

На правах рукописи

**САВЧЕНКО
ОЛЬГА АНАТОЛЬЕВНА**

**ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЙ ФУНКЦИОНИРУЮЩИЙ
АРТЕРИАЛЬНЫЙ ПРОТОК У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ:
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ
ИСХОДОВ**

14.01.08 – педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2015

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор

Кривцова Людмила Алексеевна

Официальные оппоненты:

заведующая кафедрой педиатрии и
неонатологии ГБОУ ВПО «Новосибирский
государственный медицинский университет»
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

Белюсова Тамара Владимировна

профессор кафедры факультетской педиатрии
с пропедевтикой детских болезней
ГБОУ ВПО «Ярославский государственный
медицинский университет» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

Спивак Евгений Маркович

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Екатеринбург

Защита состоится «__» _____ 2015 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.021 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 634050, г.Томск, Московский тракт, 2

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России и на сайте www.ssmu.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2015

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. С переходом на новые критерии живорождения и мертворождения, рекомендованные Всемирной Организацией Здравоохранения и утверждённые Минздравом России (приказ № 1687н от 27.12.2011), перед родовспомогательными учреждениями встала глобальная задача выхаживания детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела (ОНМТ и ЭНМТ). По мере снижения неонатальной смертности детей с ОНМТ и ЭНМТ прогноз их жизни и здоровья стали определять не только респираторные, но и гемодинамические нарушения, обусловленные функционирующим гемодинамически значимым артериальным протоком (ГЗФАП) [Николаева Г.В. с соавт., 2010; Hatzidaki E., 2009; Jim W.T., 2005; Vela-Huerta M.M., 2009; Noori S., 2009]. ГЗФАП негативно воздействует на лёгочную ткань путём перегрузки малого круга кровообращения и нарушения механики лёгких. Такие дети требуют длительной искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ), а это фактор риска формирования бронхолёгочной дисплазии (БЛД). Обкрадывание мезентериального кровотока и гипоперфузия желудочно-кишечного тракта вследствие ГЗФАП является причиной более частого развития некротизирующего энтероколита (НЭК). Выраженная флюктуация мозгового кровотока и снижение конечной диастолической и средней скорости кровотока приводит к внутрижелудочковым кровоизлияниям (ВЖК) и опасности перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ) [Jim W.T., 2005; Vela-Huerta M.M., 2009; Noori S., 2009]. До недавнего времени существовало два способа ведения недоношенных детей с ГЗФАП – симптоматическое и хирургическое. Симптоматическая терапия, направленная на поддержание адекватной гемодинамики, является дорогостоящей, длительной, недостаточно эффективной и нередко заканчивается хирургической коррекцией. Неблагоприятные последствия хирургического лигирования протока хорошо известны и включают в себя как обратимые, так и необратимые осложнения [Spanos W.C., 2009]. В октябре 2008 г. Фармкомитетом Российской Федерации зарегистрирован препарат ибупрофен для внутривенного введения и разработан протокол ведения новорождённых с ГЗФАП. Возможность раннего медикаментозного закрытия ГЗФАП позволило снизить частоту необходимости хирургической коррекции данного состояния.

Степень разработанности темы исследования. ГЗФАП – одно из частых осложнений неонатального периода у глубоко недоношенных новорожденных. Связь между функционирующим артериальным протоком и заболеваемостью у новорождённых имеет достаточное основание для раннего закрытия ГЗФАП. Однако 30-летний опыт применения нестероидного противовоспалительного средства (НПВС) за рубежом с целью закрытия артериального протока показал избирательное действие данного препарата. Как и во всех медицинских методах лечения, закрытие ГЗФАП должно быть сделано со знанием рисков и преимуществ. Поиск предикторов, определяющих эффективность нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) в закрытии ГЗФАП и подход к терапии данного состояния на сегодняшний день предмет многочисленных дискуссий. Исходя из выше сказанного, актуальным на сегодняшний день является поиск факторов, влияющих на эффективность закрытия ГЗФАП и, тем самым на выбор лечебной тактики ведения глубоко недоношенных детей.

Цель исследования: установить и научно обосновать клинико-функциональные предикторы эффективности консервативного лечения

гемодинамически значимого функционирующего артериального протока препаратом группы НПВС у глубоко недоношенных новорождённых детей.

Основные задачи, поставленные в работе:

1. Выявить предикторы незакрытия ГЗФАП у глубоко недоношенных новорождённых, не получавших медикаментозную терапию НПВП.
2. Установить и научно обосновать гемодинамические механизмы, лежащие в основе закрытия ГЗФАП на фоне медикаментозного лечения у глубоко недоношенных новорождённых детей.
3. Разработать математическую модель принятия решения о необходимости использования медикаментозного закрытия ГЗФАП у глубоко недоношенных детей НПВП.
4. Изучить особенности течения неонатального периода у недоношенных новорождённых с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении при раннем медикаментозном закрытии ГЗФАП.

Научная новизна исследования. Впервые на основании законов гемодинамики и математического анализа, выявлена патофизиологическая связь и доказано, что предикторами успеха медикаментозной терапии являются показатели максимальная скорость тока крови в артериальном протоке, отношение левого предсердия к корню аорты и значение диастолического давления. Определен комплекс диагностически значимых клинико-инструментальных предикторов спонтанного незакрытия и медикаментозного закрытия ГЗФАП у глубоко недоношенных детей. Разработаны математические модели, включающие данные материнского анамнеза, определенные клинические признаки, показатели доплерЭхоКГ метода исследования и номограммы, основанные на гемодинамических характеристиках, что позволит с высокой степенью вероятности прогнозировать «отсутствие» спонтанного закрытия у новорождённых с ОНМТ, а также оценить шансы на успех медикаментозного лечения ГЗФАП у новорождённых с ЭНМТ.

Практическая значимость работы. Полученные результаты позволили создать математические модели, которые реализованы в виде компьютерной программы для пользователя - врача неонатолога, реаниматолога. В условиях недостаточной информации по материнскому анамнезу, гестационному возрасту новорождённого и наличия ЭВМ предложены номограммы, разработанные на основании показателей гемодинамики при первичном доплерЭхоКГ исследовании. Они позволяют врачу – функционалисту, неонатологу и реаниматологу непосредственно у «постели больного» объективно оценить шанс на успех медикаментозного закрытия ГЗФАП.

Методология и методы исследования. Методологическую основу исследования составили труды как отечественных, так и в большей мере зарубежных ученых по проблеме влияния открытого артериального протока на здоровье глубоко недоношенных новорождённых и решению вопроса коррекции данного состояния. Наряду с библиографическим, в исследовательской работе были использованы такие научные методы исследования как диалектический, аналитический и статистический. В зависимости от поставленных целей и задач данные методы использовались на разных этапах исследования.

Положения, выносимые на защиту:

1. На основании предикторов незакрытия ГЗФАП у новорождённых с ОНМТ и ЭНМТ методом математического анализа и законов гемодинамики установлены основные гемодинамические механизмы и предикторы успешного медикаментозного

закрытия ГЗФАП у глубоко недоношенных детей: максимальная скорость тока крови по артериальному протоку, показатель отношения левого предсердия к корню аорты, диастолическое артериальное давление.

2. Предложенные математические модели, номограммы адаптированные для пользователя-врача, позволят принимать обоснованное, индивидуальное решение о целесообразности использования консервативной программы терапии ГЗФАП и решении вопроса о необходимости хирургической коррекции данного состояния у новорождённых с ЭНМТ.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность научных результатов и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, содержащихся в диссертации, обусловлена актуализацией исследовательского материала, качественной и количественной репрезентативностью выборки исследуемых, математической и статистической обработкой данных, практической проверкой и внедрением результатов исследования.

Результаты проведённого исследования доложены и обсуждены на совместном заседании кафедр педиатрии последиplomного образования, госпитальной педиатрии и детских инфекционных болезней Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 15 от «2» апреля 2015 г.). Основные положения работы были доложены на Межрегиональной конференции «Актуальные вопросы неонатологии» (г. Омск, 2013 г.); V Съезд кардиологов Сибирского федерального округа «Сибирская наука – Российской практике», совместно с Региональной научно-практической конференцией «Катетерные методы лечения резистентной артериальной гипертензии» (г. Барнаул, 2013г.); региональная научно-практическая конференция «Современная стратегия выхаживания новорождённых с экстремально низкой массой тела» (г. Омск, 2015г.).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ, из них 3 – в изданиях из списка, рекомендованного ВАК РФ.

Личный вклад автора. Автор лично собрала исходные данные, формализовала структуру и разработала алгоритм информационной базы. Также провела анализ историй болезни новорождённых с ГЗФАП, на основании чего установила совокупность факторов незакрытия артериального протока у глубоко недоношенных новорождённых. На основании полученных результатов, представленных в виде компьютерной программы, сформировала группу новорождённых, которым, при непосредственном участии автора, была применена программа консервативного лечения ГЗФАП. В дальнейшем, автор лично наблюдала этих детей до момента выписки из стационара. Автор лично проводила математические расчеты и статистическую обработку, концептуальный анализ результатов исследования.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 135 листах машинописного текста и состоит из разделов: введения, обзора литературы (глава 1), клинические группы и методы исследования (глава 2), результаты исследований и их обсуждение (глава 3), заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка, который включает 36 отечественных и 154 – зарубежных источника. Работа иллюстрирована 15 рисунками, содержит 24 таблицы.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

КЛИНИЧЕСКИЕ ГРУППЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнялась в дизайне ретроспективного - проспективного когортного сравнительного контролируемого исследования (Рисунок 1). Под наблюдением находилось 102 недоношенных ребёнка, получавших лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорождённых педиатрического стационара БУЗОО «ГКПЦ» акушерский и педиатрический стационар в период с сентября 2008 г. по октябрь 2012 г. (главный врач – Николаев С.В.). Исследование проводилось с учетом требований положения «Об юридических и этических принципах биологических исследований у человека» и одобрено на заседании локального комитета по этике (протокол №58).

Критерии включения в исследование: новорождённые с массой тела менее 1500 граммов с ГЗФАП, подтверждённым доплерЭхоКГ исследованием и гестационным возрастом (ГВ) на момент их рождения от 24 до 30 недель.

Критерии исключения: ГВ более 30 недель, ВПС, в том числе, дуктус - зависимые врождённые пороки сердца, другие врождённые пороки развития.

Работа выполнялась в несколько этапов. На первом этапе - проводилось ретроспективное исследование «случай-контроль». В ходе первого этапа в период с сентября 2008 г. по август 2010 г., осуществлялся анализ историй болезни новорождённых (форма №003/4), не получавших консервативной программы лечения ГЗФАП (в связи с отсутствием препарата ибупрофен для внутривенного введения в России на тот момент времени). В данную группу включен 61 глубоко недоношенный новорождённый. Группа была разделена на две подгруппы: подгруппа 1 - новорождённые, у которых произошло закрытие ГЗФАП (n=28), подгруппа 2 – новорождённые, у которых не произошло спонтанного закрытия ГЗФАП (n=33). Терапия, уменьшающая нарушения системной и легочной гемодинамики вследствие функционирования ГЗФАП, включала применение диуретических (кроме фуросемида в первую неделю жизни) и кардиотонических препаратов (допамин). На втором этапе исследования, на основании критериев «незакрытия» ГЗФАП, полученных на первом этапе и рекомендаций по применению препарата ибупрофен для внутривенного введения, была сформирована группа новорождённых, получавших программу консервативного лечения – проспективная группа. Исследование проводилось в дизайне когортного проспективного открытого сравнительного исследования. В неё вошёл 41 недоношенный новорождённый с ГВ от 24 до 28 недель. Данная группа, в свою очередь, была разделена на две подгруппы: подгруппа 3 – новорождённые дети, у которых на фоне консервативной терапии с использованием НПВП произошло закрытие ГЗФАП, подгруппа 4 – новорождённые, у которых на фоне консервативной терапии с использованием НПВП не произошло закрытие ГЗФАП (Рисунок 1).

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с использованием пакета STATISTICA-6 прикладных программ STATISTICA 6.1 (лицензионное соглашение BXXR904E306823FAN10). Применялись методы описательной статистики и непараметрические методы исследования. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. Для построения прогностической модели, нормограмм использовался многофакторный логистический регрессионный анализ (методика со свободным членом – В0). Приемлемый уровень значимости для статистики Вальда, полученных в ходе регрессионного анализа свободного члена и коэффициентов уравнения логит-

регрессии, составлял от 5 до 15%. Для оценки качества полученных моделей применялся ROC – анализ (J. Davis et.al., 2006).

Для решения задачи установления взаимосвязи между системным, легочным кровотоком и функционирующим артериальным протоком, а также их зависимостью от физических параметров крови и кровеносных сосудов использовалась формула (закон) Гагена – Пуазейля .

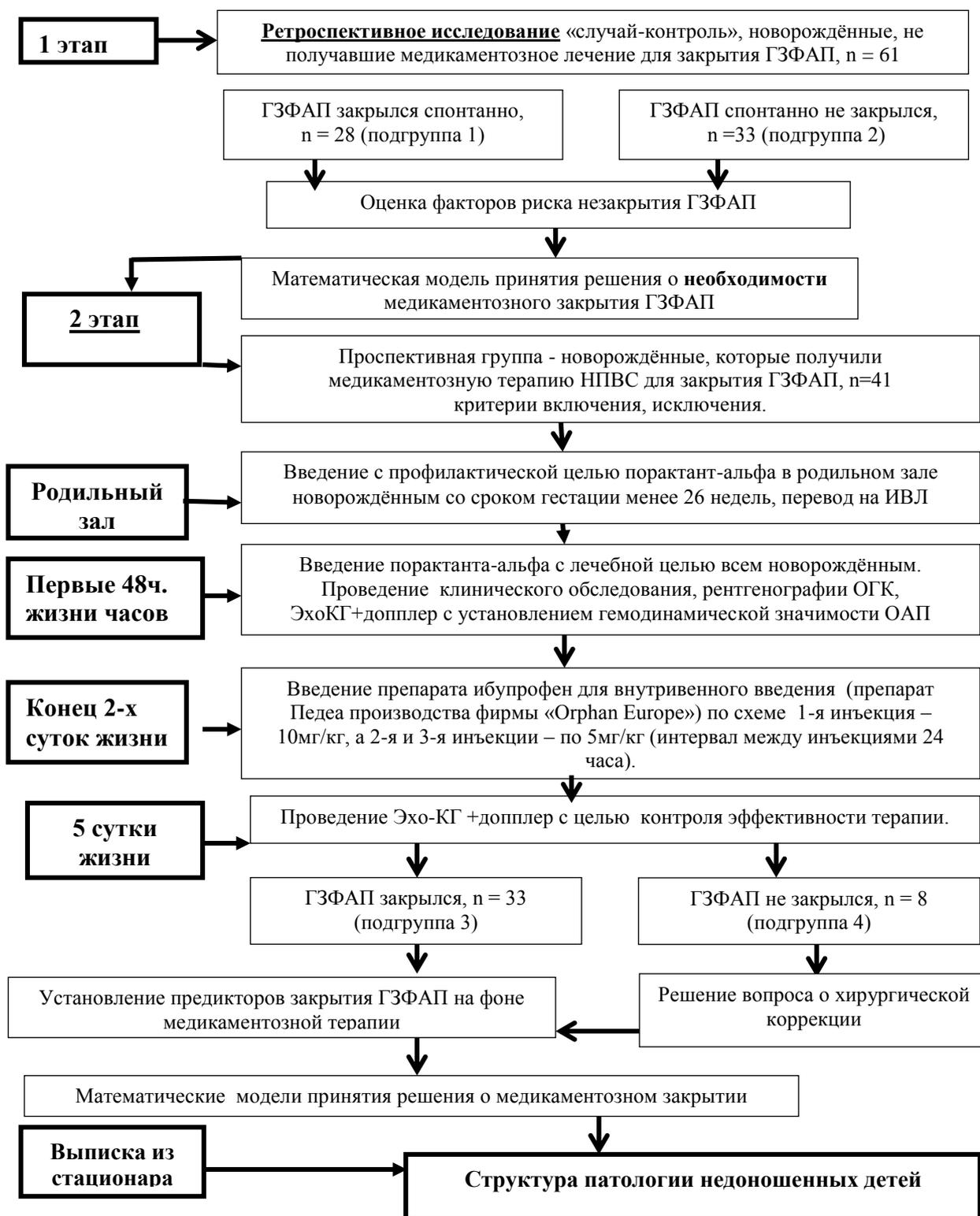


Рисунок 1. Дизайн исследования

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе проводилось ретроспективное исследование типа случай-контроль, с включением 61 недоношенного новорождённого с ГЗФАП. Первую подгруппу составили 28 новорождённых (45,9%), у которых произошло спонтанное закрытие ГЗФАП, вторую подгруппу - 33 новорождённых (54,1%), у которых ГЗФАП спонтанно не закрылся. Рождение ребёнка преждевременно всегда является следствием неблагоприятного протекания внутриутробного периода, из-за осложнённого соматического, акушерско-гинекологического материнского анамнеза. Лидирующее положение в соматическом анамнезе матерей новорождённых данной группы занимали хронические заболевания мочевыводящей системы (МВС) (32,7%) и ЖКТ (29,5%), хроническая ЖДА (27,9%) и никотиновая зависимость (24,6%). В гинекологическом анамнезе у женщин преобладали эрозия шейки матки (42,6%) и инфекционно-воспалительные заболевания половой сферы (18%). В акушерском анамнезе обращала на себя внимание высокая частота медицинских аборт в анамнезе (63,9%), привычное невынашивание (19,7%), первичное и вторичное бесплодие (19,7%). Во время настоящей беременности из острых заболеваний у 51,9% отмечалась острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), угроза прерывания - у 59,3% женщин. По данным УЗИ-исследования нарушения плодово-плацентарного и маточно-плацентарного кровотока различной степени зарегистрированы у 31 плода (50,8%) (Таблица 1).

Таблица 1

Факторы, отягощающие течение беременности и родов у матерей новорождённых ретроспективной группы

Факторы риска	1 подгруппа n=28		2 подгруппа n=33		Всего, n=61	p*
	Абс.	%	Абс.	%		
Соматический анамнез						
Заболевание почек и мочевыводящих путей	9	32,1	11	33,3	20	0,921
Железодефицитная анемия	7	25	10	30,3	17	0,645
Заболевания желудочно-кишечного тракта	6	21,4	10	30,3	16	0,597
Никотиновая зависимость	7	25	8	24,2	15	0,951
Акушерский анамнез						
Медицинские аборты в анамнезе	19	67,9	20	60,6	39	0,557
Привычное невынашивание.	3	10,7	9	27,3	12	0,105
Бесплодие в анамнезе	7	25	5	15,1	12	0,335
Гинекологическая патология						
Эрозия шейки матки	10	35,7	16	48,5	26	0,289
Инфекционно-воспалительные заболевания половой сферы	6	21,4	12	36,4	18	0,059
Осложнения беременности						
ОРВИ во время беременности	14	50	18	54,5	32	0,661
ХФПН	17	60,7	14	42,4	31	0,155
Угроза прерывания	15	53,5	17	51,5	32	0,873

Примечание. * - статистически значимые отличия между подгруппами, $p < 0,05$ (хи-квадрат).

Аntenатальная кортикостероидная терапия (АКСТ), с целью снижения респираторного дистресс-синдрома у новорождённых (РДСН), проведена неполным курсом в 54% случаев наблюдения. При этом, статистически значимых различий

между новорождёнными с закрывшимся и незакрывшимся ГЗФАП по охвату АКСТ матерям установлено не было ($p=0,155$). Таким образом, отсутствие АКСТ беременным женщинам не является фактором, прогнозирующим незакрытие ГЗФАП. Основным методом родоразрешения у 59,3% матерей была операция кесарева сечения (ОКС). Совокупность факторов: глубокая недоношенность, незрелость легочной ткани, частичный охват полным курсом АКСТ (46,3%) и высокая частота родоразрешения путём ОКС (59,3%) привела к рождению новорождённых в состоянии асфиксии тяжёлой (60,7%) и средней степени тяжести (39,3%). Развитие РДСН отмечалось у 97% новорождённых. В условиях родильного зала с профилактической целью 83,6% новорождённых эндотрахеально был введён сурфактант (препарат «Порактант альфа») в разовой дозе 200 мг/кг. Однако, к концу первых суток жизни отмечалось ужесточение параметров респираторной поддержки, что нашло отражение в показателе пикового (инспираторного) давления (P_{ip}) ($p = 0,0003$, Манна-Уитни). В процессе изучения установлено, что незакрытие артериального протока имело прямую корреляцию с ужесточением параметров респираторной поддержки - P_{ip} , следовательно, с тяжестью дыхательных нарушений в первые сутки жизни ($r_s=0,271$; $p=0,039$). В дальнейшем, длительность искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) у детей с незакрывшимся ГЗФАП было статистически значимо выше и составило, в среднем, 20 суток [9;39], против 9,5 суток [6;17] в группе детей с закрывшимся ГЗФАП (Таблица 2).

Таблица 2

Длительность ИВЛ, nCPAP и необходимости подачи дополнительного кислорода через кислородную палатку и маску у новорождённых ретроспективной группы

Респираторная терапия	Статистические параметры	1 подгруппа n=28	2 подгруппа n=33	p
Длительность ИВЛ (сутки)	Median [Q25-Q75]	9,5 [6;17]	20 [9;39]	0,008*
nCPAP (сутки)	(M±s)	0,75±1,04	0,85±1,25	0,744
Кислородная палатка, доп. кислород через маску.	Median [Q25-Q75]	17,5 [7,5;22,5]	17,0 [12;22]	0,977

Примечание. *- статистически значимые отличия между подгруппами, $p < 0,05$ (Манна-Уитни).

Продленная ИВЛ, в совокупности с ГЗФАП, стали фактором повышения частоты развития пневмонии у новорождённых с незакрывшимся протоком ($p=0,019$). В дальнейшем это привело к статистически значимому увеличению частоты развития более тяжелых форм БЛД ($p=0,037$) у новорождённых данной подгруппы (Рисунок 2).

Чел.

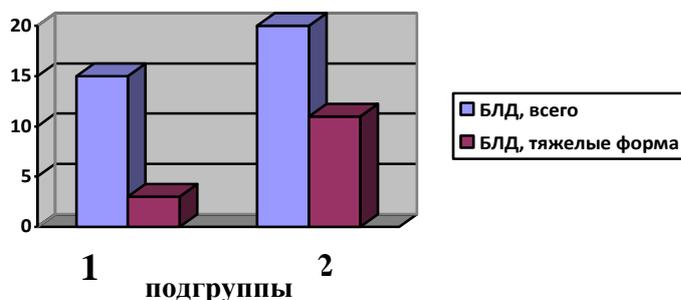


Рисунок 2. Частота развития и тяжести БЛД у новорождённых с закрывшимся и незакрывшимся ГЗФАП.

Дети в сравниваемых подгруппах были сопоставимы по полу ($p=0,497$), но имели статистически значимые различия по ГВ ($p=0,001$) и по массе тела на момент рождения ($p=0,024$). В ходе проведения корреляции установлено, что спонтанное незакрытие ГЗФАП имело корреляционную зависимость с ОНМТ и ЭНМТ при рождении ($r_s=-0,29$; $p=0,024$) и низким ГВ ($r_s=-0,42$; $p=0,001$). У новорождённых с незакрывшимся ГЗФАП ГВ составил 27 недель [26; 28], а медиана массы тела при рождении - 990,0 граммов [900; 1170]. Значения показателей артериального давления у новорождённых с ГЗФАП отражает степень нарушения системной и легочной гемодинамики. По результатам нашего исследования отсутствие спонтанного закрытия ГЗФАП у новорождённых коррелировало с низкими показателями систолического ($r_s=-0,327$; $p=0,01$) и диастолического артериального давления ($r_s=-0,287$; $p=0,025$) на 2-е сутки жизни (Таблица 3).

Таблица 3

Сравнительная характеристика показателей артериального давления на 2-е сутки жизни у детей подгрупп с закрывшимся и незакрывшимся ГЗФАП.

Показатели	Статистические параметры	Подгруппа 1 n=28	Подгруппа 2 n=33	U**	p
САД (мм.рт.ст)	Median [Q25;Q75]	60 (54,5; 65)	56 (52;59)	68	0,012*
ДАД (мм.рт.ст)	Median [Q25;Q75]	33 (32; 35)	30 (24; 37)	31	0,026*
АД среднее (мм.рт.ст)	Median [Q25;Q75]	42 [38,5;44]	40 [32;43]	10	0,0683
Систолюдиасто-лич. разница (мм.рт.ст)	Median [Q25;Q75]	28 [24,5;31,5]	25 [22;30]	380	0,235

Примечание. *- статистически значимые отличия между группами ($p<0,05$), ** - сравнение двух независимых групп критерием Манна-Уитни.

При проведении на 2-е сутки жизни первичного доплерЭхоКГ исследования установлен статистически значимый более широкий диаметр ГЗФАП у новорождённых с незакрывшимся ГЗФАП ($p=0,039$), который составил 2,0 мм [1,8; 2,5]. Увеличение диаметра артериального протока имело прямую корреляцию с отсутствием спонтанного закрытия ГЗФАП ($r_s=0,276$; $p=0,035$). На основании логистического регрессионного анализа и установленных в ходе корреляционного анализа предикторов незакрытия ГЗФАП построена математическая модель расчёта вероятности незакрытия ГЗФАП (Таблица 4).

Получено стандартное уравнение регрессии следующего вида:

$$Y=12,0-3,28966*C1-0,061409*C2 -0,124709*C3-0,072311*C4 0,346613*C5, \text{ где}$$

Свободный член уравнения регрессии = 27,7725

C1 – ГВ при рождении, нед.;

C2 – систолическое давление, мм.рт.ст.;

C3 – диастолическое давление, мм.рт.ст.;

C4 – пиковое давление на вдохе, мм.вод.ст.;

C5 – значение диаметра протока, мм.

Для вычисления вероятности закрытия протока было получено следующее уравнение, описывающее данную модель:

$$P = (1 / (1+e^{-y})) * 100, \text{ где}$$

P – риск незакрытия протока, %;

e – основание натурального логарифма ($e = 2,71$);

Y – стандартное уравнение регрессии.

Таблица 4

Регрессионная модель для оценки вероятности спонтанного незакрытия ГЗФАП у
глубоко недоношенных новорожденных

Независимые переменные (после нормализации)	Коэффициенты уравнения логит- регрессии	ОШ	Вклад χ^2 в статистику Вальда	p	χ^2 для модели в целом	p (для модели в целом)
Гестационный возраст, нед.	-0,7549	0,47	8,15	0,0043	23,901	0,0002*
САД, мм.рт.ст.	-0,0468	0,95	0,70	0,4015		
ДАД, мм.рт.ст.	-0,1209	0,89	2,82	0,0929		
Рiр, мм.вод.ст.	-0,1061	0,90	2,66	0,1027		
Значение диаметра протока, мм	0,9125	2,49	1,84	0,1753		

Примечание. * – достигнутый уровень значимости $p < 0,05$.

Для оценки качества полученной математической модели логистической регрессии построена ROC – кривая. Площадь под кривой составила 0,846, что соответствует «хорошему» качеству модели.

На втором этапе исследования, используя полученную математическую модель, представленную в виде компьютерной программы, мы отобрали группу новорождённых с высоким риском незакрытия ГЗФАП, которым планировалось медикаментозное закрытие артериального протока НПВП – внутривенной формой препарата ибупрофен. Данная группа сформирована в период с августа 2010г. по октябрь 2012г. и в неё включены 41 новорождённый.

Дети данной группы при рождении имели показатели средней массы тела 990 граммов [860;1030] и ГВ - 27 недель [26;27], из них с ОНМТ было 12 детей (29,3%) и с ЭНМТ - 29 детей (70,7%). Всем новорождённым данной группы на 2-е сутки жизни проводилась медикаментозная терапия закрытия ГЗФАП внутривенным введением препарата ибупрофен. На 5-е сутки жизни по результатам контрольного доплерЭхоКГ исследования установлено закрытие ГЗФАП - у 33 новорождённых (80,5%), не закрытие ГЗФАП - у 8 новорождённых (19,5 %).

Структура соматической патологии и акушерско-гинекологического анамнеза у матерей исследуемой группы не имела статистически значимых отличий от матерей ретроспективной группы, что подтверждает общность причинных факторов преждевременных родов (табл.5). Была установлена корреляционная зависимость закрытия ГЗФАП с отсутствием анемии во время беременности у матери ($rs=-0,315$; $p=0,0419$) (Рисунок 3).

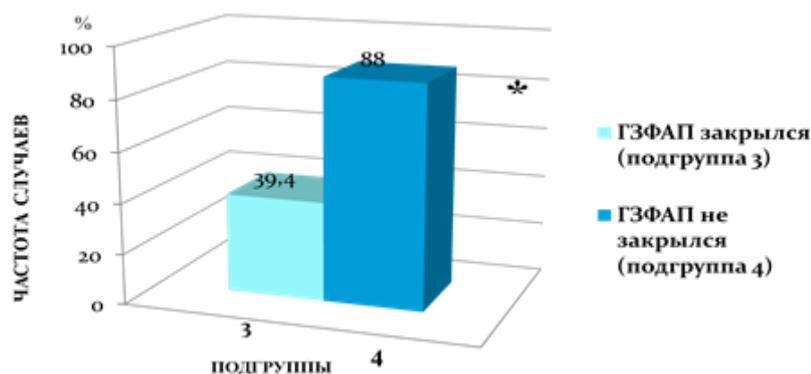


Рисунок 3. Сравнение частоты анемии во время беременности у матерей новорождённых подгрупп сравнения проспективной группы.

Таблица 5

Факторы, отягощающие течение беременности и родов у матерей новорождённых проспективной группы

Факторы риска	Перспективная группа, n=41		Подгруппа 2 ретроспективной группы, n=33		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Соматический анамнез					
Заболевание почек и мочевыводящих путей	16	39,1	11	33,3	0,613
Железодефицитная анемия	21	51,2	10	30,3	0,069
Заболевания желудочно-кишечного тракта	7	17,1	10	30,3	0,179
Никотиновая зависимость	12	29,3	8	24,2	0,629
Акушерский анамнез					
Медицинские аборты в анамнезе	18	46,2	20	60,6	0,153
Бесплодие в анамнезе	5	13,2	5	15,1	0,712
Гинекологическая патология					
Эрозия шейки матки	22	58,5	16	48,5	0,658
Инфекционно-воспалительные заболевания половой сферы	17	44	12	36,4	0,474
Осложнения беременности					
ОРВИ во время беременности	15	39,5	18	54,5	0,122
ХФПН	19	46,3	14	42,4	0,155
Угроза прерывания	28	68,3	17	51,5	0,141

Примечание. *- статистически значимые отличия между подгруппами, $p < 0,05$ (хи-квадрат).

Отсутствие полного курса АКСТ у трети матерей (39,5%) и высокая частота родоразрешения путём ОКС (46,3%), наряду с незрелостью легких вследствие раннего срока преждевременных родов, явились факторами, затрудняющими респираторную адаптацию после рождения. В связи с чем, несмотря на введение сурфактанта, к концу первых суток жизни все дети нуждались в респираторной терапии методом аппаратной ИВЛ. Респираторную адаптацию усугубила дисфункция миокарда, преимущественно правого желудочка, выявленная у 90,2% новорождённых. Одной из причин дисфункции миокарда явилась гипогликемия, которая была диагностирована у 93% новорождённых в 1-е сутки жизни. Установлено, что закрытие ГЗФАП на фоне применения НПВП имело прямую корреляцию с ГВ при рождении ($rs=+0,380$; $p=0,006$): ГВ при рождении у

новорождённых, с закрывшимся ГЗФАП, составил 27 недель [26; 27] против 25,5 недель [24,5;26] у новорождённых с незакрывшимся ГЗФАП (Рисунок 4).

Закрытие артериального протока на фоне применения НПВП коррелировало с более высокими показателями систолического ($r_s = 0,323$, $p = 0,0364$) и диастолического ($r_s = 0,526$, $p = 0,0003$) артериального давления на 2-е сутки жизни (Таблица 6).

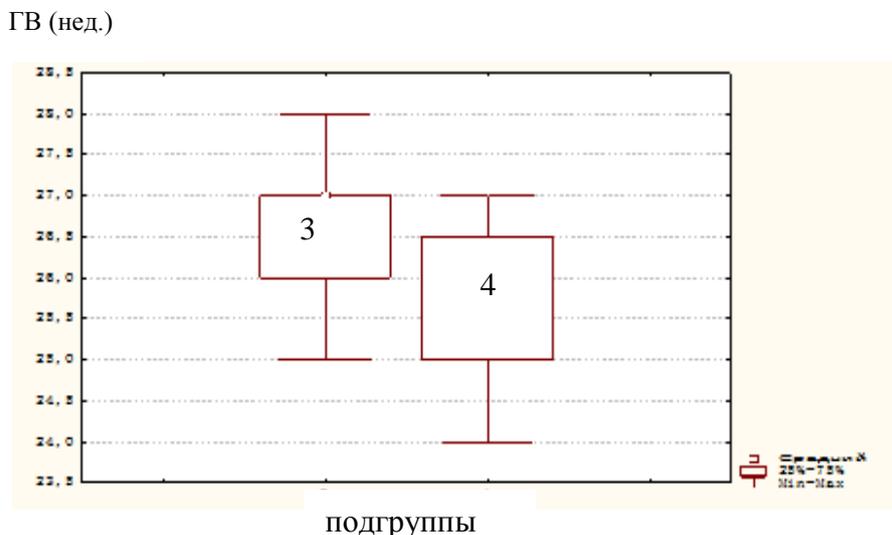


Рисунок 4. Гестационный возраст при рождении у детей с закрывшимся протоком (подгруппа 3) и незакрывшимся протоком (подгруппа 4) на фоне медикаментозной терапии.

Таблица 6.

Результаты сравнения показателей артериального давления на 2-е сутки жизни у новорождённых, получавших медикаментозную терапию

Показатели	Статистические параметры	Подгруппа 3 n=33	Подгруппа 4 n=8	U	p
САД (мм рт.ст.)	Median [Q25-Q75]	55 [48;60]	48 [42,5;51]	68	0,035*
ДАД (мм рт. ст.)	Median [Q25-Q75]	29 [24;32]	18,5 [16,5;24]	31	0,001*
АД среднее (мм рт. ст.)	Median [Q25-Q75]	26 [25;28]	27 [24;27,5]	119,5	0,07
Систолюдиастол ич. разница (мм рт. ст.)	Median [Q25-Q75]	38 [32;41]	29 [25;57]	106	0,39

Примечание. *- статистически значимые отличия между подгруппами, $p < 0,05$ (критерий Манна-Уитни)

В конце 2-х суток жизни по данным доплерЭхоКГ исследования, установлены статистически значимые отличия в показателе отношения левого предсердия к корню аорты (LA/Ao), данный показатель имел корреляцию с закрытием ГЗФАП на фоне проводимой медикаментозной терапии ($r = -0,372$, $p = 0,0152$).

Также установлена статистически значимая разница между подгруппами в значении показателя максимальной скорости потока крови в артериальном протоке. У новорождённых с закрывшимся ГЗФАП на фоне медикаментозной терапии (подгруппа 3) скорость тока крови в протоке была выше и составила 1,7 м/с [1,5;1,9], а у новорождённых с незакрывшимся ГЗФАП (подгруппа 4) - ниже и составила 1,4 м/с [1,1;1,6] ($p=0,012$) (Таблица 7).

Таблица 7.

Значения гемодинамических показателей на 2-е сутки жизни у новорождённых, получавших медикаментозную терапию для закрытия ГЗФАП

Показатели	Подгруппа 3 n = 33	Подгруппа 4 n = 8	p
Диаметр артериального протока (мм)	2,0 [1,8;2,5]	1,95 [1,8;2,4]	0,754
Отношение левого предсердия к корню аорты (LA/Ao)	1,4 [1,2;1,5]	1,5 [1,5;1,6]	0,02*
Отношение конечного диастолического размера левого желудочка к корню аорты (LV/Ao)	2,2 [2,1;2,2]	2,3 [2,2;2,5]	0,587
Диастолическая скорость кровотока в легочной артерии	0,23 [0,22;0,27]	0,26 [0,24;0,28]	0,103
Максимальная скорость тока крови по артериальному протоку м/с	1,7 [1,5;1,9]	1,4 [1,1;1,6]	0,012*

Примечание. * - статистически значимые отличия между подгруппами, $p < 0,05$ (Манна-Уитни)

Представляет интерес изучение патогенетических механизмов, лежащих в основе ассоциации низкой скорости тока крови по артериальному протоку на 2-е сутки жизни и успеха медикаментозного закрытия ГЗФАП. Проведён математический анализ, основанный на законах гемодинамики. С этой целью артериальный проток рассмотрен как цилиндрическая труба, через которую с линейной скоростью протекает ньютоновская жидкость – кровь. Течение вязкой несжимаемой жидкости в тонкой цилиндрической трубе представлено законом Гаген-Пуазёйля, согласно которому в формировании скорости в трубе (протоке) участвует разность давлений на концах протока, вязкость крови и геометрия сосуда [Антонов В.А., 2006] (1).

$$Q = \frac{\pi R^4}{8\eta l} (p_1 - p_2) = \frac{\pi d^4}{128\eta l} \Delta p, \quad (1)$$

где:

$p_1 - p_2 = \Delta p$ — перепад давления на концах капилляра, Па;

Q — секундный объёмный расход жидкости, м³/с;

R — радиус капилляра, м;

d — диаметр капилляра, м;

η — коэффициент динамической вязкости, Па·с;

l — длина капилляра, м.

Согласно закону Гаген-Пуазёйля, на основании значений линейной скорости тока крови в артериальном протоке и значений системного давления (систолическое артериальное давление), рассчитано давление в легочной артерии. Получена количественная зависимость значения давления в легочной артерии от скорости тока крови в артериальном протоке: высокая скорость тока крови в протоке сопряжена с низкими значениями давления в легочной артерии. При этом, увеличение значения систолического давления делает данную зависимость более выраженной (Рисунок 5). Низкая скорость тока крови по артериальному протоку сопровождается повышением лёгочного давления, что уменьшает воздействие кислорода на эндотелий протока и приводит к задержке как функционального (вазоконстрикции), так и фармакологического закрытия артериального протока.

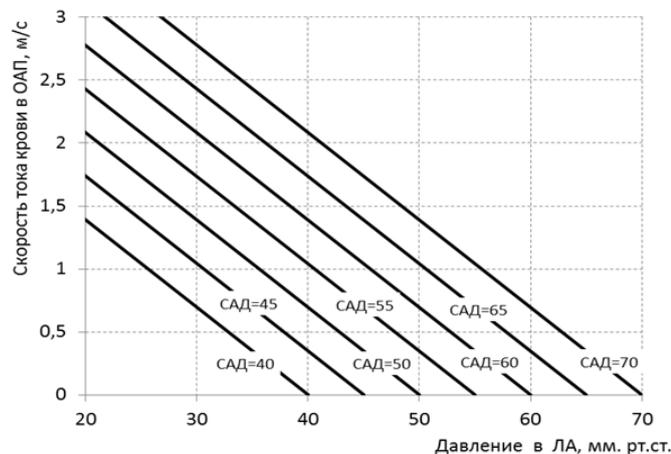


Рисунок 5. Зависимость скорости тока крови в артериальном протоке от значения показателя систолического давления и давления в легочной артерии

Таким образом, максимальную скорость тока крови по артериальному протоку можно рассматривать как объективный предиктор успешного медикаментозного закрытия ГЗФАП. После нормализации показателей модели, проведена обработка полученных данных с использованием логистического регрессионного анализа и установлены параметры математической модели расчёта вероятности закрытия ГЗФАП на фоне медикаментозной терапии препаратом НПВС (Таблица 8).

Получено стандартное уравнение регрессии следующего вида:

$$Y = 3,4601 + 0,4025 * C1 + 1,2339 * C2 - 0,0756 * C3 + 2,4086 * C4 - 0,9266 * C5 + 0,7847 * C6$$
 где, свободный член уравнения регрессии = 3,4601;
 C1 – нормализованные значения наличие анемии у матери во время беременности (1 – была, 0 – нет);
 C2 – нормализованные значения ГВ при рождении, нед.;
 C3 – нормализованные значения систолическое артериальное давление на 2 сутки, мм. рт. ст.;
 C4 – нормализованные значения диастолическое артериальное давление на 2 сутки, мм. рт. ст.;

C5 – нормализованные значения показателя IA/Ao (отношение размеров левого предсердия к корню аорты), ед.;

C6 – нормализованные значения максимальной скорости тока крови в артериальном протоке, м/с.

Подставив значения переменных, получаем значение Y , характеризующее данную модель. Для вычисления вероятности закрытия протока было получено следующее уравнение, описывающее данную модель:

$$P = (1 / (1+e^{-y})) * 100, \text{ где}$$

P – риск незакрытия протока, %;

e – основание натурального логарифма ($e = 2,71$);

Y – стандартное уравнение регрессии.

Отношение шансов рассчитывается по формуле: $ОШ = p / (1-p)$

Таблица 8

Параметры регрессионной модели для оценки вероятности закрытия ГЗФАП на фоне медикаментозной терапии у новорожденного с ОНМТ и ЭНМТ

Независимые переменные	Коэффициенты уравнения логит-регрессии	ОШ	Вклад χ^2 в статистику Вальда	p	χ^2 для модели в целом	p (для модели в целом)
Анемия у матери	0,4025	1,50	0,28	0,5949	22,631	0,0009*
ГВ (нед.)	1,2339	3,43	2,45	0,1175		
САД (мм рт. ст.)	-0,0756	0,93	0,00	0,9478		
ДАД (мм рт. ст.)	2,4086	11,12	3,83	0,0505		
IA/Ao , ед	-0,9266	0,40	0,45	0,5032		
Максимальная скорость тока крови в артериальном протоке, м/с.	0,7847	2,19	1,25	0,2642		

Примечание. * – достигнутый уровень значимости $p < 0,05$.

При проверке операционных характеристик предложенного метода установлена высокая диагностическая чувствительность (Se) – 100% и диагностическая специфичность (Sp) – 75%. Для оценки качества полученной математической модели логистической регрессии построена ROC-кривая. Площадь под кривой составила 0,939, что соответствует «отличному» качеству модели. Для облегчения выполнения математических действий пользователем-врачом, создана компьютерная программа. Это позволит для каждого новорождённого с ГВ менее 30 недель с ГЗФАП, на основании изменения установленных переменных, рассчитать шанс закрытия ГЗФАП препаратом НПВС.

Как можно заметить, по данным регрессионного анализа вклад показателя систолического артериального давления в статистику Вальда и соответственно в прогноз успеха медикаментозной терапии закрытия ГЗФАП менее значим, чем показатель диастолического давления. В связи с чем, в расчёт гемодинамической модели закрытия ГЗФАП, наряду с максимальной

скоростью тока крови по артериальному протоку и отношением размеров левого предсердия к корню аорты, было включено значение диастолического артериального давления. После нормализации показателей модели, проведена обработка полученных данных с использованием логистического регрессионного анализа и установлены параметры математической модели расчёта вероятности закрытия ГЗФАП на фоне медикаментозной терапии препаратом НПВС (Таблица 9). Получено стандартное уравнение регрессии следующего вида:

$Y = 2,9879 + 1,7815 * C1 - 0,8095 * C2 + 1,0019 * C3$, где свободный член уравнения регрессии = 2,9879;

C1 – нормализованные значения диастолического артериального давления на 2-е сутки жизни, мм. рт. ст.;

C2 – нормализованные значения показателя IA/Ao (отношение размеров левого предсердия к корню аорты), ед.;

C3 – нормализованные значения максимальной скорости тока крови в артериальном протоке, м/с.

Таблица 9

Параметры регрессионной модели на основании гемодинамических показателей для оценки вероятности закрытия ГЗФАП на фоне медикаментозной терапии у новорожденных с ЭНМТ

Независимые переменные (после нормализации)	Коэффициенты уравнения логит-регрессии	ОШ	Вклад χ^2 в статистик у Вальда	p	χ^2 для модели в целом	p (для модели в целом)
ДАД, мм.рт.ст.	1,7815	5,94	5,41	0,0200	19,545	0,0002*
Показатель IA/Ao (отношение размеров левого предсердия к корню аорты)	-0,8095	0,45	0,70	0,4026		
Максимальная скорость тока крови в артериальном протоке, м/с	1,0019	2,72	2,85	0,0912		

Примечание. * – достигнутый уровень значимости $p < 0,05$.

При проверке операционных характеристик предложенного метода установлена высокая диагностическая чувствительность (Se) 94,0% и диагностическая специфичность (Sp)–75,0%. Для оценки качества полученной математической модели логистической регрессии построена ROC-кривая. Площадь под кривой составила 0,928, что соответствует «отличному» качеству модели.

На основании полученных данных созданы номограммы, позволяющие по результатам гемодинамических характеристик оценить вероятность медикаментозного закрытия ГЗФАП графо - аналитическим методом. Для работы с ними необходимо измерить у ребёнка значение диастолического давления, соотношения левого предсердия к корню аорты (IA/Ao) и скорость тока крови в артериальном протоке. Далее по номограмме необходимо

отметить точку, которая соответствует измеренным значениям ДАД и скорости тока крови в протоке. Исходя из значения IA/Ao требуется выбрать прямую имеющуюся на номограмме. Если установленная точка ниже данной прямой, то ожидаемая вероятность закрытия менее 50%, если выше – вероятность закрытия более 50% (Рисунок 6). В этом случае можно уточнить величину вероятности медикаментозного закрытия ГЗФАП по номограммам соответствующим 75% и 90% вероятности закрытия (Рисунок 7,8). Действия при этом аналогичны выше перечисленным.

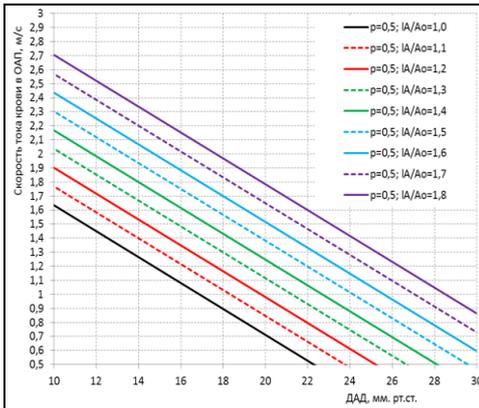


Рисунок 6. Номограмма оценки вероятности медикаментозного закрытия ГЗФАП с величиной ожидания 50%.

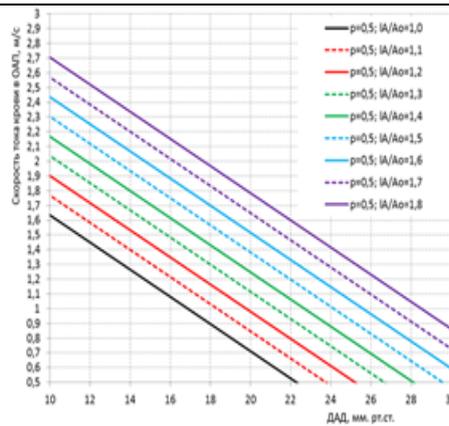


Рисунок 14. Номограмма оценки вероятности медикаментозного закрытия ГЗФАП с величиной ожидания 75 %.

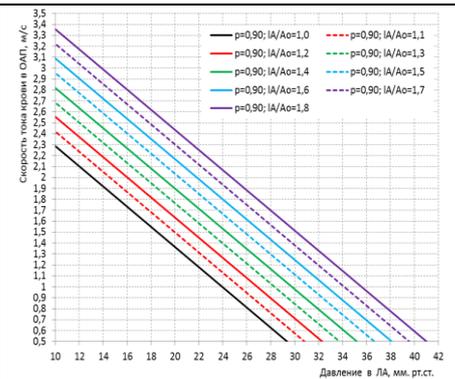


Рисунок 15. Номограмма оценки вероятности медикаментозного закрытия ГЗФАП с величиной ожидания 90 %.

Разработанные на основе клиничко - анамнестических и гемодинамических предикторов математические модели и компьютерные программы для пользователя – врача, а на основании исключительно гемодинамических предикторов - номограммы, позволят объективно оценить шанс на успех медикаментозного закрытия ГЗФАП у новорождённых с ОНМТ и ЭНМТ.

По результатам проведенного исследования, частота закрытия ГЗФАП на фоне проводимой медикаментозной терапии практически в два раза выше (80,5%), чем при спонтанном (46%) ($p=0,0005$). Кроме того, спонтанное закрытие ГЗФАП отмечалось в среднем на 30 сутки жизни [16;54], в то время как на фоне медикаментозной терапии препаратом ибупрофен - на 5 сутки жизни.

Установлено, что в группе новорождённых, не получавших медикаментозную терапию, частота развития БЛД, легочного кровотечения, ИВЛ-ассоциированной пневмонии, НЭК, ВЖК и ПВЛ была статистически значимо выше, чем в группе новорождённых получавших консервативную терапию путем внутривенного введения препарата ибупрофен для закрытия ГЗФАП (Таблица 10).

Таблица 10

Частота отдельных патологических состояний в структуре сочетанной перинатальной патологии у недоношенных детей, получавших и не получавших консервативную терапию закрытия ГЗФАП

Диагноз	Перспективная группа, n = 41		Подгруппа 2 ретроспективной группы, n = 33		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС (ВЖК)	14	34,1	19	57,6	0,04*
Перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ)	10	28,6	18	54,5	0,01*
Бронхолёгочная дисплазия	14	34,1	20	60,6	0,02*
Лёгочное кровотечение	3	7,3	14	42,4	0,0004*
ИВЛ-ассоциированная пневмония	21	41	25	51,2	0,031*
Некротизирующий энтероколит	9	22	17	51,5	0,01*

Примечание. * – статистически значимые отличия между группами $p < 0,05$ (критерий хи-квадрат)

Таким образом, проведённое исследование выявило предикторы спонтанного незакрытия ГЗФАП и с патофизиологической позиции на основе законов гемодинамики научно обосновало предикторы успешного медикаментозного закрытия ГЗФАП у глубоко недоношенных новорождённых детей.

ВЫВОДЫ

1. Совокупность диагностически значимых предикторов, таких как гестационный возраст менее 27 недель, дыхательная недостаточность 3 степени, низкие показатели артериального давления на 2-е сутки жизни и диаметр артериального протока при первичном доплерЭхоКГ исследовании более 2,0 мм. определяют отсутствие спонтанного закрытия ГЗФАП у глубоко недоношенных новорождённых.

2. Прогнозировать закрытие ГЗФАП у глубоко недоношенных новорождённых на фоне медикаментозной терапии возможно путём комплексной оценки анамнестических, клинических и гемодинамических инструментальных показателей по доплерЭхоКГ. С помощью методов математического анализа и законов гемодинамики доказана патофизиологическая связь максимальной скорости тока крови по артериальному протоку, показателя отношения левого предсердия к корню аорты, диастолического артериального давления как ведущих факторов успеха медикаментозной терапии.

3. Созданы номограммы, позволяющие на основе гемодинамических характеристик оценить вероятность медикаментозного закрытия ГЗФАП графо-аналитическим методом. Разработан алгоритм прогнозирования эффективности консервативного лечения ГЗФАП с использованием математических моделей, которые позволяют с высокой диагностической чувствительностью (100 %) и специфичностью (75 %) принять решение о целесообразности начала консервативной терапии закрытия ГЗФАП.

4. На фоне медикаментозной терапии ибупрофеном для внутривенного введения частота закрытия ГЗФАП у глубоко недоношенных новорождённых в 2 раза выше, а частота тяжёлых осложнений ниже, чем при спонтанном закрытии: ВЖК в 1,7 раз, ПВЛ в 1,9 раз, НЭК в 2,3 раз, БЛД в 1,8 раз, легочное кровотечение в 5,8 раз и ИВЛ-ассоциированная пневмония в 1,2 раза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработанные на основе математических моделей компьютерная программа, рекомендована для пользователя - врача неонатолога, реаниматолога отделения реанимации и интенсивной терапии новорождённых родильных домов и перинатальных центров.

2. Данная программа рекомендована к использованию у новорождённых с ОНМТ и ЭНМТ на вторые сутки жизни после установления доплерЭхоКГ методом функционирования гемодинамически значимого артериального протока. На первом этапе, на основании предикторов незакрытия артериального протока, устанавливается вероятность спонтанного незакрытия ГЗФАП. При значении этой вероятности более 50%, ставится показание для медикаментозного закрытия ГЗФАП у новорождённого. На втором этапе на основании разработанных предикторов медикаментозного закрытия артериального протока (анамнестических, клинических, гемодинамических и инструментальных показателей по доплерЭхоКГ) оценивается вероятность успеха терапии НПВС в закрытии ГЗФАП у новорождённого. При вероятности менее 50% - рекомендовать хирургическое закрытие артериального протока новорождённому ребёнку.

3. В условиях недостаточной информации по материнскому анамнезу, гестационному возрасту новорождённого и наличия ЭВМ предложены номограммы, разработанные на основании гемодинамических показателей при доплерЭхоКГ исследовании на 2-е сутки жизни у глубоко недоношенного новорождённого. Для работы с ними необходимо измерить у ребёнка значение диастолического давления, соотношения левого предсердия к корню аорты (IA/Ao) и скорость тока крови в артериальном протоке. Это позволит с вероятностью 50%, 75% и 90% врачу – функционалисту, неонатологу и реаниматологу непосредственно у «постели больного» объективно оценить шанс на успех медикаментозного закрытия ГЗФАП. При вероятности менее

50% закрытия ГЗФАП у новорождённых с ЭНМТ рекомендовать хирургическое закрытие протока.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в ведущих рецензируемых журналах, определенных ВАК

1. Савченко О. А. Сравнительная оценка различных подходов к терапии гемодинамически значимого функционирующего артериального протока у глубоко недоношенных детей / О. А. Савченко, Л. А. Кривцова // *Мать и Дитя в Кузбассе*. – 2013. – Т. 53, №2 –С. 49-53.
2. Савченко О. А. Оценка факторов закрытия гемодинамически значимого функционирующего артериального протока у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела на фоне медикаментозного лечения препаратом Педеа / О.А. Савченко, Л.А. Кривцова // *Сибирский медицинский журнал* – 2013. – Т. 28, №4. –С. 59-63.
3. Савченко О.А. Предикторы закрытия гемодинамически значимого функционирующего артериального протока у глубоко недоношенных новорождённых на фоне симптоматической терапии / О.А. Савченко, Л.А. Кривцова // *Уральский Медицинский Журнал. Серия: Педиатрия*. – 2013. – Т. 111, № 3 – С.86-89.

Статьи в сборниках и научных журналах, не входящих в список ВАК

4. Замиралов К.А. Опыт применения препарата Педеа при гемодинамически значимом артериальном протоке / К.А. Замиралов, Э.В. Нестеренко, О.А. Савченко // *Мать и Дитя: V Региональный научный форум*. – Геленджик, 2011. – С. 300-301.
5. Савченко О.А. Симптоматическая терапия в закрытии гемодинамически значимого функционирующего артериального протока у глубоко недоношенных детей / О.А. Савченко, Н.Ю. Демдоуми // *Мать и Дитя: XV Всероссийский научный форум*. – Москва, 2014. – С. 383.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АКСТ – антенатальная кортикостероидная терапия
БЛД – бронхолёгочная дисплазия
ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние
ВПС – врождённый порок сердца
ГВ – гестационный возраст
ГКС – глюкокортикоиды
ГЗФАП – гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток
ДопплерЭхоКГ – доплерография и эхокардиография
ДАД – диастолическое артериальное давление
ЖДА – железодефицитная анемия
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких
МПС – мочеполовая система
НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат
НПВС – нестероидное противовоспалительное средство
ОАП – открытый артериальный проток
ОНМТ – очень низкая масса тела (менее 1500 граммов)
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция
РДСН – респираторный дистресс-синдром новорождённых
САД – систолическое артериальное давление
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЦНС – центральная нервная система
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭНМТ – экстремально низкая масса тела (менее 1000,0 граммов)
ОКС – операция кесарево сечение
Pip – пиковое (инспираторное) давление, см вод. ст.
Se – чувствительность диагностического теста, %
Sp – специфичность диагностического теста, %

