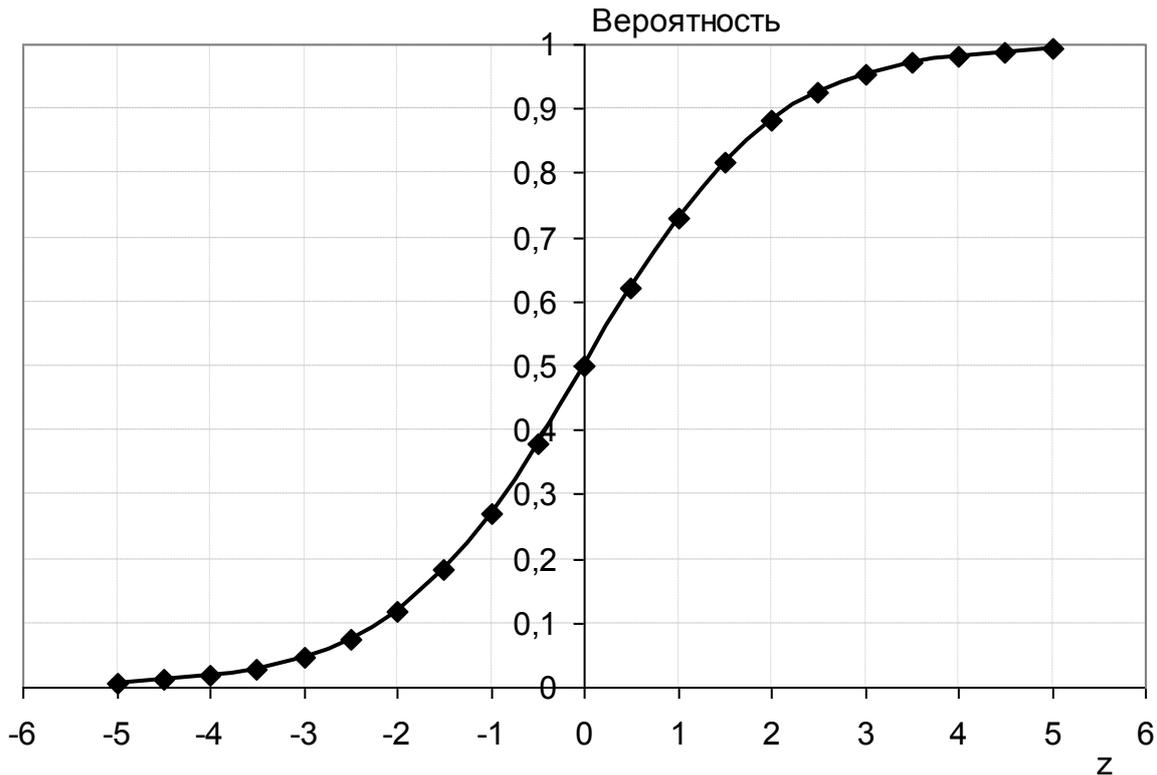


Рис. 27 Номограмма для расчета вероятности риска ВЖК по логистической модели

Логистическая регрессионная модель представляет не только прагматическую ценность для предсказания вероятности осложнения, но и научную для количественной оценки вклада различных факторов риска в развитие ВЖК. Соотношение $p/(1-p)$ в левой части уравнения показывает шансы осложнений, причем в данном контексте слово шансы используется в математическом смысле и содержательно ближе к «вероятности», чем к «надежде».

Экспоненциальный коэффициент логистической регрессии — $\exp(b)$, или e^b — трактуется как отношение шансов (ОШ) развития осложнения при увеличении уровня предиктора на единицу. Если коэффициент регрессии больше нуля,

то его экспонента больше единицы, следовательно, чем больше значение предиктора, тем больше шансы (риск) осложнения. Если отношение шансов меньше единицы, то повышение уровня данного признака, наоборот, уменьшает риск заболевания. Следует отметить, что в случае предикторов в номинальной дихотомической шкале (например, есть/нет сопутствующее заболевание у матери ребёнка, курит/не курит, пьёт/не пьёт и т.д.) отношение шансов, рассчитанное по коэффициентам логистической регрессии, совпадает с отношением шансов, получаемым из таблицы сопряженности и, соответственно, показывает, как изменяются шансы ВЖК при наличии данного фактора риска по сравнению с его отсутствием.

В работе приведены следующие характеристики качества построенных моделей: общая оценка по критерию хи-квадрат, коэффициенты регрессии в обычной и экспоненциальной форме, их 95% доверительный интервал (ДИ), статистическая значимость каждого предиктора, таблица классификации при пороговой вероятности (cut off), равной 0,5, и рассчитанные по ней показатели чувствительности и специфичности.

Построение регрессионных моделей осуществляли на общем массиве новорожденных, не разделяя их на подгруппы по массе тела. Это было связано как с небольшим объемом наблюдений, так и с выявленными общими чертами и предрасполагающими факторами риска во всех трёх гестационных подгруппах. Выбор устойчивых моделей выполняли следующим образом.

1) Построили *одномерные* модели по всем возможным факторам риска методом принудительного включения. Краткие результаты сведены в таблицы.

2) Построили *многомерные* модели по отдельным группам факторов риска. Применяли пошаговый отбор предикторов методом включения и исключения. Некоторые предикторы в силу физиологических причин были связаны между собой в той или иной степени (например, скорости кровотока по различным сосудам, различные показатели агрегационной активности тромбоцитов крови и т.д.), поэтому в пошаговом отборе в итоговую модель попадали не все из них, а только некоторые. Мы дополнительно проверяли устойчивость моделей вручную, варь-

ируя возможные комбинации близких друг к другу предикторов. В итоге мы выбрали три варианта многомерных моделей:

- по пренатальным клинико-anamнестическим факторам риска,
- по лабораторно-инструментальным показателям новорожденного в первые сутки после рождения,
- обобщенная модель.

При подготовке таблиц с параметрами многомерных моделей мы сделали преобразования отношений шансов для удобства их содержательной интерпретации и сравнений их друг с другом. Дело в том, что масштаб изменения различных признаков сильно различался. Так, для номинальных признаков шаг 1 — достаточно большой и клинически существенный (например, есть сопутствующее заболевание или нет), а для некоторых количественных признаков с клинической точки зрения изменение на единицу - это очень мало. Например, различия в концентрации фибриногена 180 или 181 размерность — для врача не принципиальны. Для таких случаев мы рассчитывали отношения шансов при увеличении признака на 5 единиц. Показатели, которые оказывали протективное действие на развитие ВЖК, то есть, которые имели отрицательные коэффициенты регрессии и отношения шансов от нуля до единицы, мы представляли в обратной форме, тем самым показывая, как изменяются шансы осложнения при уменьшении, а не увеличении данного предиктора.

По окончании построения различных регрессионных моделей мы проанализировали их качество с помощью ROC-кривых (receiver operating characteristic curve), показывающих соотношение чувствительности и специфичности при различных точках разделения. ROC-кривые оценивались визуально, а также по площади под графиком (AUC).

Результаты одномерного анализа факторов риска со стороны матери представлены в таблице 22. Это прогностическая модель, применимая на антенатальном уровне. Установлено, что предрасполагают к ВЖК некоторые вредные привычки (алкоголь и курение), экстрагенитальные заболевания (ВСД, гастродуоде-

нит), гинекологические заболевания (кольпит, эрозия шейки матки), патология беременности (ИЦН, гестоз 1, воспалительный синдром).

Таблица 22.

Факторы риска развития ВЖК по клинико-anamnestическим данным, оцененные методом одномерной логистической регрессии

Фактор риска	ОШ (95% ДИ)	p
Место жительства	0,75 (0,29–1,91)	0,546
Курение	3,51 (1,28–9,61)	0,015
Алкоголь	3,94 (1,17–13,23)	0,027
Социальный статус (работающие по сравнению с д/х)	0,50 (0,21–1,17)	0,110
Брак	0,94 (0,61–1,45)	0,777
Паритет	0,63 (0,27–1,46)	0,279
ОАА	0,83 (0,32–2,19)	0,711
ИЦН	5,33 (1,62–17,59)	0,006
ХФПН	0,78 (0,31–1,92)	0,581
киста яич	0,95 (0,13–7,09)	0,964
Lues	1,17 (0,33–4,15)	0,808
ХУГИ	0,62 (0,25–1,52)	0,294
Кольпит	5,12 (2,06–12,69)	<0,001
Эрозия ш/м	4,42 (1,77–11,03)	0,001
Хронический пиелонефрит	0,58 (0,25–1,36)	0,214
гестоз1	4,84 (1,46–16,04)	0,010
гестоз2	1,56 (0,67–3,61)	0,302
УПБ1	1,32 (0,57–3,05)	0,510
УПБ2	1,18 (0,50–2,78)	0,705
АГ	1,35 (0,58–3,14)	0,491
ВСД по гипотоническому варианту	3,94 (1,17–13,23)	0,027
Гастродуоденит	3,71 (1,30–10,60)	0,015
Заболевания печени	1,79 (0,49–6,62)	0,380
Язвенная болезнь	0,95 (0,13–7,09)	0,964
Ожирение	1,09 (0,38–3,15)	0,867
Увеличение щитовидной железы	1,30 (0,27–6,18)	0,740
Анемия	0,97 (0,41–2,31)	0,945
Воспалительный синдром	0,32 (0,13–0,76)	0,010

Значительная часть данных анамнеза оказалась не значимой для развития ВЖК ($p \gg 0,05$), в своём 95% ДИ ОШ включают единицу, следовательно, по ним нельзя судить, увеличатся или уменьшатся шансы осложнений. Так, в частности со-

циальный статус, наличие брака, предыдущие роды, ОАА не изменяли риск развития ВЖК, но имели значение для наступления преждевременных родов.

Одномерный анализ факторов риска со стороны новорожденного представлен в таблице 23. Это подход к патогенетической модели, по сути, состоявшегося ВЖК 1 ст в 1-е сутки жизни. Признаки, с повышением которых увеличиваются шансы ВЖК: агрегационная активность тромбоцитов с АДФ и коллагеном. Протективную роль играют: фибронектин, УИА, ПМА (Ri), ЗМА (Ri), v.Галена, ЗМА (V кровотока). Из числа изменяемых факторов риска следует отметить пребывание ребёнка на ИВЛ.

Таблица 23

Факторы риска развития ВЖК по инструментально-лабораторным данным на первые сутки жизни ребенка, оцененные методом одномерной логистической регрессии

Фактор риска	ОШ (95% ДИ)	p
Фибронектин	0,93 (0,90–0,97)	0,001
Фибриноген	1,00 (1,00–1,01)	0,435
ПТИ	1,01 (0,98–1,04)	0,739
АЧТВ	1,01 (0,98–1,04)	0,518
УИА	0,95 (0,91–0,99)	0,009
Агрегационная активность тромбоцитов с АДФ	1,05 (1,01–1,10)	0,012
Агрегационная активность тромбоцитов с коллагеном	1,08 (1,04–1,13)	<0,001
ПМА (Ri)	0,00 (0,00–0,17)	0,004
СМА (Ri)	0,15 (0,00–8,94)	0,364
ЗМА (Ri)	0,01 (0,00–0,92)	0,046
v.Галена	0,80 (0,72–0,90)	<0,001
ПМА (V кровотока)	0,91 (0,86–0,95)	<0,001
СМА (V кровотока)	0,96 (0,91–1,01)	0,122
ЗМА (V кровотока)	0,91 (0,86–0,96)	0,001
ИВЛ	2,91 (1,18–7,14)	0,020

Многомерные модели

Первая многомерная модель основана на клинико-anamnestических данных. В результате работы пошагового алгоритма в модели из 28 потенциальных предикторов остались 6 (таблица 24). У всех у них ОШ больше единицы, что позволяет их характеризовать как факторы риска. При этом наибольшее значение оказа-

лось у гестоза первой половины беременности: ОШ=11,62 (95%ДИ:1,99–67,90), а наименьшее - у гастроудоденита ОШ=4,00 (95%ДИ: 1,07–15,01).

Таблица 24

Характеристика прогностической модели развития ВЖК по клинико-анамнестическим данным, оцененные методом многомерной логистической регрессии

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
Гастроудоденит	1,39	4,00 (1,07–15,01)	0,040
Константа	-3,42	0,03	<0,001

Модель в целом статистически значима: хи-квадрат=46,4, $p < 0,001$. Точность прогноза представлена в таблице 25. Чувствительность при точке разделения 0,5 составила 83%, а специфичность — 75%

Таблица 25

Качество распознавания ВЖК в многомерной логистической регрессии по клинико-анамнестическим данным

Наблюдали в действительности	Предсказано моделью		Итого
	ВЖК нет	ВЖК есть	
ВЖК нет	33	11	44
ВЖК есть	8	38	46
Итого	41	49	90

Следующая многомерная модель (патогенетическая) основана на лабораторных и инструментальных данных обследования новорожденного в первые сутки (таблица 26). Для удобства и оценки и сравнения факторов риска в таблице приведены скорректированные на 5 отношения шансов. Основными предикторами развития ВЖК являются сниженные концентрации фибронектина и сниженный кровоток по вене Галена и ПМА, скорректированные ОШ для них соответственно ОШ=1,49 (95%ДИ: 1,15–1,93); ОШ=3,07 (95%ДИ: 1,56–6,03); ОШ=1,49

(95%ДИ: 1,08–2,03). Сдвиг гемостаза в сторону гипокоагуляции повышает риск ВЖК: для концентрации фибриногена скорректированное ОШ= 1,04 (95%ДИ: 0,00–1,09), а для агрегационной активности тромбоцитов с коллагеном — ОШ=1,41 (95%ДИ: 1,10–1,82).

Необходимо отметить, что при оценке риска развития ВЖК в одномерных моделях число статистически значимых показателей, как со стороны кровотока, так и со стороны свертывающей системы было гораздо больше, а в модель вошли только 5. Это связано с тем, что все физиологические параметры организма ребенка связаны друг с другом и в модель входят лишь наиболее существенные.

Таблица 26

Характеристика патогенетической модели развития ВЖК по данным обследования новорожденного, оцененные методом многомерной логистической регрессии

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

Таблица 27

Качество распознавания ВЖК в многомерной логистической регрессии по данным лабораторных и инструментальных обследований

Наблюдали в действительности	Предсказано моделью		Итого
	ВЖК нет	ВЖК есть	
ВЖК нет	36	8	44
ВЖК есть	7	39	46
Итого	43	47	90

Статическая значимость модели в целом: хи-квадрат = 54,2, $p < 0,001$. Точность прогноза представлена в табл.27. Чувствительность модели составляет 85%, специфичность — 82%.

В третьей многомерной модели мы обобщили пре- и постнатальные факторы риска (табл. 28) и оценку качества распознавания ВЖК в обобщенной многомерной логистической регрессии (табл. 29).

Таблица 28

Факторы риска развития ВЖК по обобщенной многомерной логистической регрессии

Предиктор в модели	Корректирующий шаг	Коэффициент регрессии, b	Экспоненциальный коэффициент регрессии (ОШ) и его 95% ДИ	P
Кольпит	Наличие по сравнению с отсутствием	1,51	4,53 (1,19–17,20)	0,026
Гестоз I	Наличие по сравнению с отсутствием	2,07	7,96 (1,49–42,58)	0,015
Гастродуоденит	Наличие по сравнению с отсутствием	1,89	6,63 (1,11–39,63)	0,038
Фибронектин	Снижение на 5 мкг/мл	-0,08	1,49 (1,13–1,97)	0,004
Агрегационная активность тромбоцитов с коллагеном	удлинение на 5 сек.	0,08	1,49 (1,14–1,94)	0,004
v.Галена	Снижение на 5 см/с	-0,22	3,00 (1,42–6,36)	0,004
Константа		1,88	6,57	0,225

Таблица 29

Качество распознавания ВЖК в обобщенной многомерной логистической регрессии

Наблюдали в действительности	Предсказано моделью		Итого
	ВЖК нет	ВЖК есть	
ВЖК нет	36	8	44
ВЖК есть	7	39	46
Итого	43	47	90

Статическая значимость логистической регрессии в целом: хи-квадрат = 62,7, $p < 0,001$. Чувствительность модели — 85%, специфичность — 82%, то есть по данным характеристикам третья модель близка ко второй. Это, на наш взгляд, закономерно, поскольку обе эти модели включают данные обследований ребенка на первые сутки после рождения. То, что пренатальные факторы риска не внесли существенного вклада в качество распознавания, отражает то, что они (прена-

тальные факторы риска), по все видимости, нашли свое проявление в механизме преждевременных родов и изменениях функциональных и метаболических параметров организма недоношенного новорожденного.

На заключительном этапе моделирования риска возникновения ВЖК были построены ROC-кривые для трех многомерных регрессий (рис. 28). Из графика видно, что все три кривые лежат вдали от диагонали, приближаясь к левому верхнему углу, что отражает хорошее качество прогноза. Площади под графиком составили:

1 модель — 0,87 (95% ДИ: 0,79–0,94)

2 модель — 0,91 (95%ДИ: 0,85–0,97)

3 модель — 0,92 (95% ДИ: 0,87–0,98).

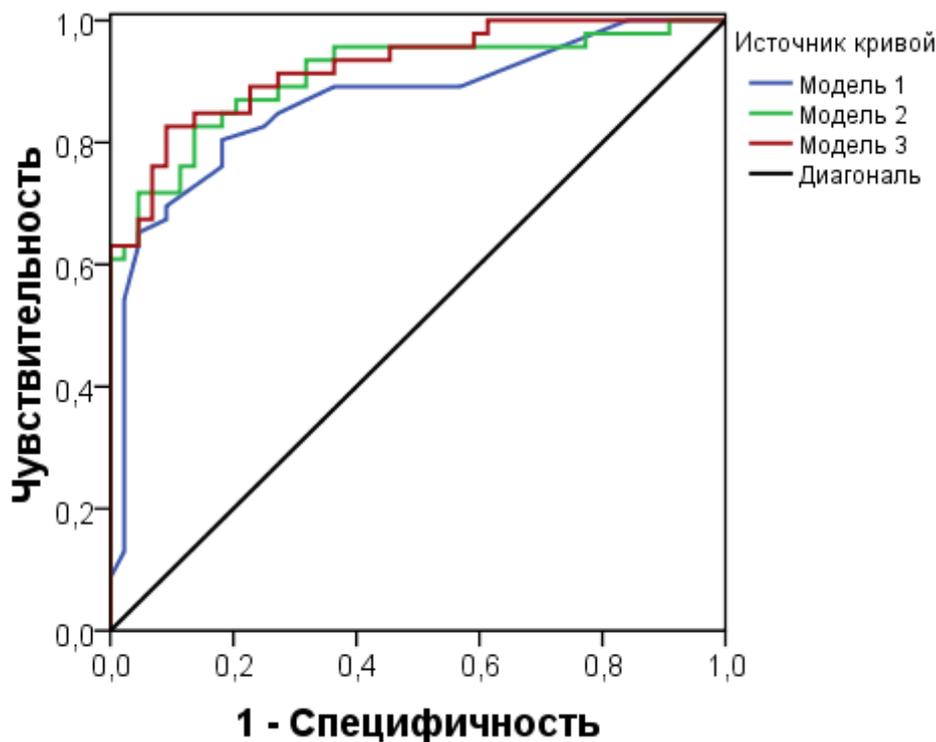


Рис. 28 ROC-кривые для моделей предсказания риска развития и для диагностики ВЖК по клинико-anamнестическим данным (модель 1), инструментально-лабораторным (модель 2) и обобщенная (модель 3)

В качестве клинического примера по применению построенных прогностической и патогенетической моделей приводим данные ребенка А.

Ребенок А., родился от 3 беременности (1 беременность – медицинский аборт, 2 – беременность – преждевременные роды в 32 недели, 3- настоящая) в сроке гестации 27 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 27 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 870г.. С рождения состояние очень тяжелое за счет дыхательной недостаточности до 5 баллов по шкале Сильвермана, симптомов общего угнетения ЦНС, отекающего синдрома. С рождения на ИВЛ, введено 2 дозы «Куросурфа». Коррекция параметров ИВЛ проводилась под контролем газового состава крови, без выраженных отклонений в значениях Ph, BE, pO₂, pCO₂. 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, двустороннее ВЖК 1 степени; скорость кровотока по ПМА-30,24см/сек; скорость кровотока по вене Галена 9,7 см/сек.; Ri (ПМА) 0,69. В ОАК: Hb=190г/л, Эp=5,0×10¹², Tr=300×10⁹, Le=12×10⁶, м2, э0, п2, с62, л23, м11%. БХ анализ крови: уровень плазменного фибронектина 27,68 mkg/ml; фибриногена 238,46mg/dl; ПТИ 33,69%; АЧТВ 54,46 сек; УИА 36,38%; время агрегации с АДФ 28,3 сек; время агрегации с коллагеном 30,64сек.

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 27 недель. Высокий риск реализации ВУИ.

Выхаживание ребенка проводилось по протоколам клинической стабилизации недоношенных детей (РАСПМ,). Начато минимальное энтеральное питание (молозивомсмачивание губ ребенка; по мере становления лактации по 1 мл. 10 раз в сутки), частичное парентеральное питание с участием виталипида Н, солувита Н. Учитывая удлинение агрегационной активности тромбоцитов, в течение 3-х дней ребенку вводился дицинон и викасол; учитывая снижение скорости кровотока по ПМА и по вене Галена - продолжали введение инотропов и кофеина.

При повторном определении всех параметров на 3-и сутки жизни отмечена положительная динамика: респираторная поддержка в режиме НСРАР, показатели системной гемодинамики стабильные, по данным повторной НСДГ - увеличение скорости кровотока по ПМА до 30,51см/сек, увеличение скорости кровотока по вене Галена до 11,85 см/сек; утяжеления состояния и повторного развития ВЖК - нет. В ОАК - уменьшение выраженности нейтрофильного лейкоцитоза, нормальные показатели Эр, Нв, Тг, уровень плазменного фибронектина повысился до 35,93mg/ml, ПТИ - 45,58%, АЧТВ - 48,96сек, показатель УИА - 51,56%, время агрегации с АДФ - 20,28сек, время агрегации с коллагеном 24,23 сек.

Вычисления. Рассчитаем вероятность развития ВЖК по разработанной нами прогностической модели. Воспользуемся вначале наиболее полным вариантом модели (№3), включающим как анамнестические данные матери, так и клинико-лабораторные данные ребёнка (патогенетические факторы). Выпишем значения предикторов и коэффициенты логистической регрессии в таблицу 30:

Таблица 30

Показатель (предиктор)	Значение	Коэффициент регрессии
Кольпит	1	1,511
Гестоз 1	1	2,075
Гастродуоденит	0	1,891
Фибронектин	27,7	-0,080
Агрегационная активность тромбоцитов с коллагеном	30,6	0,079
v.Галена	9,7	-0,220
Константа	1	1,883

По данным из таблицы 30 рассчитаем промежуточную величину z:

$$Z=1,883+1,511\times 1+2,075\times 1+1,891\times 0-0,080\times 27,7+0,079\times 30,6-0,220\times 9,7=3,54.$$

По величине z вычислим вероятность ВЖК:

$$p=e^{3,54}/(1+e^{3,54})=34,42/(1+34,42)=0,97.$$

Рассчитанная вероятность равна 0,97, что значительно выше порогового уровня в 0,5, следовательно, разработанная модель прогнозирует ВЖК.

Аналогичным образом можно воспользоваться моделью, включающей только данные ребёнка. Выпишем значения предикторов и коэффициенты модели в таблицу 31 и рассчитаем величину z:

Таблица 31

Показатель (предиктор)	Значение (1 сут)	Коэффициент регрессии
Фибронектин	27,7	-0,079
Фибриноген	238	0,008
Агрегационная активность тромбоцитов с коллагеном	30,6	0,069
v.Галена	9,7	-0,224
ПМА (V кровотока)	30	-0,079
Константа	1	4,726

$$z=4,726-0,079\times 27,7+0,008\times 238+0,069\times 30,6-0,224\times 9,7-0,079\times 30=2,09.$$

По величине z вычислим вероятность ВЖК:

$$p=e^{2,09}/(1+e^{2,09})=8,09/(1+8,09)=0,89.$$

Значение вероятности ВЖК 0,89 также очень высокое. Модель, включающая только данные обследования ребенка, примечательна тем, что может исполь-

зоваться не только в первые сутки жизни, но и в более поздний период наблюдения. Оценим вероятность ВЖК на 3 сутки наблюдения (табл.32).

Таблица 32

Показатель (предиктор)	Значение (3 сут)	Коэффициент регрессии
Фибронектин	35,9	-0,079
Фибриноген	227	0,008
Агрегационная активность тромбоцитов с коллагеном	24,2	0,069
v.Галена	11,9	-0,224
ПМА (V кровотока)	31	-0,079
Константа	1	4,726

Произведем расчеты:

$$z=4,726-0,079\times 35,9+0,008\times 227+0,069\times 24,2-0,224\times 11,9-0,079\times 31=0,33.$$

По величине z вычислим вероятность ВЖК:

$$p=e^z/(1+e^z)=e^{0,33}/(1+e^{0,33})=1,40/(1+1,40)=0,58.$$

Итак, на фоне проведенной терапии произошли существенные сдвиги в гемостатических и гемодинамических показателях, что, как видно из расчетов, привело к снижению вероятности повторного ВЖК до 0,58. Эта величина уже близка к пороговой точке 0,5.

Резюме. Этот клинический пример демонстрирует возможность применения прогностической модели, разработанной методом многомерной логистической регрессии, для распознавания ВЖК 1 ст не только в 1-е сутки, но и на 3-и сутки жизни. Использование ее в динамике раннего неонатального периода может помочь в обосновании индивидуальной длительности курса вазопрессорной и гемостатической терапии для профилактики повторного развития ВЖК 1 ст и его утяжеления, что является решением одной из задач нашего исследования.

Глава 5. Заключение.

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 недоношенного ребенка менее 32 недель гестации 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 недоношенных детей менее 32 недель гестации очень актуальна проблема профилактики ВЖК, учитывая их частоту, высокую морбидную и танатогенную роль. ВЖК различной степени тяжести возникают более чем у 60% глубоко недоношенных детей, причем легкие формы кровоизлияний часто перерастают в тяжелые [Володин Н.Н., 2014; Шабалов Н.П., 2009, 2016]. 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. Так, уязвимость головного мозга к повреждениям все чаще рассматривается как функция гестационного возраста [Ramenghi, 2013].

Разработка проблемы профилактики, диагностики и лечения ВЖК с недопущением тяжелых форм этой патологии - не только медицинская, но и важная социально-экономическая задача [Ахмадеева Э.Н., 2011; Иванов Д.О., 2011; Сурков Д.Н., 2012; Касимова Д.А., 2015; Антонов А.Г., 2016]. Её следует решать с на-

чальныхэтапов этой патологии - ВЖК 1 ст, поскольку перенесенные ВЖК коррелируют с частотой минимальных мозговых дисфункций у детей, снижая качество жизни; кроме того, ВЖК 1 ст могут перейти в более тяжелую степень [Барашнев Ю.И., 2002, 2005; Антонов А.Г., 2016].

Важно выявить и оценить влияние перинатальных факторов относительного риска, которые опосредуют осложнение течения их раннего неонатального периода 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 СЭЖ у недоношенных детей. Применительно к проблеме развития ВЖК и его исходов у недоношенных детей менее 32 недель гестации 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 недоношенных детей менее 32 недель гестации его роль недостаточно изучена. Имеющиеся единичные исследования носят противоречивый характер [Иванов Д.О., 2011].

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.

Дизайн работы: наблюдательное 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 г.г. в перинатальном центре на базе ГБУЗ "Самарская областная клиническая больницы им. М.И. Калинина" (с 2013 года - ГБУЗ "Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина"). Под нашим наблюдением находилось 90 недоношенных детей менее 32 нед гестации с сочетанной перинатальной патологией, которая характерна для всех недоношенных детей в периоде ранней постнатальной адаптации: церебральная ишемия (ЦИ), респираторный дистресс- синдром (РДС), 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 новорожденные с 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 первую группу: недоношенные дети со сроком гестации менее 32 недель, с массой тела, соответствующей сроку гестации, имеющие проявления морфо – функциональной незрелости, RDS, синдрома общего угнетения ЦНС, находящиеся на ИВЛ, НСРАР и развившие ВЖК 1ст в 1-е сутки жизни.

Критерии включения во вторую группу: недоношенные дети со сроком гестации менее 32 недель с массой тела, соответствующей сроку гестации, имеющие проявления морфо – функциональной незрелости, RDS, синдрома общего угнетения ЦНС, находящиеся на ИВЛ, НСПАР и не реализовавшие ВЖК в 1-е сутки жизни - группа сравнения.

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., 2011] и является доказательным.

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

У всех 90 детей проведено углубленное изучение особенностей в течении ante – и интранатального периодов для учета этих факторов в построении прогностической модели 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 и содержащих данные о состоянии здоровья, течении беременности и родов у матери. Кроме того, заполнялась формализованная карта, состоящая из 8 блоков, 106 позиций, на основании которой была создана компьютерная база данных на каждого ребенка.

Клиническое и лабораторно – функциональное наблюдение проводилось 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 гистоморфологическими исследованиями материнских плацент у всех 90 детей.

Основным функциональным методом диагностики ВЖК была нейросонография (НСГ), дополненная нами доплерографией (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 SatO_2 , pCO_2 по данным пульсоксиметрии и капнографии, а также показатели системного артериального давления не ухудшались.

Исследование показателей ДГ сосудов головного мозга (R_i , скорости кровотока по ПМА, ЗМА, СМА, скорость кровотока по вене Галена) отнесены нами к специальным методам, т.к. применительно к детям с ЭНМТ и ОНМТ в плане развития ВЖК 1 ст. эти показатели оценивались нами впервые.

Из специальных исследований проводили также 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 герминативного 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 затра-

той минимального количества плазмы, что очень важно для детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении.

Учитывали степень инвазивности ведения детей, с определением индекса инвазивности (ИИ), который вычисляли по формуле: $ИИ = \text{число манипуляций в сутки} / \text{масса тела в кг}$ и оценивали по следующим параметрам: $ИИ > 8$ – высокая инвазивность ведения, $ИИ < 8$, но > 4 – умеренная инвазивность ведения, $ИИ < 4$ – низкая инвазивность ведения.

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); Biostatistica, STATISTICA 10-RUS (Лицензия № STA999K347156W). В работе использовали следующие методы описания и анализа данных.

Анализ количественных признаков начинали с проверки их формы распределения и оценки её соответствия нормальному закону по критериям Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Достигнутый уровень значимости по данным критериям представлен в таблицах (П-I-III). Для некоторых клинико-лабораторных показателей выявлены те или иные отклонения от нормального, в то же время следует отметить, что значительных выбросов и резко асимметричных гистограмм распределения в настоящем исследовании не было.

В качестве дескриптивных, или описательных статистик для количественных признаков в работе 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, устойчивому в небольшом различиям дисперсий в группах. Анализ достигнутых уровней значимости, полученных разными вариан-

тами дисперсионного анализа, показал, что принципиальных различий в выводах о наличии различий не было: нулевая гипотеза о равенстве средних либо о равенстве средних рангов с помощью обоих статистических методов либо уверенно отвергалась, либо принималась.

При анализе качественных признаков, таких как социальный статус, наличие или отсутствие вредных привычек матери, сопутствующие и фоновые заболевания при беременности применяли анализ таблиц сопряженности. Приведены абсолютные значения числа наблюдений и проценты в сравниваемых группах. 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. Методика расчета представлена в таблице 2 на примере наличия вредных привычек у матери и развития ВЖК у их детей.

Для предсказания риска развития ВЖК у новорожденных применяли одномерную и многомерную логистическую регрессию. В качестве факторов риска рассматривались данные образа жизни и анамнеза матери, особенности течения настоящей беременности, родоразрешения и т.д. По результатам моделирования для каждого предсказывающего признака — предиктора — в работе приведены коэффициенты регрессии, их статистическая значимость, отношения шансов и их 95% доверительные интервалы (95% ДИ). Качество предсказания 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].

Во всех случаях при проверке статистических гипотез результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$ (данные проверки соответствия закона распределения физиологических показателей новорожденных нормальному закону в

группах с отсутствием и наличием ВЖК 1 ст приведены в таблицах Приложения (П-I, П-II, П-III).

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. Проведя 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)**, 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:1,3-10,6), $p=0,014$), 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. 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. 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 ди-

намического 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 (20%) у женщин двух групп наблюдения ($p=0,729$), 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.

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" ($\chi^2=2,3;p=0,019$) - свидетельствует о недостаточном информировании наблюдаемых женщин в области антенатальной профилактики преждевременных родов и охраны плода.

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 ($\chi^2=0,5;p=0,458$). 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.

Высокая частота семейного положения «вне брака» у женщин обеих групп наблюдения 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 -

ао 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)** 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), $p=0,006$). 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.

Анализируя функциональное состояние плаценты (по данным II блока), мы выявили одинаково высокую частоту хронической плацентарной недостаточности (70% 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 на одну женщину.

Т.о., выявленные особенности течения беременности и родов опосредуют сам процесс преждевременного рождения и патогенез развития ВЖК в 1 сутки жизни. Их оценка методом одномерной и многомерной логистической регрессии вошла в I-ую прогностическую модель развития ВЖК 1 ст.

По данным **гистоморфологического исследования последов** у детей первой группы выявлены признаки формирования фибриноида, фиброза ближе к хори-

альной пластине ($\chi^2 = 0,4; p=0,509$) и в сосудах пуповины, в то время как у детей второй группы – в материнской части плаценты (ближе к базальной пластине ($\chi^2=1,2; p=0,264$) и экстраплацентарных оболочках. Кроме того, для первой группы было характерно нарушение кровотока на уровне плацентарного и фето-плацентарного (51,4% и 20,0%, ($\chi^2 = 6,2; p=0,013$), а для второй группы – на уровне маточно-плацентарного (17,0% и 65,7%, ($\chi^2=15,1; p<0,001$) и плацентарного.

Следует подчеркнуть, что признаки снижения компенсаторных реакций в первой группе наблюдались как в виде незначительного ветвления ворсин (10,0% и 40,0%, ($\chi^2=6,9; p=0,009$), несоответствия развития виллезного дерева сроку гестации (74,3% и 85,8% ($\chi^2=0,8; p=0,366$), так и в виде снижения развития синцитиальных узелков (15,0% и 40,0%, ($\chi^2=4,3; p=0,038$), а во второй группе – только в виде несоответствия развития виллезного дерева сроку гестации.

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 в первые 3-5 часов жизни присутствовали у всех детей двух групп наблюдения. Однако в более тяжелой степени, с оценкой дыхательного компонента кардио-респираторной дезадаптации в 4-5 баллов по шкале Сильвермана, отмечались у новорожденных первой группы в 80%, а во второй группе – в 56% ($\chi^2=4,9; p=0,027$). Большая тяжесть кардио-респираторной дезадаптации 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 "мягком" режиме, -добивались стояния купола диафрагмы на уровне 8-9 межреберья, во избежание баротравмы.

При анализе **особенностей выхаживания** недоношенных детей менее 32 недель гестации мы выявили ряд "управляемых" причин (блок IV), которые, на наш взгляд, могли способствовать развитию ВЖК в первые сутки жизни: позднее начало энтерального питания у новорожденных I группы в 83% и 60% ($\chi^2=4,79;p=0,029$); высокий индекс инвазивности (ИИ>6) в 60% в I группе и в 40% во II группе ($\chi^2=4,68;p=0,030$); позднее начало вскармливания грудным молоком в 60% в I группе и в 40% во II группе ($\chi^2=4,68;p=0,030$).

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) (60,0% и 20,0%, ($\chi^2=17,6;p<0,001$), тогда как проведение ИВЛ менее 1 суток было достаточно только каждому десятому ребенку и только из II группы ($\chi^2=0,3;p=0,579$) и проведение ИВЛ до 3-х суток было более характерно для детей II группы ($\chi^2=17,6;p<0,001$).

Анализируя **клинические особенности** течения раннего неонатального периода (блок IV), мы выявили (рис. 29), 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 (97,5% и 85,5% ($\chi^2=1,7;p=0,194$), чаще отмечалась кардио респираторная дезадаптация с оценкой дыхательного компонента по шкале Сильвермана 4-6 баллов (80,0% и 56,0%, ($\chi^2=4,9; p=0,027$). 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 (62,8% и 17,2% ($\chi^2=17,6; p<0,001$). 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

симптомтики ВЖК. Однако, наслоение ВЖК утяжеляло проявления ранней постнатальной дезадаптации, 70% детей с рождения находились на респираторной поддержке в режиме ИВЛ, и только в 6% - на режиме СРАР; продолжительность ИВЛ у всех детей I группы составила более 3-х суток. Это свидетельствует о более тяжелом течении синдрома постнатальной дезадаптации глубоко недоношенных детей при развитии ВЖК I ст.

Таким образом, наслоение ВЖК утяжеляло течение раннего неонатального периода у наблюдаемых детей.

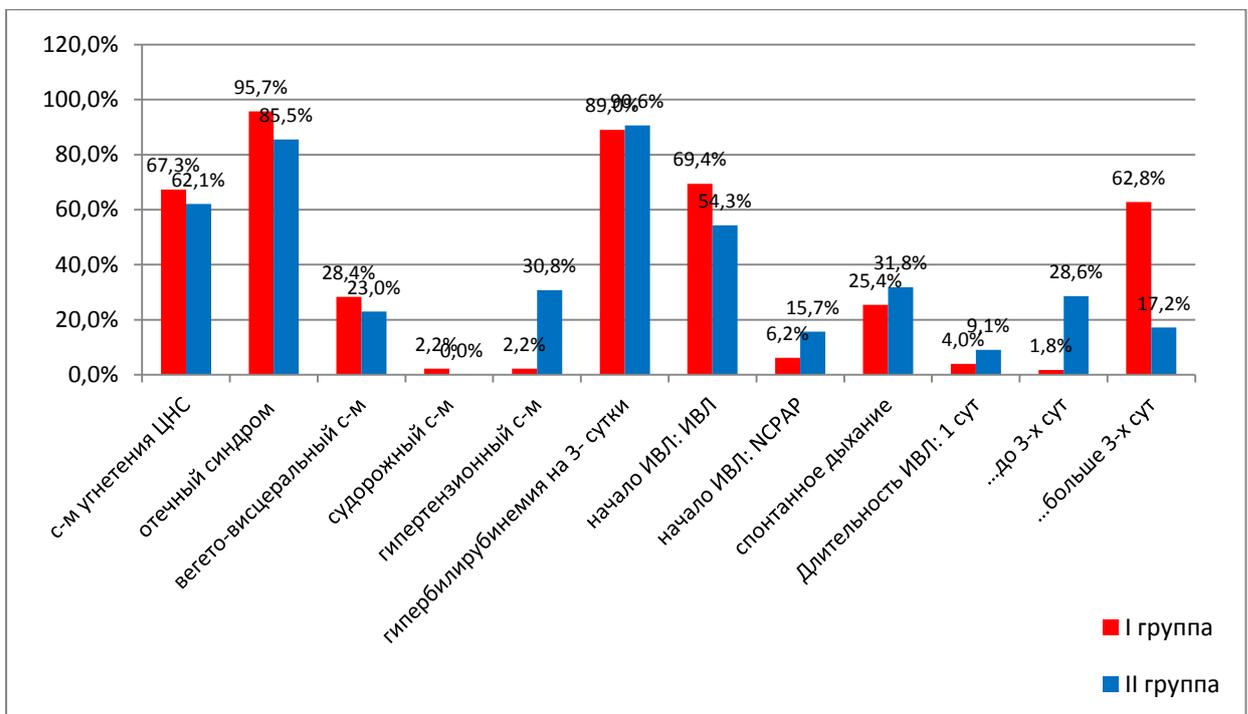


рис. 29 Особенности течения раннего неонатального периода у детей двух групп наблюдения

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), Б.И. Глуховца (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 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.

Проведение доплерографии сосудов головного мозга в 1-е и 3-и сутки позволило выявить, во-первых, гестационные особенности мозговой гемодинамики (на примере II группы); во-вторых, особенности, опосредующие развитие ВЖК (у детей I группы).

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 (рис.3, 4, 5).

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 $p^*=0,010$), также сочеталось со сниженной скоростью кровотока по вене Галена ($p=0,001$), что отмечалось только в 1-е сутки жизни. Т.е. вторая гемодинамическая ситуация сохранялась у них менее длительно.

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, и при значительно сниженной скорости оттока по вене Галена (по сравнению с детьми тех же гестационных подгрупп из **II группы**), через стадии престаза в перивентрикулярной области, сладжирования форменных элементов крови, периваскулярного отека и эритродиапедеза. 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 подхода к длительности курса сосудистых аналептиков и вазопрессоров.

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

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 значе-

ний, установленных другими авторами тем же методом (ТИФА) на уровне 70 mkg/ml, но относительно более старших возрастных групп. Мы считаем, что эти показатели ПФ у детей II группы могут быть приняты за референсные значения у глубоконедоношенных детей.

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 ($28,26 \pm 2,58$ mkg/ml и $38,07 \pm 3,42$ mkg/ml, $p=0,018$) и ОНМТ ($27,97 \pm 2,48$ mkg/ml и $40,95 \pm 4,15$ mkg/ml, $p=0,010$), в меньшей степени - с НМТ ($30,12 \pm 3,48$ mkg/ml и $38,05 \pm 2,49$ mkg/ml, $p=0,043$).

На 3-и сутки жизни у детей I группы отмечается статистически значимое повышение уровня ПФ как в подгруппе с ЭНМТ ($28,26 \pm 2,58$ mkg/ml 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, $p=0,012$).

Очевидно, это может быть расценено как быстрое исчерпание компенсаторных возможностей у глубоко недоношенных детей по синтезу плазменного фибронектина (печенью, эндотелиоцитами), что может опосредовать повторное развитие ВЖК или нарастание его тяжести на 3-и сутки жизни.

Таким образом, анализ показателей плазменного фибронектина у детей 1-ой и 2-ой групп показал, что для новорожденных с ЭНМТ характерны низкие значения фибронектина, особенно в I группе ($p=0,018$), а на третьи сутки жизни происходит его статистически значимое увеличение ($p=0,008$), как и в других гестационных подгруппах. У детей I группы с ОНМТ и НМТ сниженные в первые сутки показатели плазменного фибронектина статистически значимо повышались на 3-и сутки ($p=0,006$ и $p=0,012$), оставаясь ниже, чем в группе сравнения. У детей тех же гестационных подгрупп из группы сравнения, показатели плазменного фибронектина могут быть приняты за референсные значения у недоношенных детей менее 32 недель гестации.

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: 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 транзиторное 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 ФН плазмы у детей I и II групп**, мы составили графическую модель развития ВЖК 1 ст у детей с ЭНМТ (рис.30), ОНМТ (рис. 31) и НМТ (рис. 32). По радиусам отложены числовые значения параметрических показателей в соответствующих единицах с шагом в 10 единиц, в 1-е и 3-и сутки жизни.

Т.о., у детей I группы в развитии ВЖК установлено участие 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.

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.

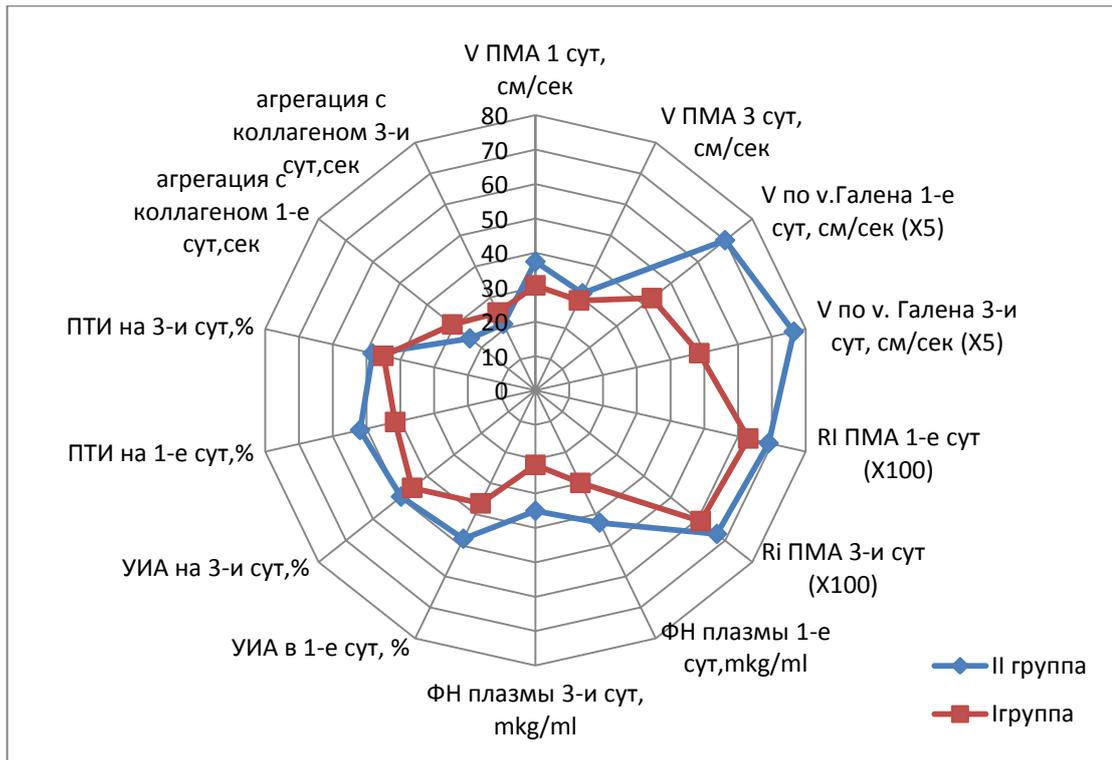


Рис. 30 Графическая модель развития ВЖК I ст у детей с ЭНМТ (показатели приведены в динамике 1-х и 3-их суток жизни)

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

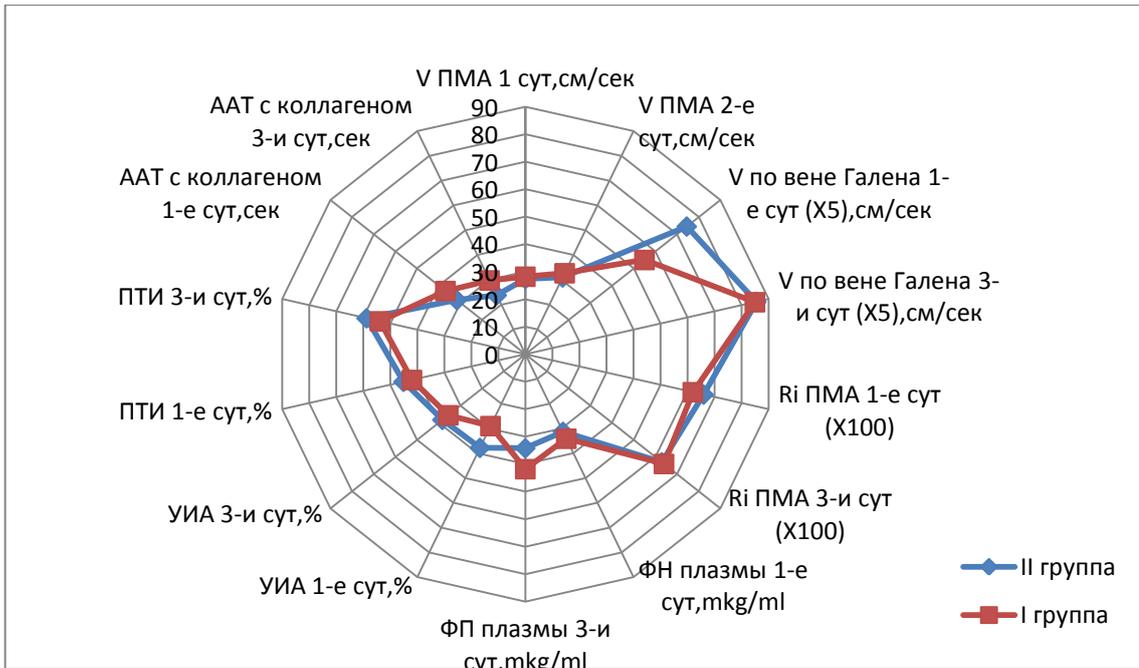


Рис. 31 Графическая модель развития ВЖК 1 ст у детей с ОНМТ (показатели приведены в динамике 1-х и 3-их суток жизни)

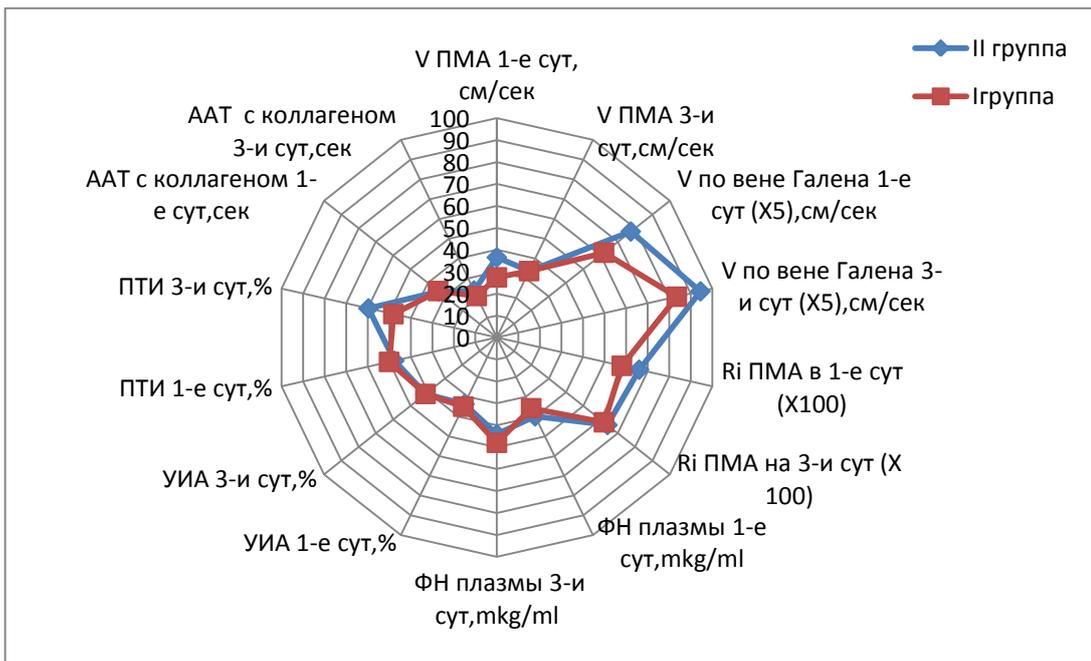


Рис. 32 Графическая модель развития ВЖК 1 ст у детей с НМТ (показатели приведены в динамике 1-х и 3-их суток жизни)

По данным клинико-диагностических критериев нами были разработаны прогностическая и патогенетическая модель развития ВЖК 1 ст в первые сутки жизни, а также программа для ЭВМ.

Разработанная нами 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 analeптика кофеина, учитывая незрелость дыхательного центра. При **второй гемодинамической ситуации** необходимо продолжить введение вазопрессоров в комплексе с сосудисто-дыхательным analeптиком 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.

Следует отметить высокую чувствительность и специфичность моделей (соответственно 83% и 75%; 85% и 82%; 85% и 82%) и точность прогноза . 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 клинико-anamнестических 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 фибронектина 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 аборт при первой беременности и 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, 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 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

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. 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.

11. 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.
12. 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.
13. Ахмадеева, Э. Н. Избранные лекции. Социальная педиатрия. Неонатология [Текст] / Э. Н. Ахмадеева // Уфа: Здравоохранение Башкортостана, 2011. – 350 с.
14. 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.
15. Баграмян, Э. Р. Оценка эндокринной функции плаценты и фетоплацентарного комплекса [Текст] // Акушерство и гинекология. - 1988. - № 7. - С. 10-13.
16. 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.
17. Баевский, Р. М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний [Текст] / Р. М. Баевский, А. П. Берсенева. - М.: Медицина, 1997. – 222 с.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Баклер, Х. М. Влияние пребиотиков, входящих в детские молочные смеси, на формирование слизистой системы детей раннего возраста [Текст] / Х. М. Баклер, Е. С. Киселева // *Вопр. дет. диетологии.* - 2007. - № 5 (1). - С. 19-24.
22. 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.
23. Баранов А. А. Социальные и организационные проблемы педиатрии [Текст] / А. А. Баранов, В. Ю. Альбицкий. - М.: Династия, 2003. - 511 с.
24. 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.
25. 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.
26. Барашнев, Ю. И. Перинатальная неврология [Текст] / Ю. И. Барашнев. – М.: Триада-Х, 2005. – 672 с.
27. Баркаган, З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза [Текст] / З. С. Баркаган, А. П. Момот. - М.: Ньюдиамед, 2001. - 296 с.
28. Баркаган, Л. З. Гемолизат - агрегационный тест [Текст] // *Лабор. дело.* - 1986. - № 3. - С. 138.
29. 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.
30. Белова, А. Н. Нейрореабилитация [Текст] / А. Н. Белова. – М.: Антидор, 2002. – 735 с.
31. 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.

32. Белоусов, Ю. Б. Фибронектин и его клиническое значение [Текст] / Ю. Б. Белоусов, А. В. Шишкин, Е. П. Панченко // Кардиология. - 1987. - № 1. - С. 100-104.

33. Белоусова, Т. В. Перинатальные поражения центральной нервной системы у новорожденных [Текст]: метод. рекомендации / Т. В. Белоусова. – СПб.: «ООО Натис Принт», 2010. – 96 с.

34. Беляков, В. А. Адаптационные возможности и здоровье детей раннего возраста [Текст] / В. А. Беляков // Рос. педиатр. журн. – 2005. – № 2. – С. 8-10.

35. 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.

36. 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.

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

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

39. 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.

40. 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.
41. 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.
42. Бычков, И. В. Роль кардиотокографии в оптимизации методов лечения гипоксических состояний плода [Текст] / И. В. Бычков, М. В. Фролов, С. В. Шамагин // *Системный анализ и управление в биомедицинских системах* - 2009. - Т. 8, № 4. - С. 921-923.
43. Бычков, С. М. Фибронектины [Текст]: обзор / С. М. Бычков // *Вопр. мед. химии*. - 1983. - № 6. - С. 2-15.
44. Васильев, С. А. Плазменный фибронектин при патологии системы крови [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. А. Васильев. - М., 1988. - 26 с.
45. Ватолин, К. В. Ультразвуковая диагностика заболеваний головного мозга у детей [Текст] / К. В. Ватолин. - М.: Издательский дом Видар, 2000. - 136 с.
46. 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.
47. 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.
48. 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.

49. Виноградова, И. В. Современные технологии лечения недоношенных новорожденных детей [Текст] / И. В. Виноградова // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 9-3. – С. 330-334.
50. 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.
51. Власюк, В. В. Клинико-морфологические классификации поражений нервной системы перинатального периода [Текст] / В. В. Власюк // *Арх. патологии*. – 2010. - № 6. - С. 16-19.
52. Власюк, В. В. Перивентрикулярная лейкомаляция, диффузная лейкомаляция и нейросонография [Текст] / В. В. Власюк // *Прилож. к журн. Consilium medium*. - 2013.- № 1.- С. 18-23.
53. Внутрижелудочковые кровоизлияния у недоношенных новорожденных (этиология, патогенез, диагностика, лечение) [Текст]: учеб. пособие / Е. В. Михалев [и др]. - Томск: СибМГУ, 2008. - 86 с.
54. 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 Х, 2011. - 2-е изд. – С. 286-289.
55. Володин, Н. Н. Актуальные проблемы неонатологии [Текст] / Н. Н. Володин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2004. – 448 с.
56. Володин, Н. Н. Внутрижелудочковые кровоизлияния, постгеморрагическая гидроцефалия у новорожденных детей, принципы оказания медицинской помощи: методические рекомендации [Текст] / Н. Н. Володин, С.К. Горельшев, В.Е. Попов.-М., 2014. - 7 с.
57. Володин, Н. Н. Неонатология: национальное руководство. Краткое издание [Текст] / Н. Н. Володин; под ред. акад. Н. Н. Володина. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 896 с.

58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. Воронцов, И. М. Пропедевтика детских болезней [Текст] / И. М. Воронцов, А. В. Мазурин. – СПб., 2000. – 924 с.
62. 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.
63. Выхаживание глубоконедоношенных детей: современное состояние проблемы [Текст] / Г. М. Дементьева [и др.] // *Педиатрия им. Г. Н. Сперанского*. - 2004. - № 3. - С. 60-66.
64. Гамазкова, О. А. Нейрогенез как адаптивная функция мозга [Текст] / О. А. Гамазкова. – Икар, 2013. - 1360 с.
65. 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.
66. Гаркави, Л. Х. Адаптационные реакции и резистентность организма [Текст] / Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квакина, М. А. Уколова. - Ростов н/Д., 1990. – 223 с.
67. 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.

68. Глуховец, Б. И. Патология последа [Текст] / Б. И. Глуховец, Н. Г. Глуховец. - СПб.: Грааль, 2002. - 448 с.
69. Гордеев, В. И. Респираторная поддержка у детей [Текст] / В. И. Гордеев, Ю. С. Александрович, Е. В. Паршин. – СПб.: Элби, 2009. – 174 с.
70. Горизонтов, П. Д. Стресс и система крови [Текст] / П. Д. Горизонтов, О. И. Белоусов, М. И. Федотова. – М., 1983. – 240 с.
71. 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.
72. Гублер, Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологического процесса [Текст] / Е. В. Гублер. – М., 1978. – 294 с.
73. Гусев, Е. И. Ишемия головного мозга [Текст] / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. - М.: Медицина, 2001. - 328 с.
74. Данилова, Л. В. Возрастная биохимия [Текст]: учеб. пособие / Л. В. Данилова. - СПб.: Сотис, 2007. - 152 с.
75. Дворяковский, И. В. Допплерография в педиатрии [Текст] / И. В. Дворяковский // Ультразвук. диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. - 1993. - № 1. - С. 132.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. Долгов, В. В. Лабораторная диагностика гемостаза [Текст] / В. В. Долгов, П. В. Свиринов. - М.-Тверь: Триада, 2005. - 225с.
80. 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.
81. Достижения в детской неврологии за последние 20 лет [Текст] / В. П. Зыков [и др.] // Доктор. ру. - 2012. - № 5 (73). - С. 45-49.
82. 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.
83. 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: Самлюкспринт, 2010. – 298 с.
84. 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.
85. Зубарева, Е. А. Ультразвуковое исследование венозной системы мозга у детей раннего возраста [Текст] / Е. А. Зубарева // Ультразвук. и функцион. диагностика. - 2002. - № 2. - С. 246.
86. Зыков, В. П. Лечение заболеваний нервной системы у детей [Текст] / В. П. Зыков.- М.: Триада-Х, 2009. – 416 с.
87. Иванов, Д. О. Нарушение обмена глюкозы у новорожденных [Текст] / Д. О. Иванов // Дет. больница Северо-Запада. - 2011. - Т. 2, № 1. – С. 68-91.
88. 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.

89. 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.
90. 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.
91. Избранные клинические рекомендации по неонатологии [Текст] / под ред. А.Г. Антонова; науч. ред. Е. Н. Байбарина, Д.Н. Дегтярев. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 240 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. Касимова Д. А., Маматкулов Б. М. Комплексное изучение состояние здоровья, прогнозирование факторов риска и разработка многоуровневой программы профилактики детской инвалидности // Молодой ученый. — 2015. — №15. — С. 283-287.
101. Касимова Д. А. Медико-социальные аспекты детской инвалидности // Молодой ученый. — 2015. — №14. — С. 63-66.
102. 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.
103. Качалина, Т. С. Метаболический антигипоксикант 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.
104. 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.
105. 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.
106. Кирющенко, П. А. Гемостаз и беременность [Текст] / В. М. Сидельникова, П. А. Кирющенко. - М.: Триада-Х, 2004. - 208 с.
107. Климов, В. А. Эндотелий фетоплацентарного комплекса при физиологическом и патологическом течении беременности [Текст] / В. А. Климов // Акушерство и гинекология. - 2008. - № 2. - С. 7-10.
108. 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.

109. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология [Текст] / под ред. В. И. Кулакова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – Вып. 2. – 560 с.
110. 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.
111. 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.
112. Комплексное лечение тяжелых форм внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных [Текст] / О. В. Семенов [и др.] // Педиатрия. - 2008. - № 1. - С. 44-48.
113. Котельников, Г. П. Доказательная медицина. Научно–обоснованная медицинская практика [Текст] / Г. П. Котельников, А. С. Шпигель. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 242 с.
114. 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.
115. 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.
116. 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.
117. Лазарев, В. В. Применение реамберина - 1,5% раствора для инфузий при интенсивной терапии и интенсивной терапии и анестезии у детей [Текст]: [метод. пособие] / В. В. Лазарев, А. У. Лекманов, В. А. Михельсон. – М., 2003. - С. 17-23.
118. 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.

119. 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.
120. Легонькова, С. В. Нейрофизиологическая характеристика фетального алкогольного синдрома [Текст] / С. В. Легонькова, А. Б. Пальчик // Профилактикт. и клин. медицина. - 2011. - Т. 1, № 2. - С. 95-99.
121. 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.
122. 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.
123. 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.
124. Литвинов, Р. И. Участие фибронектина в молекулярных и клеточных взаимодействиях [Текст] / Р. И. Лисицын // Казан. мед. журн. - 1984. - № 3. - С. 203-213.
125. 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.
126. Любименко, В. А. Высокочастотная искусственная вентиляция легких в неонатологии [Текст]: руководство / В. А. Любименко, А. В. Мостовой, С. А. Иванов. – М., 2002. – 125 с.
127. Макацария, А. Д. Низкомолекулярный гепарин и тромбофилические состояния в акушерстве [Текст] / под ред. проф. А. Д. Макацария. - М., 2002. - 220 с.
128. 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.

129. Милованов, А. П. Патология системы мать-плацента-плод [Текст]: рук. для врачей / А. П. Милованов. – М.: Медицина, 1999. – 448 с.
130. Момот, А. П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики [Текст] / А. П. Момот. – СПб.: ФормаТ, 2006. – 208 с.
131. Морозова, Е. А. Клиническая эволюция перинатальной патологии мозга [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е. А. Морозова. – Казань, 2012. – 40 с.
132. Морфофункциональные константы детского организма [Текст]: справочник / В. А. Доскин [и др.]. – М.: Медицина, 1997. – 288 с.
133. 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. – Загл. с экрана. – 11.12.2014.
134. Муминов, Т. А. Фибронектин: структура функции, возможные прикладные аспекты [Текст] / Т. А. Муминов // Патол. физиология. – 1985. – № 6. – С. 82-88.
135. 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.
136. Наблюдение за глубоконедоношенными детьми на первом году жизни [Текст] / Т. Г. Демьянова [и др.]. – М.: МЕДПРАКТИКА, 2006. – 148 с.
137. Нейман, Е. Г. Внутриутробная гипоксия. Асфиксия и реанимация новорожденных [Текст] / Е. Г. Нейман. – Красноярск: ГКМА, 2003. – 36 с.
138. Нейман, Е. Г. Профилактика неврологических расстройств у недоношенных детей [Текст] / Е. Г. Нейман // Вопр. совр. педиатрии. – 2006. – № 5. – С. 45.
139. Неонатология [Текст] : национал. рук. / под ред. Н. Н. Володина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 848 с.
140. Нетребенко, О. К. Влияние питания на развитие мозга [Текст] / О. К. Нетребенко // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. – 2007. – № 87 (3). – С. 96-103.

141. 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.
142. Новорожденные высокого риска: новые диагностические и лечебные технологии [Текст] / под ред. В. И. Кулакова, Ю. И. Барашнева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 546 с.
143. Новые технологии диагностики ауторегуляции сосудов головного мозга [Текст] / А. И. Федин [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. - 2006. - № 3. - С. 24-28.
144. 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.
145. О перинатальных поражениях нервной системы и исходах [Текст] / В. М. Студеникин [и др.] // Практика педиатра. Неврология. – 2008. – № 1. – С. 34-37.
146. 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.
147. 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.
148. Организационные аспекты выхаживания детей с ЭНМТ [Текст] / О. В. Чумакова [и др.] // Рос. вест. перинатологии и педиатрии. - 2008. - № 5. - С. 4-9.
149. 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.

150. Основные показатели состояния здоровья новорожденных в Российской Федерации в 2010 году [Текст] / под ред. В. И. Широковой. - М., 2010. - 11 с.
151. 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.
152. 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.
153. 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.
154. 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.
155. 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.
156. Оценка межгоспитальной транспортировки новорожденных детей [Текст] / Д. О. Иванов [и др.] // Бюл. ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова. - 2013. - № 2. - С. 19-28.
157. Пальчик, А. Б. Внутрижелудочковые кровоизлияния у новорожденных детей [Текст]: метод. рекомендации / А. Б. Пальчик, Л. А. Федорова, А. Е. Понятишин. - СПб., 2009. - 52 с.
158. Пальчик, А. Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных [Текст] / А. Б. Пальчик, Н. П. Шабалов. - М.: МЕДпресс-информ, 2006. - 256 с.
159. Пальчик, А. Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных [Текст] / А. Б. Пальчик, Н. П. Шабалов. - М.: МЕДпресс-информ, 2009. - 228 с.
160. Пальчик, А. Б. Лекции по неврологии развития [Текст] / А. Б. Пальчик. - М.: МЕДпресс-информ, 2012. - 368 с.

161. Пальчик, А. Б. Неврология недоношенных детей [Текст] / А. Б. Пальчик, Л. Р. Федорова, А. Е. Понятишин. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 352 с.
162. Пальчик, А. Б. Оценка неврологического статуса недоношенных детей [Текст]: метод. рекомендации / А. Б. Пальчик. – СПб.: СПбГПМА, 2008. – 59 с.
163. Пальчик, А. Б. Пограничные состояния нервной системы у новорожденных [Текст] / А. Б. Пальчик // Педиатрия. - 1999. - № 5. - С. 29-34.
164. Патологии у новорожденных детей [Текст] / Р. А. Авдеева [и др.]. - Ростов-н/Д.: Феникс, 2007. - 208 с.
165. 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. – Загл. с экрана. – 12.12.2014.
166. 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.
167. 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.
168. Перинатальные гипоксически-ишемические поражения головного мозга у новорожденных детей [Текст] / М. И. Медведев [и др.] // Трудный пациент. - 2009. - № 8-9. - С. 24-32.
169. Петрищева, Н. Н. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний [Текст] / Н. Н. Петрищева, Л. П. Папаян. - СПб., 1999. – 121 с.
170. 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.

171. Применение доплерографии мозговых сосудов в неонатологии [Текст] / А. Б. Сугак [и др.] // Вопр. совр. педиатрии. - 2002. - Т.1, № 1. - С. 50-54.
172. Профилактика и ведение невынашивания беременности и преждевременных родов [Текст] / О.В. Макаров [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 5. – С. 19-24.
173. 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.
174. Рациональное вскармливание недоношенных детей [Текст] / И. А. Беляева [и др.] // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. - 2010. - Т 89, № 3. -С. 92-98.
175. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica [Текст] / О. Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2006. – 312 с.
176. 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.
177. 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.
178. 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.
179. 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.
180. Росин, Ю. А. Допплерография сосудов головного мозга у детей [Текст] / Ю.А. Росин. – СПб, 2006. - 120 с.

181. 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.
182. 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.
183. 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 // Клин. лабор. диагностика. - 2011. - № 6. - С. 33-35.
184. Садовская, И. К. Некоторые патогенетические механизмы отечного синдрома 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.
185. 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.
186. Сидельникова, В. М. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок [Текст] / В. М. Сидельникова, А. Г. Антонов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 448 с.
187. 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.
188. Смертность новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении [Текст] / В. Ю. Альбицкий [и др.] // Обществ. здоровье и здравоохранение. – 2010. – № 2. – С. 16-21.
189. Современные проблемы выхаживания недоношенных детей: вопросы питания [Текст] / И. А. Беляева [и др.] // Вопр. совр. педиатрии. - 2011. – Т. 10, № 1. - С. 134-139.
190. Современные стратегии выхаживания недоношенных детей [Текст] / Д. Н. Сурков [и др.] // Дет. больница Северо-Запада. - 2012.- Т. 3, № 1. - С. 4-9.
191. Спивак, Е. М. Системная мозговая гемодинамика при тяжелой церебральной ишемии у новорожденных [Текст]: тез. Всерос. Конгресса «Детская кардио-

- логия - 2004» / Е. М. Спивак, Т. В. Яценко, И. И. Поликарпова. - М., 2004. - С. 205-206.
192. 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.
193. 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.
194. 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.
195. Сугак, А. Б. Состояние церебральной гемодинамики при перинатальных энцефалопатиях у детей [Текст] / А. Б. Сугак. – М., 1999. - 346 с.
196. Зелинская Д. И., Детская инвалидность как проблема здравоохранения // *Здравоохранение РФ.* -2008. -№ 2. –С. 23–25.
197. 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.
198. 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.
199. 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.
200. 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.

201. Тонкова-Ямпольская, Р. В. Состояние здоровья детей с учетом факторов анте- и постнатального риска [Текст] / Р. В. Тонкова-Ямпольская // Рос. педиатр. журн. – 2002. – № 1. – С. 61-62.
202. Ультразвуковое исследование головного мозга новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией [Текст] / М. А. Валид [и др.] // Здоровоохранение и медицинская техника. - 2005. - № 3. - С. 42-43.
203. Ультрасонография в нейрорпедиатрии. Новые возможности и перспективы [Текст] / А. С. Иова [и др.] // Ультрасонографический атлас. - СПб., 1997. – 160 с.
204. Фатыхова, Н. Р. Неврологические проблемы детей, рожденных с экстремально низкой массой тела [Текст] / Н. Р. Фатыхова, В. Ф. Прусаков // Практик. медицина. – 2010. – № 7(46). – С. 136.
205. 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.
206. Физиологические аспекты и стандарты выхаживания недоношенных детей [Текст]: учеб.-метод. пособие / под ред. Н. П. Шабалова. – СПб., 2013. – 120 с.
207. Флетчер, Р. Основы доказательной медицины [Текст] / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. - М.: Медиа Сфера, 2004. - 3-е изд. - 352 с.
208. Функциональные состояния основных систем жизнедеятельности организма новорожденных [Текст] / И. А. Беляева [и др.] // Рос. педиатр. журн. – 2007. – № 3. – С. 49-54.
209. Хазанов, А. И. Клиническая неонатология [Текст] / А. И. Хазанов. - СПб.: Гиппократ, 2009. - 419 с.
210. Хизроева, Д. Х. Антифосфолипидный синдром и неудача экстракорпорального оплодотворения [Текст] / Д. Х. Хизроева // Практик. медицина. - 2013. - № 6 (75). - С. 154.
211. 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.

212. 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.
213. 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.
214. 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.
215. 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.
216. 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.
217. Черноусов, М. А. Роль фибронектина в процессе формирования экстрацеллюлярного матрикса [Текст]: автор. дис. ... канд. биол. наук / М. А. Черноусов. - М., 1988. - 26 с.
218. 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.
219. 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.
220. Шабалов, Н. П. Асфиксия новорожденных [Текст] / Н. П. Шабалов, В. А. Любименко, В. К. Ярославский. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. - 367 с. Шабалов, Н. П. Основы перинатологии [Текст] / Н. П. Шабалов, Ю. В. Цвелева. – М.: «МЕДпресс-информ», 2004. - 386 с.
221. 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.
222. Шабалов, Н. П. Неонатология [Текст]: в 2-х т. Т. 2 / Н. П. Шабалов. - М.: МЕДпресс-информ, 2011. - 378 с.
223. Шабалов, Н. П. Неонатология: учебн. пособие [Текст]: в 2-х т. / Н. П. Шабалов. - 6-е изд., испр. и доп. - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2016. - Т.1. - 704 с.
224. 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.
225. Шмакова, А. Н. Критические состояния новорожденных [Текст]: [монография] / А. Н. Шмакова, В. Н. Кохно. – Новосибирск, 2007. – 168 с.
226. Яковлев, Ю. А. Реамберин в практике инфузионной терапии критических состояний [Текст]: [практ. реком.] / А. Ю. Яковлев. - СПб.: Тактик-Студио, 2008. – 32 с.
227. Яцык, Г. В. Алгоритмы диагностики, лечения и реабилитации перинатальной патологии маловесных детей [Текст] / Г. В. Яцык. - М.: Педагогика-Пресс, 2002. - 96 с.
228. Яцык, Г. В. Практическое руководство по неонатологии [Текст] / Г. В. Яцык. – М., 2008. - 320 с.
229. Яцык, Г. В. Эффективность нейропротекторных препаратов в лечении церебральной ишемии у новорожденных детей [Текст] / Г. В. Яцык, Р. С. Зайниддинова, А. А. Степанов // *Вопр. совр. педиатрии*. – 2004. – Т. 3. – Прил. 3. – С. 254.

230. 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.
231. 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.
232. 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.
233. An approach to using recombinant erythropoietin for neuroprotection in very pre-term infants [Text] / J. C. Fauchere [et al.] // *Pediatrics*. - 2008. - Vol. 122. P. 375-382.
234. Antenatal magnesium sulfate and neurologic outcome in preterm infants: a systematic review [Text] / L. W. Doyle [et al.] // *Obstet. gynecol.* - 2009. - № 113. - P. 1327.
235. 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.
236. 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.
237. 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.
238. Bacterial lipopolysaccharide-mediated fetal death. Production of a newly 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.
239. 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.

240. Barker, D. J. In utero programming of chronic disease [Text] / D. J. Barker // *Clinical Science*. – 1998. – Vol. 95 (2). – P. 115–128.
241. Barkovic, A. J. Pediatric neuroimaging [Text] / A. J. Barkovic. – NY: Lippincott Williams & Wilkins. - 3-hd ed. - 2000. - P. 162-208.
242. Bashambu, M. T. Evidence for oxygen use in preterm infants [Text] / M. T. Bashambu, M. Bholra, M. Walsh // *Acta Paediatr Suppl*. - 2012. - № 101 (464). - P. 29-33.
243. 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.
244. Berger, R. Perinatal brain injury [Text] / R. Berger, Y. Garnier // *Perinat Med*. - 2000. - № 28(4). - P. 261-285.
245. Brain death in infants: evaluation with Doppler US [Text] / C. M. Glasier [et al.] // *Radiology*. – 1989. – Vol. 172. – P. 377-380.
246. 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.
247. Brazelton, T. B. Neonatal Behavioural Assessment Scale [Text] / T. B. Brazelton // *Clinics in Developmental Medicine*, № 88. - London: Spastics International Medical Publications, 1984. - 125 p.
248. Bolisetty S. Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants [Text] / M. Abdel-Latif, S. Bolisetty, A. Dhawan // *Pediatrics*. - 2014 Jan.-Vol. 133(1). - P. 55-62.
249. 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.
250. 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.
251. Casaer, P. Postural behaviour in newborn infants [Text] / P. Casaer // *Clinics in Development Neurology*. SIMP with Heinemann, London. - 1984. - № 72.

252. 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.
253. 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.
254. 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.
255. Cilio, M. R. Sinergistic neuroprotective therapies with hypothermia. *Semin* [Text] / M. R. Cilio, D. M. Ferriero // *Fetal Neonatal Med.* - 2010. - № 15. - P 293-298.
256. 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.
257. 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.
258. Clund, C. Plasma fibronectin concentrations in patients with liver diseases [Text] / C. Clund // *Icand. I. Clin. Lab. Invest.* - 1983. – Vol. 43, № 6. - P. 533-537.
259. 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.
260. Dean, L. Intracranial Venous System in Infants: Normal and Abnormal Findings on Duplex and Color Sonography [Text] / L. Dean, A. Mark, G. Taylor // *AJR.* - 1995. - Vol. 164, № 1. - P. 151-156.
261. 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.
262. 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.

263. Dobbins, B. R. The real of prematurity [Text] / B. R. Dobbins // *Breastfeeding Medicine*. - 2011. - № 6 (5). - P. 287.
264. 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.
265. Effect of Post-resuscitation Treatment with N-acetylcysteine on Cardiac Recovery in Hypoxic Newborn Piglets / J.-Q. Liu [et al.] // *PloS One*. – 2010. - № 5(12). – P. 15322.
266. 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.
267. Erythropoithin prevents neuronal apoptosis after cerebral ischemia and metabolic stress [Text] / A. L. Siren [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*-2001. - Vol. 98. – P. 4044-4049.
268. Erythropoietin concentration and neurodevelopmental outcome in preterm infants [Text] / R. Bierer // *Pediatrics*. - 2006. - № 118. - P. 635-640.
269. Evans, N. Which inotrope for which baby? [Text] / N. Evans // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* - 2006. - P. 91-94.
270. Expansion of the Baby-Friendly Hospital Initiative Ten Steps to Successful Breastfeeding into Neonatal Intensive Care; Expert Group Recommendations [Text] / K. H. Nyqvist [et al.] // *J. Hum. Lac.* - 2013. - № 29 (3). - P. 300-309.
271. 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.
272. 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.
273. 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.

274. 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.
275. 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.
276. 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.
277. 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.
278. 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.
279. Greisen, G. Autoregulation of cerebral blood Flow in newborn babies [Text] / G. Greisen // *Early Hum. Dev.* - 2005. - Vol. 81. - P. 423-426.
280. 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.
281. 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.
282. 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.
283. 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.

284. 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.
285. 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.
286. 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.
287. 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.
288. Intraventricular hemorrhage in preterm infants: coagulation perspectives [Text] / A. A. Kuperman [et al.] // *Semin. Thromb. Hemost.* - 2011. – Vol. 37, № 7. – P. 730-736.
289. 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.
290. 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.
291. 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.
292. 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.
293. Lai, M. C. Perinatal hypoxic- ischemic encephalopathy [Text] / M. C. Lai, S. N. Yang // *J. Biomed Biotechnol.* - 2011. – Vol. 2011. - P. 609-813.

294. 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.
295. 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.
296. 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.
297. Long-term neuroprotective effects of allopurinol after moderate perinatal asphyxia: follow-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.
298. 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.
299. 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.
300. 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.
301. 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.
302. 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.
303. 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.

304. Mosher, D. F. Fibronectin and liver diseases [Text] / D. F. Mosher // *Hepatology*. - 1986. - Vol. 6. - P. 1419-1421.
305. 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.
306. N-acetyl-cysteine suppresses amniotic fluid and placenta inflammatory cytokine responses to lipopolysaccharide in rats [Text] / R. Beloosesky [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 2006. - № 194. - P. 268-273.
307. 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.
308. 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.
309. 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.
310. 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.
311. Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System: A therapy-based severity-of-illness index [Text] / J. E. Grey [et al.] // *Pediatrics*. - 1992. - № 90. - P. 561-567.
312. 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.
313. 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.

314. 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.
315. 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.
316. Peebles, D. M. Antenatal magnesium sulphate [Text] / D. M. Peebles, N. Marlow, P. Brocklehurst // BMJ. - 2010. - Nov. 22. - P. 341.
317. Perlman, J. M. Intervention strategies for neonatal hypoxic-ischemic cerebral injury [Text] / J. M. Perlman // Clin. Ther. - 2006. - Vol. 28, № 9. - P. 1353-1365.
318. Platelet aggregation in term and preterm newborns [Text] / T. Ucar // Pediatr. Hematol. Oncol. – 2005. - Vol. 22, № 2. – P. 39-145.
319. 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 8th International Neurology Congress in Ljubljana. - Vienna, 1988. - P. 5-6.
320. Prechtl, H. F. R. The optimality concept [Text] / H. F. R. Prechtl // Early Human Development. - 1980. - Vol. 4/3. - P. 2101-2205.
321. Prediction motor outcome and death in term hypoxic- ischemic encephalopathy [Text] / M. Martinez-Biarge [et al.] // Neurology. - 2011. - № 24. - P. 2055-2061.
322. 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.
323. 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.
324. 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.
325. Ramenghi, J. A. Neonatal intensive care unit- «Gastini» childrens Hospital-Genoa Italy [Text] / J. A. Ramenghi // J. Perinat. Med. – 2013. - № 41. – P. 136.

326. Ramenghi, J. A. Neonatal intensive care unit- «Gastini» childrens Hospital-Genoa Italy [Text] / J. A. Ramenghi // *J. Perinat. Med.* – 2013. - № 41. – P. 136.
327. 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.
328. 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.
329. 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.
330. 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.
331. Role of vision on early motor development: lessons from the blind [Text] / H. F. R. Prechtl [et al.] // *Developmental Medicine and Child Neurology.* - 2001. - Vol. 43. - P. 198-201.
332. 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.
333. 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.
334. 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.
335. 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.

336. 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.
337. Signore, C. Neonatal morbidity and mortality after elective cesarean delivery [Text] / C. Signore, M. Klebanoff // *Clin Perinatol*. - 2008. - № 35. - P. 361-371.
338. 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.
339. 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.
340. Takeuchi, O. Discrimination of microbial lipoproteins by toll-like receptor (TLR6) [Text] / O. Takeuchi, T. Kawai // *Immunol*. - 2001 - Vol. 13. - P. 933-940.
341. 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.
342. The pattern and early diagnostic value of Doppler ultrasound for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy [Text] / J. Liu [et al.] // *J. Trop. Pediatr*. - 2007. - Vol. 53, № 5. - P. 351-354.
343. The preterm parturition syndrome [Text] / R. Romero [et al.] // *BJOG*. - 2006. - Vol. 113, Suppl. 3. - P. 17-42.
344. 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.
345. Timing of neonatal cerebroventricular hemorrhage with ultrasound [Text] / L. De Crespigny // *Arch Dis Childhood*. - 1982. - № 57 (3). - P. 3-231.
346. 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.

347. 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.
348. Verclan, M. T. The chilling details: Hypoxic-ischemic encephalopathy [Text] / M. T. Verclan // *J. Perinatal Neonatal Nurs.* - 2009. - № 23. - P. 59-68.
349. Volpe, J. J. Neurology of the newborn [Text] / J. J. Volpe. - Philadelphia: Sanders ELSEVIER. - 5 -ed. - 2008. - 1094 p.
350. Volpe, J. J. Neurology of the newborn [Text] / J. J. Volpe. - Philadelphia: W. B. Saunders Company. - 4-ed. - 2002. - 876 p.
351. Wang, Q. The inflammatory response in stroke [Text] / Q. Wang, N. Tang, M. A. Yenaryk // *J. Neuroimmunol.* - 2007. - Vol. 184. - P. 53-68.
352. 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.
353. 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.
354. Women, acceptance of preterm birth prevention program [Text] / E. Papiernik [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 1986. - Vol. 155, № 5. - P. 939 - 946.
355. Zipper, S. G. Clinical Application of Color-Doppler Sonography [Text] / S. G. Zipper, E. Stolz // (A Review) *European Journal of Neurology.* - 2002. - № 9. - P. 1-8.

Приложения

Таблица П-1

Проверка соответствия закона распределения физиологических показателей новорожденных нормальному закону в группах с отсутствием и наличием ВЖК

Показатели новорожденных	ВЖК нет		ВЖК есть	
	Критерий Колмогорова-Смирнова	Критерий Шапиро-Уилка	Критерий Колмогорова-Смирнова	Критерий Шапиро-Уилка
	р	р	Р	р
Возраст	0,051	0,060	0,200	0,429
Ср.гест.	0,011	0,108	0,109	0,323
N берем	<0,001	<0,001	0,002	<0,001
N родов	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Б.П.	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Масса	0,007	0,008	0,200	0,232
по апгар1	<0,001	0,002	<0,001	0,002
по апгар5	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Фибронектин 1	0,200	0,292	0,200	0,063
Фибронектин 3	0,054	0,083	0,200	0,918
Фибриноген 1	0,003	0,018	0,005	0,001
Фибриноген 3	0,200	0,618	0,200	0,655
ПТИ 1	0,200	0,003	0,200	0,764
ПТИ 3	0,200	0,889	0,200	0,504
АЧТВ 1	0,056	0,011	0,180	0,023
АЧТВ 3	<0,001	<0,001	0,200	0,004
УИА 1	0,113	0,016	<0,001	<0,001
УИА 3	0,074	0,075	<0,001	<0,001
Агрегационная активность тромбоцитов с АДФ 1	0,146	0,016	0,006	0,014
Агрегационная активность тромбоцитов с АДФ 3	<0,001	<0,001	<0,001	0,001
Агрегационная активность тромбоцитов с коллагеном 1	0,003	<0,001	0,038	0,172
Агрегационная активность тромбоцитов с коллагеном 3	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ПМА (Ri) 1	0,200	0,305	0,200	0,249
ПМА (Ri) 3	0,145	0,772	0,036	0,026
СМА (Ri) 1	0,200	0,661	0,098	0,221
СМА (Ri) 3	0,200	0,353	0,200	0,093
ЗМА (Ri) 1	0,200	0,295	0,200	0,413
ЗМА (Ri) 3	0,015	0,012	0,200	0,232
v.Галена 1	0,012	0,142	<0,001	0,003
v.Галена 3	0,200	0,661	0,200	0,364
ПМА (V кровотока) 1	0,159	0,153	0,175	0,395

ПМА (V кровотока) 3	0,011	0,008	0,200	0,811
СМА (V кровотока) 1	0,056	0,149	0,042	0,035
СМА (V кровотока) 3	0,017	0,001	0,200	0,741
ЗМА (V кровотока) 1	0,200	0,232	0,048	0,347
ЗМА (V кровотока) 3	0,200	0,090	0,200	0,562

Примечание: приведена статистическая значимость (p) по двум критериям — Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. При $p < 0,05$ форма распределения отличается от нормального закона

Таблица П-П

Проверка соответствия закона распределения физиологических показателей новорожденных нормальному закону в группах с различной массой тела и отсутствием ВЖК

Показатели новорожденных	ЭНМТ, ВЖК нет		ОНМТ, ВЖК нет		НМТ, ВЖК нет	
	Критерий Колмогорова-Смирнова	Критерий Шапиро-Уилка	Критерий Колмогорова-Смирнова	Критерий Шапиро-Уилка	Критерий Колмогорова-Смирнова	Критерий Шапиро-Уилка
	p	p	p	p	p	p
возраст	0,200	0,426	0,200	0,264	0,083	0,046
Ср.гест.	0,058	0,234	0,148	0,262	0,078	0,058
N берем	<0,001	0,001	0,200	0,299	0,004	0,010
N родов	0,004	0,012	0,191	0,048	<0,001	<0,001
Б.П.	0,001	0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Масса	0,200	0,743	0,200	0,697	0,145	0,002
по апгар1	0,004	0,012	0,015	0,019	<0,001	0,001
по апгар5	0,091	0,025	<0,001	0,004	<0,001	<0,001
Фибронектин 1	0,200	0,758	0,045	0,011	0,200	0,839
Фибронектин 3	0,200	0,847	0,166	0,019	0,200	0,318
Фибриноген 1	0,200	0,480	0,200	0,793	0,030	0,125
Фибриноген 3	0,200	0,507	0,200	0,889	0,200	0,159
ПТИ 1	0,200	0,009	0,200	0,880	0,200	0,568
ПТИ 3	0,200	0,970	0,164	0,703	0,200	0,848
АЧТВ 1	0,200	0,592	0,200	0,557	0,033	0,012
АЧТВ 3	0,200	0,412	0,200	0,256	<0,001	<0,001
УИА 1	0,084	0,091	0,019	0,009	0,200	0,880
УИА 3	0,183	0,463	0,200	0,355	0,200	0,005
Агрегационная активность тромбоцитов с АДФ 1	0,200	0,776	0,200	0,222	0,200	0,721
Агрегационная активность тромбоцитов с АДФ 3	0,200	0,368	<0,001	<0,001	<0,001	0,001
Агрегационная активность тромбоци-	0,181	0,005	0,200	0,122	0,200	0,418

тов с коллагеном 1						
Агрегационная активность тромбоцитов с коллагеном 3	0,047	0,001	0,006	0,001	0,011	<0,001
ПМА (Ri) 1	0,200	0,291	0,200	0,981	0,200	0,400
ПМА (Ri) 3	0,152	0,097	0,200	0,523	0,200	0,660
СМА (Ri) 1	0,200	0,587	0,200	0,116	0,200	0,916
СМА (Ri) 3	0,200	0,487	0,200	0,730	0,200	0,451
ЗМА (Ri) 1	0,200	0,870	0,174	0,066	0,200	0,255
ЗМА (Ri) 3	0,200	0,595	0,192	0,488	0,200	0,353
v.Галена 1	0,200	0,865	0,200	0,123	0,002	0,007
v.Галена 3	0,200	0,642	0,200	0,999	0,149	0,071
ПМА (V кровотока) 1	0,140	0,310	0,200	0,785	0,011	0,007
ПМА (V кровотока) 3	0,150	0,128	0,200	0,394	0,136	0,007
СМА (V кровотока) 1	0,200	0,986	0,200	0,739	0,133	0,142
СМА (V кровотока) 3	0,200	0,088	0,200	0,652	0,003	0,002
ЗМА (V кровотока) 1	0,200	0,607	0,200	0,464	0,200	0,135
ЗМА (V кровотока) 3	0,200	0,836	0,197	0,015	0,200	0,332

Таблица П-III

Проверка соответствия закона распределения физиологических показателей новорожденных нормальному закону в группах с различной массой тела и наличием ВЖК

Показатели новорожденных	ЭНМТ, ВЖК есть		ОНМТ, ВЖК есть		НМТ, ВЖК есть	
	Критерий Колмогорова-Смирнова	Критерий Шапиро-Уилка	Критерий Колмогорова-Смирнова	Критерий Шапиро-Уилка	Критерий Колмогорова-Смирнова	Критерий Шапиро-Уилка
	p	p	p	p	p	p
возраст	0,147	0,452	0,155	0,093	0,200	0,760
Ср.гест.	0,200	0,557	0,200	0,475	0,065	0,066
N берем	0,044	0,011	0,009	<0,001	0,200	0,101
N родов	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	<0,001
Б.П.	0,078	0,008	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Масса	0,200	0,582	0,059	0,041	0,200	0,608
по апгар1	0,005	0,008	0,014	0,044	<0,001	0,002
по апгар5	0,002	0,012	0,003	0,023	<0,001	<0,001
Фибронектин 1	0,197	0,257	0,200	0,422	0,200	0,081
Фибронектин 3	0,200	0,454	0,200	0,734	0,200	0,994
Фибриноген 1	0,200	0,972	0,029	0,047	0,037	0,004
Фибриноген 3	0,200	0,536	0,130	0,650	0,200	0,887
ПТИ 1	0,200	0,392	0,200	0,351	0,200	0,510
ПТИ 3	0,200	0,775	0,200	0,475	0,200	0,767
АЧТВ 1	0,194	0,678	0,200	0,043	0,185	0,050
АЧТВ 3	0,200	0,804	0,016	0,009	0,200	0,108

УИА 1	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
УИА 3	0,200	0,052	0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Агрегационная активность тромбоцитов с АДФ 1	0,051	0,133	0,200	0,216	0,065	0,193
Агрегационная активность тромбоцитов с АДФ 3	0,187	0,518	0,021	0,006	0,005	0,285
Агрегационная активность тромбоцитов с коллагеном 1	0,071	0,198	0,200	0,715	0,200	0,567
Агрегационная активность тромбоцитов с коллагеном 3	0,200	0,174	0,017	0,048	<0,001	<0,001
ПМА (Ri) 1	0,200	0,906	0,200	0,624	0,019	0,026
ПМА (Ri) 3	0,200	0,528	0,200	0,335	0,091	0,028
СМА (Ri) 1	0,200	0,452	0,117	0,239	0,200	0,071
СМА (Ri) 3	0,029	0,102	0,200	0,914	0,200	0,115
ЗМА (Ri) 1	0,200	0,677	0,066	0,093	0,200	0,234
ЗМА (Ri) 3	0,200	0,526	0,200	0,277	0,200	0,370
v.Галена 1	0,200	0,332	0,002	0,012	0,008	0,082
v.Галена 3	0,200	0,656	0,200	0,768	0,200	0,897
ПМА (V кровотока) 1	0,200	0,860	0,200	0,798	0,200	0,386
ПМА (V кровотока) 3	0,200	0,455	0,200	0,349	0,200	0,275
СМА (V кровотока) 1	0,200	0,801	0,200	0,179	0,200	0,143
СМА (V кровотока) 3	0,200	0,500	0,200	0,303	0,200	0,407
ЗМА (V кровотока) 1	0,200	0,355	0,042	0,121	0,200	0,872
ЗМА (V кровотока) 3	0,180	0,358	0,200	0,636	0,200	0,507