

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

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

диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Кривцова Л.А.

Томск–2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О РОЛИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ ЗНАЧИМОГО ФУНКЦИОНИРУЮЩЕГО АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА У ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ: СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ.....	11
1.1. Артериальный проток в системе кровообращения плода.....	11
1.2. Факторы, способствующие задержке закрытия артериального протока у глубоко недоношенного новорождённого.....	12
1.3. Влияние ГЗ ФАП на перинатальную заболеваемость у глубоко недоношенных новорождённых.....	17
1.4. Различные подходы к терапии ГЗФАП у глубоко недоношенных детей.....	20
1.5. Медикаментозное закрытие ГЗФАП – дискуссионные вопросы.....	22
Глава 2. КЛИНИЧЕСКИЕ ГРУППЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	27
2.1 Формирование клинических групп.....	27
2.2. Статистические методы исследования.....	33
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	37
3.1. Результаты ретроспективного исследования.....	37
3.2. Результаты клинического исследования новорождённых проспективной группы.....	52
3.2.1. Данные материнского анамнеза.....	53
3.2.2. Клиническая картина новорождённых.....	62
3.3. Результаты лабораторного и инструментального обследования новорождённых проспективной группы.....	69
3.3.1. Данные инструментального обследования.....	69

3.3.2. Данные лабораторного обследования.....	72
3.4. Предикторы закрытия ГЗФАП на фоне медикаментозной терапии.....	75
Глава 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	95
ВЫВОДЫ.....	111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	113
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	115
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК.....	117

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы 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, отделениями реанимации и интенсивной терапии встала глобальная задача выхаживания детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела (ОНМТ и ЭНМТ) [20]. Патология у недоношенного ребенка имеет свои особенности, что определяет максимальный «вклад» недоношенных детей не только в перинатальную и младенческую смертность, но и в детскую инвалидность [68].

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) [101].

ГЗФАП регистрируется у 45% новорождённых менее 30 недель гестации [122]. По данным Richards J. у детей ЭНМТ наличие функционирующего артериального протока выявлено у 60% новорождённых [46]. В России точная частота ГЗФАП среди недоношенных детей неизвестна, но установлено, что чем ниже гестационный возраст, тем чаще регистрируется ГЗФАП [15; 16; 23; 32; 107].

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 фактором риска формирования 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) [160, 19, 66, 88, 90].

Несмотря на кажущуюся очевидность вклада ГЗФАП в перинатальную заболеваемость у глубоко недоношенных новорождённых, высказывается предположение, что существует некоторая категория относительно зрелых недоношенных новорождённых, для которых функционирование открытого артериального протока (ОАП) не является опасным в отношении развития перинатальных заболеваний [85].

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 (пневмоторакс, инфекция или кровотечение), так и необратимые осложнения (хилоторакс, паралич голосовых связок) [184]. На сегодняшний день медикаментозное закрытие артериального протока ингибиторами циклооксигеназы (ЦОГ) приоритетно и общепризнанно. Самым безопасным из всех ингибиторов ЦОГ, по результатам исследований, является ибупрофен [74, 135, 163, 183].

В октябре 2008 г. Фармкомитетом РФ зарегистрирован препарат ибупрофен для внутривенного введения (препарат Педея производства фирмы «Orphan Europe») и разработан протокол ведения новорождённых с ГЗФАП [24]. 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 НПВС за рубежом с целью закрытия артериального протока показал избирательное действие данного препарата. Как и во всех медицинских методах лечения, закрытие ГЗФАП должно проводиться со знанием рисков и преимуществ. Поиск предикторов, определяющих эффективность НПВС в закрытии ГЗФАП и подход к терапии данного состояния, на сегодняшний день является предметом многочисленных дискуссий [99]. 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 и задачи исследования

Цель исследования – установить и научно обосновать клинко-функциональные предикторы эффективности консервативного лечения гемодинамически значимого функционирующего артериального протока препаратом группы НПВС у глубоко недоношенных новорождённых.

В соответствии с поставленной целью сформулированы следующие задачи:

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 клиничко-инструментальных предикторов спонтанного незакрытия и медикаментозного закрытия ГЗФАП у глубоко недоношенных детей. Разработаны математические модели, включающие данные материнского анамнеза, определенные клинические признаки и 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

Математические модели 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 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.

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.

Публикации результатов исследования

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

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 потоку, 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 исследования

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.

Внедрение результатов исследования

Материалы диссертационного исследования используются в работе БУЗОО «ГКПЦ» акушерский стационар (дата начала внедрения 2012 год). Внедренные в практику номограммы, математические модели, представленные в виде компьютерной программы, направлены на принятие решения о медикаментозном закрытии ГЗФАП у глубоко недоношенного новорождённого. Разработанные в диссертации положения используются в учебном процессе кафедры педиатрии

последипломного образования, кафедре госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Апробация результатов исследования

Результаты исследования доложены и обсуждены на совместном заседании кафедр педиатрии последипломного 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:

1. Межрегиональная конференция: «Актуальные вопросы неонатологии», 29 марта 2013 года, г. Омск.
2. V Съезд кардиологов Сибирского федерального округа «Сибирская наука – Российской практике», совместно с Региональной научно-практической конференцией «Катетерные методы лечения резистентной артериальной гипертензии» 10-11 октября 2013 г. Барнаул.
3. Региональная научно-практическая конференция «Современная стратегия выхаживания новорождённых с экстремально низкой массой тела» 27 февраля 2015г. Омск.

**ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О РОЛИ
ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ ЗНАЧИМОГО ФУНКЦИОНИРУЮЩЕГО
АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА У ГЛУБОКОНЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ:
СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

1.1 Артериальный проток в системе кровообращения плода

Артериальный проток – необходимая анатомическая структура в системе кровообращения плода, обеспечивающая эмбриональный тип кровообращения. Высокое легочное сосудистое сопротивление и низкое сопротивление сосудов плаценты поддерживает направление тока крови через проток справа налево. Через нефункционирующие лёгкие протекает 7% объёма крови от сердечного выброса. Право-левый кровоток через артериальный проток составляет 60% от общего сердечного выброса [1,2,17].

В эндотелиальных клетках протока внутриутробно вырабатываются несколько сосудорасширяющих веществ, которые ингибируют способность кислорода сужать проток и играют важную роль в поддержании проходимости протока. Этими сосудорасширяющими веществами являются простагландины (PG), в частности, PG E₂. Плацента является их источником. Вазодилатирующее действие PG E₂ реализуется через взаимодействие с несколькими из PGE рецепторов (EP₂, EP₃ и EP₄). В протоке все три EP рецептора участвуют в вазодилатации путем активации аденилатциклазы [72].

Перевязка пуповины и первый вдох способствуют падению уровня циркулирующих простагландинов и повышению системного артериального давления. После рождения сопротивление кровотоку в большом круге кровообращения становится выше, чем в лёгких и происходит смена направления

кровотока через артериальный проток слева направо. Функция протока прекращается практически сразу после рождения или продолжается в резко уменьшенном объеме не более 15-20 часов. Процесс анатомического закрытия протока длится не более 2-8 недель.

1.2. Факторы, способствующие задержке закрытия артериального протока у глубоко недоношенного новорожденного

Burnard R. в 1939 г. впервые отметил, что у новорожденных с дыхательной недостаточностью встречаемость ГЗФАП чаще. В настоящее время установлено, что ГЗФАП является осложнением у 70% новорожденных с ОНМТ, имеющих состояния, приводящие к перинатальной гипоксии. ГЗФАП осложняет течение респираторного дистресс-синдрома (РДС) у 65% новорожденных с массой тела менее 1500 граммов [11,21,95]. По мнению Bancalari E. результатом влияния ГЗФАП у новорожденных являются длительные по времени ИВЛ [52].

Легочная адаптация у недоношенного новорожденного затруднена в связи с низкими морфологическими, биохимическими и функциональными показателями лёгких. Высокая концентрация кислорода постнатально является индуктором физиологического и морфологического созревания лёгких при адекватной антиоксидантной защите лёгких.

Ochoa J. J. в своей работе, проведённой совместно с кафедрой физиологии, биохимии и молекулярной биологии, дал сравнительную оценку антиоксидантной защиты у доношенных и недоношенных новорожденных при рождении, через 3 часа и 72 часа жизни. Результаты показали дисбаланс между окислительными и антиоксидантными системами у недоношенных детей в течение первых 72-х часов жизни, а именно: высокую концентрацию гидроперекисей, более низкий уровень токоферола, супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы [140].

У плода антиоксидантная защита активно развивается после 20-й недели гестации, что объясняет воспалительную реакцию со стороны лёгких на высокую концентрацию кислорода у недоношенных новорожденных. В дальнейшем

изменения в лёгких характеризуются остановкой роста альвеол с последующим развитием БЛД [3].

С другой стороны, кислород является основополагающим фактором в процессе функционального закрытия артериального протока после рождения, хотя биохимические основы его влияния полностью до сих пор не объяснены [141]. Низкое содержание кислорода во вдыхаемой воздушной смеси задерживает функциональное закрытие артериального протока [156].

Маркёром биохимического созревания лёгких является система сурфактанта, развитие которой начинается с третьего триместра внутриутробной жизни. Сурфактант является одним из факторов формирования функциональной остаточной ёмкости лёгких (ФОЕ) после рождения и адекватного газообмена. Без достаточной концентрации сурфактанта в легочной жидкости невозможно избежать волюмотравмы при гомогенном заполнении альвеол воздухом. У недоношенных новорождённых обмен сурфактанта незрелый и характеризуется медленной секрецией, клиренсом и поздним достижением пикового уровня. Закономерно снижение тяжести РДС на фоне заместительной терапии сурфактантом, что в настоящее время доказано многими исследованиями [61, 155].

С другой стороны, Gharehbaghi M. M. [75] и Fujii A. с соавт. [143] показали роль сурфактанта в ранней манифестации лево-правого шунтирования крови через артериальный проток. Механизм действия сурфактанта заключается в увеличении парциального давления кислорода и исчезновении респираторного ацидоза, что приводит к быстрому падению лёгочного сосудистого сопротивления и усилению шунтирования крови через артериальный проток. Вследствие назначения экзогенного сурфактанта новорождённым с открытым артериальным протоком возрастает частота развития лёгочных кровотечений [173].

Другой причиной развития дыхательных нарушений у недоношенных новорождённых и задержки адаптации после родов является нарушение резорбции фетальной легочной жидкости (ФЛЖ). К концу внутриутробного периода ФЛЖ снижается за счёт индукции транспортного белка eNaC в апикальной клеточной

мембране пневмоцитов 2-го типа. С началом схваток и отделения пуповины остаточное количество ФЛЖ подвергается постнатальной резорбции из альвеолярного пространства. У недоношенных новорождённых пневмоциты содержат значительно меньшее количество эпителиальных транспортных каналов и транспортного белка (eNaC) по сравнению с доношенными новорождёнными, что объясняет замедление резорбции ФЛЖ. Известно, что при родах путём операции кесарево сечение (ОКС) «не включается» механизм альвеолярной резорбции натрия и, тем самым, замедляется резорбция ФЛЖ.

Индуктором активации транспортного белка (eNaC) и созревания сурфактанта выступают глюкокортикостероиды (ГКС). Впервые стероиды были применены в практике перинатологии Liggins G.C. и Howie R.N. в 1972 г. с целью снижения случаев развития тяжелого респираторного дистресс-синдрома, вызванного первичным дефицитом сурфактанта [123]. В ряде исследований указана роль дородовой стероидной терапии в скорости закрытия артериального протока у новорождённых [58, 64, 152] и снижение перинатальной заболеваемости. Выработка кортизола в ответ на данную терапию уменьшает синтез простагландинов и чувствительность стенки артериального протока к их действию. Только при введении полного курса ГКС женщинам отмечено снижение показателей младенческой смертности, возникновения ВЖК, НЭК по сравнению с неполным курсом или отсутствием антенатальной ГКС терапии (АКСТ) [44, 44]. В своей работе Brownfoot F. C. с соавт. отметили, что бетаметазон в большей степени уменьшает процент перинатальной заболеваемости, чем дексаметазон [62].

У недоношенного новорождённого незрелость миокарда влечёт низкую инотропную эффективность правого желудочка, что не может обеспечить необходимый достаточный ударный объём правого желудочка для адекватной перфузии сосудистого русла лёгких и ставит под сомнение успешность кардио-респираторной адаптации новорождённого после родов.

Виноградовой И.В. с соавт. проведена работа, посвящённая особенностям морфофункционального созревания сердечно-сосудистой системы у

новорожденных с экстремально низкой массой тела [5]. Были проанализированы данные патологоанатомического вскрытия 63 плодов на сроке гестации от 19 до 27 недель. Установлено, что вес правого желудочка у плода до 27 недель гестации примерно равен весу левого желудочка, в отличие от доношенного ребёнка, у которого в последней четверти внутриутробного периода мускулатура правого желудочка сердца росла быстрее, чем левого. К моменту рождения вес правого желудочка больше веса левого примерно в 1,3 раза, что способствовало хорошей кардио-респираторной адаптации.

В 1972 году Friedman W. F. установил, что миокард недоношенного новорождённого содержит относительно меньшее число сократительных миофибрилл, чем эластических элементов, а миокардиальные структуры расположены хаотично [93]. Молекулярные особенности строения актина и миозина заключаются в преобладании бета изомера миозина, с низкой АТФ-азной активностью. В фетальных клетках миокарда количество саркомера меньше, а количество рыхлой соединительной ткани между фетальными клетками миокарда больше.

Позже, в 1992г., Gingell R. L. доказал, что созревание многих миокардиальных структур прогрессивно увеличивается с увеличением гестационного возраста плода. Функциональная возможность сердечной мышцы повышается по мере созревания ферментных систем сердца. Так, активность митохондриального фермента цитохром С-оксидазы в сердце повышается при увеличении гестационного возраста плода. Саркоплазматический ретикулум, в котором происходит регуляция концентрации цитоплазматического кальция, а также созревание Т-канальцевой системы, по которой распространяется электрическое возбуждение, также коррелируют с гестационным возрастом и увеличением функциональной возможности сердечной мышцы [96]. Дисфункцию правого желудочка у недоношенного новорождённого усугубляет гипогликемия.

Анатомическая окклюзия просвета артериального протока у недоношенных детей затруднена в связи с особенностью его гистологического строения до 30 недель гестации. Кафедрой анатомии под руководством доктора Baig M. M.

индийского медицинского колледжа проведено исследование гистологического строения семнадцати артериальных протоков [51]. Изучение артериальных протоков проводилось с 12 недель внутриутробного периода до 48 часов после рождения и показало, что проток имеет развитый мышечный слой и его структура неизменна в течение первых трех-шести месяцев внутриутробного периода, за исключением минимального утолщения внутренней упругой пластинки. Значительные гистологические изменения были замечены в структуре протока только после 28 недель внутриутробного периода до 48 часов после рождения. Они включали в себя: утолщение интимы с формированием интимной подушки различных размеров и форм; утолщение и фрагментация внутренней упругой пластинки; обилие основного вещества соединительной ткани в интимае. Настоящее исследование подтверждает гипотезу о том, что процесс закрытия артериального протока (пролиферация интимы, медиальной соединительной ткани и отложение основного вещества) начинается только в последние месяцы внутриутробного периода.

Эндотелиальная деструкция и формирование соединительной ткани – ключевой момент в анатомической окклюзии просвета артериального протока. Главную роль в данном процессе играют мультифункциональные цитокины, которые осуществляют регуляцию клеточной пролиферации, дифференцировку, апоптоз и ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса: сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), трансформирующий фактор роста-бета (TGF-beta) и эндотелин-1 (ET-1). Clyman R.I. с соавт. установили, что у недоношенных новорождённых только на 6-е сутки жизни отмечается повышение VEGF и пролиферация эндотелиального слоя клеток просвета сосуда, в то время как у доношенных новорождённых эти изменения отмечаются в первые 24 часа жизни [72, 43]. ET-1 является мощным сосудосуживающим фактором, синтезируемым в эндотелии сосудов, но его роль в постнатальном закрытии артериального протока рядом авторов была поставлена под сомнение [79].

Объектом значительных исследований в последнее время становится отношение между циркулирующими тромбоцитами после рождения у

недоношенных новорождённых и закрытием артериального протока. Echtler K. с соавт. впервые в 2010 г. идентифицировал и низкий уровень тромбоцитов, как независимый прогностический фактор ГЗФАП у недоношенных детей [149]. Кроме начального блокирования артериального протока, тромбоциты привлекают специализированные клетки-предшественники, необходимые для реконструкции артериального протока.

Однако Sallmon H. и его коллеги связывают задержку закрытия артериального протока не с количеством тромбоцитов, а с нарушением их функции вследствие незрелости и критическим состоянием новорождённого [180].

Таким образом, у недоношенных детей функционирующий в течение нескольких недель артериальный проток принято считать признаком морфофункциональной незрелости сердечно-сосудистой системы [11, 12]. Однако закрытие артериального протока наряду с достаточным ударным объёмом правого желудочка (для перфузии сосудистого русла лёгких), полной резорбцией фетальной жидкости и наличием сурфактантной плёнки – это вопрос успешной кардио-респираторной адаптации недоношенного новорождённого после родов [3].

1.3. Влияние ГЗФАП на перинатальную заболеваемость у глубоко недоношенных новорождённых

Влияние ГЗФАП на перинатальную заболеваемость – предмет многочисленных дискуссий. Открытый артериальный проток никогда не рассматривался как патологическая ситуация у недоношенного ребёнка и вероятная причина тяжёлых осложнений [100]. В последние годы наблюдается существенное изменение во взглядах, касающихся клинического значения ГЗФАП.

Ряд исследований указывает на снижение процента тяжёлых осложнений и смертности недоношенных новорождённых с гестационным возрастом менее 28 недель при раннем закрытии артериального протока [90, 136, 164]. Однако, учитывая многофакторность возникновения перинатальных заболеваний, открытый артериальный проток скорее является маркёром их тяжести, а не причиной [55, 166].

Dollberg S. и Gagliardi L. с соавт. в популяционных исследованиях независимо друг от друга определили ГЗФАП как прямой фактор развития НЭК [80, 134]. Однако Gregory K. E. в исследовании случай-контроль кроме ГЗФАП установил высокую частоту развития НЭК у глубоко недоношенных новорождённых, нуждающихся в реанимации в родильном зале и необходимости проведения в ИВЛ в раннем неонатальном периоде [98]. Предиктором НЭК, в проспективном исследовании Cetinkaya M., установлена преэклампсия у матерей [67], а Carter B. M. с соавт. – с внутрибольничной инфекцией [65]. Представляют особый интерес работы Paul D.A. и Amin S. C. с соавт., в которых они установили связь возникновения НЭК с переливанием эритроцитарной массы [48, 114].

Хорошо известен феномен диастолического обкрадывания сетчатки при ГЗФАП и сдвиг показателей газового состава крови, что приводит к развитию ретинопатии (ROP) недоношенных [27, 29]. Шведские исследователи под руководством Austeng D. установили, что заболеваемость ROP обратно пропорциональна гестационному возрасту и массе тела при рождении [113]. Новорождённые с массой тела менее 1500 грамма с ГЗФАП входят в группу высокого риска развития тяжелых форм ROP недоношенных и требуют более пристального внимания офтальмологов [19, 168]. В свою очередь Pot A. D. с соавт. к факторам риска развития ROP недоношенных отнесли наряду с ЭНМТ при рождении наличие сопутствующих заболеваний (БЛД, НЭК) и рождение ребёнка от многоплодной беременности. Имеются также данные о том, что решающую роль в развитии ROP недоношенных играет длительность кислородотерапии и переливание эритроцитарной массы [28, 32, 33, 111, 113, 142].

В литературе не найдено прямого указания на ГЗФАП как причину возникновения ПВЛ. Однако известно, что к возникновению данного заболевания у новорождённых с ОНМТ приводит любая ситуация, сопровождающаяся гипотонией и нарушением сосудистой ауторегуляции, что свойственно недоношенным новорождённым. Три значимых фактора выделил Al Tawil K.I.: низкий вес при рождении, ранняя неонатальная гипотония, требующая

инотропной терапии и задержка закрытия ГЗФАП более 7 суток жизни [159]. О многофакторности данного заболевания говорят результаты исследований Silveira R.C. и Hatzidaki E. с соавт., в которых хориоамнионит и системная воспалительная реакция выступают факторами, участвующими в этиопатогенезе ПВЛ среди новорождённых с ЭНМТ [146, 160]. Гипокарбия (напряжение углекислого газа менее 25 мм.рт.ст.) при ИВЛ у недоношенных детей в первые дни жизни может выступать предиктором ПВЛ [171].

Изменение церебральной гемодинамики на фоне функционирующего открытого артериального протока является также причиной возникновения ВЖК [165]. Данный факт согласуется с исследованиями Дегтярева Д. Н. с соавт., которые показали высокую частоту развития ВЖК у детей с ГЗФАП [11].

ГЗФАП негативно воздействует на лёгочную ткань путём перегрузки малого круга кровообращения и нарушения механики лёгких. Впервые Brown E. в 1979 г. указал на роль ГЗФАП в развитии БЛД [60]. Гиперперфузия малого круга кровообращения при ГЗФАП катализирует патологические процессы в виде отёка и альвеолярного гемоража, что снижает лёгочную податливость и ужесточает режим ИВЛ. Наблюдаются необратимые повреждения сосудистого русла лёгких с фиброзом интимы, медиальной гипертрофией и развитием хронических заболеваний лёгких (ХЗЛ) [174]. В настоящее время фактором длительной зависимости от ИВЛ считается ГЗФАП, и, следовательно, является фактором формирования БЛД [181]. Последние исследования показывают значительное снижение длительности ИВЛ и частоты развития БЛД в случаях, когда было проведено раннее закрытие ГЗФАП [12, 132]. Slyman R. I. установил задержку альвеолярного развития, что характерно для «новых» БЛД, на фоне незакрытия ГЗФАП в течение первых 14 дней жизни новорождённого [73, 71].

Наряду выше сказанным ряд исследований указывает на отсутствие доказательства влияния ГЗФАП на заболеваемость и смертность у новорождённых, родившихся на сроке беременности более 25 недель [57, 58, 85, 121, 120] и некоторой категории относительно зрелых новорождённых [55, 69, 175].

Несмотря на многочисленные исследования на эту тему остается неопределенность в вопросе: «ГЗФАП – это "невинный свидетель" или патологическое состояние, при котором раннее выявление и вмешательство является оправданным для предотвращения неонатальной заболеваемости и смертности?» [128]. Почти три десятилетия продолжаются дискуссии о выборе тактики и метода лечения ГЗФАП у новорождённых с ОНМТ.

1.4. Различные подходы к терапии ГЗФАП у глубоко недоношенных детей

В последнее время всё чаще высказывается мнение о сдержанном подходе к ведению новорождённых с ГЗФАП, особенно новорождённых с ОНМТ, в связи с высокой частотой спонтанного закрытия. Herrman K. установил закрытие ГЗФАП между вторым и шестым днём жизни у 34% новорождённых с ЭНМТ, а Rolland A. – у 73% детей, рожденных до 28 недели гестации [133,172].

По данным Koch J. у 85% новорождённых с гестационным возрастом 28 недель и массой тела около 1000 граммов наблюдается спонтанное закрытие артериального протока [152]. Немаловажно, что в этом исследовании дополнительными факторами закрытия ГЗФАП являлось проведение полного курса АКСТ матерям и отсутствие серьезных заболеваний легких у новорождённых. Nemerofsky S.L. на когорте новорождённых с ОНМТ установил спонтанное закрытие протока в возрасте 2-х недель жизни у 50% вентилируемых и у 80% неинтубированных детей [175]. В обоих исследованиях спонтанное закрытие ГЗФАП произошло у новорождённых после первой недели жизни. Терапия с ограничением жидкости и режим ИВЛ с низким пиковым давлением на вдохе (P_{ip}) и высоким положительным давлением в конце выдоха (P_{EEP}) приводит к стопроцентному спонтанному закрытию ГЗФАП у недоношенных детей с РДСН, нуждающихся в ИВЛ [76]. Каемпф J.W. с соавт. в своей работе установили, что выжидательная тактика и спонтанное закрытие ГЗФАП является хорошей стратегией и не ведёт к повышению смертности [188].

Таким образом, можно резюмировать, что эффективность данного подхода объясняется рядом факторов, таких как проведение полного курса АКСТ матерям

и отсутствие серьезных заболеваний легких у новорождённых, что приводит к менее тяжёлым гемодинамическим нарушениям вследствие ГЗФАП.

Спонтанное закрытие сопряжено с длительным функционированием ГЗФАП и пребыванием в отделениях реанимации и интенсивной терапии, следовательно, дорогостоящим. С другой стороны, при данном подходе отмечается повышение частоты тяжёлых осложнений и летальность [14, 117].

Хирургическое закрытие ГЗФАП до недавнего времени являлось единственно эффективным методом лечения у глубоко недоношенных новорождённых, которое сопряжено с обратимыми и необратимыми осложнениями [36, 167]. Течение послеоперационного периода характеризуется кардиальным синдромом, включающим отек легкого и систолическую гипотензию вследствие дисфункции миокарда, что приводит к необходимости кардиотропной поддержки через 8-12 часов после процедуры [128, 144, 151]. Отрицательно сказывается на результатах длительность «времени ожидания» и транспортировка в другое учреждение с хирургическим профилем нежели сама процедура закрытия.

Проведённый мета-анализ, включающий тридцать девять групповых исследований и рандомизированное контролируемое исследование, показал, что хирургическое лигирование ГЗФАП сопровождается снижением смертности, но у выживших детей повышен риск развития нейросенсорных нарушений, ХЗЛ и ROP недоношенных [145]. Повышение процента развития БЛД после лигирования ГЗФАП продемонстрировал в своей работе Clyman R. .с соавт. [178]. До настоящего времени дискуссионным остаётся вопрос о последствиях хирургического вмешательства на неврологический дефицит в будущем у детей [124, 189].

Оптимальные сроки хирургического закрытия ГЗФАП до сегодняшнего времени не установлены [130]. Систематический обзор рандомизированных контролируемых испытаний показал снижение частоты развития НЭК 1 и 2 стадии при лигировании артериального протока в течение первых 72-х часов жизни, а также не отмечено повышение смертности при данном подходе в терапии ГЗФАП [109, 125, 126].

1.5. Медикаментозное закрытие ГЗФАП – дискуссионные вопросы

Симптоматическое и хирургическое лечение были единственными способами терапии ГЗФАП вплоть до 1976 г., когда Neumann M.A. с соавт. и Friedman W.F. с соавт. впервые независимо друг от друга продемонстрировали, что закрытие артериального протока может быть достигнуто фармакологически с помощью ингибиторов ЦОГ [147, 102]. Терапия базировалась на подавлении синтеза простагландинов как одного из факторов, поддерживающих артериальный проток открытым. Применяемый до 1995 г. индометацин сменил другой нестероидный противовоспалительный препарат (НПВС) – ибупрофен [108, 87]. С момента регистрации в октябре 2008 г. Фармкомитетом РФ препарата ибупрофен для внутривенного введения (препарат Педиа производства фирмы «Orphan Europe») и разработкой протокола ведения новорождённых с ГЗФАП у врачей-неонатологов появилась возможность раннего медикаментозного закрытия ГЗФАП [24].

Проведённые рандомизированные исследования, клинические испытания и кохрановские обзоры показали, что препарат ибупрофен для внутривенного введения для медикаментозного закрытия ГЗФАП имеет лучший профиль безопасности, особенно в отношении НЭК [48, 74, 135, 138, 163, 183, 107]. Однако 20-летний опыт применения НПВС для закрытия протока зарубежом показал избирательное действие данного препарата. У 80% недоношенных детей отмечается успешность фармакологической терапии, а у 14 – 50% недоношенных новорождённых в возрасте до 25 недель гестации и массой менее 750 граммов – данная терапия безуспешна [118]. Поиск факторов, влияющих на эффективность данной терапии – дискуссионный вопрос на сегодняшний день. Ivey H.H. с соавт. впервые обозначили проблему незакрытия артериального протока на фоне терапии ингибиторами ЦОГ у детей с ЭНМТ [91]. Объяснить данный фармакодинамический эффект у детей с ЭНМТ пытались многие исследователи, но до сих пор ответ не найден [177]. Richards J. с соавт. предположили, что закрытие ГЗФАП на фоне медикаментозного лечения зависит от гестационного возраста новорождённого, и осуществили успешную попытку решить данную

проблему путём повышения дозировки препарата [39]. Однако ряд исследователей не смог доказать абсолютное преимущество повышения дозировки препарата с целью закрытия ГЗФАП [41, 103, 110]. Повышение доз ибупрофена в 2 раза привели к закрытию артериального протока у 91,3% новорождённых. Richards J. и van der Lugt N. M. показали эффективность и безопасность нескольких курсов препарата ибупрофен без возникновения побочных эффектов [39, 158].

Отсутствие эффекта на медикаментозную терапию ингибиторами ЦОГ связывают не только с гестационным возрастом, но и с женским полом новорождённого [150]. Demirel G. и Kim E. S. к фактору риска резистентности к терапии ингибиторами ЦОГ отнесли сочетание хориоамнионита у матери и наличие РДСН и сепсиса у новорождённого [116, 176].

Установить связь между трансформирующим фактором роста бета (TGF- β) с наличием ГЗФАП у новорождённых с ЭНМТ и восприимчивостью к закрытию его препаратом ибупрофен на 3-й и 7-й день жизни попытался в своих исследованиях Natarajan G. [47]. Однако надёжность данного биомаркера сомнительна.

Некоторые исследователи делали попытки прогнозировать степень гемодинамических нарушений и ответа на медикаментозную терапию с помощью N-термального мозгового натрийуретического пропептида (NT-pro-BNP) [81, 185]. Натрийуретический гормон является регулятором водно-солевого обмена в организме. Мозговой гормон (BNP) оказался наиболее показательным в качестве маркера при желудочковой дисфункции сердца. Основным пусковым механизмом его повышенного выделения является увеличение конечно-диастолического давления. Увеличение его концентрации можно наблюдать при асимптоматической левожелудочковой дисфункции, легочной гипертензии. Повышение плазменного BNP или NT-про-BNP теперь более часто используют в качестве биомаркеров при врождённых пороках сердца (ВПС), для подтверждения функционирования ГЗФАП, а также для оценки ответа на терапию ингибиторами ЦОГ при закрытии артериального протока [40, 49, 81, 185,

187]. Интересно отметить, что уровень BNP уменьшается не только с возрастом, но также в ходе успешной терапии ингибиторами ЦОГ для закрытия ГЗФАП [49, 63]. Биомаркер находится в исследовательской фазе и не используется в настоящее время в клинической практике. Возможно, в будущем комплексный подход с оценкой ЭхоКГ исследования, клинических данных, биомаркеров (BNP, NT-Pro-BNP) будет подспорьем в индивидуальном подходе закрытия ГЗФАП у недоношенных детей.

Ответ на терапию ибупрофеном также связывают с полиморфизмом генов, кодирующих CYP2C9 и CYP2C8. Ибупрофен метаболизируется в печени до фармакологически неактивных форм. В процессе гидроксилирования и карбоксилирования участвует комплекс печёночных цитохромов P450, преимущественно CYP2C9 и CYP2C8. Факторами, потенциально нарушающими метаболизм ибупрофена, являются функциональный полиморфизм генов, кодирующих активность CYP2C. Однако проведённое исследование не подтвердило гипотезу, что CYP2C полиморфизм связан с ответом на препарат ибупрофен, и этот фактор не может прогнозировать скорость закрытия протока путем модуляции стратегии дозирования ибупрофена. При этом полученные данные указывают на роль этнической принадлежности в вариабельности ответа на лечение препаратом ибупрофену детей с ОНМТ. Так, у лиц кавказской национальности шанс закрытия протока на фоне терапии препаратом ибупрофен ниже, чем у лиц другой национальности [46].

В последнее время особое внимание уделяется роли тромбоцитов в скорости закрытия артериального протока на фоне терапии ибупрофеном. Независимо друг от друга Dani C. и Bas-Suárez M. P. в своих работах идентифицировали тромбоциты как независимый прогностический фактор наличия ГЗФАП у недоношенных детей, но не влияющий на скорость закрытия артериального протока на фоне медикаментозной терапии [77, 148].

Offermanns S. в своей работе показал, что НПВП блокируют ЦОГ изоформы ЦОГ-1 и ЦОГ-2, в то время как ЦОГ-1 считается ответственным за высвобождение тромбоксана А – сильнейшего тромбоцитарного агониста,

вследствие чего НПВП считается ингибитором тромбоцитов [137]. Однако экспериментальные и клинические данные показывают, что лечение НПВС, включая индометацин и ибупрофен, усиливает, а не предотвращает тромбоцитопосредованные процессы в артериальном протоке как у животных, так и у человека [97, 106, 153, 186].

Неоспорим тот факт, что ибупрофен имеет побочные эффекты, связанные с фармакодинамикой. В литературе указывается на ухудшение функции почек у недоношенных новорожденных [92, 105], причем в большей степени у новорождённых с гестационным возрастом менее 26 недель [182]. Также гестационный возраст менее 26 недель является фактором риска развития желудочно-кишечных кровотечений на 3-и сутки жизни на фоне медикаментозной терапии [42, 94, 157]. Немало исследований посвящено легочной гипертензии, развивающейся у новорождённых, получавших ибупрофен для закрытия ГЗФАП. Механизм возникновения данного осложнения неясен и в данный момент обсуждается [54, 170].

Резюмируя проанализированные литературные данные, можно сделать вывод, что ГЗФАП – одно из частых осложнений неонатального периода у глубоко недоношенных новорожденных. В настоящее время подход к терапии данного состояния – предмет многочисленных дискуссий [99]. Мы не можем отрицать определённый уровень спонтанного закрытия ГЗФАП у недоношенных детей с ОНМТ [59]. Однако морфофункциональная незрелость сердечно-сосудистой и дыхательной системы, функциональная и морфологическая неготовность артериального протока к закрытию ставит под сомнение раннее спонтанное закрытие ГЗФАП. Большинство учёных сходятся во мнении, что выжидательная тактика повышает тяжесть осложнений и смертность новорождённых [89, 181].

Связь между ГЗФАП и заболеваемостью у новорождённых имеет достаточное основание для раннего закрытия ГЗФАП. В настоящее время предпочтение отдаётся фармакологическому закрытию протока ибупрофеном, как менее травматичной процедуре с минимальными побочными эффектами. Однако 30-летний опыт применения НПВС за рубежом для закрытия артериального протока

показал избирательное действие данного препарата, а последствия лечения могут быть более опасными, чем само присутствие ГЗФАП у недоношенного ребёнка. Как и во всех медицинских методах терапии лечение, направленное на закрытие ГЗФАП, должно быть сделано со знанием рисков и преимуществ. А установление факторов, влияющих на закрытие протока, повысит эффективность выбранной терапии и тем самым индивидуализирует подход к ведению новорождённого с ГЗФАП.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКИЕ ГРУППЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Формирование клинических групп

Работа выполнялась в дизайне ретроспективного-проспективного когортного сравнительного контролируемого исследования в несколько этапов, с включением 102 недоношенных детей (рисунок 1). 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). Новорождённые получали лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорождённых педиатрического стационара БУЗОО «ГКПЦ» акушерский и педиатрический стационар в период с сентября 2008г. по октябрь 2012 г.

Критерии включения в исследование: новорождённые с массой тела менее 1500 граммов и гестационным возрастом до 30 недель с ГЗФАП, с подтверждённым ЭхоКГ и доплерографическим исследованием [24].

Критерии исключения из исследования: дуктус-зависимые ВПС (пороки с атрезией легочной артерии или с критическим легочным стенозом, коарктация аорты, транспозиция магистральных артерий и др.), врождённые пороки развития.

На первом этапе исследования проводилось ретроспективное исследование «случай-контроль». Осуществлялся анализ историй болезни новорождённых (форма № 003/4), не получавших медикаментозного лечения ГЗФАП в период с сентября 2008 г. по август 2010 г. (в связи с отсутствием препарата Педиа производства фирмы «Orphan Europe» в России на тот момент времени). В группу вошёл 61 глубоко недоношенный новорождённый. Данная группа была разделена на две подгруппы: подгруппа 1 – новорождённые, у которых произошло спонтанное закрытие ГЗФАП (n = 28); подгруппа 2 – новорождённые, у которых

не произошло спонтанного закрытия ГЗФАП ($n = 33$). Лечение этих детей включало ограничение объёма инфузии, назначение диуретической и кардиотонической терапии. Эффективность данной терапии оценивалась в 3 месяца постконцептуального возраста новорождённого.

На втором этапе исследования на основании критериев незакрытия ГЗФАП, полученных на первом этапе, и рекомендаций по применению препарата ибупрофен для внутривенного введения (препарат Педея производства фирмы «Orphan Europe») [24] была сформирована группа новорождённых, получавших медикаментозную терапию – проспективная группа. На данном этапе исследование проводилось в дизайне когортного проспективного открытого сравнительного исследования (рисунок 1). В неё вошёл 41 недоношенный новорождённый. Данная группа, в свою очередь, была разделена на две подгруппы: подгруппа 3 – новорождённые, у которых ГЗФАП закрылся; подгруппа 4 – новорождённые, у которых ГЗФАП не закрылся на фоне медикаментозного лечения препаратом ибупрофен для внутривенного введения.

Критерии включения: информированное согласие родителей на введение препарата ибупрофен для внутривенного введения.

Критерии исключения: жизнеугрожающее инфекционное заболевание; активное кровотечение в течение последних 24-х часов (лёгочное, желудочно-кишечное, внутричерепное и т. д.); диурез менее 1 мл/кг/час за последние 8 часов; уровень креатинина сыворотки крови более 140 мкмоль/л; уровень мочевины сыворотки крови более 14 ммоль/л; количество тромбоцитов менее 60×10^9 /л; НЭЖ или подозрение на него; гипербилирубинемия, требующая заменного переливания крови; геморрагический синдром; врождённый порок сердца (ВПС), при котором функционирование ОАП является жизненно необходимым (атрезия лёгочной артерии, тетрада Фалло, коарктация аорты и др.).

Согласно протоколу курс терапии препаратом ибупрофен для внутривенного введения состоял из трёх введений с интервалом между введениями 24 часа. Доза рассчитывалась в зависимости от массы тела: 1-я инъекция – 10 мг/кг, а 2-я и 3-я инъекции – по 5 мг/кг [24]. Вводился препарат в виде короткой инфузии в течение

15 минут в неразведённом виде, при этом введение других препаратов, включая энтеральное питание, прекращалось

(Таблица 1).

Таблица 1

Фармакологическая характеристика исследования

День проведения терапии (день)	1	2	3	4	5
Параметры обследования					
Введение НПВП (ибупрофен для внутривенного введения)	5мг/кг	Интервал 24 ч.	10 мг/кг	Интервал 24 ч.	10 мг/кг
доплерЭхоКГ исследование	+				Через 48 часов после последнего введения ибупрофена
Rg-графия органов грудной клетки	+	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям
Нейросонография	+	По показаниям	По показаниям	По показаниям	+
Rg-графия органов брюшной полости	+	По показаниям	По показаниям	По показаниям	+
Газы крови	Каждые 8 часов				
ЭКГ исследование	+				+
Биохимическое исследование крови: общего билирубина, прямого билирубина, трансаминазы, мочевины, креатинина, С-реактивный белок, глюкоза .	+	По показаниям	+	По показаниям	+
Электролиты крови (К, Na, Са, С1).	+	По показаниям	По показаниям	По показаниям	+
Общеклинические анализы: ОАК+ уровень тромбоцитов, ОАМ	+	+	+	+	+

Через 48 часов после последнего введения проводилось ЭхоКГ и доплерографическое исследование и оценивалась эффективность терапии. При неэффективности терапии назначался второй курс препарата ибупрофен. Если через 48 часов после окончания введения второго курса препарата ибупрофен

закрытия ГЗФАП не происходило, то рассматривался вопрос о хирургическом вмешательстве [24].

На каждого ребёнка заполнялась разработанная индивидуальная карта, которая включала данные материнской и детской истории болезни. Особое внимание обращалось на приём матерями во время беременности НПВС, наличие антенатальной профилактики ГКС, применения с токолитической целью сульфата магния.

Состояние ребёнка после рождения оценивалось по Апгар, физическое развитие – по шкале Дементьевой (для исключения новорождённых с задержкой внутриутробного развития), степень зрелости – по шкале Болларда, определяли признаки поражения ЦНС, степень дыхательной недостаточности. Особое внимание уделялось терапии сурфактантом (доза и время введения). В соответствии с методическими рекомендациями в родильном зале с профилактической целью (до реализации клинических признаков РДСН) терапия сурфактантом проводилась новорожденным с гестационным возрастом менее 26 недель, также новорожденным с гестационным возрастом 27-29 недель, матери которых не получили курс антенатальной стероидной профилактики РДС [3].

Учитывалось время перевода на ИВЛ, параметры вентиляции (пиковое давление вдоха – P_{ip} , см вод. ст., давление в конце выдоха – P_{eer} , см вод. ст., фракция кислорода во вдыхаемой кислородо-воздушной смеси – F_{iO_2}), длительность и осложнения. Особое внимание уделялось наличию приступов апноэ и легочного кровотечения.

Физикальное и неврологическое обследование новорождённых проводилось по общепринятой в неонатологии методике [17, 18]. Учитывалось заключение узких специалистов: кардиолога, кардиохирурга, невролога, офтальмолога, оториноларинголога, пульмонолога и ортопеда.

Лабораторные и инструментальные методы исследования включали: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ (общий белок, фракции билирубина, трансаминазы, креатинин, мочевины, глюкоза, С-реактивный белок, уровень электролитов) и газы крови, ЭхоКГ и доплерографическое исследование,

электрокардиограмму (ЭКГ), нейросонографию (НСГ), рентгенографию органов грудной клетки (ОГК), ультразвуковое абдоминальное исследование (УЗИ).

Круглосуточное мониторирование жизненно важных функций проводилось до стабилизации состояния всем новорождённым и включало контроль частоты сердечных сокращений, сатурации и артериального давления. Определение кислотно-основного равновесия проводилось каждые восемь часов в первые 5-7 суток жизни, в дальнейшем – по показаниям.

Клинические анализы крови и мочи проводились ежедневно до 7-х суток жизни, далее – каждые три или четыре дня; биохимическое исследование крови проводилось ежедневно на первой неделе жизни, далее – каждые 5-7 дней с определением уровня общего белка, альбумина, общего билирубина, прямого билирубина, мочевины, креатинина, триглицеридов, электролитов (K, Na, Ca, Cl), глюкозы.

Запись ЭКГ в стандартных усиленных грудных отведениях была проведена всем детям на трёхканальном электрокардиографе Альтон ЭКЗТ-12-03, год выпуска 2007, на 2-е сутки жизни (в дальнейшем – по показаниям).

Рентгенография ОГК и брюшной полости проводилась в период с первых по вторые сутки жизни, в дальнейшем – еженедельно. НСГ-исследование проводилось на вторые, затем пятые (по показаниям – раньше) сутки жизни, далее – еженедельно на ультразвуковом многофункциональном сканере НІТАСНІ ЕUB 565 А с цветовым доплеровским картированием кровотока.

Фототерапия назначалась при уровне билирубина в сыворотке крови более 85 ммоль/л у новорождённых 24-168 ч. жизни, трансфузия эритроцитов проводилась при уровне гемоглобина в сыворотке крови менее 130 г/л в первые 168ч. жизни.

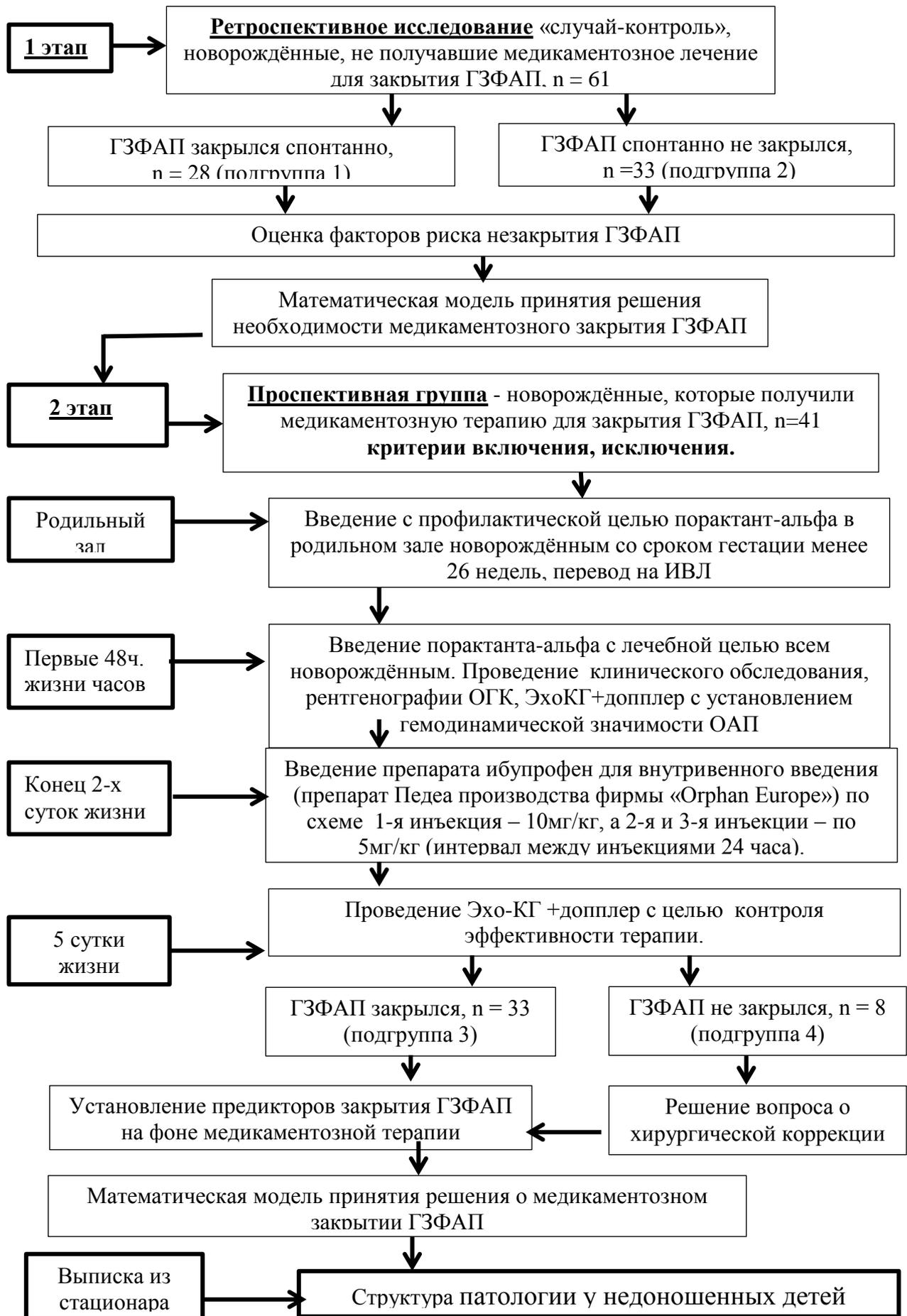


Рисунок 1. Дизайн исследования

2.2. Статистические методы исследования.

Формирование базы данных проводилось с помощью Microsoft Office Excel-2010 и включало в себя клиническую, лабораторную и функциональную характеристику исследуемых групп. Статистический анализ полученных данных осуществлялся с использованием пакета STATISTICA 6, прикладных программ STATISTICA 6.1 (лицензионное соглашение BXXR904E306823FAN10). Во всех процедурах статистического анализа рассчитывался достигнутый уровень значимости (p). Критический уровень значимости в данном исследовании принимался равным 0,05. Проверка нормальности распределения производилась с использованием критерия Шапиро-Уилки и построения гистограмм, проверка гипотез о равенстве генеральных дисперсий – F-критерием Фишера [10]. При соответствии данных нормальному распределению значения количественных признаков представлялись в виде $M \pm \delta$, где M – среднее значение количественного признака, δ – стандартное отклонение среднего. Значения признаков ввиду наличия распределения, отличного от нормального, представлены в тексте в виде $Me [QU; QL]$, где Me – медиана, QU – нижний квартиль, QL – верхний квартиль, т.е. интервалы, в пределы которых входят 50% значений.

Минимальный объем выборки для исследования рассчитан по номограмме Альтмана [22] и составил 100 человек.

Проверка статистических гипотез осуществлялась путём выявления различий между сравниваемыми группами с применением критерия хи-квадрат, критерия Манна-Уитни (сравнение двух независимых переменных) [22].

Направление и силу связи между явлениями определяли с помощью коэффициента Спирмена (r_s). Если r_s находился в пределах от 0 до +0,3 или -0,3, то такую связь расценивали как слабую. Связь от +0,3 до +0,7 или от -0,31 до -0,7 считалась средней силы. Коэффициент корреляции от +0,71 до +1,0 или от -0,71 до -1,0 свидетельствовал о наличии сильной прямой либо сильной обратной (отрицательной) связи между сопоставляемыми признаками [26, 34].

Для построения прогностической модели использовали многофакторный логистический регрессионный анализ (методика со свободным членом – B_0).

Приемлемый уровень значимости для статистики Вальда, полученный в ходе регрессионного анализа свободного члена и коэффициентов уравнения логит-регрессии, составлял от 5 до 15%. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05.

Логистическая регрессия – это разновидность множественной регрессии, общее назначение которой состоит в анализе связи между несколькими независимыми переменными (регрессорами или предикторами) и зависимой (в нашем случае бинарной) переменной [15, 22]. С помощью логит-регрессии оценивалась вероятность того, что событие наступит для конкретного больного.

Регрессионное уравнение имеет вид:

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

где:

P – риск незакрытия / закрытия протока, %;

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

Y – стандартное уравнение регрессии.

Введем ещё два определения: чувствительность и специфичность модели.

Чувствительность (Sensitivity) – это доля истинно положительных случаев:

$$Se = TP / (TP + FN) * 100\%.$$

Специфичность (Specificity) – доля истинно отрицательных случаев, которые были правильно идентифицированы моделью:

$$Sp = TN / (TN + FP) * 100.$$

TP (TruePositives) – верно классифицированные положительные примеры (истинно положительные случаи);

TN (TrueNegatives) – верно классифицированные отрицательные примеры (истинно отрицательные случаи);

FN (FalseNegatives) – положительные примеры, классифицированные как отрицательные (ошибка I рода). Это так называемый «ложный пропуск», когда интересующее нас событие ошибочно не обнаруживается (ложноотрицательные примеры);

FP (FalsePositives) – отрицательные примеры, классифицированные как положительные (ошибка II рода). Это ложное обнаружение, т.к. при отсутствии события ошибочно выносится решение о его присутствии (ложноположительные случаи) (Таблица 2).

Таблица 2

Четырёхпольная таблица расчёта чувствительности и специфичности признака

Результат обследования	Наличие признака		Всего
	Присутствует	Отсутствует	
Положительный	TP	FP	TP+FP
Отрицательный	FN	TN	FN+TN
Всего	TP+FN	FP+TN	

Для оценки качества полученных моделей проведен ROC-анализ с построением кривой «чувствительность-специфичность» (в лицензионной программе NCSS 2004) [22] и вычислением площади под указанной кривой: «отличное» качество моделей – при наличии площади под ROC-кривой, равной 0,9 и выше; «очень хорошее» качество – 0,8-0,9; «хорошее» качество – 0,7-0,8; «удовлетворительное» – 0,6-0,7 [15].

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 (1) [4]:

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

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.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Результаты ретроспективного исследования

На первом этапе проводилось ретроспективное исследование типа «случай-контроль». Анализировались истории болезни новорождённых с диагностированным ГЗФАП, получавших лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорождённых БУЗОО «Клинический родильный дом №1» г. Омска с сентября 2008г. по август 2010г. Данную группу составил 61 глубоко недоношенный новорождённый (одна тройня и две двойни) с гестационным возрастом 24-30 недель (медиана 28,0 [27; 29] недели) и с массой тела при рождении от 680 до 1500 граммов (медиана 1090,0 [940; 1280] граммов).

В ретроспективную группу вошли 36 мальчиков (59%) и 25 девочек (41%). В процессе анализа дети были разделены на две подгруппы. Первую подгруппу составили 28 новорождённых (45,9%), у которых произошло спонтанное закрытие ГЗФАП, вторую подгруппу – 33 новорождённых (54,1%), у которых ГЗФАП не закрылся. Сроки закрытия ГЗФАП оценивались к 3 месяцам постконцептуального возраста.

Количество матерей ретроспективной группы, с учётом наличия в группе двойни и тройни, составило 54 человека. Возраст матерей на момент настоящей беременности составил 30 лет [25; 33], возраст отцов – 31год [27;36]. В браке состояли 49 женщин (90,7%), из них только у 17 (34,7%) брак зарегистрирован.

В соматическом анамнезе у матерей новорождённых ретроспективной группы патология почек и мочевыводящих путей (хронический пиелонефрит, цистит и гломерулонефрит) зарегистрирована у 20 женщин (32,7%), патология со стороны желудочно-кишечного тракта – у 16 женщин (29,5%): хронический панкреатит, холецистит и гастродуоденит, жировой гепатоз печени. У 17 женщин (27,9%) в анамнезе есть указание на эндокринную патологию (ожирение 2 и 3 степени, диффузный узловой зоб).

В соматическом анамнезе у 17 женщин (27,9%) отмечалась хроническая железодефицитная анемия лёгкой и среднетяжёлой степени. Заболевание ЛОР-органов было представлено хроническим тонзиллитом, лёгких – хроническим бронхитом. У 15 женщин (24,6%) имелось указание на хроническую никотиновую зависимость (Таблица 3).

Таблица 3

Структура соматической патологии у матерей недоношенных детей
ретроспективной группы

Соматическая патология беременных	Подгруппа 1 n=28		Подгруппа 2 n=33		Всего n=61	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Заболевание почек и мочевыводящих путей	9	32,1	11	33,3	20	0,921
Эндокринная патология	9	32,1	8	24,2	17	0,493
Железодефицитная анемия	7	25	10	30,3	17	0,645
Заболевания желудочно-кишечного тракта	6	21,4	10	30,3	16	0,597
Заболевания ЛОР-органов	4	14,3	3	9,1	7	0,526
Сердечно-сосудистые заболевания	4	14,3	1	3,1	5	0,112
Заболевания лёгких	1	3,6	2	6,1	3	0,654

Примечание. * – достигнутый уровень значимости $p < 0,05$ (хи-квадрат).

Гинекологический анамнез отягощён у всех матерей ретроспективной группы. В структуре патологии половой сферы у 26 женщин (42,6%) отмечалась эрозия шейки матки, у 18 женщин (18%) выявлены инфекционно-воспалительные заболевания (хронический аднексит, эндометрит). Из других заболеваний половой сферы у 15 женщин (24,6%) встречалась миома матки, у 12 (19,7%) – первичное и вторичное бесплодие в анамнезе. Обращало на себя внимание, что медицинские

аборты в анамнезе у матерей ретроспективной группы отмечались у 39 женщин (63,9%), а привычное невынашивание – у 12 женщин (19,7%) (Таблица 3).

По факту настоящей беременности на учет в женскую консультацию встало 52 женщины (96,3%) в сроке $9,1 \pm 3,08$ недель. Настоящая беременность протекала на фоне обострения хронической патологии. В частности, обострение хронического пиелонефрита и цистита наблюдалось у 16 женщин (29,6%), причем с развитием карбункула почки – у двух женщин.

Из острых заболеваний во время беременности у 38 женщин (70,4%) отмечалась железодефицитная анемия (ЖДА), у 32 женщин (51,9%) – острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ). Настоящая беременность была осложнена ранним гестозом у 16 женщин (29,6%), поздним гестозом средней степени тяжести – у 18 (33,3%), преэклампсией – у 2 женщин (3,7%). Угроза прерывания отмечалась у 32 женщин (59,3%) (Таблица 4).

По данным УЗИ-исследования нарушение плодово-плацентарного и маточно-плацентарного кровотока различной степени зарегистрировано у 31 плода (50,8%). Из них нарушения I степени А, Б и II степени наблюдались у 29 плодов (93,5%), критическое нарушение плодово-плацентарного кровотока – у двух плодов (6,5%). Данные нарушения явились причиной внутриутробной гипоксии плода, что потребовало госпитализации женщин в стационар для оказания медикаментозной помощи, а в двух случаях – к экстренному родоразрешению.

АКСТ с целью профилактики РДСН была проведена 43 женщинам (70,5%), из них неполный профилактический курс ГКС (менее 24 мг) получили 18 женщин (42%). Назначение АКСТ проводилось без активного токолиза, о чем свидетельствует длительность менее 12 часов безводного периода у этих женщин. Причиной этому послужило развитие хориоамнионита в 12 случаях и в 6 – отслойка нормально или низко расположенной плаценты (опасность развития матки Кювелера).

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.	%		
Медицинские аборт в анамнезе	19	67,9	20	60,6	39	0,557
Привычное невынашивание	3	10,7	9	27,3	12	0,105
Гинекологическая патология						
Эрозия шейки матки	10	32,1	16	45,5	26	0,289
Кольпит	1	3,6	3	9,1	4	0,386
Хронический аднексит	2	7,14	9	27,3	11	0,052
Бесплодие в анамнезе	7	25	5	15,1	12	0,335
Миома матки	8	28,5	7	21,2	15	0,945
Осложнения беременности						
ОРВИ во время беременности	14	50	18	54,5	32	0,661
Гестоз	9	32,1	7	21,2	16	0,333
ХФПН	17	60,7	14	42,4	31	0,155
Угроза прерывания	15	53,5	17	51,5	32	0,873
Осложнения родов:						
Оперативные роды	15	53,6	17	51,5	32	0,873
Частичная отслойка плаценты	4	14,3	5	15,2	9	0,924
Многоплодные роды	9	32,1	4	12,1	13	0,057

Примечание. * – достигнутый уровень значимости $p < 0,05$ (хи-квадрат).

Роды были осложнены многоплодной беременностью у 6 рожениц (11,1%). Родоразрешено путём операции кесарева сечения 32 родильницы (59,3%). Показанием к оперативному родоразрешению послужило: в 9 случаях (28,1%) – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, в 12 (37,5%) – неправильное положение плода, в 3 случаях (9,4%) – экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) у женщин, в 3 случаях (9,4%) – соматическая патология женщины (шизофрения, посттравматическая энцефалопатия, артериальная гипертензия) и в 5 случаях (15,6%) – тяжёлые формы гестоза.

Патология последа представлена отдельными морфофункциональными изменениями и их сочетанием. В структуре патологии плаценты лидировали воспалительные нарушения (хориоамнионит) у 39 женщин (74,2%), без статистически значимых отличий между подгруппами (хи-квадрат = 0,61, $p = 0,434$): в подгруппе 1 – у 12 матерей (42,9%), в подгруппе 2 – у 21 матери (63,6%).

На основании выше изложенного можно выделить факторы, способствующие невынашиванию настоящей беременности у матерей новорождённых проспективной группы. В соматическом анамнезе у женщин преобладали хроническая патология ЖКТ (32,8%), мочевыводящей системы (МВС) (29,5%), а также в равной степени – наличие эндокринной патологии и хроническая ЖДА (27,9%). В гинекологическом анамнезе у женщин преобладали инфекционно-воспалительные заболевания половой сферы и эрозия шейки матки. Высокая частота встречаемости миомы матки (24,6%) у матерей проспективной группы, возможно, частично определила развитие фето-плацентарной недостаточности и угрозу прерывания настоящей беременности.

В акушерском анамнезе обращала на себя внимание высокая частота медицинских аборт в анамнезе (63,9%) и привычное невынашивание (19,7%).

Течение настоящей беременности также нельзя назвать благоприятным в связи с обострением хронической патологии (хроническая ЖДА, заболевания МВС). В совокупности с ОРВИ это привело к внутриутробному страданию плода и угрозе прерывания настоящей беременности.

При рождении состояние всех новорождённых ретроспективной группы расценивалось как тяжёлое или очень тяжёлое за счёт дыхательных нарушений (ДН 2-3 степени) и неврологической симптоматики (угнетение ЦНС). В состоянии тяжёлой асфиксии (по Апгар 1-3 балла) родилось 37 новорождённых (60,7%), в асфиксии средней степени тяжести (по Апгар 4-6 балла) – 24 новорождённых (39,3%). Факт асфиксии был подтвержден исследованиями артериальной крови и установлением сдвига кислотно-щелочного состояния ($pH\ 7,28 \pm 0,06$) в сторону респираторного ацидоза. В дальнейшем определение кислотно-основного

равновесия проводилось каждые восемь часов до стабилизации состояния ребёнка.

Дети в сравниваемых подгруппах были сопоставимы по полу: в подгруппе 1 – 13 чел. [46,4%] девочек, в подгруппе 2 – 12 чел. [36,4%] девочек. Медиана гестационного возраста в подгруппе 1 составила 28 недель [27; 29], массы тела при рождении составила 1152 граммов [990; 1340]; у детей подгруппы 2 медиана гестационного возраста составила 27 недель [26; 28], массы тела при рождении – 990,0 граммов [900; 1170]. Таким образом, дети исследуемых подгрупп были сопоставимы по полу ($p = 0,497$), но имели статистически значимые различия по гестационному возрасту (Манна-Уитни = 240,0; $p = 0,001$) и по массе тела (Манна-Уитни = 306,0; $p = 0,024$). В ходе проведения корреляции установлено, что спонтанное незакрытие артериального протока коррелировало с малой массой тела при рождении ($r_s = -0,29$; $p = 0,024$) и в большей степени с низким гестационным возрастом ($r_s = -0,42$; $p = 0,001$).

Клиническая картина дыхательных нарушений была представлена одышкой (более 60 дыханий в 1 мин.), западением уступчивых мест грудной клетки на вдохе, аускультативная картина – резко ослабленным дыханием по всем легочным полям.

Всем новорождённым сразу после рождения в связи с дыхательными нарушениями проводилась ИВЛ с помощью саморасправляющегося мешка Ambu, Penlon. Параллельно 12 новорождённым (19,7%), в связи с развитием брадикардии (менее 60 сердечных сокращений в минуту), проводился непрямой массаж сердца и вводился адреналин.

В первые часы жизни на респираторную поддержку переведены все новорождённые данной группы: на триггерную ИВЛ в режиме assist/control и SIMV – 55 новорождённых (90,2%), на nCPAP – 6 новорождённых (9,8%). Однако в течение последующих суток новорождённые, получавшие nCPAP, также были переведены на триггерную ИВЛ. Стартовые параметры ИВЛ имели значения: FiO₂ – 0,3-0,4; T_{in} – 0,3-0,4 сек; PEEP – +4-5 см вод. ст.; ЧД – в режиме

assist/control. Аускультативно в лёгких на фоне аппаратного дыхания выслушивались высокие сухие (на вдохе и выдохе) и крепитирующие хрипы.

После стабилизации дыхания и частоты сердечных сокращений (ЧСС) 51 новорожденному (83,6%) в первые 20 минут после рождения с профилактической целью эндотрахеально был введён сурфактант (препарат «Порактант альфа» фирмы Nyscomed) в разовой дозе 200 мг/кг. Из них 11 новорожденным (21,6%) сурфактант введён до первого вдоха методом InSurE (Intubation – Surfactant – Extubation).

Согласно клинической картине диагноз РДСН выставлен 97% новорождённым, синдром угнетения ЦНС – 100% новорождённым, ранняя анемия новорождённых (вследствие фето-фетальной трансфузии) – в одном случае (1,6%). Данные состояния требовали проведения интенсивной терапии в условиях реанимационного отделения.

В конце вторых суток жизни отмечалось ужесточение параметров респираторной поддержки. Так, если в 1-е сутки жизни медиана значения P_{ip} составляла 20 мм.рт. ст. [18;22], то на 2-е сутки жизни – 22 мм.рт.ст. [20;22] ($p = 0,0003$, Манн-Уитни).

Также установлена статистически значимая разница значения P_{ip} на 2-е сутки жизни между подгруппами (Манн-Уитни = 290,0; $p = 0,043$): в подгруппе 1 она составила 19 мм.рт.ст. [18;20,5], а в подгруппе 2 – 20,5 мм.рт.ст. [19;22]. Данный факт свидетельствует о более тяжёлых дыхательных нарушениях у новорождённых 2 подгруппы, что потребовало более жёстких параметров вентиляции. В ходе проведения установлено, что незакрытие артериального протока коррелирует с тяжестью дыхательных нарушений в первые сутки жизни ($r_s = 0,271$; $p = 0,039$).

В дальнейшем длительность нахождения на ИВЛ детей исследуемых подгрупп была статистически значимо различна ($p = 0,008$): в подгруппе 1 составила 9,5 [6;17] суток, а в подгруппе 2 – 20 [9;39] суток. Однако по длительности подачи дополнительного кислорода через кислородную палатку и маску подгруппы не

различались ($p = 0,977$): в подгруппе 1 составило 17,5 [7,5;22,5] суток, а в подгруппе 2 – 17,0 [12;22] суток (Таблица 5).

У 18 новорождённых (21,3%) впервые 48 часов жизни возникло легочное кровотечение. Причём в подгруппе 2 легочное кровотечение встречалось статистически значимо чаще ($p = 0,016$). Синдром утечки воздуха (пневмоторакс) зарегистрирован у 3 новорождённых (4,9%), а эпизоды апноэ – у 14 новорождённых (23%).

Всем новорождённым проводилось круглосуточное мониторирование жизненно важных функций с контролем ЧСС, сатурации и артериального давления.

Со стороны сердечно-сосудистой системы в первые часы после рождения у 98% новорождённых аускультативно отмечалась приглушенность тонов сердца. У 8 новорождённых (13,1%) выслушивался систоло-диастолический шум над областью сердца, обусловленный трикуспидальной регургитацией вследствие легочной гипертензии. Нарушение сердечного ритма представлено: у 39 новорождённых (64%) – синусовой тахикардией, у 11 новорождённых (18%) – синусовой брадикардией. Систолюдиастолический шум во втором межреберье слева появлялся в среднем в конце первой недели жизни

Таблица 5

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

Респираторная терапия	Статистические параметры	Подгруппа 1 n = 28	Подгруппа 1 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. * – достигнутый уровень значимости $p < 0,05$ (критерий Манна-Уитни).

Мониторирование артериального давления показало разницу между систолическим и диастолическим показателями на 2-е сутки жизни у новорождённых с закрывшимся и незакрывшимся ГЗФАП. Установлено, что медиана систолического давления у детей подгруппы 1 составила 60,0 мм.рт.ст. [54,5; 65], у детей подгруппы 2 – 56,0 мм.рт.ст. [52,0; 59,0] ($p = 0,012$); медиана диастолического давления в подгруппе 1 – 33 мм.рт.ст. [32; 35], в подгруппе 2 – 30,0 мм.рт.ст. [24; 32] ($p = 0,0005$). Таким образом, у детей подгруппы 1 отмечались более высокие в сравнении с подгруппой 2 показатели артериального давления на 2-е сутки жизни (таблица 6).

В ходе проведения корреляции установлено, что незакрытие артериального протока коррелировало с более тяжёлыми гемодинамическими нарушениями на 2-е сутки жизни у новорождённых подгруппы 2: низкими показателями систолического ($r_s = -0,327$; $p = 0,01$) и диастолического артериального давления ($r_s = -0,287$; $p = 0,025$).

У 26 новорождённых (42,6%) в первые 5 суток жизни отмечалась непереносимость энтерального питания и в последующие дни – развитие клиники НЭК I-III степени тяжести.

Таблица 6

Результаты сравнения артериального давления на 2-е сутки жизни подгрупп с закрывшимся и незакрывшимся ГЗФАП

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

Примечание. *– достигнутый уровень значимости $p < 0,05$ (критерий Манна-Уитни).

Учитывая данную клиническую картину, указывающую на функционирование ГЗФАП, всем новорождённым на 2-е сутки жизни было проведено ЭхоКГ и доплерографическое исследование. Основным критерием гемодинамической значимости явилось левое-правое шунтирование крови по артериальному потоку, что регистрировалось у всех новорождённых ретроспективной группы. Наличие ретроградного кровотока в постдуктальной аорте, составляющего более 50% антеградного кровотока, также установлено у всех новорождённых. Однако были получены статистически значимые различия по значению диаметра артериального потока между подгруппами новорождённых ($p = 0,039$): у новорождённых подгруппы 1 он составил 1,85 [1,65;2,0] мм, в подгруппе 2 – 2,0 [1,8;2,5] мм.

Повторное исследование проводилось каждые 48 часов до 10 суток жизни, а затем – в возрасте 1,2,3 месяца постконцептуального возраста и при выписке из стационара.

При анализе данных лабораторных исследований не установлено статистически значимых различий уровня тромбоцитов между подгруппами на 2-е сутки жизни ($p = 0,072$): в первой подгруппе он составил 190 тыс/мкл [180;200], во второй подгруппе – 200 тыс/мкл [190;210]. Ранняя анемия недоношенных наблюдалась у 31 ребёнка, причём у 17 детей (60,7%) подгруппы 1 и у 14 (42,4%) подгруппы 2 ($p = 0,155$).

Все дети с первых часов жизни получали инфузионную, антибактериальную и посиндромную терапию. Объем инфузии у детей подгруппы 1 ко вторым суткам жизни составил 90 [60;100] мл/кг/сут., а в подгруппе 2 – 100 [60;100] мл/кг/сут. ($p = 0,093$). В последующие дни объём увеличивался в среднем на 10 мл/кг/сут. до конца первой недели жизни. Потребовалось переливание компонентов крови 7 новорожденным (25%) подгруппы 1 и 22 новорожденным (66,6%) подгруппы 2 ($p = 0,001$). Переливание свежзамороженной плазмы потребовалось 24 новорождённым (39,3%). При нарастании симптомов сердечно-сосудистой недостаточности и признаков отека легких использовалась диуретическая терапия

у 13 новорождённых (21,3%). Введение допамина в дозе 2-4 мкг/кг/мин для коррекции артериальной гипотензии в первые дни жизни потребовалась 14 новорождённым (23%).

В случае развития гипербилирубинемии назначалась фототерапия, медиана длительности которой в подгруппе 1 составила 67,5 часов [35; 119,5], а в подгруппе 2 – 68 часов [30;96] ($p = 0,351$).

При выписке из стационара в качестве сочетанного заболевания у новорождённых ретроспективной группы с ГЗФАП отмечалось поражение ЦНС различного генеза: токсико-метаболического – у 10 детей (16,4%), гипоксически-ишемического – у 23 детей (37,7%), инфекционного – у 14 детей (22,9%). Гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС (ВЖК I-III степени) ($p = 0,047$) и ишемическое (ПВЛ) поражение ЦНС ($p = 0,041$) достоверно чаще отмечено у новорождённых, вошедших в подгруппу с незакрывшимся ГЗФАП. Поражение ЦНС проявлялось судорожным синдромом у 7 новорождённых (11,5%) и гидроцефальным-гипертензионным синдромом – у 10 детей (16,4%).

Пневмония развилась у 38 детей (62,3%): у 25 детей (41%) подгруппы 2 и у 13 детей (21,3%) подгруппы 1, отличия статистически значимые ($p = 0,019$).

Бронхолёгочная дисплазия установлена у 35 новорождённых (57,4%), ретинопатия недоношенных 1-2 степени – у 32 детей (52,5%). Характеристика и частота сочетанной перинатальной патологии у недоношенных детей ретроспективной группы представлены в таблице 7.

Хирургическое закрытие протока проведено 12 новорождённым (19,7%) ретроспективной группы в связи с длительной зависимостью от ИВЛ. В эту группу вошли новорождённые с ЭНМТ (845,0 [775;940] граммов).

С целью установления предикторов незакрытия протока у детей ретроспективной группы проведена обработка полученных данных с использованием логистического регрессионного анализа и построена математическая модель принятия решения о необходимости медикаментозного закрытия ГЗФАП. В ходе проведённого анализа установлено, что предикторами незакрытия ГЗФАП являются гестационный возраст при рождении ($p = 0,001$),

систолическое ($p = 0,013$) и диастолическое ($p = 0,000$) артериальное давление на вторые сутки жизни, пиковое давление на вдохе ($p = 0,013$), диаметр артериального протока ($p = 0,039$) (Таблица 8).

Таблица 7

Частота отдельных патологических состояний в структуре патологии у недоношенных детей ретроспективной группы

Диагноз	подгруппа 1 n = 28		подгруппа 2 n = 33		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС (ВЖК)	9	32,1	19	57,6	0,047*
Инфекционное поражение ЦНС	6	21,4	8	24,2	0,795
Перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ)	8	28,6	18	54,5	0,041*
Токсико-метаболическое поражение ЦНС	3	10,7	7	21,2	0,273
Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС	11	39,3	12	36,4	0,815
Гидроцефальный синдром	6	21,4	4	12,1	0,328
Судорожный синдром	3	10,7	4	12,1	0,864
Ретинопатия недоношенных	15	53,6	17	51,5	0,873
Бронхолёгочная дисплазия	15	53,6	20	60,6	0,58
Лёгочное кровотечение	4	14,3	14	42,4	0,016*
Пневмоторакс	2	7,1	1	3,0	0,459
Пневмония	13	21,3	25	41	0,019*
Апноэ	5	17,9	12	36,4	0,108
Ранняя анемия	17	60,7	14	42,4	0,155
Некротизирующий энтероколит	9	32,1	17	51,5	0,127
Конъюгационная желтуха	14	50,0	16	48,5	0,776

Примечание. * – достигнутый уровень значимости $p < 0,05$ (хи-квадрат).

Регрессионная модель для оценки вероятности незакрытия ГЗФАП у новорожденных с ОНМТ ретроспективной группы.

Независимые переменные (после нормализации)	Коэффициенты уравнения логит-регрессии	ОШ	Вклад χ^2 в статистику Вальда	р	χ^2 для модели в целом	р (для модели в целом)
Гестационный возраст при рождении, 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		
Pip, мм.вод.ст.	-0,1061	0,90	2,66	0,1027		
Диаметр протока, мм	0,9125	2,49	1,84	0,1753		

Примечание. * – отношение шансов

Получено стандартное уравнение регрессии следующего вида:

$$Y = 12,0 - 3,28966 * C1 - 0,061409 * C2 - 0,124709 * C3 - 0,072311 * C4 + 0,346613 * C5$$

Свободный член уравнения регрессии = 27,7725

C1 – гестационный возраст 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. Подставив значения переменных, влияющих на исход, получаем значение Y, характеризующее данную модель.

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

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

P – риск незакрытия протока, %;

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

Y – стандартное уравнение регрессии.

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

Для оценки качества полученных математических моделей логистической регрессии построены ROC-кривые в лицензионной программе NCSS 2004. Площадь под кривой составила 0,846, что соответствует «хорошему» качеству модели (Рисунок 2).

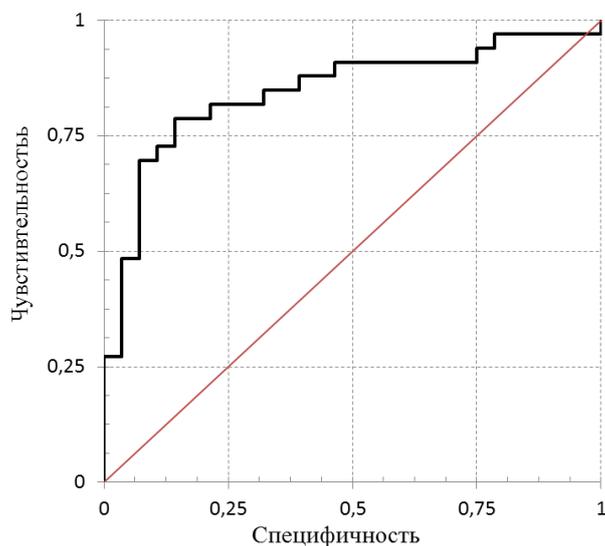


Рисунок 2. ROC-кривая, полученная для математической модели зависимости незакрытия ГЗФАП от показателей: гестационный возраст при рождении, значение артериального давления, Рip и диаметр артериального протока

Поясним расчёт оценки вероятности незакрытия ГЗФАП на клинических примерах.

Пример 1. Девочка Л., от матери 35 лет, в браке, без вредных привычек. В соматическом анамнезе хронический цистит и ожирение 2 степени, гинекологический анамнез не отягощён. Настоящая беременность четвёртая по счёту, протекавшая на фоне перелома лодыжки правой ноги в 5 недель, в 22 недели – угроза прерывания беременности, что потребовало лечения в условиях стационара. Роды преждевременные в 30 недель гестации путём операции кесарево сечение в связи с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты и кровотечением. Антенатальная профилактика РДС

проведена не была в связи с экстренностью ситуации. Масса тела новорождённого 1480 граммов, гестационный возраст 30 недель, оценка по Апгар на 1-й минуте составила 4 балла, а на 5-й минуте – 6 баллов. Состояние при рождении расценивалось как очень тяжёлое за счёт дыхательных нарушений, в связи с чем был переведена на ИВЛ в режиме А / С контроль (Pip = 18) и введён порактант альфа. Ребёнок находился на ИВЛ 14 суток, затем на дополнительной оксигенации 18 суток. В раннем неонатальном периоде отмечался спонтанный правосторонний пневмоторакс и эпизоды апноэ, а на 12-е сутки жизни – ИВЛ-ассоциированная пневмония с разрешением к 28 суткам жизни. Показатели артериального давления на 2-е сутки жизни составили: систолическое – 67 мм.рт.ст., диастолическое – 35 мм.рт.ст. Диаметр артериального протока на 2-е сутки жизни по данным ЭхоКГ составил 1,7мм. Подставив данные в уравнение, получим:

$$Y = 27,7725 - 0,7549 * 30 - 0,0468 * 67 - 0,1209 * 35 - 0,1061 * 18 + \\ + 0,9125 * 1,7 = -2,6041$$

$$P = (1 / (1 + e^{-y})) * 100 = 6,89\%, \text{ т.е. при таких исходных данных уравнение логистической регрессии оценивает вероятность незакрытия ГЗФАП } 6,89\%$$

Закрытие ГЗФАП у данного ребёнка отмечалось на 8-е сутки жизни.

Пример 2. Мальчик С., от матери 30 лет, в браке, без вредных привычек. С отягощённым соматическим (ожирение 2 степени) и акушерско-гинекологическим анамнезом (медицинские аборты). Ребёнок от четвертой беременности, протекавшей на фоне бактериального вагинита и бессимптомной бактериурии в сроке 20-22 недели. Антенатальная профилактика РДС проведена в полном объёме. Роды путём операции кесарево сечения в связи с ножным предлежанием плода. Гестационный возраст 26 недель, а масса тела при рождении 740 граммов. Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте составила 2 балла, а на 5-й минуте в связи с нарастанием дыхательной недостаточности ребёнок интубирован и переведен на ИВЛ в режиме А/С контроль (Pip = 22 мм вод.ст.). Ребёнку введён порактант альфа. Показатели артериального давления на 2-е сутки жизни составили: систолическое – 57 мм.рт.ст., диастолическое – 39 мм.рт.ст.

Диаметр артериального протока на 2-е сутки жизни по данным ЭхоКГ составил 1,6мм. Подставив данные в уравнение, получим:

$$Y = 27,7725 - 0,7549 * 26 - 0,0468 * 57 - 0,1209 * 39 - 0,1061 * 22 + 0,9125 * 1,6 = 0,1157$$

$P = (1 / (1+e^{-y})) * 100 = 47,11\%$, т.е. при таких исходных данных уравнение логистической регрессии оценивает вероятность незакрытия ГЗФАП 0,4711 (47,11%).

Закрытие протока отмечалось на 32-е сутки жизни.

Использование данной математической модели позволило в дальнейшем сформировать группу новорождённых, которые имели менее 50% вероятность спонтанного закрытия ГЗФАП без медикаментозной терапии ингибитором ЦОГ. Эти новорождённые составили проспективную группу, которым для закрытия ГЗФАП проводилась медикаментозная терапия препаратом ибупрофен для внутривенного введения.

3.2. Результаты клинического исследования новорождённых проспективной группы

В проспективное исследование включён 41 новорождённый, имевший в соответствии с прогностическими критериями, полученными на первом этапе, высокий риск незакрытия ГЗФАП на фоне симптоматической терапии. Группа сформирована в период с августа 2010г. по октябрь 2012г., в неё вошли новорождённые без противопоказаний для закрытия ГЗФАП препаратом ибупрофен для внутривенного введения. Это были новорождённые с гестационным возрастом 23-28 недель, из них 19 девочек и 22 мальчика, 1 двойня, 2 неполных двойни и 1 неполная тройня. После постановки диагноза ГЗФАП, на основании ЭхоКГ и доплерографического исследования, проводимого на 2-е сутки жизни, новорождённым вводился препарат ибупрофен согласно протоколу. На 5-е сутки жизни проводилась оценка эффективности данной терапии по результату ЭхоКГ и доплерографического исследования. При незакрытии ГЗФАП к этому времени, назначался второй курс медикаментозной терапии и

эффективность оценивалась через 48 часов после её окончания. Если по данным ЭхоКГ и доплерографического исследования ГЗФАП сохранялся, то рассматривался вопрос о хирургическом вмешательстве.

По результатам проводимой терапии проспективная группа была разделена на две подгруппы: подгруппа 3(33 новорождённых) – проток закрылся, подгруппа 4 (8 новорождённых)– проток не закрылся на фоне медикаментозного лечения препаратом ибупрофен. Хирургическая коррекция проведена 6 новорождённым, вошедшим в подгруппу с незакрывшимся ГЗФАП на фоне медикаментозной терапии.

3.2.1. Данные материнского анамнеза

Количество матерей проспективной группы, учитывая двойни, составило 38 человек. Возраст матерей на момент настоящей беременности в среднем составил $28 \pm 5,95$ лет (от 18 до 44 лет), возраст отцов составил $31,5 \pm 6,2$ лет (от 20 до 45 лет). В браке состояли 34 женщины (89,5%), из них у 7 женщин (20,6%) брак незарегистрированный. Одинокие – 3 женщины (7,9%), а одна состояла в разводе.

Социальный статус матерей различен: работающих – 24 матери (63,2%), одна мать – студентка ПТУ, 12 женщин (32%) – домохозяйки, 1 – инвалид второй группы по вторичной тугоухости. Высшее и неоконченное высшее образование имели 16 матерей (42%), среднее специальное – 10 (26,3%) и среднее, неполное среднее – 12 матерей (31,6%).

Соматическая патология у женщин данной группы вариабельна. У 21 человека (51,2%) она представлена хронической ЖДА. Из других соматических заболеваний наиболее часто встречалась патология мочевыводящей системы (39,4%): хронический пиелонефрит и хронический цистит. В анамнезе две женщины имели хирургическое вмешательство на почках (карбункул почки).

Эндокринопатии регистрировались у 11 женщин (26,8%) и характеризовались наличием гипотериоза и ожирения 1-3 степени. Заболевания ЛОР-органов (хронический тонзиллит, гайморит, назофарингит) диагностированы у 7 женщин (18,4%), у одной выявлена вторичная тугоухость (женщина находится на

инвалидности). Заболевание хроническим бронхитом выявлено у 4 (10,5%), а бронхиальной астмой – у двух беременных (4,9%).

Патология со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) отмечалась у 7 человек (18,4%) и была представлена хроническим гастродуоденитом, хроническим гепатитом С и В, хроническим панкреатитом, хроническим гастритом и в одном случае – болезнью Жильбера. Заболевания сердечно-сосудистой системы регистрировались с частотой 13% (у 5 женщин): артериальная гипертензия (АГ), кардиомиопатия, варикозная болезнь нижних конечностей и в одном случае оперированный дефект межпредсердной перегородки.

Из другой патологии, встречающейся у матерей новорождённых проспективной группы, можно отметить указание на Lues в анамнезе у двух беременных, однако только одна женщина во время настоящей беременности получала профилактическое лечение. В одном случае беременность развивалась на фоне тромбофилии. У 12 женщин (31,5%) настоящая беременность протекала на фоне хронической никотиновой зависимости. Как можно заметить, матери новорождённых проспективной группы имели осложнённый соматический анамнез, что, несомненно, явилось одним из ключевых факторов невынашивания данной беременности.

Структура соматической патологии у матерей исследуемой проспективной группы и у матерей ретроспективной группы с незакрывшимся ГЗФАП не имела статистически значимых отличий (таблица 9).

Анализ гинекологического анамнеза показал высокую частоту патологии репродуктивной системы у матерей недоношенных детей, включённых в проспективную группу. На первое место вышли инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов. Структура данной патологии следующая: хронический аднексит (14,6%), бактериальный вагинит (12,3%), эндометрит (9,8%), двусторонний сальпингоофорит (5,1%). К данной группе заболеваний можно отнести эрозию шейки матки (58,5%) как патологию в большей степени инфекционного генеза наряду с гормональными нарушениями.

Структура соматической патологии матерей недоношенных детей
 проспективной группы и матерей новорождённых 2-й подгруппы
 ретроспективной группы

Соматическая патология беременных	Проспективная группа, n = 41		Подгруппа 2 ретроспективной группы, n = 33		X ²	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Железodefицитная анемия	21	51,2	11	33,3	2,38	0,123
Заболевания МВП и почек	16	39,1	9	27,3	0,97	0,324
Эндокринная патология	11	26,8	8	24,2	0,06	0,8
Заболевания ЛОР органов	7	17,1	3	9,1	1,0	0,318
Заболевания желудочно- кишечного тракта	7	17,1	11	33,3	2,63	0,11
Заболевания лёгких	6	14,6	2	6,1	1,39	0,238
Никотиновая интоксикация	12	29,3	12	36,4	0,42	0,517

Примечание: * – достигнутый уровень значимости $p < 0,05$ (хи-квадрат).

Нужно отметить, что лечение в связи с воспалительными заболеваниями репродуктивной системы получали лишь 19 женщин (46,3%). Особое внимание обращает на себя высокая частота медицинских аборт у матерей детей проспективной группы – 18 женщин (46,2%), из них у 6 женщин в анамнезе более одного аборта (до трёх). Именно данная патология серьезно увеличивает риск развития таких осложнений как самопроизвольный выкидыш, преждевременные роды, внутриутробное инфицирование плода. Структура пролиферативных процессов была представлена миомой матки, эндометриозом и поликистозом яичников (Рисунок 3).

Несомненно, это отразилось на исходах предыдущих беременностей матерей: частота срочных родов составила 56,4%, преждевременных родов – 24,4%, выкидышей – 14,6%, неразвивающейся беременности с выскабливанием полости

матки – 7,3%, внематочной беременности с исходом в тубулоэктомию – 5,1%, мертворождения – 2,4%.

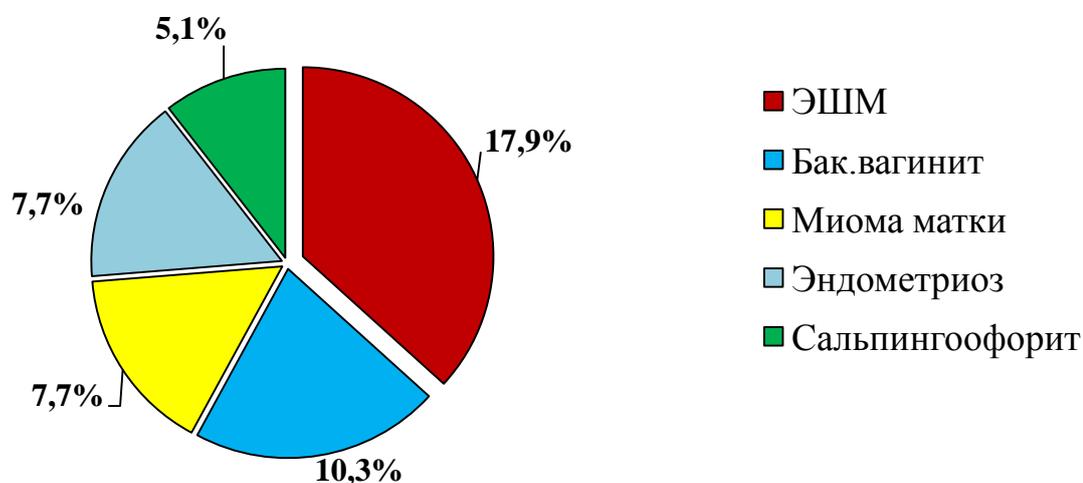


Рисунок 3. Структура гинекологической патологии матерей новорождённых проспективной группы

Результатом осложнённого гинекологического и акушерского анамнеза стало вторичное бесплодие у 5 женщин (12,2%), по поводу чего с целью настоящей беременности было проведено экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО).

Повторнобеременные составили 60,5 % (23 женщины) от всех матерей новорождённых проспективной группы, причём в анамнезе у них от 2 до 7 беременностей. Наблюдались в женской консультации 36 женщин (94,7%), из которых на учёт по беременности после 12 недель встали 12 женщин (33,3%). Из не наблюдавшихся в 1 случае беременность была нежеланной, а у двух женщин настоящая беременность закончилась домашними родами.

Течение настоящей беременности у большинства матерей проспективной группы было неблагоприятным. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) в форме острого ринофарингита, острого тонзиллита, острого среднего катарального отита зарегистрирована у 6 женщин (14,6%) в 1-м триместре и у 9 женщин (22%) – во 2-м триместре беременности. Из других острых заболеваний

отмечался генитальный герпес, гестационный сахарный диабет, гестационный пиелонефрит, бактериальный и кандидозный вагинит, уреаплазмоз.

Развитие беременности на фоне ЖДА отмечалось в 20 случаях (48,8%). Беременность была отягощена течением гестоза средней степени тяжести у 9 женщин (22%).

Угроза прерывания беременности отмечалась у 28 женщин (68,3%), из них у 13 женщин (46,4%) – в первую половину и у 15 женщин (53,6%) – во вторую половину беременности. В пяти случаях причиной послужила истмико-цервикальная недостаточность, в связи с чем наряду с токолизом (препаратом Гинипрал) был наложен циркулярный шов в области внутреннего зева по методу Любимовой.

По данным УЗИ-исследования, проводимого во втором триместре беременности, при оценке маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока выявлена плацентарная недостаточность у 19 плодов (46,3%), из них нарушения I степени А, Б и II степени наблюдались у 15 плодов (79%), а критическое нарушение плодово-плацентарного кровотока – у 4 плодов (21,1%), что явилось показанием к экстренному родоразрешению.

На основании вышеизложенного можно заключить, что более чем у половины женщин настоящая беременность протекала на фоне отягощённого соматического, гинекологического и акушерского анамнеза, что закономерно привело к преждевременным родам.

Учитывая риск преждевременного рождения и высокий риск развития РДС у недоношенного новорождённого, 23 женщинам (60,5%) была проведена АКСТ. Предпочтение отдавалось бетаметазону (52,2%) как препарату, способствующему снижению частоты ПВЛ и ВЖК у новорождённых.

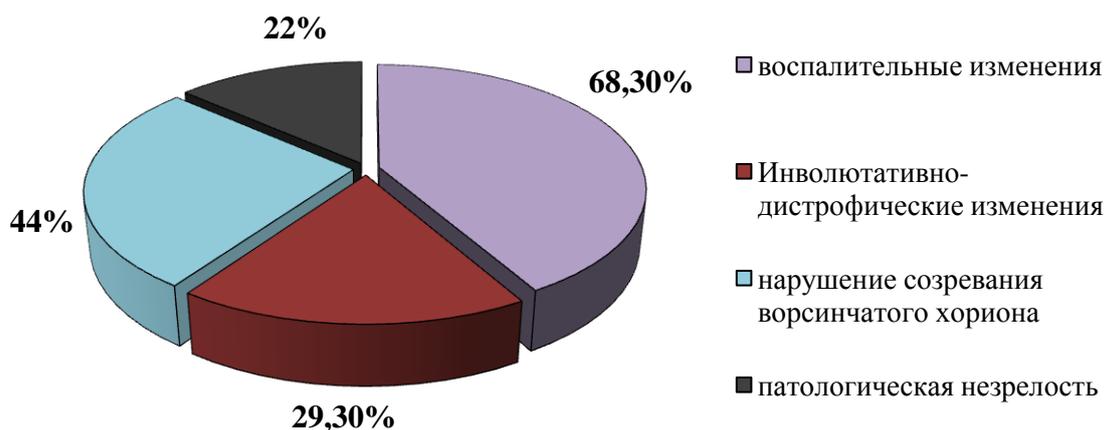


Рисунок 4. Характеристика патологии плаценты

Профилактика РДСН не проводилась 15 женщинам (39,5%) по причине острой отслойки нормально расположенной плаценты (опасность развития матки Кювелера) и острой гипоксии плода с одинаковой частотой – у 6 женщин; тяжёлой степенью гестоза – у 2 женщин и антенатальной гибелью одного плода из двойни – у 1 женщины.

Сравнительный анализ частоты проведения АКСТ матерям новорождённых проспективной и ретроспективной подгруппы с незакрывшимся ГЗФАП на фоне симптоматической терапии не показал статистически значимых отличий между группами (хи-квадрат= 0,02, $p=0,89$). Однако если в проспективной группе предпочтение отдавалось бетаметазону (52,2%), то в ретроспективной группе – дексаметазону (63,3%) (хи-квадрат= 9,24, $p=0,0024$).

Оперативное родоразрешение путём операции кесарева сечения (ОКС) потребовалось 19 женщинам (46,3%). Показанием к оперативному родоразрешению послужило: неправильное положение плода – у 9 женщин, из них устойчивое поперечное положение плода отмечено у 5 женщин, а ножное предлежание плода – у 4 женщин. Кроме того, острая отслойка нормально расположенной плаценты и остро возникшая гипоксия явились причиной ОКС с одинаковой частотой у 3 женщин, высокий перинатальный риск при двойне после ЭКО были показаниями у 3 женщин, тяжёлая форма гестоза – у одной женщины.

Таблица 10

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

Факторы риска	Перспективная группа, n=41		Подгруппа 2 ретроспективной группы, n=33		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Медицинские аборты в анамнезе	18	46,2	20	60,6	0,153
<i>Гинекологическая патология</i>					
Эрозия шейки матки	22	58,5	15	45,5	0,263
Инфекционно- воспалительные заболевания репродуктивной системы	17	44	12	36,4	0,474
Бесплодие в анамнезе	5	13,2	5	15,1	0,712
Миома матки	3	7,7	7	21,2	0,082
<i>Осложнения беременности</i>					
ОРВИ во время беременности	15	39,5	16	48,5	0,445
Гестоз	9	22	7	21,2	0,939
ХФПН	19	46,3	14	42,4	0,155
Угроза прерывания	28	68,3	17	51,5	0,141
<i>Осложнения родов:</i>					
Оперативные роды	19	46,3	17	51,5	0,658
Частичная отслойка плаценты	3	7,3	5	15,2	0,924
Многоплодные роды	4	10,5	4	12,1	0,057

Примечание.* – достигнутый уровень значимости $p < 0,05$ (хи-квадрат).

Патология последа выявлена в виде отдельных морфофункциональных изменений и их сочетаний: нарушения созревания ворсинчатого хориона, воспалительные, инволютивно-дистрофические изменения, циркуляторные нарушения и патологическая незрелость ворсинчатого хориона. Инволютивно-дистрофическая патология плаценты установлена у 12 женщин (31,5%) и

включала в себя накопление фибриноида в строме ворсин, отложение фибрина в интервиллезном пространстве, наличие псевдоинфарктов, кальцификатов, явления фиброза с образованием конгломератов из соседних ворсин. Воспалительные изменения последа отмечались у 19 женщин (50,0%) в виде краевого и субхориального интервиллузита, гнойного диффузного мембранита, плацентарного хориоамнионита. Нужно отметить, что матери новорождённых, получавших симптоматическое и медикаментозное лечение ГЗФАП, не отличались по частоте развития хориоамнионита ($\chi^2=1,34$; $p=0,248$). Нарушение созревания ворсинчатого хориона, преимущественно по типу ускоренного и диссоциированного созревания ворсин хориона, наблюдалось у 18 женщин (47,4%). Патологическая незрелость плаценты (хорангиоз, преобладание эмбриональных ворсин, облитерирующая ангиопатия) установлена у 9 женщин (23,7%) (рисунок 5).

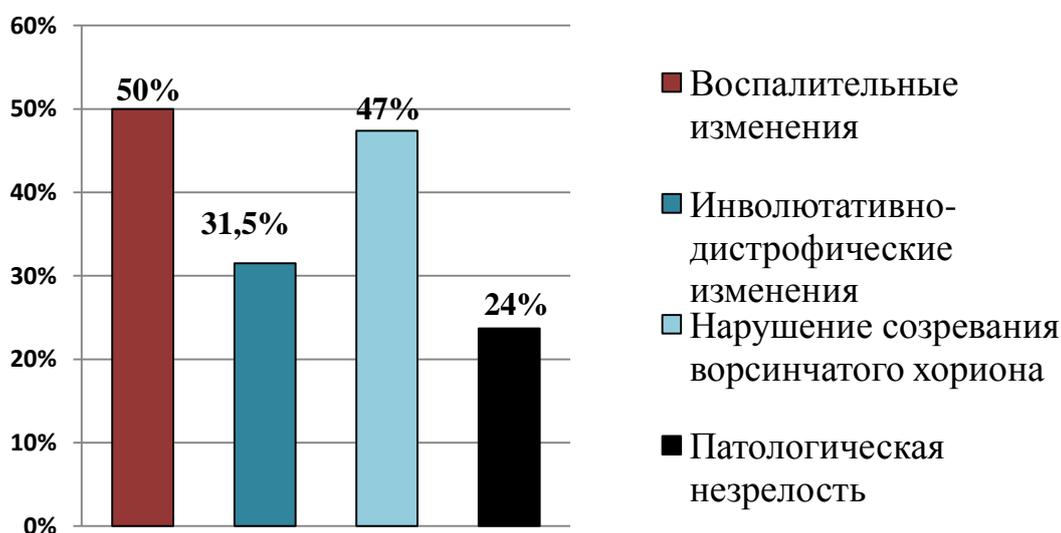


Рисунок 5. Характеристика последа

Патология околоплодных вод проявлялась изменением их количества в виде маловодия у 8 женщин (20,5%) и многоводия – у 6 женщин(15,4%), зловонными водами – у 12 женщин (31,6%) (Рисунок 6).

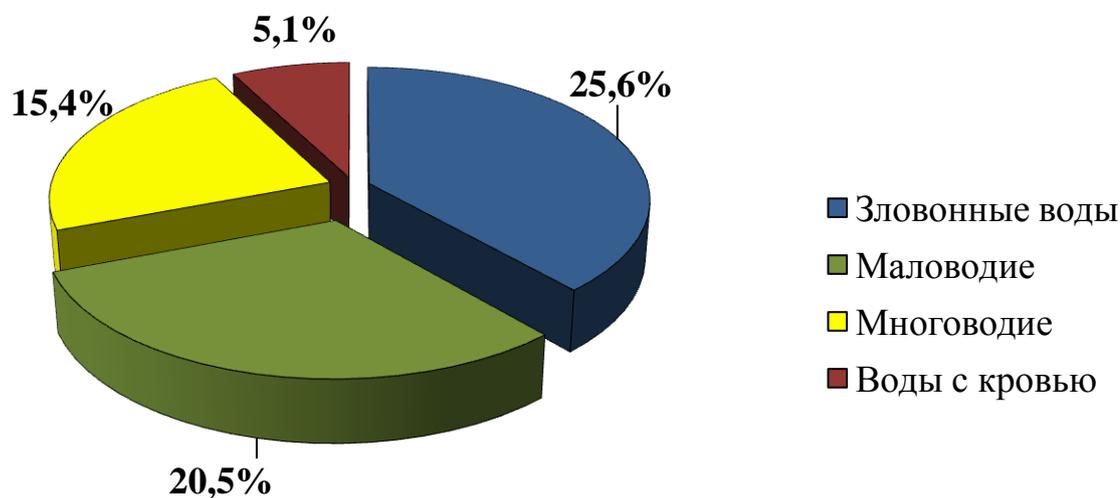


Рисунок 6. Характеристика околоплодных вод

Таким образом, фактором риска преждевременных родов у матерей новорождённых исследуемой проспективной группы явился низкий социальный уровень (не имели высшего образования 22 женщины (58%) и злоупотребляли никотином 12 женщин (31,5%)). В соматическом анамнезе матерей преобладала хроническая железодефицитная анемия (48,8%) и патология мочевыводящей системы (39,4%).

В гинекологическом анамнезе превалировали инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов и эрозия шейки матки.

Акушерский анамнез матерей осложнён неблагоприятным развитием предыдущих беременностей в 29,4% случаях, в их структуре преобладали преждевременные роды (24,4%) и самопроизвольные выкидыши (14,6%). У 29,3% женщин отмечено возникновение ОРВИ во время настоящей беременности. В 68,3% случаев течение беременности отягощено угрозой прерывания, а также

плацентарной недостаточностью – в 46,3%. Настоящая беременность в 10,5% случаев являлась многоплодной. Установленные в результате исследования факторы осложненного соматического и акушерско-гинекологического анамнеза явились причиной внутриутробного страдания плода и невынашивания настоящей беременности (Таблица 10).

3.2.2. Клиническая картина новорождённых

Состояние новорождённых проспективной группы при рождении расценивалось как очень тяжелое у 19 детей (46,3%), тяжёлое – у 20 (48,8%) и средней степени тяжести – у двух новорождённых (4,9%). Тяжесть состояния при рождении новорождённых данной группы была обусловлена глубокой недоношенностью, степенью дыхательных нарушений и неврологической симптоматикой.

Дети данной группы были рождены в асфиксии различной степени тяжести. Так, в асфиксии средней степени тяжести родилось 14 детей (34,1%) (оценка по Апгар 4-6 баллов), а в асфиксии тяжёлой степени тяжести – 27 (оценка по Апгар на первой минуте составила 1-3 балла). Новорождённые проспективной группы были сопоставимы с новорождёнными ретроспективной группы с незакрывшимся ГЗФАП (подгруппа 2) и по частоте развития асфиксии средней степени тяжести ($\chi^2=0,12$; $p=0,726$), и по частоте развития асфиксии тяжёлой степени тяжести ($\chi^2=2,27$; $p=0,132$).

Реанимационные мероприятия в родильном зале соответствовали тяжести состояния ребёнка при рождении. Искусственная вентиляция лёгких (ИВЛ) с помощью саморасправляющегося мешка (Penlon, Ambu) проводилась 5 новорождённым (12,2%) с гестационным возрастом более 27 недель. Интубация трахеи в родильном зале потребовалась 36 новорождённым (88%). Из них 5 новорождённым (13,9%) – в связи с необходимостью проведения расширенного объёма реанимационной помощи (непрямого массажа сердца, введения раствора адреналина), 18 новорождённым (50%) (с гестационным возрастом менее 27

недель) – с целью профилактического введения сурфактанта и 13 детям (36,1%) – в связи с тяжестью дыхательных нарушений.

К концу первых суток жизни все новорождённые проспективной группы ИВЛ в связи с тяжестью дыхательных нарушений были переведены на аппаратную ИВЛ.

Все новорождённые данной группы получили терапию сурфактантом (препарат порактант альфа) в дозе 200 мг/кг однократно и эндотрахеально. Из них терапевтическое введение сурфактанта проведено 21 новорождённому (51,2%) в течение первых 20 минут жизни, 18 новорождённых (44%) получили терапию методом «сурфактант до первого вдоха» и 2 новорождённых (5%) – методом InSurE (интубация-сурфактант-экстубация). По охвату терапией сурфактантом новорождённые исследуемой группы не имели статистически значимых отличий от новорождённых ретроспективной группы с незакрывшимся ГЗФАП (подгруппа 2) ($\chi^2=1,47$; $p=0,226$).

Параметры вентиляции в первые часы после рождения у всех новорождённых данной группы были малоинвазивные и не отличались от параметров вентиляции у новорождённых подгруппы 2 ретроспективной группы: пиковое давление вдоха (P_{iP}) не превышало 22 см.вод.ст. и концентрация кислорода во вдыхаемой смеси (FiO₂) ≤ 35%, частота респиратора не превышала 60, положительное давление в конце выдоха (PEEP) не превышало 5-6 см.вод.ст.

Ведущим синдромом при рождении у 66% новорождённых проспективной группы являлся синдром дыхательных нарушений, у остальных 34% новорождённых синдром дыхательных нарушений сочетался с синдромом угнетения ЦНС. Клинически синдром дыхательных нарушений при рождении характеризовался тахипноэ (более 60 дыхательных движений в минуту), втяжением уступчивых мест грудной клетки, западением грудины в нижней трети и нарастанием цианоза.

Со стороны нервной системы отмечалось общее угнетение ЦНС. Двигательные реакции отсутствовали или были резко снижены. Новорождённые занимали положение с разогнутыми конечностями, находящимися в супинаторном положении. Отмечался симптом падающей головки на фоне выраженной

диффузной мышечной гипотонии (54%). Мышечный гипертонус отмечен лишь у пяти новорождённых. Резко ослабленный крик или его отсутствие наблюдалось в 79% случаев. У всех новорождённых был получен ладонно-ротовой рефлекс (рефлекс Бабкина) разной степени выраженности. Рефлекс Бабинского отмечен в 69% случаев, а рефлекс Моро, асимметричный шейно-тонический рефлекс и рефлекс Галанта присутствовали лишь в 38% случаев.

Медиана массы тела при рождении новорождённых, вошедших в проспективную группу, составила 990 граммов [860;1030], а медиана гестационного возраста составила 27 недель [26;27]. Доля новорождённых женского пола составила 46,3% (19 детей), а мужского – 53,7% (22 ребёнка). Данная группа была сопоставима с подгруппой 2 ретроспективной группы по массе тела при рождении ($U=539,5$; $p=0,136$), гестационному возрасту при рождении ($U=530,5$; $p=0,112$) и полу (хи-квадрат = 0,75; $p=0,387$).

Признаком ранней клинической манифестации ГЗФАП, также, как и у новорождённых подгруппы 2 ретроспективной группы, явилось возникшее в первые 24-36 часа жизни легочное кровотечение у трёх новорождённых (7,3%) (хи-квадрат=2,98; $p=0,084$).

Результаты клинического обследования показали, что лишь у 5 новорождённых (12%) проспективной группы со вторых суток жизни выслушивался систолический шум во 2-3 межреберье слева от грудины. Однако усиленного сердечного толчка и изменения периферического пульса (*pulsus celer et altus*) как патогномоничных признаков ГЗФАП выявлено не было.

С первых суток жизни всем новорождённым проводился мониторинг артериального давления. При сравнении показателей артериального давления на 2-е сутки жизни (до введения препарата ибупрофен) у новорождённых проспективной группы и у новорождённых подгруппы 2 ретроспективной группы статистически значимых различий по показателям систолического (Манна-Уитни, $p=0,243$), диастолического (Манна-Уитни, $p=0,07$), среднего артериального давления (Манна-Уитни, $p=0,427$) и систолодиастолической разницы (Манна-Уитни, $p=0,553$) найдено не было (Таблица 11).

Таблица 11

Результаты сравнения показателей артериального давления на 2-е сутки жизни у новорождённых проспективной группы и подгруппы 2 ретроспективной группы

Показатели	Статистические параметры	Ретроспективная группа n = 33	Проспективная группа n = 41	U	p
САД (ммрт.ст.)	Median [Q25;Q75]	56 [52;59]	52 [47;60]	56,9	0,24
ДАД (ммрт.ст.)	Median [Q25;Q75]	30 [24;32]	28 [24;30]	506	0,06*
АД среднее (ммрт.ст.)	Median [Q25;Q75]	40 [32;43]	36 [31;41]	603,5	0,42
Систо- диастолич. разница (ммрт.ст.)	Median [Q25;Q75]	25 [22;30]	26 [25;28]	622	0,55

Примечание. * - достигнутый уровень значимости $p < 0,05$ (критерий Манна-Уитни).

Однако на 5-е сутки жизни у новорождённых подгруппы 2 ретроспективной группы регистрировались более низкие показатели артериального давления, чем у новорождённых проспективной группы. Статистически значимые отличия получены по показателям систолического (Манна-Уитни, $p = 0,014$), диастолического (Манна-Уитни, $p = 0,018$) и среднего (Манна-Уитни, $p = 0,023$) артериального давления (Таблица 12)

Таблица 12

Результаты сравнения показателей артериального давления на 5-е сутки жизни у новорождённых проспективной группы и подгруппы 2 ретроспективной группы.

Показатели	Статистические параметры	Ретроспективная группа n = 33	Проспективная группа n = 41	U	p
САД (ммрт.ст.)	Median [Q25;Q75]	53 [48;59]	58 [55;65]	451,5	0,014*
ДАД (ммрт.ст.)	Median [Q25;Q75]	27 [25;31]	32 [28;42]	459	0,018*
АД среднее (ммрт.ст.)	Median [Q25;Q75]	37 [34;41]	40 [37;50]	467,5	0,023*
Систо- диастолич. разница (ммрт.ст.)	Median [Q25;Q75]	26 [23;30]	23 [21;27]	524,5	0,09

Примечание. * – достигнутый уровень значимости $p < 0,05$ (критерий Манна-Уитни).

Пневмония развилась у 21 ребёнка (51,2%), из них у пяти (24%) – впервые 3-е суток жизни (внутриутробная пневмония). Этиология представлена на рисунке 7. Клинически пневмония проявлялась токсикозом (серовато-землистый цвет кожи, угнетение ЦНС, неусвоение энтерального питания) и признаками дыхательной недостаточности (одышка с ЧД более 60 в минуту, втяжение уступчивых мест грудной клетки). Приступы апноэ зарегистрированы у 16 новорождённых (39%). Частота развития пневмонии у новорождённых проспективной группы была статистически значимо ниже, чем у новорождённых подгруппы 2 ретроспективной группы (хи-квадрат = 4,62; $p = 0,031$).

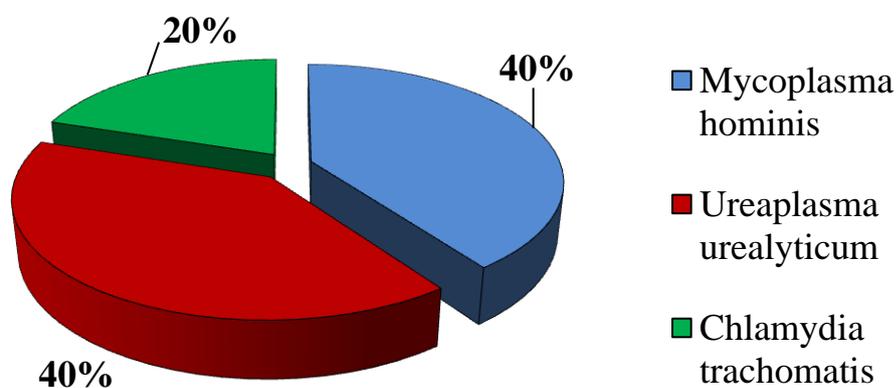


Рисунок 7. Этиология внутриутробных пневмоний у новорождённых, получавших медикаментозную терапию для закрытия ГЗФАП

Купирование пневмонии у новорождённых проспективной группы отмечалось раньше (37-е сутки жизни [29;46]), чем у новорождённых подгруппы 2 ретроспективной группы (46-е сутки [35,5;58]) (Манна-Уитни =192,5; $p=0,04$).

Синдром утечки воздуха (СУВ) зарегистрирован у 5 новорождённых (12,2%). Данный факт отразился на длительности респираторной поддержки в исследуемых подгруппах. У детей подгруппы 2 ретроспективной группы медиана длительности ИВЛ составила 20 суток [10; 48]), а в проспективной группе – 12 суток [7; 24], что говорит о статистически значимых различиях в подгруппах

(Манна-Уитни = 481, $p = 0,034$). Зависимость от терапии кислородом также длительнее сохранялась в подгруппе 2 (17 суток [11;22]) в сравнении с проспективной группой (10 суток [2;25]) (Манна-Уитни = 586, $p = 0,325$).

Неонатальная желтуха отмечалась у 26 новорождённых (63,4%) проспективной группы с третьих суток жизни (Me3 [2;3]) (хи-квадрат = 0,31; $p = 0,576$). Уровень билирубина был повышен за счёт непрямой фракции и максимальный уровень составил 161 ммоль/л [128;205]. Данная ситуация потребовала проведения фототерапии, медиана длительности которой составила 74 часа [48;96]. При сравнении длительности проведения фототерапии у новорождённых проспективной группы и подгруппы 2 ретроспективной группы статистически значимых отличий получено не было (Манна-Уитни=391,0; $p=0,848$).

Объём инфузионной терапии в проспективной и ретроспективной группах составил 100мл/кг/сутки [80;100] (Манна-Уитни=603; $p=0,424$).

С первых суток жизни новорождённые проспективной группы получали «минимальное» энтеральное (трофическое) питание в объеме 5-25 мл/кг/сутки.

Несмотря на то, что инотропная терапия (допамин) способна привести к усугублению шунтирования через артериальный проток, – это было единственным методом коррекции выраженной гипотензии у четырёх новорождённых (9,8%).

С целью коррекции нарушений в системе гемостаза четырём новорожденным (9,8%) с гипокоагуляцией проводилась инфузия свежезамороженной плазмы.

В первые часы после рождения 6 новорождённым (14,6%) проведена трансфузия эритроцитарной массы по причине тяжёлой анемии при рождении (снижение содержания гемоглобина крови менее 130 г/л, гематокрита менее 40%) вследствие фето-фетальной трансфузии и острой отслойки плаценты у матери (по 3 случая). В возрасте старше двух суток жизни трансфузия эритроцитарной массы проведена 5 новорождённым (12,2%) в связи с остро возникшей анемией в результате кровоизлияния в головной мозг (ВЖК).

Все новорождённые получали антибактериальную терапию (ампициллин в комбинации с аминогликозидами) с первых суток жизни. В дальнейшем выбор

антибиотика проводился с учётом спектра и чувствительности выделенных возбудителей. За время пребывания новорождённых в стационаре проводились неоднократные курсы антибактериальной терапии.

Фуросемид в связи с развившимся отёчным синдромом получали 8 новорождённых (19,5%) проспективной группы и 11 новорождённых подгруппы 2 ретроспективной группы ($\chi^2=1,83$; $p=0,18$). Обращало на себя внимание то, что данный препарат применялся у новорождённых обеих групп, которым в последующем потребовалось хирургическое закрытие ГЗФАП.

Для облегчения экстубации и купирования частых апноэ с брадикардией курсом вводились метилксантины (бензоат-натриевая соль кофеина). Детям с БЛД применялись как ингаляционные (будесонид), так и системные (дексаметазон) ГКС, а также бронходилататор (фенотерол + ипратропия бромид).

Иммунные препараты пентаглобин и виферон получили 19 (46,3%) и 25 (60,8%) новорождённых соответственно.

Все новорождённые получали антиоксидантную терапию (витамины А и Е) и ноотропные препараты (пирацетам, пантогам).

3.3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНОГО И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ НОВОРОЖДЁННЫХ ПРОСПЕКТИВНОЙ ГРУППЫ

3.3.1. Данные инструментального обследования

Всем новорождённым на 2-е сутки жизни проводилась электрокардиография (ЭКГ). Низковольтность ЭКГ регистрировалась у 31 новорождённого (76%). Метаболические изменения в миокарде выявлены у 21 новорождённого (51,2%). Частота сердечных сокращений (ЧСС) в среднем составила 154 удара в минуту [143;166] (Me [P25;P75]). У 14 новорождённых (34,1%) зарегистрированы признаки нарушения внутрипредсердной (уширение зубца P) и внутрижелудочковой проводимости (широкий комплекс QRS), увеличение амплитуды зубца R в aVL. Не исключено, что изменения предсердно-желудочковой проводимости были связаны с электролитными нарушениями.

Отклонение электрической оси сердца вправо зарегистрировано у 14 детей (34,1%), у 23 новорождённых (56,1%) ось сердца занимала вертикальное положение (таблица 13).

На основании полученных изменений по ЭКГ можно сделать вывод, что имела место дисфункция миокарда, преимущественно правого желудочка, что усугубляло нарушение кардио-респираторной адаптации новорождённых с ГЗФАП.

К моменту выписки из стационара у новорождённых проспективной группы ЧСС составила 171 уд/мин. [159;188] (Me [P25;P75]). Электрическая ось сердца была отклонена вправо у 16 детей (39%), занимала вертикальное и полувертикальное положение у 13 (32%) детей. К моменту выписки из стационара у 29 новорождённых (71%) преобладали правые отделы сердца, что является нормой у новорождённых данной возрастной категории.

Отсутствие метаболических изменений в миокарде, нарушений проводимости, ритма и нагрузок на отделы сердца наблюдалось у 19 новорождённых (46,3%) к 1,5 месяцам жизни, у 7 новорождённых (17%) – к 2 месяцам жизни и у 8

новорождённых (19,5%) –к 3,5 месяцам жизни. У детей, которым потребовалось хирургическое закрытие ГЗФАП, к моменту выписки из стационара по ЭКГ сохранялись признаки нагрузки на правое предсердие и метаболические нарушения в миокарде.

Таблица 13

Характеристика электрокардиографических изменений на 2-е сутки жизни у новорождённых проспективной группы

ЭКГ изменения	Новорождённые проспективной группы				Всего	p
	Подгруппа 3 n = 33		Подгруппа 4 n = 8			
	абс	%	абс	%		
Увеличение эл. активности правого предсердия	10	30,3	2	25	12	0,767
Низкая вольтажность зубцов	24	72,7	7	87,5	31	0,383
Вертикальная позиция сердца	13	39,4	6	75	19	0,07
Увеличение эл. активности левого предсердия	7	21,2	3	37,5	10	0,336
Гипертрофия правого предсердия	10	30,3	5	62,5	15	0,09
Метаболические изменения в миокарде правого предсердия и желудочка	17	51,5	4	50	21	0,939
Замедление атриовентрикулярной, внутрижелудочковой проводимости	11	33,3	3	37,5	14	0,824

Примечание. *– достигнутый уровень значимости $p < 0,05$ (критерий хи-квадрат)

подгруппа 3 – ГЗФАП закрылся на фоне медикаментозной терапии;

подгруппа 4 – ГЗФАП не закрылся на фоне медикаментозной терапии.

В конце вторых суток жизни, согласно методическим рекомендациям, всем новорождённым было проведено ЭхоКГ и доплерографическое исследование с

целью установления ГЗФАП. Основным критерием гемодинамической значимости протока явилось левое-правое шунтирование крови по протоку, что регистрировалось у всех новорождённых проспективной группы. Наличие ретроградного кровотока в постдуктальной аорте, составляющего более 50% антеградного кровотока, также установлено у всех новорождённых. Диаметр протока в подгруппе 2 ретроспективной группы составил 1,9 мм [1,6;2,3], а в проспективной группе – 2,0мм [1,8;2,5] (Манна-Уитни, $p = 0,256$). Значение отношения левого предсердия к корню аорты (LA/Ao) в подгруппе 2 ретроспективной группы составило 1,4 [1,1;1,5], а в проспективной группе – 1,5 [1,2;1,5] (Манна-Уитни; $p = 0,162$).

Повторное исследование проводилось на 5-е сутки жизни для контроля эффективности медикаментозной терапии. У 33 новорождённых отмечалось закрытие артериального протока, а у 8 (19,5%) – незначительное уменьшение диаметра артериального протока до 1,9 мм [1,7; 2,4].

Нейросонография (НСГ) проводилась всем новорождённым проспективной группы на 2-е, 5-е сутки жизни, в дальнейшем – по клиническим показаниям. Чаще выявлялось гипоксически-геморрагическое (ВЖК I-IV степени) и гипоксически-ишемическое (ПВЛ) поражение ЦНС. Внутрижелудочковое кровоизлияние I-IV степени диагностировано у 14 детей (34,1%) на 7-е сутки [5;14] жизни, из них ВЖК I степени – у 5 новорождённых. Перивентрикулярная лейкомаляция диагностирована на 43-е сутки жизни [38;44] у 10 детей (24,4%). Обращает на себя внимание то, что во 2 подгруппе ретроспективной группы в сравнении с проспективной группой частота ВЖК ($p = 0,04$) и ПВЛ ($p = 0,01$) была статистически значимо выше.

Рентгенография органов грудной клетки (ОГК) проводилась всем новорождённым на 2-е сутки жизни, в дальнейшем – по клиническим показаниям. На 2-е сутки жизни у всех новорождённых данной группы на рентгенограмме ОГК отмечалась триада признаков, характерная для картины РДС: границы сердца не определялись (77%), прозрачность легочных полей диффузно снижена (93%), «воздушная» бронхограмма (96%).

В более поздние сроки у новорождённых проспективной группы с незакрывшимся ГЗФАП на фоне медикаментозной терапии по рентгенографии ОГК отмечалось уменьшение периферической васкуляризации (62%), сглаженность талии сердца за счёт увеличения левых отделов сердца (75%), усиление сосудистого рисунка (92%).

Всем новорождённым в первые сутки жизни при клинических признаках НЭК (снижении толерантности к пище, вздутии живота, болезненности при пальпации передней брюшной стенки), а в дальнейшем – по клиническим показаниям, проводилась обзорная рентгенограмма органов брюшной полости (ОБП). Рентгенологическими признаками НЭК являлись: расширение кишечных петель с множественными горизонтальными уровнями, пневматоз кишечной стенки, газ в портальной вене. Частота данного осложнения в исследуемой нами проспективной группе наблюдалась статистически значимо реже (22%), чем в подгруппе 2 ретроспективной группы (51,5%) ($p = 0,01$).

3.3.2. Данные лабораторного обследования

В общем анализе крови в раннем неонатальном периоде (первые 7 суток жизни) признаки анемии отмечалась у 9 новорождённых (22%), а в позднем неонатальном периоде – у 32 детей (78%). Из них анемия легкой степени тяжести регистрировалась у 18 новорождённых (56%), средней степени тяжести – у 9 новорождённых (28,1%). Анемия тяжелой степени тяжести была у 3 новорождённых (9,4%). За всё время пребывания в стационаре проведено 14 гемотрансфузий (34,1%) новорождённым данной группы, из них три – повторные. На момент выписки из стационара признаки анемии легкой степени тяжести сохранялись у 20 детей (48,8%) и у двух детей (4,9%) – средней степени тяжести.

Воспалительный характер крови (в раннем неонатальном периоде) отмечался у 10 новорождённых (24,4%). Отмечался нейтрофилёз (68,3%), сдвиг лейкоцитарной формулы влево до миелоцитов (22%); до юных форм (31,7%); до палочкоядерных клеток (46,3%). В раннем неонатальном периоде тромбоцитопения (менее $150 \times 10^9/\text{л}$) отмечалась у 6 новорождённых (14,6%).

Изменения в общем анализе мочи (ОАМ) характеризовались протеинурией у 34 детей (82,9%), лейкоцитурией – у 13 детей (31,7%). С одинаковой частотой 17,1% (у 7 детей) регистрировалась микрогематурия и присутствие солей (ураты, фосфаты). К моменту выписки из стационара отмечалась нормализация показателей ОАМ у всех новорождённых проспективной группы.

При оценке уровня глюкозы в сыворотке крови у новорождённых проспективной группы в первые 24 часа жизни регистрировалась гипогликемия в пределах 2,3 ммоль/л [2;2,6] (Ме [P25;P75]) с дальнейшим повышением до 3,9 ммоль/л [3,1;4,6] к 5 суткам жизни на фоне проводимой терапии. В позднем неонатальном периоде гипогликемия отмечалась у 5 новорождённых (12,2%), а склонность к гипергликемии – у 8 новорождённых (19,5%).

Изменения электролитного состава крови характеризовались гиперкалиемией – у 11 новорождённых (26,8%), гипокальциемией – у 13 новорождённых (31,7%), гипомагниемией – у 5 новорождённых (12,2%).

В биохимическом анализе крови повышение уровня креатинина (более 120 мкмоль/л) отмечалось у 7 новорождённых (17,1%), а мочевины (более 10 мкмоль/л) – у 6 новорождённых (14,6%). Повышение уровня ферментов печени (АЛАТ, АСАТ) отмечалось у 13 детей (31,7%), гипопроteinемия (снижение уровня общего белка в сыворотке крови менее 45 г/л) – у 19 детей (46,3%).

Постконцептуальный возраст новорождённых проспективной группы при выписке из стационара составил 39 недель [37;40] (Ме [P25;P75]), а длительность пребывания в стационаре новорождённых проспективной группы составила 77суток [64;91].

На момент выписки из стационара у всех новорождённых проспективной группы в основном диагнозе отмечалось перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического (56,1%), гипоксически-геморрагического (34,1%), токсико-метаболического(17,1%) и инфекционного (9,8%) генеза. Гидроцефальный синдром выявлен у 10 (28,6%) и судорожный синдром – у 8 новорождённых (13,1%).

Из сопутствующих заболеваний у детей проспективной группы чаще встречалась конъюгационная желтуха (63,4%) и анемия смешанного генеза (53,7%). Диагноз бронхолёгочная дисплазия выставлен 14 детям (53,6%), причем 3-4 степени тяжести – 5 новорождённым, которым потребовалось хирургическое закрытие артериального протока. Диагноз пневмония выставлен 21 ребёнку (51,2%), ROP недоношенных 1-2 степени тяжести – 17 (41,5%), НЭК 1-3 степени тяжести – 9 детям (22%) (Таблица 14).

Нами проведен сравнительный анализ частоты развития перинатальных осложнений новорождённых ретроспективной и проспективной групп. Прежде всего обращает на себя внимание высокая частота закрытия ГЗФАП на фоне медикаментозного лечения к 3-м месяцам жизни у новорождённых с ОНМТ и ЭНМТ при рождении (80,5%) относительно новорождённых, не получивших данную терапию (45,9%) ($p=0,001$).

Установлено, что у новорождённых, получивших медикаментозную терапию ГЗФАП, частота возникновения таких осложнений как ВЖК ($p = 0,04$), ПВЛ ($p = 0,01$), легочное кровотечение ($p = 0,01$), ИВЛ-ассоциированная пневмония ($p = 0,031$) и НЭК ($p = 0,03$) была ниже, чем у новорождённых, не получивших терапию препаратом ибупрофен (Таблица 14).

Таблица 14

Частота отдельных патологических состояний в структуре патологии у недоношенных детей, получавших и не получавших медикаментозную терапию

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*
Инфекционное поражение ЦНС	4	9,8	8	24,2	0,09
Перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ)	10	28,6	18	54,5	0,01*
Токсико-метаболическое поражение ЦНС	7	17,1	7	21,2	0,65
Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС	23	56,1	12	36,4	0,091
Гидроцефальный синдром	10	28,6	4	12,1	0,328
Судорожный синдром	8	13,1	4	12,1	0,39
Ретинопатия недоношенных	17	41,5	17	51,5	0,39
Бронхолёгочная дисплазия	14	34,1	20	60,6	0,02
Лёгочное кровотечение	3	7,3	14	42,4	0,0004*
Пневмоторакс	5	12,2	1	3,0	0,151
Пневмония	21	41	25	51,2	0,031*
Апноэ	16	39	12	36,4	0,815
Ранняя анемия.	9	22	14	42,4	0,06
Некротизирующий энтероколит	9	22	17	51,5	0,01*
Конъюгационная желтуха	26	63,4	16	48,5	0,198

Примечание. * – достигнутый уровень значимости $p < 0,05$ (критерий хи-квадрат)

3.4. Предикторы закрытия ГЗФАП на фоне медикаментозной терапии.

С целью закрытия ГЗФАП всем новорожденным проспективной группы на 2-е сутки жизни проводилась медикаментозная терапия. На 5-е сутки жизни по

результатам контрольного ЭхоКГ и доплерографического исследования было установлено, что у 33 новорождённых проток закрылся (подгруппа 3) и у 8 новорождённых проток не закрылся (подгруппа 4) на фоне медикаментозной терапии. При анализе соматического и акушерско-гинекологического анамнеза матерей новорождённых исследуемых подгрупп установлено, что в подгруппе 3 13 матерей (39,4%) имели проявления хронической ЖДА во время настоящей беременности, а в подгруппе 4 – семь женщин (88%). Установлено, что закрытие ГЗФАП на фоне применения препарата ибупрофен коррелировало с отсутствием анемии у женщин во время беременности ($r_s=-0,315$; $p=0,0419$) (Таблица 15).

Таблица 15

Структура соматической патологии матерей недоношенных детей
проспективной группы

Соматическая патология беременных	Подгруппа 3, n=33		Подгруппа 4, n=8		Всего	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Железодефицитная анемия	14	42,4	7	88	21	0,02*
Заболевания МВП и почек	14	42,4	2	25	16	0,199
Эндокринная патология	9	27,3	2	25	11	0,896
Заболевания ЛОР-органов	5	15,3	2	25	7	0,51
Заболевания желудочно-кишечного тракта	6	18,2	1	12,5	7	0,702
Заболевания лёгких	4	12,1	2	25	6	0,355
Никотиновая зависимость	9	27,3	3	37,5	12	0,568

Примечание. * – достигнутый уровень значимости $p < 0,05$ (критерий хи-квадрат)

Дети в сравниваемых подгруппах были сопоставимы по полу: в подгруппе 3 – 15 девочек (45,5%), в подгруппе 4 – 4 девочки (50,0%) ($p = 0,817$). Медиана массы тела при рождении новорождённых, вошедших в 3 подгруппу, составила 990 граммов [900; 1050]; гестационный возраст составил 27 недель [26; 27]. Медиана массы тела при рождении новорождённых, вошедших в подгруппу 4, составила

850 граммов [780; 965]; гестационный возраст 25,5 недель [24,5;26]. Таким образом, дети исследуемых подгрупп имели статистически значимые различия по массе тела ($p = 0,037$) и гестационному возрасту ($p = 0,006$). В ходе проведения корреляции установлено, что закрытие ГЗФАП на фоне применения препарата ибупрофен в большей степени коррелировало с большим гестационным возрастом при рождении ($r_s = +0,380$; $p = 0,0129$), чем с массой тела при рождении (Рисунок 8).

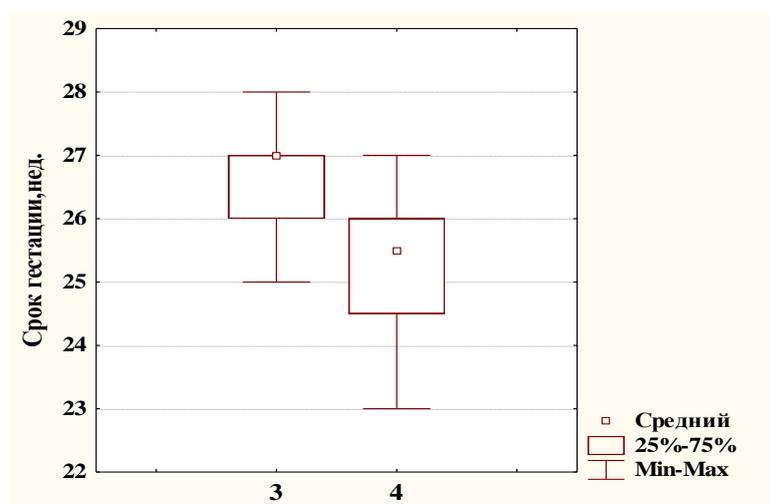


Рисунок 8. Гестационный возраст при рождении новорождённых с закрывшимся протоком (подгруппа 3) и незакрывшимся протоком (подгруппа 4) на фоне медикаментозной терапии.

Установлено статистически значимое различие в показателях пикового давления вдоха (P_{ip}) в конце первых суток жизни у новорождённых данных подгрупп. Так, в подгруппе 3 среднее значение пикового давления вдоха составило 20,0 [19; 20] см.вод.ст., а в подгруппе 4 – 17,5 [14,5, 19,5] см.вод.ст. ($p = 0,011$) (Рисунок 9). На основании полученных данных было бы ошибочно утверждать, что в подгруппу с закрывшимся ГЗФАП (подгруппа 4) вошли новорождённые с более выраженными дыхательными нарушениями, чем в подгруппу с незакрывшимся ГЗФАП (подгруппа 3). Пиковое давление вдоха (P_{ip}) сопряжено с дыхательным объёмом, который напрямую зависит от массы тела

при рождении. В подгруппу 4 вошли новорождённые с более низкой массой тела, чем в подгруппу 3, что и объясняет низкие показатели РiР в первые сутки жизни.

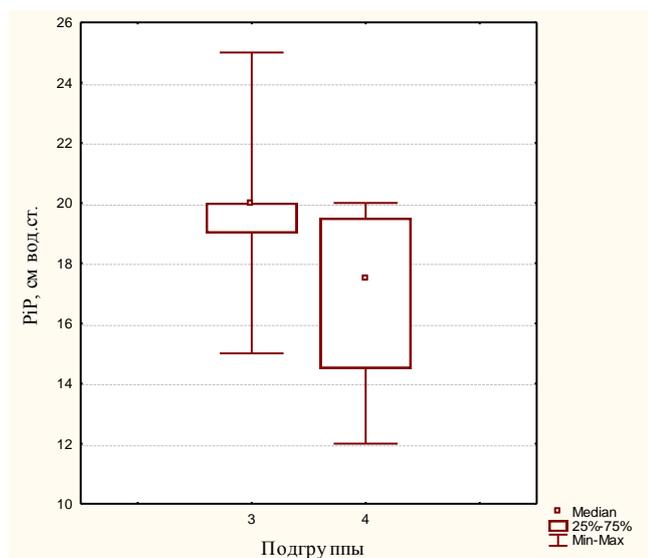


Рисунок 9. Пиковое давление вдоха (РiР) на 2-е сутки жизни у детей с закрывшимся (подгруппа 3) и незакрывшимся (подгруппа 4) ГЗФАП на фоне медикаментозной терапии.

Мониторинг артериального давления показал, что до введения препарата ибупрофен (2-е сутки жизни) систолическое артериальное давление у детей подгруппы 3 составило 60,0 мм.рт.ст.[54,5; 65], у детей подгруппы 4 – 56,0 мм.рт.ст. [52,0; 59,0] ($p = 0,012$), диастолическое давление в подгруппе 3 – 33 ммрт.ст.[32; 35], в подгруппе 4 – 30,0 мм.рт.ст.[24; 37] ($p = 0,026$). Среднее артериальное давление в подгруппе 3 составило 38 мм.рт.ст.[32; 41], а в подгруппе 4 – 29 мм.рт.ст.[25,2; 57] ($p = 0,392$). Систолюдиастолическая разница в подгруппе 3 составила 26 мм.рт.ст.[25; 28], в подгруппе 4 – 27 [24;27,5] ($p = 0,681$). Таким образом, у детей подгруппы 3 отмечались более высокие в сравнении с подгруппой 4 показатели систолического и диастолического артериального давления на 2-е сутки жизни, что свидетельствовало о тяжёлых гемодинамических нарушениях у детей подгруппы 4 на 2-е сутки жизни. Закрытие артериального протока на фоне применения НПВП коррелировало с более высокими показателями систолического ($rs = 0,323$, $p = 0,0364$) и

диастолического ($r_s = 0,526$, $p = 0,0003$) артериального давления на 2-е сутки жизни (Таблица 16).

Таблица 16

Результаты сравнения показателей артериального давления на 2-е сутки жизни групп детей, получавших медикаментозную терапию для закрытия ГЗФАП.

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	0,068
Систо- диастолич. разница (мм рт. ст.)	Median [Q25;Q75]	38 [32;41]	29 [25;57]	106	0,392

Примечание. * – достигнутый уровень значимости $p < 0,05$ (критерий Манна-Уитни).

В конце вторых суток жизни, согласно методическим рекомендациям, всем новорождённым было проведено ЭхоКГ и доплерографическое исследование [86]. Основным критерием гемодинамической значимости протока явилось левое-правое шунтирование крови по протоку, что регистрировалось у всех новорождённых в исследуемых подгруппах. Наличие ретроградного кровотока в постдуктальной аорте, составляющего более 50% антеградного кровотока, также установлено у всех новорождённых. Диаметр протока в подгруппе 2 ретроспективной группы составил 1,9 мм [1,6;2,3], а в проспективной группе – 2,0мм [1,8;2,5] ($p = 0,256$). Значение отношения левого предсердия к корню аорты (LA/Ao) в подгруппе 3 составило 1,4 [1,1;1,5], а в подгруппе 4– 1,5 [1,2;1,5] ($p = 0,162$). Нужно отметить, что закрытие ГЗФАП коррелировало с отсутствием перегрузки левых отделов сердца, следовательно, с меньшей степенью гемодинамических нарушений ($r = -0,372$, $p = 0,02$).

По результатам доплерЭхоКГ установлена статистически значимая разница между подгруппами в значении показателя максимальной скорости потока крови в артериальном протоке. У новорождённых с закрывшимся на фоне медикаментозной терапии ГЗФАП (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 17).

Таблица 17.

Значения гемодинамических показателей на 2-е сутки жизни у новорождённых, получавших медикаментозную терапию в закрытии 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. * – достигнутый уровень значимости $p < 0,05$ (критерий Манна-Уитни).

Повторное исследование проводилось на 5-е сутки жизни для контроля эффективности медикаментозной терапии НПВП. У 33 новорождённых (80,5%) отмечалось закрытие артериального протока, а у 8 новорождённых (19,5%) – незначительное уменьшение диаметра артериального протока до 1,9 мм [1,7;2,4] (Таблица 18).

Значения гемодинамических показателей на 5-е сутки жизни у новорождённых, получавших медикаментозную терапию в закрытии ГЗФАП

Показатели	Подгруппа 3 n=33	Подгруппа 4 n=8	p
Диаметр артериального протока (мм)	0	1,9 [1,7;2,4]	0,001*
Отношение левого предсердия к корню аорты (LA/Ao)	1,1 [1,0;1,2]	1,5 [1,5;1,6]	0,001*
Отношение конечного диастолического размера левого желудочка к корню аорты (LV/Ao)	1,8 [1,6;2,0]	2,2 [2,2;2,3]	0,002*
Максимальная скорость тока крови по артериальному протоку м/с	0	1,4 [1,1;1,6]	0,001*
Диастолическая скорость кровотока в легочной артерии	0,22 [0,21;0,23]	0,23 [0,22;0,24]	0,31

Примечание: * – достигнутый уровень значимости $p < 0,05$ (критерий 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 (Таблица 17). 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 (1,2).

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

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.

Для короткого сосуда, которым является артериальный проток допустимо утверждение:

$$Q = V * S, \text{ где} \quad (2)$$

Q — объёмная скорость, т.е. величина, численно равная объёму жидкости, протекающему в единицу времени через данное сечение трубы (м³ /с).

V — линейная скорость, т.е. путь, проходимый частицами крови а единицу времени (м / с).

S — площадь поперечного сечения потока жидкости.

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 10). 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.

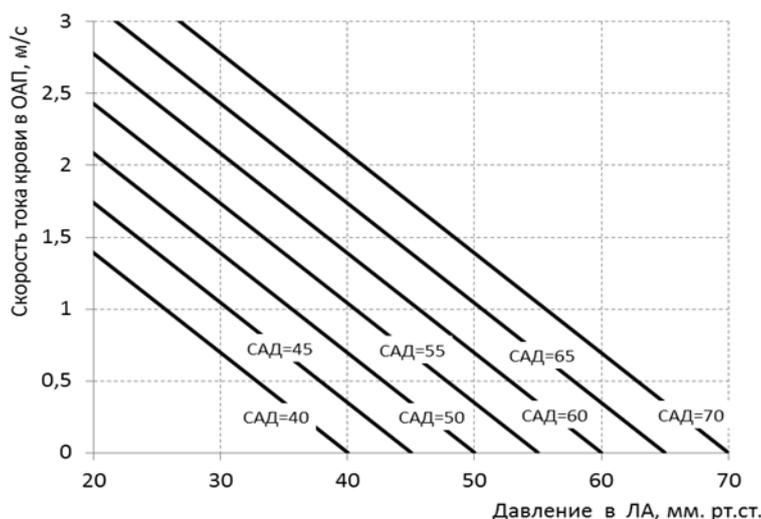


Рисунок 10. Зависимость скорости тока крови в артериальном протоке от значения показателя систолического давления и давления в легочной артерии

Таким образом, максимальную скорость тока крови по артериальному протоку можно рассматривать как объективный предиктор успешного медикаментозного закрытия ГЗФАП.

В ходе проведенного анализа установлено, что предикторами закрытия ГЗФАП явились отсутствие анемии у матери во время беременности, большой гестационный возраст новорожденного ($p = 0,006$), высокие показатели систолического ($p = 0,013$) и диастолического ($p = 0,000$) артериального давления на 2-е сутки жизни (до начала медикаментозной терапии), меньшее значение отношения размера левого предсердия к корню аорты и высокая максимальная скорость тока крови в артериальном протоке (Таблица 19).

После нормализации показателей модели (Таблица 19), проведена обработка полученных данных с использованием логистического регрессионного анализа и установлены параметры математической модели расчёта вероятности закрытия ГЗФАП на фоне медикаментозной терапии НПВП (Таблица 20).

Получено стандартное уравнение регрессии следующего вида:

$$Y = 3,4601 + 0,4025 * C1 + 1,2339 * C2 - 0,0756 * C3 + 2,4086 * C4 - 0,9266 * C5 + 0,7847 * C6 \text{ где,}$$

свободный член уравнения регрессии = 3,4601

C1 – нормализованные значения наличие анемии у матери во время беременности (1 – была, 0 –нет);

C2 – нормализованные значения гестационный возраст 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 скорости тока крови в ОАП, м/с.

Подставив значения переменных, получаем значение Y , характеризующее данную модель. Для вычисления вероятности закрытия протока было получено следующее уравнение, описывающее данную модель: $P = (1 / (1+e^{-y})) * 100$, 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 19

Параметры нормализации показателей модели

Показатель	Математическое ожидание	СКО*
Анемия у матери	0,5	0,50
Гестационный возраст, нед.	26,5	1,04
САД, мм.рт.ст.	53,6	7,70
ДАД, мм.рт.ст.	26,6	5,75
Показатель IA/Ao (отношение размеров левого предсердия к корню аорты), ед.	1,4	0,18
Скорость тока крови в ОАП, м/с	1,58	0,30

*- СКО - среднеквадратическое отклонение (квадратный корень от дисперсии)

Таблица 20

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

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
Гестационный возраст (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% (Таблица 21).

Таблица 21

Операционные характеристики метода прогнозирования закрытия ГЗФАП на фоне медикаментозной терапии у новорожденного с ОНМТ

Показатель	Значение (%)
Диагностическая чувствительность (Se)	100%
Диагностическая специфичность (Sp)	75%
Диагностическая эффективность (ДЭ)	95%
Прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР)	94%
Прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР)	100%

Для оценки качества полученных математических моделей логистической регрессии построены ROC-кривые в лицензионной программе NCSS 2004. Площадь под кривой составила 0,939, что соответствует «отличному» качеству модели (рисунок 11).

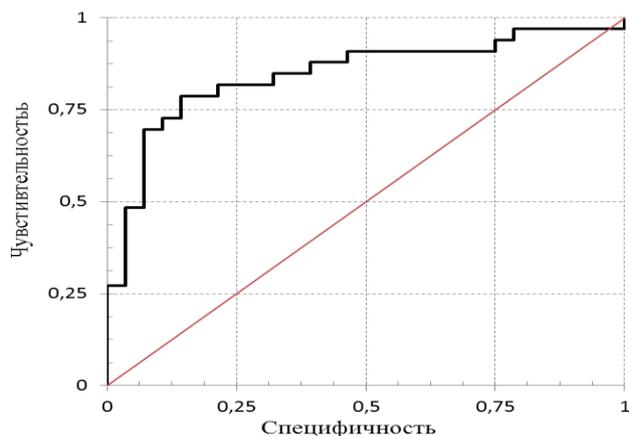


Рисунок 11. ROC-кривая для анализа параметров регрессионной модели оценки закрытия ГЗФАП на фоне терапии препаратом ибупрофен

Поясним расчёт оценки вероятности закрытия ГЗФАП на фоне терапии препаратом ибупрофен для внутривенного введения на клинических примерах.

Пример 1. Ребёнок Х., д.р. 24.10.2010. Матери 19 лет, в браке, не работающая, с полным средним образованием. В соматическом анамнезе хронический пиелонефрит, эутиреоз, хроническая анемия лёгкой степени, хроническая никотиновая интоксикация. В акушерско-гинекологическом анамнезе срочные роды в 2009г. без особенностей, эрозия шейки матки не лечилась. Встала на учёт по беременности в ЖК № 5 при сроке беременности 15 недель. Беременность многоплодная, протекала на фоне железодефицитной анемии лёгкой степени тяжести, бактериального вагинита. В 20 недель беременности – нарушение кровотока плодов, проведено лечение в дневном стационаре. При сроке гестации 25-26 недель выявлены по УЗИ маркёры хромосомной патологии плода: укорочение костной части спинки носа у 2-го плода и выраженное многоводие,

кальцинаты в плаценте 1-го плода. Антенатальная профилактика РДСН была проведена. Безводный период составил 11ч. 15мин. В 25 недель беременности (24.10.2010в 8 ч. 15мин) самостоятельно родоразрешилась живым недоношенным плодом женского пола весом 770 граммов, рост 33см, окружность головы = 25 см, окружность груди = 22 см. В 8 ч. 25 мин родоразрешилась мёртвым плодом женского пола с выраженным отёком подкожно-жирового слоя – анасарка (антенатальная гибель 2-го плода). Состояние при рождении крайне тяжёлое за счёт дыхательных нарушений, степени недоношенности. Со второй минуты жизни переведена на ИВЛ в режиме А/С контроль (PіP=17ммрт.ст., Pеер=6ммрт.ст., Rate=60, FiO₂ = 0,21). В связи с ранней анемией новорождённого (Hb = 115г/л, эр. = 3,5 x 10⁹/л, Ht = 37%) с заместительной целью после проведения биологической пробы перелита эритроцитарная масса, а также в связи с гипокоагуляцией (протромбиновое время = 23сек, протромбиновый индекс = 58%) – свежезамороженная плазма. Значение систолического артериального давления на 2-е сутки жизни составило 43 мм рт. ст., диастолического артериального давления – 16 мм рт. ст. На 2-е сутки жизни по результату ЭхоКГ диагностирован ГЗФАП: отношение размеров левого предсердия к корню аорты (ІА/Ао) составило 1,5 ед. Максимальная скорость потока крови в протоке составила 1,4 м/с.

Подставим данные в уравнение, получим:

$$Y = 3,4601 + 0,4025 * 1 + 1,2339 * 27 - 0,0756 * 43 + 2,4086 * 16 - 0,9266 * 1,50 + 0,7847 * 1,40 = -0,6478$$

$P = (1 / (1+e^{-y})) * 100 = 34,35\%$, т.е. при таких исходных данных уравнение логистической регрессии оценивает вероятность закрытия ГЗФАП 0,3435 (34,35%), а величина ОШ - 0,52.

Фактически – проток не закрылся. После безуспешно проведённых двух курсов медикаментозной терапии препаратом ибупрофен ребёнку хирургическим путём закрыли ГЗФАП.

Пример 2. Ребёнок У. От матери 26 лет с хронической никотиновой зависимостью. У женщины отягощён соматический (хроническая ЖДА лёгкой

степени, хронический тонзиллит) и акушерско-гинекологический анамнез (двурогая матка, удаление кисты правого яичника). Ребёнок от 1-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания в 16 недель. В 27 недель проведена антенатальная профилактика РДСН бетаметазоном в дозе 24 мг. Безводный период составил 100 часов 30 мин. Роды преждевременные в 27 недель гестации. Масса тела при рождении 890 граммов, рост 34 см, окружность головы 25см, окружность груди 22 см. Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте 3 балла, на 5-й минуте в связи с тяжестью дыхательных нарушений переведен на ИВЛ в системе А/С контроль, параметры вентиляции мягкие ($PiP = 19$ ммрт.ст., $Peep = 5$ ммрт.ст., $Rate = 60$, $FiO_2 = 0,3$). Эндотрахеально введён порактант альфа в дозе 200мг/кг. Значение систолического артериального давления на 2-е сутки жизни составило 47 мм рт. ст., диастолического – 30 мм рт. ст. На 2-е сутки жизни по результату ЭхоКГ диагностирован ГЗФАП: отношение размеров левого предсердия к корню аорты (LA/Ao) составило 1,2 ед. Максимальная скорость потока крови в протоке составила 1,7 м/с.

Подставим данные в уравнение, получим:

$$Y = 3,4601 + 0,4025 * 1 + 1,2339 * 25 - 0,0756 * 47 + 2,4086 * 30 - 0,9266 * 1,20 + 0,7847 * 1,70 = 5,1463$$

$P = (1 / (1+e^{-y})) * 100 = 99,42\%$, т.е. при таких исходных данных уравнение логистической регрессии оценивает вероятность закрытия ГЗФАП 0,9942 (99,42%), а величина ОШ - 171,80.

Фактически – проток закрылся.

Таким образом, данная математическая модель, включающая данные материнского анамнеза, клинические признаки, показатели инструментальных исследований позволяет с высокой диагностической чувствительностью (Se) 100% и специфичностью (Sp) – 75% прогнозировать ответ на медикаментозную терапию НПВП в закрытии ГЗФАП у глубоко недоношенных новорождённых.

Как можно заметить по данным регрессионной анализа вклад значения систолического артериального давления в статистику Вальди и соответственно в прогноз успеха медикаментозной терапии закрытия ГЗФАП менее значим, чем

показатель диастолического давления. В связи с чем именно диастолическое давление наряду с максимальной скоростью тока крови по артериальному потоку и отношением размеров левого предсердия к корню аорты были включены в расчёт гемодинамической модели закрытия ГЗФАП. После нормализации показателей модели (Таблица 22), проведена обработка полученных данных с использованием логистического регрессионного анализа и установлены параметры математической модели расчёта вероятности закрытия ГЗФАП на фоне медикаментозной терапии НПВП (Таблица 23).

Получено стандартное уравнение регрессии следующего вида:

$$Y = 2,9879 + 1,7815 * C1 - 0,8095 * C2 + 1,0019 * C3, \text{ где}$$

свободный член уравнения регрессии = 2,9879

C1 – нормализованные значения диастолическое артериальное давление на 2 сутки, мм. рт. ст.;

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

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

Таблица 22

Параметры нормализации показателей модели

Показатель	Математическое ожидание	СКО*
ДАД, мм.рт.ст.	26,6	5,75
Показатель LA/Ao (отношение размеров левого предсердия к корню аорты), ед.	1,4	0,18
Максимальная скорость тока крови в артериальном потоке, м/с	1,58	0,30

*- СКО - среднеквадратическое отклонение (квадратный корень от дисперсии)

Таблица 23

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		
Скорость тока крови в ОАП	1,0019	2,72	2,85	0,0912		

При проверке операционных характеристик предложенного метода установлена высокая диагностическая чувствительность (Se) 94,0% и диагностическая специфичность (Sp)–75,0% (Таблица 24).

Таблица 24

Операционные характеристики метода прогнозирования закрытия ГЗФАП на фоне медикаментозной терапии у новорожденного с ЭНМТ

Показатель	Значение (%)
Диагностическая чувствительность (Se)	94%
Диагностическая специфичность(Sp)	75%
Диагностическая эффективность(ДЭ)	90%
Прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР)	94%
Прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР)	75%

Для оценки качества полученных математических моделей логистической регрессии построены ROC-кривые в лицензионной программе NCSS 2004. Площадь под кривой составила 0,928, что соответствует «отличному» качеству модели (Рисунок 12).

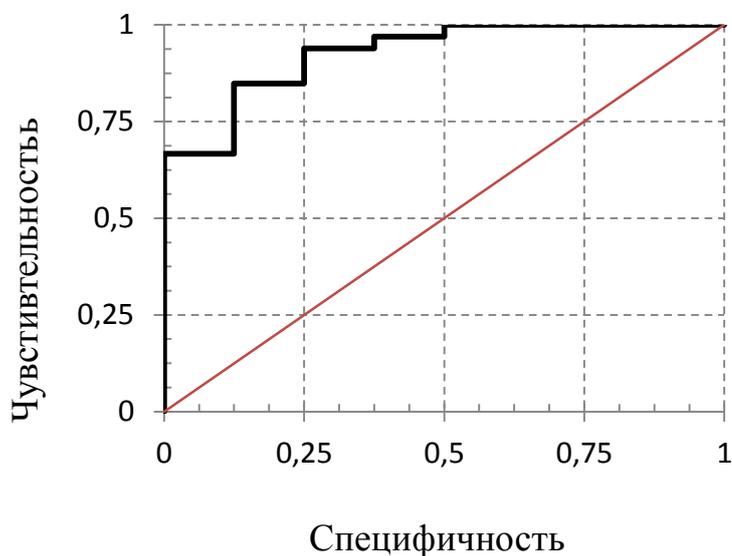


Рисунок 12. ROC-кривая для анализа параметров регрессионной модели оценки закрытия ГЗФАП на фоне терапии НПВП

На основании полученных данных созданы номограммы, позволяющие на основе 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 13). В этом случае можно уточнить величину вероятности медикаментозного закрытия

ГЗФАП по номограммам соответствующим 75% и 90% вероятности закрытия (Рисунок 14,15). Действия при этом аналогичны выше перечисленным.

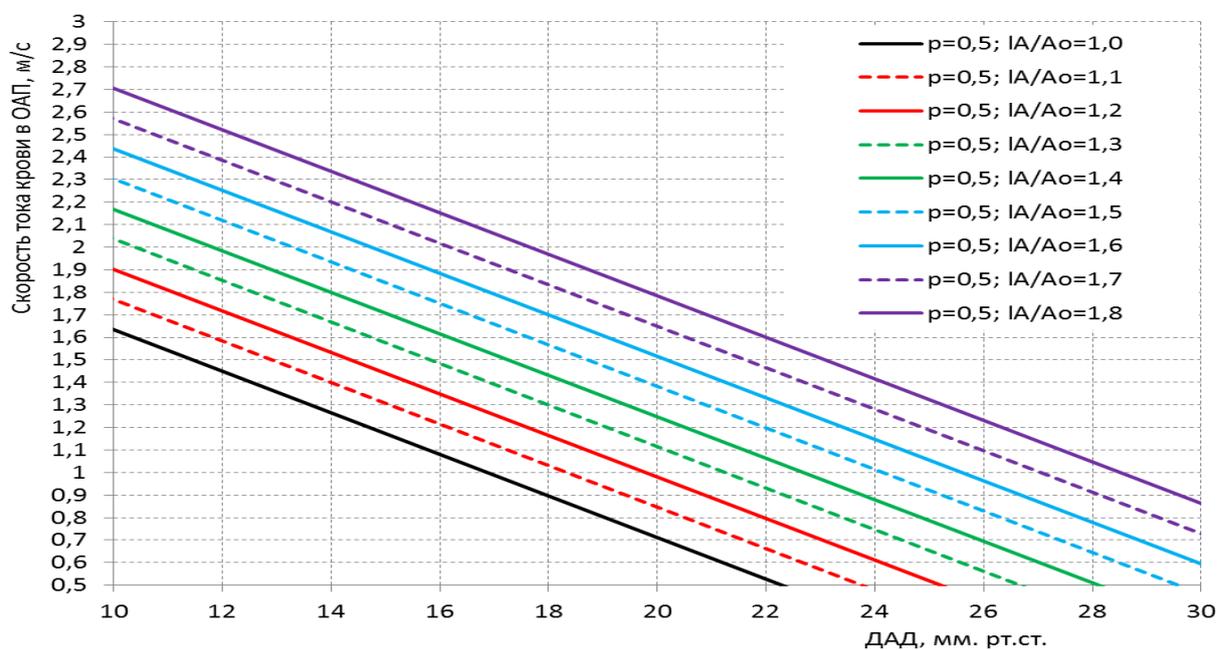


Рисунок 13. Номограмма оценки вероятности медикаментозного закрытия ГЗФАП с величиной ожидания 50%.

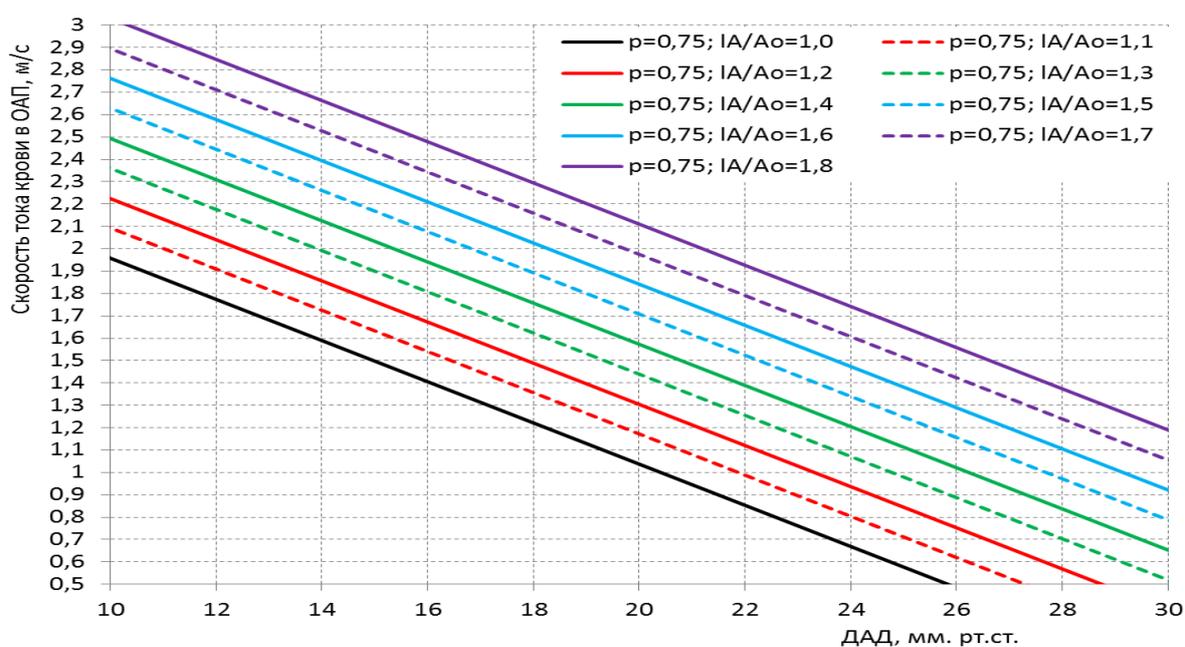


Рисунок 14. Номограмма оценки вероятности медикаментозного закрытия ГЗФАП с величиной ожидания 75 %.

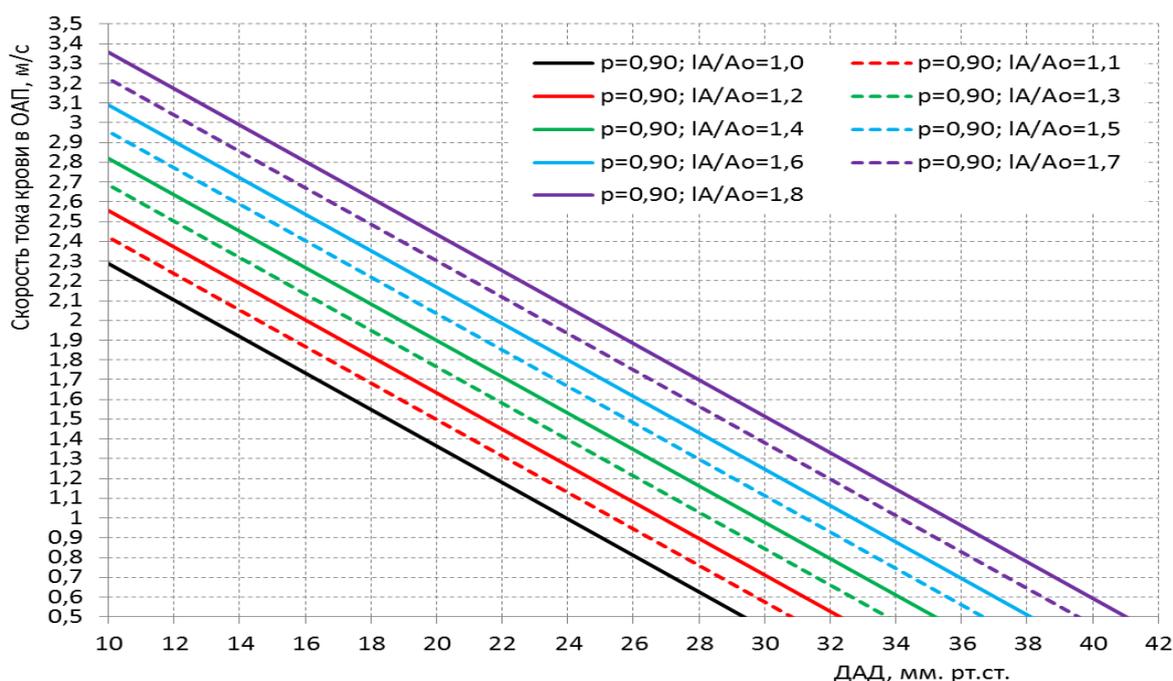


Рисунок 15. Номограмма оценки вероятности медикаментозного закрытия ГЗФАП с величиной ожидания 90 %.

Пример 3. Ребёнок О. Гестационный возраст 25 недель. На 2-е сутки жизни по результату доплерЭхоКГ диагностирован ГЗФАП: отношение размеров левого предсердия к корню аорты (IA/Ao) составило 1,5 ед. Максимальная скорость потока крови в протоке составила 1,4 м/с., диастолическое давление 16мм.рт.ст. По номограмме вероятность медикаментозного закрытия менее 50%.

Пример 4. Ребёнок V. Гестационный возраст 27 недель. На 2-е сутки жизни по результату доплерЭхоКГ диагностирован ГЗФАП: отношение размеров левого предсердия к корню аорты (IA/Ao) составило 1,2 ед. Максимальная скорость потока крови в протоке составила 1,7 м/с., диастолическое давление 30 мм.рт.ст. По номограмме вероятность медикаментозного закрытия составила более 90%.

Таким образом, основными наиболее объективными гемодинамическими предикторами медикаментозного закрытия ГЗФАП являются скорость тока крови по артериальному протоку, отношение левого предсердия к корню аорты при

первичном доплерЭхоКГ исследовании и значение диастолического давления на 2-е сутки жизни.

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Демографическая ситуация, сложившаяся в последнее десятилетие в нашей стране, определила перед врачебным сообществом проблему сохранения жизни и здоровья каждого новорождённого. Переход на новые критерии живорождения и мертворождения, рекомендованные Всемирной Организацией Здравоохранения и утверждённые Минздравом России (приказ № 1687н от 27.12.2011), поставил перед родовспомогательными учреждениями нашей страны глобальную задачу выхаживания детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела (ОНМТ и ЭНМТ) [24].

Прогноз жизни и здоровья у глубоко недоношенных новорождённых определяют не только респираторные, но и гемодинамические нарушения, обусловленные ГЗФАП. По данным литературы у детей с массой тела при рождении менее 1500 граммов и гестационным возрастом при рождении менее 30 недель частота ГЗФАП составляет от 45% до 60% [13, 177].

ГЗФАП у недоношенных детей – признак морфофункциональной незрелости сердечно-сосудистой системы. Однако закрытие ГЗФАП – это вопрос успешной кардио-респираторной адаптации недоношенного новорождённого после рождения и снижение перинатальной заболеваемости и тяжёлых осложнений [1, 2, 4, 8, 11, 12, 31, 35, 68, 89].

По данным ряда авторов [14, 70, 76, 152, 156, 172, 175, 188] среди глубоко недоношенных детей отмечается значительная доля новорождённых с спонтанным закрытием ГЗФАП. К факторам, влияющим на состояние протока, относят: гестационный возраст и массу тела при рождении; проведение полного курса АКСТ матерям и тяжесть дыхательных нарушений у новорождённых; длительность и режим респираторной поддержки; объем вводимой жидкости с

инфузией; диаметр артериального протока и скорость диастолического кровотока в легочной артерии.

Однако имеются данные, что длительное функционирование ГЗФАП при ожидании спонтанного закрытия сопряжено с длительным пребыванием в отделениях интенсивной терапии, что является дорогостоящим, а также приводит к повышению тяжёлых осложнений и смертности [14, 134].

В связи с этим многими исследователями в настоящее время отдаётся приоритет медикаментозному закрытию ГЗФАП ингибиторами циклооксигеназы (ЦОГ) как более безопасному [33, 38, 74, 134, 163, 183] методу терапии и эффективному с позиции снижения риска развития тяжёлых осложнений [37]. Возможность раннего медикаментозного закрытия ГЗФАП в нашей стране появилась в октябре 2008 г., когда Фармкомитетом РФ зарегистрирован препарат ибупрофен для внутривенного введения (препарат Педеа производства фирмы «Orphan Europe») и специалистами разработан протокол ведения новорождённых с ГЗФАП [24].

Однако исследования, в которых указывается неэффективность данной терапии у определённой категории новорождённых [91, 116, 118, 150, 176] и осложнения, связанные с фармакодинамикой препарата [54, 63, 92, 94, 104, 157, 170, 182], ставят перед медицинским сообществом задачу индивидуализировать подход к лечению ГЗФАП и тем самым сделать его более эффективным и менее безопасным.

Данная проблема определила цель нашего исследования – установить клинико-функциональные предикторы эффективности консервативного лечения ГЗФАП препаратом группы НПВП у глубоко недоношенных новорождённых для определения лечебной тактики.

Наше исследование, согласно дизайну, проводилось в несколько этапов. Цель первого этапа – установление факторов незакрытия ГЗФАП у глубоко недоношенных новорождённых. На данном этапе мы провели ретроспективное исследование типа случай-контроль, проанализировав истории болезни новорождённых с диагностированным ГЗФАП, получавших лечение в условиях

отделения реанимации и интенсивной терапии новорождённых БУЗОО «Клинический родильный дом № 1» г. Омска с сентября 2008г. по август 2010 г. В данную группу вошёл 61 недоношенный новорождённый с гестационным возрастом менее 30 недель и массой тела при рождении менее 1500 граммов.

Самопроизвольное закрытие ГЗФАП отмечалось у 28 новорождённых (45,9%), незакрытие – у 33 новорождённых (54,1%). По результатам нашего исследования частота закрытия была несколько ниже, чем по данным литературы [133, 152, 172].

Установление предикторов, влияющих на закрытие ГЗФАП, мы начали с анализа соматического и в большей степени акушерско-гинекологического анамнеза матерей новорождённых. Именно данные факторы являются ключевыми в генезе, как преждевременных родов, так и в развитии неонатальных заболеваний у новорождённых [6, 80, 83, 115, 127, 139, 190].

В нашем исследовании экстрагенитальная патология матерей детей ретроспективной группы представлена хроническими заболеваниями мочевыводящей системы (29,5%) и ЖКТ (32,8%), а также в равной степени наличием эндокринных заболеваний и хронической ЖДА (27,9%). 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%). Полученные данные согласуются с литературными, указывающими на ведущую роль инфекционного фактора в активации каскада провоспалительных цитокинов, стимуляции процесса активации миометрия и нарушении структуры околоплодной оболочки, что приводит к преждевременным родам [25, 30, 31].

Высокая частота встречаемости миомы матки (24,6%) у матерей данной группы, возможно, частично определила развитие фето-плацентарной недостаточности (50,8%) и, как следствие, прерывание настоящей беременности (59,3%) [9].

Течение настоящей беременности нельзя назвать благоприятным в связи с развитием ЖДА (70,4%) и обострением заболеваний МВС (27%) у матерей. В совокупности с ОРВИ (51,9%) это привело к внутриутробному страданию плода и прерыванию настоящей беременности.

Особое внимание уделялось проведению полного курса АКСТ матерям, учитывая известную роль стероидов в снижении тяжести РДСН [30, 59] и раннем закрытии артериального протока у новорождённых [53, 58, 64, 152]. В нашем исследовании более половины матерей (54%) получили неполный курс стероидной терапии, что, вероятно, свидетельствовало и об отсутствии проведения активного токолиза. При этом статистически значимых различий между новорождёнными с закрывшимся и незакрывшимся ГЗФАП по охвату АКСТ матерям не установлено ($p = 0,155$). Таким образом, отсутствие АКСТ матерям предрасполагает к развитию ГЗФАП, но не является фактором, прогнозирующим закрытие ГЗФАП.

Более чем половина матерей (59,3%) было родоразрешено путём ОКС. В доступной нам литературе мы не нашли сведений о роли ОКС в закрытии ГЗФАП, но, возможно, это фактор, утяжеляющий респираторную адаптацию новорождённых. Известно, что у недоношенных новорождённых количество эпителиальных транспортных каналов и транспортного белка (eNaC), отвечающих за резорбцию ФЛЖ, недостаточное, и при родах путём ОКС данные механизмы не включаются, что замедляет резорбцию ФЛЖ [3].

Как показало наше исследование, незакрытие протока коррелировало с малой массой тела при рождении ($r_s = -0,29$; $p = 0,024$) и в большей степени с низким гестационным возрастом ($r_s = -0,42$; $p = 0,001$). У новорождённых с незакрывшимся ГЗФАП медиана массы тела при рождении составила 990,0 граммов [900; 1170], а гестационный возраст – 27 недель [26; 28].

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. С целью снижения тяжести РДСН 83,6% новорождённых введён сурфактант. Снижение тяжести РДСН на фоне заместительной терапии сурфактантом в настоящее время доказано многими исследованиями [3, 154, 155]. С другой стороны, данная терапия увеличивает парциальное давление кислорода и приводит к исчезновению респираторного ацидоза, быстрому падению лёгочного сосудистого сопротивления, что усиливает шунтирование крови через артериальный проток и приводит к усугублению гемодинамической ситуации [119, 154], а перегрузка малого круга кровообращения – и к усугублению респираторной ситуации. Развитие легочного кровотечения у новорождённых ретроспективной группы впервые 48 часов жизни могло стать результатом совокупности представленных факторов, причем статистически значимо чаще ($p = 0,016$) у новорождённых с незакрывшимся ГЗФАП на фоне симптоматической терапии. В литературе есть указание о корреляции данного осложнения у новорождённых с ЭНМТ, но механизм его развития требует дальнейшего изучения [173].

В нашем исследовании к концу вторых суток жизни отмечалось ужесточение параметров респираторной поддержки, что нашло отражение в показателе P_{ip} ($p = 0,0003$). Причем в ходе проведения корреляции установлено, что незакрытие артериального протока коррелировало с тяжестью дыхательных нарушений в первые сутки жизни ($r_s = 0,271$; $p = 0,039$).

Длительность нахождения на ИВЛ детей с незакрывшимся ГЗФАП была статистически значимо выше и составила 20 суток [9;39] против 9,5 суток [6; 17] в группе с закрывшимся ГЗФАП. Постоянное шунтирование крови слева направо через открытый артериальный проток увеличивает скорость фильтрации гидростатической жидкости в интерстиций легких, что ухудшает их механику и сопряжено с длительностью ИВЛ [77]. С другой стороны, ИВЛ является фактором поступления простагландинов в кровь, что поддерживает артериальный проток в дилатированном состоянии. Длительная ИВЛ в совокупности с функционирующим ГЗФАП стали причиной развития пневмонии у новорождённых с незакрывшимся протоком ($p = 0,019$). Однако это не привело в

дальнейшем к статистически значимому увеличению частоты развития БЛД у новорождённых с незакрывшимся ГЗФАП ($p = 0,939$), что не противоречит данным литературы [17, 60, 73, 74, 178], но способствовало развитию более тяжелых форм БЛД ($p = 0,031$).

Значения артериального давления у новорождённых с ГЗФАП отражает степень нарушения гемодинамики. При этом по данным литературы при ГЗФАП отмечаются низкие показатели среднего, систолического и в большей степени диастолического артериального давления [1, 2, 23]. 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 ($r_s = -0,287$; $p = 0,025$) только на 2-е сутки жизни.

При проведении на 2-е сутки жизни первичного ЭхоКГ и доплерографического исследования нами установлено статистически значимый более широкий диаметр ГЗФАП у новорождённых с незакрывшимся ГЗФАП ($p = 0,039$), который составил 2,0 мм [1,8;2,5]. Размер артериального протока сопряжен с выраженностью гемодинамических нарушений.

Ранняя анемия недоношенных наблюдалась у 50,8% детей, с одинаковой частотой у новорождённых с закрывшимся и незакрывшимся ГЗФАП ($p = 0,155$), но анемия тяжёлой степени, потребовавшая переливания эритроцитарной массы, отмечалась у новорождённых с незакрывшимся ГЗФАП ($p = 0,001$). Мы считаем, что наряду с респираторными нарушениями тяжелая анемия усугубила гипоксию и, возможно, явилась фактором, поддерживающим артериальный проток в дилатированном состоянии.

По результатам нашего исследования, объем инфузионной терапии ($p = 0,093$), длительность фототерапии ($p = 0,351$), а также применение фуросемида ($p = 0,21$) и инотропных препаратов ($p = 0,216$) не влияли на функционирование ГЗФАП у новорождённых [17].

На основании логистического регрессионного анализа и установленных в ходе корреляционного анализа предикторов незакрытия ГЗФАП (гестационный возраст

($p = 0,017$), систолическое ($p = 0,013$) и диастолическое ($p = 0,000$) артериальное давление на 2-е сутки жизни, P_{ip} на 2-е сутки жизни ($p = 0,013$), диаметр артериального протока ($p = 0,039$) при первичном ЭхоКГ исследовании) нами построена математическая модель расчёта вероятности незакрытия ГЗФАП.

На втором этапе исследования, используя данную математическую модель, представленную в виде компьютерной программы, мы отобрали группу новорождённых с высоким риском незакрытия ГЗФАП, которым планировалось медикаментозное закрытие артериального протока НПВП. Данная группа сформирована в период с августа 2010г. по октябрь 2012г., в неё вошел 41 новорождённый. Новорождённые данной группы при рождении имели среднюю массу тела 990 граммов [860;1030] и гестационный возраст 27 недель [26;27], из них с ОНМТ – 12 детей (29,3%) и с ЭНМТ – 29 детей (70,7%). Как можно заметить, данную группу составили новорождённые преимущественно с ЭНМТ, что говорит о низкой вероятности спонтанного закрытия ГЗФАП и необходимости медикаментозного его закрытия у данной категории детей.

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 [25, 31]. Матери новорождённых имели низкий социальный уровень (58%) и злоупотребляли никотином (31,5%). Хроническая ЖДА отмечалась у 48,8% женщин. Патология инфекционного генеза преобладала как в соматическом анамнезе (патология мочевыводящей системы (39,4%)), так и в гинекологическом (инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов (41,8%) и эрозия шейки матки (58,5%)).

Акушерский анамнез матерей представлен неблагоприятным развитием предыдущих беременностей в 29,4% случаях, в их структуре преобладали преждевременные роды (24,4%) и самопроизвольные выкидыши (14,6%). У 29,3% женщин отмечено возникновение ОРВИ во время настоящей беременности. В 68,3% случаев течение беременности отягощено угрозой прерывания, а также

плацентарной недостаточностью в 46,3%, что также могло стать причиной преждевременного прерывания беременности.

Патология последа характеризовалась наличием отдельных морфофункциональных изменений и их сочетаний. Лидирующее место занимали воспалительные изменения последа (50,0%) и включали в себя патоморфологические разновидности: краевой и субхориальный интервиллузит, гнойный диффузный мембранит, плацентарный хориоамнионит. Патология околоплодных вод была представлена зловонными водами у 12 женщин (31,6%). Полученные данные свидетельствуют о роли инфекционного фактора в прерывании беременности и подтверждают данные литературы по данному вопросу[25, 31, 83, 115, 139].

Отсутствие полного курса АКСТ у трети матерей (39,5%) наряду с незрелостью легких вследствие экстремальной недоношенности явилось фактором, затрудняющим респираторную адаптацию после рождения. Ситуацию усугубляла высокая частота родоразрешения путём ОКС (46,3%), в связи с чем, несмотря на введение сурфактанта к концу первых суток все дети нуждались в респираторной терапии.

Отклонение электрической оси сердца вправо у 34,1% детей и вертикальное положение оси сердца у 56,1% детей свидетельствует о преобладании активности правых отделов сердца над левыми (90,2%), что является вариантом нормы у новорождённых данной возрастной категории. С первых дней жизни у 76% новорождённых по ЭКГ регистрировалась низковольтность, а метаболические изменения в миокарде правого желудочка – у 51,2% новорождённых. Мы считаем, что к дополнительному фактору кардиодепрессии можно отнести гипогликемию в 1-е сутки жизни у 93% новорождённых. Данная ситуация усугубляла кардио-респираторную адаптацию новорождённых данной группы.

В данной группе признаком ранней клинической манифестация ГЗФАП явились возникшие в первые 24-36 часов жизни легочное кровотечение у трёх новорождённых (7,3%) и приступы апноэ у 16 новорождённых (39%). Систолодиастолический шум во 2-3 межреберье слева от грудины со вторых

суток жизни выслушивался лишь у 5 новорождённых (12%), что свидетельствовало о малой диагностической ценности данного признака у новорождённых с ГЗФАП и согласуется с литературными данными [13, 21]. Усиленный сердечный толчок и изменение периферического пульса (*pulsus celer et altus*) как патогномоничные признаки ГЗФАП выявлены на 10-е сутки жизни только у 8 новорождённых, которым потребовалось в дальнейшем хирургическое закрытие ГЗФАП.

Всем новорождённым данной группы на 2-е сутки жизни проводилась медикаментозная терапия закрытия ГЗФАП препаратом НПВС. На 5-е сутки жизни по результатам контрольного ЭхоКГ и доплерографического исследования было установлено, что закрытие ГЗФАП отмечалось у 33 новорождённых (80,5%), незакрытие ГЗФАП – у 8 новорождённых (19,5 %), из которых 6 новорождённым потребовалось хирургическое закрытие артериального протока в связи с длительной зависимостью от респираторной поддержки.

Нами установлено, что закрытие ГЗФАП на фоне медикаментозной терапии коррелировало с большим гестационным возрастом ($r_s = +0,380$; $p = 0,0129$). Масса тела при рождении у новорождённых с закрывшимся ГЗФАП составила 990 граммов [900; 1050] против 850 граммов [780; 965] у новорождённых с незакрывшимся ГЗФАП. Наши данные свидетельствуют о высокой частоте неэффективности медикаментозного закрытия ГЗФАП у новорождённых с ЭНМТ.

Анализ структуры соматической и акушерско-гинекологической патологии матерей новорождённых показал корреляцию незакрытия ГЗФАП на фоне медикаментозной терапии и развития ЖДА во время беременности у матерей ($r_s = -0,315$; $p = 0,0419$). Мы считаем, что анемия у женщин стала причиной гемической гипоксии, и, как следствие, привела к внутриутробному страданию плода и рождению новорождённых с экстремально низкой массой тела, что подтверждается данными литературы [7, 9, 31, 127].

Также были установлены статистически значимые различия в показателях P_{ip} в конце первых суток жизни. Однако у новорождённых с закрывшимся ГЗФАП показатели были выше, что свидетельствовало о более тяжёлых дыхательных

нарушениях. На наш взгляд P_{ir} сопряжено с дыхательным объёмом, который напрямую зависит от массы тела при рождении. Малая масса тела при рождении у новорождённых с незакрывшимся ГЗФАП и определила низкие показатели P_{ir} в первые сутки жизни.

Низкие показатели систолического ($r_s = 0,323$, $p = 0,0364$) и диастолического ($r_s = 0,526$; $p = 0,0003$) артериального давления на 2-е сутки жизни свидетельствовали о тяжести гемодинамических нарушениях и коррелировали с неэффективностью медикаментозной терапии ГЗФАП у новорождённых. Однако при проведении регрессионного анализа установлено, что вклад значения систолического артериального давления в статистику Вальди и соответственно в прогноз успеха медикаментозной терапии закрытия ГЗФАП менее значим, чем показатель диастолического давления.

Более объективную оценку гемодинамических нарушений при ГЗФАП могут дать показатели доплерЭхокг исследования. Нами установлены статистически значимые отличия в значениях показателя отношения левого предсердия к корню аорты в подгруппах с закрывшимся и незакрывшимся ГЗФАП на фоне проводимой медикаментозной терапии (Манна-Уитни = 548; $p = 0,162$), причем он коррелировал с закрытием ГЗФАП на фоне проводимой медикаментозной терапии ($r = -0,372$, $p = 0,0152$). Данный показатель является наиболее информативным признаком оценки гемодинамической ситуации при ГЗФАП у данной категории новорождённых, так как отражает перегрузку левых отделов сердца в условиях увеличенного венозного возврата от лёгких при условиях выраженного лево-правого шунтирования крови через артериальный проток. Данный показатель указывается как лишь дополнительный критерий в оценки гемодинамической значимости артериального протока [24]. В нашем исследовании он является основным и наиболее объективным (не зависит от массы тела и срока гестации) в оценки степени тяжести гемодинамических нарушений у новорождённых с ЭНМТ, а также эффективности медикаментозной терапии в закрытии ГЗФАП.

В группу с успешным фармакологическим закрытием ГЗФАП вошли новорождённые с достоверно более высокими значениями максимальной скорости потока крови в артериальном протоке, которая составила 1,7 м/с [1,5;1,9], а в группе с незакрывшимся ГЗФАП - 1,4 м/с [1,1;1,6]. Эффект скорости тока крови по артериальному протоку на его закрытие ранее было отмечено в более зрелой когорте новорожденных, но механизмы, стоящие за ней, активно не изучались [174]. В нашем исследовании на основании математических расчётов показано, что максимальная скорость тока крови по артериальному протоку более чувствительный показатель как в оценке легочного сосудистого сопротивления (давления в легочной артерии) на этом раннем этапе жизни у экстремально недоношенных детей, так и в прогнозе эффективности медикаментозного закрытия ГЗФАП. Низкая скорость тока крови по артериальному протоку вследствие высокого легочного давления уменьшает воздействие кислорода и приводит к задержке как функционального, так и фармакологического закрытия артериального протока. Это согласуется с результатами нашего исследования, которые свидетельствуют о том что успешное фармакологическое закрытие ГЗФАП коррелировало с высокой скоростью тока крови в артериальном протоке. Впервые установлено, что максимальная скорость тока крови по артериальному протоку является объективным предиктором успешной терапии ГЗФАП у новорождённых с ЭНМТ.

Артериальный проток напоминает цилиндрическую трубу. Для стационарного течения реальной жидкости в цилиндрической трубе постоянного сечения справедлив закон Гагена-Пуазейля, который устанавливает связь объемной скорости тока крови в протоке (объемом крови, прокаченным за единицу времени) с разностью давлений: системным давлением и давлением в малом круге кровообращения (давление в легочной артерии) [4].

Нормальное физиологическое закрытие артериального протока происходит в две стадии: функциональную и анатомическую. В функциональную стадию происходит первоначальное сокращения гладких мышц протока в ответ на снижение легочного сосудистого сопротивления и следовательно снижения

давления в легочной артерии. В совокупности с этим основным триггером закрытия артериального протока является быстрое снижение уровня циркулирующих PGE₂ вследствие удаления плаценты и E2-рецепторов в стенки протока, а также увеличение парциального давления кислорода в крови [72].

Легочное сосудистое сопротивление обычно быстро уменьшается с началом легочного дыхания, вследствие воздействия кислорода – мощного вазодилататора. Лишённые мышечного слоя артерии лёгких расширяются, так же как и раскрываются мелкие артерии, имеющие мышечный слой. В результате ток крови через открытый артериальный проток осуществляется слева-направо. Введение с профилактической целью сурфактанта в первые 20 минут жизни новорождённым менее 26 недель гестации усугубляет шунтирование крови слева-направо через артериальный проток, тем самым переполняется малый круг кровообращения и усиливает интерстициальный отёк лёгких, распад сурфактанта. Прогрессирует ухудшение газообмена и насыщение крови кислородом. Вентиляционные параметры не являются объективными в оценки тяжести РДСН у новорождённых с ЭНМТ, т.к. зависят от дыхательного объёма, а он в свою очередь от массы тела новорождённого[174].

На основании анамнестических, клинических и гемодинамических предикторов разработаны математические модели прогноза эффективности медикаментозного закрытия ГЗФАП. Для облегчения выполнения пользователем-врачом математических действий создана компьютерная программа. Это позволит для каждого новорождённого с ГЗФАП на основании изменения установленных переменных рассчитать риск незакрытия ГЗФАП НПВП. При отсутствии анамнестических и клинических данных, исходя из показателей гемодинамики: максимальной скорости тока крови по артериальному протоку, значения отношения левого предсердия к корню аорты и значения диастолического давления нами разработаны номограммы, объективно позволяющие оценить шанс на успех медикаментозного закрытия ГЗФАП у новорождённых с ЭНМТ.

Мы не выявили статистически значимых отличий в группах новорождённых с закрывшимся и незакрывшимся ГЗФАП на фоне терапии НПВП по факторам,

поддерживающим в дилатированном состоянии ГЗФАП: объём инфузионной терапии, длительность фототерапии, частота трансфузии эритроцитарной массы.

В нашем исследовании не установлена связь между количеством тромбоцитов в 1-е сутки ($p = 0,072$) и 7-е сутки ($p = 0,098$) жизни у новорождённых и закрытием ГЗФАП, что согласуется с литературными данными о отсутствии данной связи [77, 148, 149]. Однако мы не исключаем зависимость закрытия ГЗФАП от качественных характеристик тромбоцитов, что требует дополнительного изучения.

С целью отражения эффективности проводимой терапии мы провели сравнительную оценку частоты развития перинатальных заболеваний в группе новорождённых со спонтанным и медикаментозным закрытием ГЗФАП.

По результатам нашего 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-е сутки жизни [16; 54] в то время как на фоне медикаментозной терапии препаратом ибупрофен – на 5-е сутки жизни. Постконцептуальный возраст новорождённых, получавших медикаментозную терапию ГЗФАП при выписке из стационара, составил 39 недель [37;40] (Ме [P25;P75]), а длительность пребывания в стационаре новорождённых составила 77суток [64; 91].

В нашем исследовании не установлено статистических различий между группами новорождённых ретроспективной и проспективной групп ($p = 0,984$) по частоте хирургического закрытия ГЗФАП. Данная категория новорождённых имела при рождении экстремально низкую массу тела (Ме 830 граммов [750;900]). Данный факт не противоречит данным литературы, в которых указывается на необходимость лигирования артериального протока у новорождённых с ЭНМТ как единственный эффективный метод терапии ГЗФАП [36, 118; 152].

Перинатальная заболеваемость обусловлена множеством факторов и ГЗФАП – один из них. Главным предиктором является недоношенность, которая сопряжена

с осложнённым соматическим и акушерско-гинекологическим анамнезом матерей, что получило отражение в нашей работе.

Нами установлено, что в группе новорождённых со спонтанным закрытием ГЗФАП частота развития БЛД была статистически значимо выше, чем у новорождённых, получавших медикаментозную терапию ($p = 0,02$). Мы не исключаем отсутствия антенатальной кортикостероидной терапии матерям как фактора риска развития БЛД, но в нашем исследовании ключевую роль сыграло длительное функционирование ГЗФАП. Перегрузка малого круга кровообращения вследствие ГЗФАП ухудшает механику легких с развитием гипоксемии и гиперкапнии, приводит к повреждению эндотелия капилляров и воспалительному каскаду. В совокупности с возникающими легочными кровотечениями ($p = 0,0004$), спровоцированными терапией сурфактантом, данная ситуация приводит к усугублению течения РДСН, что требует длительной респираторной терапии (ИВЛ) ($p = 0,044$) и как итог – вновь к повреждению незрелых лёгких. На данном фоне возрастает частота развития пневмонии в группе новорождённых, получавших симптоматическую терапию ($p = 0,031$).

Развитие НЭК в ретроспективной группе новорождённых регистрировалось чаще, чем у новорождённых, получавших медикаментозную терапию для закрытия ГЗФАП ($p = 0,01$). Учитывая множество причин возникновения данного заболевания, мы не можем считать функционирование ГЗФАП, а, следовательно, ишемию кишечной стенки, единственным фактором, определяющим частоту развития НЭК. Основопологающим компонентом данного заболевания являются инфекционные агенты. По нашим данным, у матерей новорождённых ретроспективной группы частота гистологически подтверждённого хориоамнионита была выше, но статистически не значимо ($p = 0,248$). Хориоамнионит как результат полимикробной восходящей инфекции ассоциируется с преждевременным разрывом плодной оболочки и является одной из основных причин неонатальной заболеваемости [70].

Интубация и стояние эндотрахеальной трубки может нарушать целостность слизистой пищевода и увеличивать риск инфекционной инвазии слизистой ЖКТ,

что способствует инициации развития НЭК. С другой стороны, воспалительный процесс в кишечнике ведёт к метаболическим изменениям и может усугублять уже имеющиеся дыхательные нарушения и удлинять сроки ИВЛ ($p = 0,044$).

В последнее время высокий интерес уделялся роли переливания эритроцитарной массы в развитии НЭК у новорождённых [48, 116, 141]. В нашем исследовании у новорождённых со спонтанным закрытием ГЗФАП частота переливания эритроцитарной массы в связи с развитием ранней анемией недоношенных был статистически значимо выше ($p = 0,01$). Однако является ли переливание эритроцитарной массы частью причинного пути в развитии НЭК или самостоятельным фактором, требует дополнительных исследований.

Частота развития гипоксически-геморрагического поражения ЦНС ($p = 0,04$) и перивентрикулярной лейкомаляции ($p = 0,01$) была статистически значимо выше в ретроспективной группе новорождённых. Анатомио-физиологические особенности мозгового кровотока с линейной зависимостью от системного артериального давления у недоношенных новорождённых предрасполагает к риску развития заболеваний со стороны ЦНС. Длительное функционирование ГЗФАП усугубляет данную ситуацию флюктуацией мозгового кровотока со снижением конечной диастолической и средней скорости кровотока [33, 101, 158]. В нашем исследовании к патологическим изменениям со стороны ЦНС могла привести сохраняющаяся гипотензия на 5-е сутки жизни (низкие показатели систолического ($p = 0,014$) и диастолического ($p = 0,018$) артериального давления) у новорождённых ретроспективной группы.

Также нами было установлено, что если в проспективной группе новорождённых, получавших медикаментозную терапию, предпочтение для проведения АКСТ матерям отдавалось бетаметазону (52,2%), то в ретроспективной группе – дексаметазону (63,3%) ($p = 0,0024$). Наши результаты подтверждают данные литературы о протективной роли бетаметазона в развитии ВЖК у новорождённых [61].

Связи выбора тактики ведения новорождённого с ГЗФАП и развитием ретинопатии ($p = 0,39$) недоношенных, как и развитием конъюгационной желтухи ($p = 0,198$), в нашем исследовании установлено не было.

Таким образом, по результатам нашего исследования отсутствие спонтанного закрытия ГЗФАП у глубоко недоношенных детей связано со степенью морфофункциональной незрелости новорождённого (малый гестационный возраст), выраженными нарушениями гемодинамики обусловленные размером артериального протока, низкими значениями артериального давления и тяжестью дыхательных нарушений. Группу новорождённых с низкой вероятностью спонтанного закрытия ГЗФАП составили новорождённые с ЭНМТ, что говорит о необходимости медикаментозного закрытия артериального протока у данной категории детей.

В группе новорождённых с прогнозируемым спонтанным незакрытием ГЗФАП предикторами эффективности медикаментозной терапии являются гестационный возраст новорождённого, отсутствие анемии у матери во время беременности и гемодинамические показатели. На основании проведённого математического анализа установлена патофизиологическая связь максимальной скорости тока крови в артериальном протоке с показателем давления в легочной артерии. Впервые определены основные гемодинамические предикторы эффективности медикаментозного закрытия ГЗФАП: максимальная скорость тока крови по артериальному протоку, значение отношения левого предсердия к корню аорты и значение диастолического давления. Полученные данные имеют большое теоретическое и практическое значение. Разработанные на основе клинико - 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 ЭНМТ.

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 ЭхоКГ и доплерографическом 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 НПВС 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БЛД – бронхолёгочная дисплазия

ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние

ВПС – врождённый порок сердца

ГКС – глюкокортикоиды

ГЗФАП – гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток

ЖДА – железодефицитная анемия

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких

КОС – кислотно-основное состояние

МПС – мочеполовая система

НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат

НПВС – нестероидное противовоспалительное средство

ОАП – открытый артериальный проток

ОГК – органы грудной клетки

ОНМТ – очень низкая масса тела (менее 1500 граммов)

ООО – открытое овальное окно

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция

ПКВ – постконцептуальный возраст

РДСН – респираторный дистресс-синдром новорождённых

СУВ – синдром утечки воздуха

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦНС – центральная нервная система

ЧД – частота дыхания

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела (менее 1000,0 граммов)

ЭхоКГ – эхокардиография

ХЗЛ – хронические заболевания лёгких.

ФЛЖ – фетальная легочная жидкость

ОКС – операция кесарево сечение

BNP – В-типа натрийуретического пептид

CPAP – (Continuous Positive Airway Pressure) – дыхание с постоянным положительным давлением в дыхательных путях

EP– рецептор

ET-1– эндотелин-1

FiO₂ – фракция кислорода в кислородо-воздушной смеси, %

INSURE– (Intubation – SURfactant – Extubation) – метод респираторной поддержки, при котором после интубации и введения сурфактанта в первые минуты после рождения (до первого вдоха) ребёнок сразу переводится на спонтанное дыхание с помощью CPAP

NT– proBNP N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид

Реер – давление в конце выдоха, см вод. ст.

PGE – простагландины

P_{ip} – пиковое (инспираторное) давление, см вод. ст.

Se– чувствительность диагностического теста, %

Sp – специфичность диагностического теста, %

TGF –β-трансформирующий фактор роста бета

VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Актуальные вопросы кардиологии детского возраста. В 3 ч. Ч. 1. Неонатальная кардиология / под ред. Ю. М. Белозерова, Л. И. Лукиной, Н. П. Котлуковой. – Москва, 1997. – 120 с.
2. Биофизика : учеб. для студентов вузов / В.А. Антонов [и др.] – 3-е изд. ипр. и доп. – Москва : Гуматитар. изд. центр ВЛАДОС, 2006. – 287с.
3. Вауэр Р. Сурфактант в неонатологии. Профилактика и лечение респираторного дистресс-синдрома новорожденных : пер с нем. / Р. Вауэр. – Москва : Мед. лит., 2011. – 192 с.
4. Ведение новорождённых с респираторным дистресс-синдромом : метод. рекомендации / под ред. Н. Н. Володина // Журнал для непрерывного медицинского образования врачей. – 2014. – № 1. – С. 129-143.
5. Виноградова И. В. Морфофункциональное созревание сердечно-сосудистой системы у плодов в антенатальном периоде / И. В. Виноградова, М. В. Краснов, Е. Н. Игнатъева // Здоровоохранение Чувашии. – 2010. – № 2. – С. 11-14.
6. Власюк В. В. Патоморфология перивентрикулярной лейкомаляции и других поражений белого вещества головного мозга у детей / В. В. Власюк, С. В. Барашкова // Архив патологии. – 2013. – № 5. – С. 8-12.
7. Возмещение дефицита железа у беременных с бактериально-вирусной инфекцией / И. Г. Сулейманова [и др.] [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.ag-info.ru/jroag/2006-3/3>.
8. Волкова О. В. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека / О. В. Волкова, М. И. Пекарский. – Москва : Медицина, 1976. – 412 с.

9. Гинекология. Национальное руководство / под ред. В. И. Кулаковой, Г. М. Савельевой, И. Б. Манухина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1150 с.
10. Гланц С. Медико-биологическая статистика : пер. с англ. / С. Гланц // Москва : Практика, 1998. – 459 с.
11. Дегтярев Д. Н. Особенности постнатальной адаптации недоношенных детей с сочетанной перинатальной патологией, осложненной наличием гемодинамически значимого функционирующего артериального протока / Д. Н. Дегтярев, Е. В. Малышева, Т. И. Вакуева // Вопросы практической педиатрии. – 2006. – Т. 1, № 1. – С. 16-20.
12. Евстратова О. П. Актуальность применения препаратов курсурф и педеа в лечении респираторного дистресс синдрома и медикаментозной терапии гемодинамически значимого функционирующего артериального протока у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела / О. П. Евстратова, Ж. Ю. Кунях, Л. Е. Казакова // Здоровье столицы. Московская Ассамблея, 10-я : тез. докл. – Москва, 2011. – С. 16-17.
13. Климачёв А.М. Клиническая и гемодинамическая характеристика открытого артериального протока у глубоконедоношенных детей : дис. канд. мед наук / А. М. Климачёв ; Яросл. гос. мед. ак-я. – Иваново, 2014. – 112 с.
14. Исходы при спонтанном закрытии ГЗФАП у новорождённых гестационного возраста 30 недель и менее / Д. С. Крючко [и др.] // Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии : материалы 4 Всерос. образоват. конгр. (Москва, 22-25 ноября 2011 г.). – Москва, 2011. – С. 171-172.
15. Логистическая регрессия и ROC-анализ-математический аппарат [Электронный ресурс]. – Режим доступа:<http://www.basegroup.ru/library/analysis/regression/logistic/>.
16. Малышева Е. В. Гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток: встречаемость, влияние на течение перинатальных

- заболеваний и прогноз для жизни у глубоко недоношенных новорожденных : дис. канд. мед наук / Е. В. Малышева ; Рос. гос. мед. ун-т. – Москва, 2008. – 151 с.
17. Неврология новорождённых. Острый период и поздние осложнения / А. Ю. Ратнер. – 4-е изд. – Москва : БИНОМ. Лаб. знаний, 2008. – 368 с.
 18. Неонатология. Национальное руководство / под ред. Н. Н. Володина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 743 с.
 19. Николаева Г. В. Влияние открытого артериального протока на развитие ретинопатии у недоношенных детей / Г. В. Николаева, О. И. Милева, О. А. Бабак // Российская педиатрическая офтальмология. – 2010. – № 2. – С. 11-12.
 20. О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи : приказ от 27.12.2011 г. № 1687н / РФ, Минздравсоцразвития // Гарант : справ.-правовая система. – Электрон. дан.
 21. Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных / Д. С. Крючко [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 57-65.
 22. Петри А. Наглядная медицинская статистика : пер. с англ. / А. Петри, К. Сэбин. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 165 с.
 23. Прахов А. В. Неонатальная кардиология / А. В. Прахов. – Нижний Новгород : Изд-во НГМА, 2008. – 388 с.
 24. Протокол ведения недоношенных детей с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком : метод. рекомендации / Д. Н. Дегтярев [и др.] ; под ред. Н. Н. Володина, Е. Н. Байбариной. – Москва, 2009. – С. 34.
 25. Радзинский В. Е. Преждевременные роды / В. Е. Радзинский, И. Н. Костин // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 4. – С. 16-19.

26. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О. Ю. Реброва. – Москва : Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
27. Ретроспективный анализ факторов риска ретинопатии недоношенных / Е. И. Сидоренко [и др.] // Российская педиатрическая офтальмология. – 2010. – № 1. – С. 13-16.
28. Роль гемотрансфузий в развитии и течении ретинопатии недоношенных / И. Б. Асташева [и др.] // Российская педиатрическая офтальмология. – 2010. – № 3. – С. 13-15.
29. Сайдашева Э. И. Ретинопатия недоношенных у детей с экстремально низкой массой тела в Санкт-Петербурге / Э. И. Сайдашева, Н. В. Фомина // Съезд офтальмологов России, 9-й : тез. – Москва, 2010. – С. 442.
30. Серов В. Н. Тактика лечения угрожающих преждевременных родов / В. Н. Серов, В. Л. Тютюник // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16, № 19. – С. 1252-1255.
31. Сидельникова В. М. Преждевременные роды. Недоношенный ребёнок / В. М. Сидельникова, А. Г. Антонов. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 448 с.
32. Спивак Е.М. Центральная гемодинамика при открытом артериальном протоке у недоношенных новорождённых детей / Е.М. Спивак, А.М. Климачев, И.В. Майден // Ярославский педагогический вестник. – 2013. – Т. 3. – № 1. – С. 127-130.
33. Факторы риска и частота ретинопатии у глубоконедоношенных детей в условиях использования современных перинатальных технологий / Е. И. Сидоренко [и др.] // Российская детская офтальмология. – 2012. – № 3. – С. 5-9.
34. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология: основы доказательной медицины : пер. с англ. / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. – Москва : Медиа Сфера, 1998. – 392 с.

35. Фомичев М. В. Респираторная поддержка в неонатологии / М. В. Фомичев. – Екатеринбург, 2002. – 150 с.
36. Хирургическое лечение открытого артериального протока у недоношенных детей с низкой массой тела / А. В. Марасина [и др.] // Детские болезни сердца и сосудов. – 2012. – № 1. – С. 55-57.
37. A randomised placebo-controlled trial of early treatment of the patent ductus arteriosus / M. Kluckow [et al.] // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal. Ed. – 2014. – Vol. 99, № 2. – P. 99-104.
38. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial on intravenous ibuprofen L-lysine for the early closure of nonsymptomatic patent ductus arteriosus within 72 hours of birth in extremely low-birth-weight infants / J. V. Aranda [et al.] // Am. J. Perinatol. – 2009. – Vol. 26, № 3. – P. 235-245.
39. A Second Course of Ibuprofen Is Effective in the Closure of a Clinically Significant PDA in ELBW Infants / J. Richards [et al.] // J. Pediatrics. – 2009. – Vol. 124. – P. 287-293.
40. Accuracy of plasma B-type natriuretic peptide to diagnose significant cardiovascular disease in children: the Better Not Pout Children! Study / Y. M. Law [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 54, № 15. – P. 1467-1475.
41. An optimized ibuprofen dosing scheme for preterm neonates with patent ductus arteriosus, based on a population pharmacokinetic and pharmacodynamic study / D. Hirt [et al.] // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2008. – Vol. 65. – P. 629-636.
42. An unreported complication of intravenously administered ibuprofen: gastrointestinal bleeding / S. U. Sarici [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2012. – Vol. 16, № 3. – P. 325-327.
43. Anatomic closure of the premature patent ductus arteriosus: The role of CD14+/CD163+ mononuclear cells and VEGF in neointimal mound formation / N. Waleh [et al.] // Pediatr. Res. – 2011. – Vol. 70, № 4. – P. 332-338.

44. Antenatal corticosteroid therapy in premature infants / J. M. Smrcek [et al.] // *J. Arch. Gynecol. Obstet.* – 2005. – Vol. 271, № 1. – P. 26-32.
45. Antenatal steroid exposure and outcomes of very premature infants: a regional cohort study / D. Wong [et al.] // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* – 2014. – Vol. 99, № 1. – P. 12-20.
46. Are cytochrome P450 CYP2C8 and CYP2C9 polymorphisms associated with ibuprofen response in very preterm infants? / X. Durrmeyer [et al.] // *J. PLoS One.* – 2010. – Vol. 5, № 8. – P. 123-129.
47. Association between blood spot transforming growth factor- β and patent ductus arteriosus in extremely low-birth weight infants / G. Natarajan [et al.] // *J. Pediatr. Cardiol.* – 2013. – Vol. 34, № 1. – P. 149-154.
48. Association between red cell transfusions and necrotizing enterocolitis / S. C. Amin [et al.] // *J. Matern Fetal Neonatal Med.* – 2012. – Vol. 25, № 5. – P. 85-89.
49. Attridge J. T. B-type natriuretic peptide concentrations to guide treatment of patent ductus arteriosus / J. T. Attridge, D. A. Kaufman, D. S. Lim // *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal. Ed.* – 2009. – Vol. 94, № 3. – P. 178-182.
50. Back S. A. Emerging concepts in periventricular white matter injury / S. A. Back, S. A. Rivkees // *J. Semin. Perinatol.* – 2004. – Vol. 28, № 6. – P. 405-414.
51. Baig M. M. A study of histology of human ductusarteriosus before and after birth / M. M. Baig, P. G. Gaikwad // *J. Anat. Soc. India.* – 2000. – Vol. 49, № 1. – P. 3-5.
52. Bancalari E. Patent ductus arteriosus and respiratory outcome in premature infants / E. Bancalari, A. Claire, A. Consalos // *Biol. Neonate.* – 2005. – Vol. 88, № 3. – P. 192-201.
53. Bartholomew J. Review of the antenatal and postnatal use of steroids / J. Bartholomew, L. Kovacs, A. Papageorgiou // *Indian J. Pediatr.* – 2014. – Vol. 81, № 5. – P. 466-472.

54. Bellini C. Pulmonary hypertension following L-lysine ibuprofen therapy in a preterm infant with patent ductus arteriosus / C. Bellini, F. Campone, G. Serra // *CMAJ*. – 2006. – Vol. 174, № 13. – P. 1843-1844.
55. Benitz W. E. Patent ductus arteriosus: to treat or not to treat? / W. E. Benitz // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* – 2012. – Vol. 97, № 2. – P. 80-82.
56. Benitz W. E. Treatment of persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: time to accept the null hypothesis? / W. E. Benitz // *J. Perinatol.* – 2010. – Vol. 30. – P. 241-252.
57. Bose C. L. Patent ductus arteriosus: Lack of evidence for common treatments / C. L. Bose, M. M. Laughon // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* – 2007. – Vol. 92, № 6. – P. 498-502.
58. Bose C. L. Treatment to prevent patency of the ductus arteriosus: beneficial or harmful? / C. L. Bose, M. Laughon // *J. Pediatr.* – 2006. – Vol. 148, № 6. – P. 713-714.
59. Bratlid D. Treatment of a patent ductus arteriosus in premature infants / D. Bratlid, T. Farstad // *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* – 2009. – Vol. 129. – P. 1455-1458.
60. Brown E. Increased risk of bronchopulmonary dysplasia in infants with patent ductus arteriosus / E. Brown // *J. Pediatrics.* – 1979. – Vol. 95. – P. 865-866.
61. Brownfoot F. C. Uterine artery embolisation associated with greater need for reintervention than surgical treatment for symptomatic uterine fibroids; quality of life similar though study underpowered / F. C. Brownfoot, M. Hickey, J. L. Marino // *Evid. Based Med.* – 2012. – Vol. 17, Vol. 3. – P. 87-88.
62. Brownfoot F. C. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth [Elektronik resource] / Brownfoot FC1, Crowther CA, Middleton P. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013. – № 8. – CD006764.

63. B-type natriuretic peptide predicts responses to indomethacin in premature neonates with patent ductus arteriosus / J. H. Hsu [et al.] // *J. Pediatr.* – 2010. – Vol. 157, № 1. – P. 79-84.
64. Can we expect decreasing the incidence of patent ductus arteriosus (PDA) in the population of premature neonates who had received antenatal steroid therapy / M. Kesiak [et al.] // *J. Ginekol. Pol.* – 2005. – Vol. 76, № 10. – P. 812-818.
65. Carter B. M. Risk factors for necrotizing enterocolitis in preterm infants: how race, gender, and health status contribute / B. M. Carter, D. Holditch-Davis // *Adv. Neonat. Care.* – 2008. – Vol. 8, № 5. – P. 285-290.
66. Cerebral hemodynamic change and intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus / W. T. Jim [et al.] // *J. Ultrasound Med. Biol.* – 2005. – Vol. 31. – P. 197-202.
67. Cetinkaya M. Maternal preeclampsia is associated with increased risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants / M. Cetinkaya, H. Ozkan, N. Koksall // *J. Early Hum. Dev.* – 2012. – Vol. 88, № 11. – P. 893-898.
68. Characteristics of extremely low-birth-weight infant survivors with unimpaired outcomes at 30 months of age / P. Kumar [et al.] // *J. Perinatol.* – 2013. – Vol. 33, № 10. – P. 800-805.
69. Chehab G. The silent patent ductus arteriosus / G. Chehab, Z. Saliba, I. El-Rassi // *J. Med. Liban.* – 2008. – Vol. 56, № 1. – P. 7-10.
70. Clinical and echocardiographic characteristics associated with the evolution of the ductus arteriosus in the neonate with birth weight lower than 1,500g / L. F. Visconti [et al.] // *Einstein (Sao Paulo).* – 2013. – Vol. 11, № 3. – P. 317-323.
71. Clyman R. I. The role of patent ductus arteriosus and its treatments in the development of bronchopulmonary dysplasia / *J. Semin. Perinatol.* – 2013. – Vol. 37, № 2. – P. 102-107.
72. Clyman R. I. Mechanisms regulating the ductus arteriosus / R. I. Clyman // *Biol. Neonate.* – 2006. – Vol. 89, № 4. – P. 330-335.

73. Clyman R. I. Patent ductus arteriosus: evidence for and against treatment / R I. Clyman, N. Chorne // *J. Pediatr.* – 2007. – Vol. 150, № 3. – P. 216-219.
74. Comparison of ibuprofen and indometacin for early-targeted treatment of patent ductus arteriosus in extremely premature infants: a randomised controlled trial / B. H. Su [et al.] // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* – 2008. – Vol. 93, № 2. – P. 94-99.
75. Complications among premature neonates treated with beractant and poractantalfa / M. M. Gharehbaghi [et al.] // *Indian. J. Pediatr.* – 2010. – Vol. 77, № 7. – P. 751-754.
76. Conservative treatment for patent ductus arteriosus in the preterm / S. Vanhaesebrouc [et al.] // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* – 2007. – Vol. 92. – P. 244-247.
77. Dani C. Relationship between platelet count and volume and spontaneous and pharmacological closure of ductus arteriosus in preterm infants / C. Dani, C. Poggi, G. Fontanelli // *Am. J. Perinatol.* – 2013. – Vol. 30, № 5. – P. 359-364.
78. Davis J. Using grip strength force curves to detect simulation: a preliminary investigation / J. Davis, J. R. Wall, C. K. Ramos // *Arch. Clin. Neuropsychol.* – 2010. – Vol. 25, № 3. – P. 204-211.
79. Developmental absence of the O₂ sensitivity of L-type calcium channels in preterm ductus arteriosus smooth muscle cells impairs O₂ constriction contributing to patent ductus arteriosus / B. Thébaud [et al.] // *J. Pediatr. Res.* – 2008. – Vol. 63, № 2. – P. 176-181.
80. Dollberg S. Patent ductus arteriosus, indomethacin and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a population-based study / S. Dollberg, A. Lusky, B. Reichman // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2005. – Vol. 40, № 2. – P. 184-188.
81. Early N-terminal pro-brain natriuretic peptide measurements predict clinically significant ductus arteriosus in preterm infants / S. Ramakrishnan [et al.] // *J. ActaPaediatr.* – 2009. – Vol. 98, № 8. – P. 1254-1259.

82. Echocardiographic prediction of patent ductus arteriosus in need of therapeutic intervention / S. Harling [et al.] // *J. ActaPaediatr.* – 2011. – Vol. 100, № 2. – P. 231-235.
83. Effect of clinical and histological chorioamnionitis on the outcome of preterm infants / N. Nasef [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2013. – Vol. 30, № 1. – P. 59-68.
84. Effect of endothelins on the cardiovascular system / C. Penna [et al.] // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* – 2006. – Vol. 7, № 9. – P. 645-652.
85. Effect of persistent patent ductus arteriosus on mortality and morbidity in very low-birthweight infants / L. Tauzin [et al.] // *ActaPaediatr.* – 2012. – Vol. 101, № 4. – C. 419-423.
86. Effects of low oxygen saturation limits on the ductus arteriosus in extremely low birth weight infants / S. Noori [et al.] // *J. Perinatol.* – 2009. – Vol. 29, № 8. – P. 553-557.
87. Evidence-based use of indomethacin and ibuprofen in the neonatal intensive care unit / P. G. Johnston [et al.] // *J. Clin. Perinatol.* – 2012. – Vol. 39, № 1. – P. 111-136.
88. Factors associated with early severe intraventricular haemorrhage in very low birth weight infants / M. M. Vela-Huerta // *J. Neuropediatrics.* – 2009. – Vol. 40, № 5. – P. 224-227.
89. Failure of a repeat course of cyclooxygenase inhibitor to close a PDA is a risk factor for developing chronic lung disease in ELBW infants // L. Adrouche-Amrani [et al.] // *J. BMC Pediatr.* – 2012. – Vol. 12. – P. 10.
90. Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants / S. Noori [et al.] // *J. Pediatr.* – 2009. – Vol. 123. – P. 138-144.
91. Failure of indomethacin to close persistent patent ductus arteriosus in infants weighing under 1000 grams / H. H. Ivey [et al.] // *Br. Heart J.* – 1979. – Vol. 41. – P. 203-207.

92. Fanos V. Ibuprofen and acute kidney injury in the newborn / V. Fanos, R. Antonucci, M. Zaffanello // *Turk. J. Pediatr.* – 2010. – Vol. 52, № 3. – P. 231-238.
93. Friedman W. F. Neuropharmacologic studies of perinatal myocardium / W. F. Friedman // *J. Cardiovasc. Clin.* – 1972. – Vol. 4, № 3. – P. 43-57.
94. Gastrointestinal complications associated with ibuprofen therapy for patent ductus arteriosus / R. Rao [et al.] // *J. Perinatol.* – 2011. – Vol. 31, № 7. – P. 465-470.
95. Gien J. Controversies in the management of patent ductus arteriosus / J. Gien // *Neo. Reviews.* – 2008. – Vol. 9. – P. 477-482.
96. Gingell R. L. Developmental Biology mammalian myocardium / R. L. Gingell // *Newborn heart disease.* – London, 1992. – P. 35-44.
97. Goldenberg N. A. Brief communication: duration of platelet dysfunction after a 7-day course of Ibuprofen / N. A. Goldenberg, L. Jacobson, M. J. Manco-Johnson // *Ann. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 142, № 7. – P. 506-509.
98. Gregory K. E. Clinical predictors of necrotizing enterocolitis in premature infants / K. E. Gregory // *Nurs. Res.* – 2008. – Vol. 57, № 4. – P. 260-270.
99. Gupta S. The patent ductus arteriosus controversy / S. Gupta, J. P. Wyllie // *J. Pediatr.* – 2012. – Vol. 161, № 2. – P. 370-371.
100. Hamrick S. E. Patent ductus arteriosus of the preterm infant / S. E. Hamrick, G. Hansmann // *J. Pediatrics.* – 2010. – Vol. 125, № 5. – P. 1020-1030.
101. Hermes-DeSantis E. R. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management / E. R. Hermes-DeSantis, R. I. Clyman // *J. Perinatol.* – 2006. – Vol. 26, № 1. – P. 14-18.
102. Heymann M. A. Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis / M. A. Heymann, A. M. Rudolph, N. H. Silverman // *N. Engl. J. Med.* – 1976. – Vol. 295, № 10. – P. 530-533.

103. High-dose ibuprofen for patent ductus arteriosus in extremely preterm infants: a randomized controlled study / C. Dani [et al.] // *J. Clin. Pharmacol. Ther.* – 2012. – Vol. 91, № 4. – P. 590-596.
104. Ibuprofen in treating patent arterial duct in preterm infants: what we know, what we still do not know / I. Mercanti [et al.] // *J. Curr. Pharm. Des.* – 2012. – Vol. 18, № 21. – P. 3007-3018.
105. Ibuprofen in very preterm infants impairs renal function for the first month of life / R. Vieux [et al.] // *J. Pediatr. Nephrol.* – 2010. – Vol. 25, № 2. – P. 267-274.
106. Ibuprofen lysine administration to neonates with a patent ductus arteriosus: effect on platelet plug formation assessed by in vivo and in vitro measurements / M. J. Sheffield [et al.] // *J. Perinatol.* – 2009. – Vol. 29, № 1. – P. 39-43.
107. Ibuprofen treatment for closure of patent ductus arteriosus is not associated with increased risk of neuropathology / M. Loeliger [et al.] // *J. Pediatr. Res.* – 2010. – Vol. 68, № 4. – P. 298-302.
108. Ibuprofen versus indomethacin in the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants / A. Gimeno Navarro [et al.] // *An. Pediatr. (Barc).* – 2005. – Vol. 63, № 3. – P. 212-218.
109. Impact of patient selection on outcomes of PDA in very low birth weight infants / Y. Youn [et al.] // *J. Early Hum. Dev.* – 2013. – Vol. 89, № 3. – P. 175-179.
110. Improved closure of patent ductus arteriosus with high doses of ibuprofen / U. Meißner [et al.] // *J. Pediatr. Cardiol.* – 2012. – Vol. 33, № 4. – P. 586-590.
111. Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden / D. Austeng [et al.] // *ActaPaediatr.* – 2010. – Vol. 99, № 7. – P. 978-992.
112. Incidence of retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks' gestation in Sweden / D. Austeng [et al.] // *J. Arch. Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 127, № 10. – P. 1315-1319.

113. Incidence of retinopathy of prematurity over the last decade in the Central Netherlands / A. Hoogerwerf [et al.] // *Neonatology*. – 2010. – Vol. 98, № 2. – P. 137-142.
114. Increased odds of necrotizing enterocolitis after transfusion of red blood cells in premature infants / D. A. Paul [et al.] // *Pediatrics*. – 2011. – Vol. 127, № 4. – P. 635-641.
115. Inflammation in pregnancy: its roles in reproductive physiology, obstetrical complications, and fetal injury / R. Romero [et al.] // *Nutr. Rev.* – 2007. – Vol. 65, № 12. – P. 194-202.
116. Intrauterine inflammation as a risk factor for persistent ductus arteriosus patency after cyclooxygenase inhibition in extremely low birth weight infants / E. S. Kim [et al.] // *J. Pediatr.* – 2010. – Vol. 157, № 5. – P. 745-750.
117. Is surgical ligation of patent ductus arteriosus necessary? The western Australian experience of conservative management / J. M. Brooks [et al.] // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* – 2005. – Vol. 90. – P. 235-239.
118. Is there an optimal timing for surgical ligation of patent ductus arteriosus in preterm infants? / V. L. Vida [et al.] // *J. Ann. Thorac. Surg.* – 2009. – Vol. 87. – P. 1509-1515.
119. Kanavaki I. Use of therapeutic surfactant lavage in a preterm infant with massive pulmonary hemorrhage / I. Kanavaki, L. Vutskits, P. C. Rimensberger // *J. Clin. Pract.* – 2012. – Vol. 2, № 3. – P. 74.
120. Laughon M. M. Patency of the ductus arteriosus in the premature infant: is it pathologic? Should it be treated? / M. M. Laughon, M. A. Simmons, C. L. Bose // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2004. – Vol. 16. – P. 146-151.
121. Laughon M. M. Treatment strategies to prevent or close a patent ductus arteriosus in preterm infants and outcomes / M. Laughon, C. Bose, R. Clark // *J. Perinatol.* – 2007. – Vol. 27. – P. 164-170.
122. Lee H. C. Diagnosis of patent ductus arteriosus by neonatologist with a compact, portable ultrasound machine / H. C. Lee, N. Silverman, S. R. Hintz // *J. Perinatol.* – 2007. – Vol. 27. – P. 291-296.

123. Liggins G. C. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants / G. C. Liggins, R. N. Howie // *J. Pediatrics*. – 1972. – Vol. 50, № 4. – P. 515-525.
124. Madan J. C. Patent ductus arteriosus therapy: Impact on neonatal and 18-month outcome / J. C. Madan // *J. Pediatrics*. – 2009. – Vol. 123, № 2. – P. 674-681.
125. Malviya M. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants / M. Malviya, A. Ohlsson, S. S. Shah // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – № 3. – CD003951.
126. Management of the persistent ductus arteriosus in infants of very low birth weight: early and long-term results / B. Korbmacher [et al.] // *J. Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2004. – Vol. 3. – P. 460-464.
127. Maternal haemoglobin and short-term neonatal outcome in preterm neonates / E. Savajols [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 2. – P. 895-930.
128. McNamara P. J. Towards rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging / P. J. McNamara, A. Sehgal // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* – 2007. – Vol. 92, № 6. – P. 424-427.
129. Mosalli R. Dextrose gel is superior to feeding alone in neonatal hypoglycemia / R. Mosalli // *J. Clin. Neonatol.* – 2014. – Vol. 3, № 1. – P. 10-11.
130. Mosalli R. Nasal continuous positive airway pressure with heliox in preterm infants with respiratory distress syndrome / R. Mosalli // *J. Clin. Neonatol.* – 2012. – Vol. 1, № 3. – P. 119-121.
131. Mosalli R. Premedication for neonatal intubation: Current practice in Saudi Arabia. R. Mosalli, L. Shaiba, K. Alfaleh // *Saudi J. Anaesth.* – 2012. – Vol. 6, № 4. – P. 385-392.

132. Narayanan-Sankar M. Pharmacology Review: Pharmacologic Closure of Patent Ductus Arteriosus in the Neonate / M. Narayanan-Sankar, R. I. Clyman // *Neo. Reviews.* – 2003. – Vol. 4. – P. 215-221.
133. Natural evolution of patent ductus arteriosus in the extremely preterm infant / A. Rolland [et al.] // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* – 2014. – Vol. 2. – P. 306-339.
134. Necrotising enterocolitis in very low birth weight infants in Italy: incidence and non-nutritional risk factors / L. Gagliardi [et al.] // *Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2008. – Vol. 47, № 2. – P. 206-210.
135. Neurodevelopmental outcome after COX inhibitor treatment for patent ductus arteriosus / C. Rheinlaender [et al.] // *J. Early Hum. Dev.* – 2010. – Vol. 86, № 2. – P. 87-92.
136. Noori S. Patent ductus arteriosus in the preterm infant: to treat or not to treat? / S. Noori // *J. Perinatol.* – 2010. – Vol. 30. – P. 31-37.
137. Offermanns S. Activation of platelet function through G protein-coupled receptors / S. Offermanns // *Circ. Res.* – 2006. – Vol. 99, № 12. – P. 1293-1304.
138. Ohlsson A. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants / A. Ohlsson, R. Walia, S. S. Shah // *J. Pediatr.* – 2014. – Vol. 165, № 2. – P. 356-359.
139. Outcomes of very-low-birth-weight infants exposed to maternal clinical chorioamnionitis: a multicentre study / R. F. García-Muñoz [et al.] // *Neonatology.* – 2014. – Vol. 106, № 3. – P. 229-234.
140. Oxidative stress in erythrocytes from premature and full-term infants during their first 72 h of life / J. J. Ochoa [et al.] // *Free Radic. Res.* – 2003. – Vol. 37, № 3. – P. 317-322.
141. Oxygen activates the Rho/Rho-kinase pathway and induces RhoB and ROCK-1 expression in human and rabbit ductus arteriosus by increasing mitochondria-derived reactive oxygen species: a newly recognized mechanism

- for sustaining ductal constriction / H. Kajimoto [et al.] // *J. Circulation*. – 2007. – Vol. 115, № 13. – P. 1777-1788.
142. Packed red blood cell transfusion is an independent risk factor for necrotizing enterocolitis in premature infants / P. Wan-Huen [et al.] // *J. Perinatol.* – 2013. – Vol. 33, № 10. – P. 786-790.
143. Patent ductus arteriosus hemodynamics in very premature infants treated with poractantalfa or beractant for respiratory distress syndrome / A. Fujii [et al.] // *J. Perinatol.* – 2010. – Vol. 30, № 10. – P. 671-676.
144. Patent ductus arteriosus ligation is associated with impaired left ventricular systolic performance in premature infants weighing less than 1000 g / P. J. McNamara [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2010. – Vol. 140, № 1. – P. 150-157.
145. PDA ligation and health outcomes: a meta-analysis / D. E. Weisz [et al.] // *Pediatrics*. – 2014. – Vol. 133, № 4. – P. 1024-1046.
146. Periventricular leukomalacia in very low birth weight preterm neonates with high risk for neonatal sepsis / R. C. Silveira [et al.] // *J. Pediatr (Rio J.)*. – 2008. – Vol. 84, № 3. – P. 211-216.
147. Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in the premature infant / W. F. Friedman [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1976. – Vol. 295, № 10. – P. 526-529.
148. Platelet counts in the first seven days of life and patent ductus arteriosus in preterm very low-birth-weight infants / M. P. Bas-Suárez [et al.] // *J. Neonatology*. – 2014. – Vol. 106, № 3. – P. 188-194.
149. Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus / K. Echtler [et al.] // *Nat. Med.* – 2010. – Vol. 16, № 1. – P. 75-82.
150. Popat H. Patent ductus arteriosus in infants <29 weeks gestation-outcomes and factors affecting closure / H. Popat, V. Kapoor, J. Travadi // *J. Indian Pediatr.* – 2012. – Vol. 49, № 8. – P. 615-620.

151. Postoperative cardiorespiratory instability following ligation of the preterm ductus arteriosus is related to early need for intervention / L. S. Teixeira [et al.] // *J. Perinatol.* – 2008. – Vol. 28, № 12. – P. 803-810.
152. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less / J. Koch [et al.] // *J. Pediatr.* – 2006. – Vol. 117. – P. 1113-1121.
153. Prothrombotic effects of diclofenac on arteriolar platelet activation and thrombosis in vivo / L. Struthmann [et al.] // *J. ThrombHaemost.* – 2009. – Vol. 7, № 10. – P. 1727-1735.
154. Ramanathan R. Surfactant therapy in preterm infants with respiratory distress syndrome and in near-term or term newborns with acute RDS / R. Ramanathan // *J. Perinatol.* – 2006. – Vol. 26, № 1. – P. 51-56.
155. Randomized clinical trial comparing two natural surfactant preparations to treat respiratory distress syndrome / M. Hammoud [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* – 2004. – Vol. 15, № 3. – P. 167-75.
156. Rao P. S. Perinatal circulatory physiology: Its influence on clinical manifestations of neonatal heart disease: Part I / P. S. Rao // *J. Neonatology Today.* – 2008. – Vol. 3, № 2. – P. 6-12.
157. Repeated bowel perforations with Ibuprofen lysine: a case report / G. J. Peitz [et al.] // *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* – 2008. – Vol. 13, № 3. – P. 166-169.
158. Repeated courses of ibuprofen are effective in closure of a patent ductus arteriosus / N. M. van der Lugt [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* – 2012. – Vol. 171, № 11. – P. 1673-1677.
159. Risk factors for isolated periventricular leukomalacia / K. I. Al Tawil [et al.] // *Pediatr. Neurol.* – 2012. – Vol. 46, № 3. – P. 149-153.
160. Risk factors for periventricular leukomalacia / E. Hatzidaki [et al.] // *J. Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* – 2009. – Vol. 88, № 1. – P. 110-115.

161. Risk factors for retinopathy of prematurity: insights from outlier infants / A. D. Port [et al.] // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 252, № 10. – P. 1669-1677.
162. Sadeck L. S. Immune response of preterm infants to hepatitis B vaccine administered within 24 hours after birth / L. S. Sadeck, J. L. Ramos // *J. Pediatr. (Rio J)*. – 2004. – Vol. 80, № 2. – P. 113-118.
163. Safety and effectiveness of indomethacin versus ibuprofen for treatment of patent ductus arteriosus / L. I. Katakam [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2010. – Vol. 27, № 5. – P. 425-429.
164. Sandino Y. P. Prolonged persistent patent ductus arteriosus: potential perdurable anomalies in premature infants / Y. P. Saldeño, V. Favareto, J. Mirpuri // *J. Perinatol.* – 2012. – Vol. 32, № 12. – P. 953-958.
165. Sarkar S. Severe intraventricular hemorrhage in preterm infants: comparison of risk factors and short-term neonatal morbidities between grade 3 and grade 4 intraventricular hemorrhage / S. Sarkar // *Am. J. Perinatol.* – 2009. – Vol. 26, № 6. – P. 419-424.
166. Sasi A. Patent ductus arteriosus in preterm infants / A. Sasi, A. Deorari // *J. Indian. Pediatr.* – 2011. – Vol. 48, № 4. – P. 301-308.
167. Scholl T. O. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant / T. O. Scholl // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2005. – Vol. 81. – P. 1218-1222.
168. Screening for retinopathy of prematurity (ROP) in the middle Black Sea region of Turkey / U. Beden [et al.] // *Turk. J. Pediatr.* – 2012. – Vol. 54, № 3. – P. 223-229.
169. Sekar K. C. Treatment of patent ductus arteriosus: indomethacin or ibuprofen? / K. C. Sekar, K. E. Corff // *J. Perinatol.* – 2008. – Vol. 28, № 1. – P. 60-62.
170. Severe Pulmonary Hypertension With Therapeutic L-Lysine Ibuprofen in 2 Preterm Neonates / B. Amendolia [et al.] // *J. Pediatrics.* – 2012. – Vol. 129, № 5. – P. 1360-1363.

171. Significance of hypocarbia in the development of periventricular leukomalacia in preterm infants / C. Giannakopoulou [et al.] // *J. Pediatr. Int.* – 2004. – Vol. 46, № 3. – P. 268-273.
172. Spontaneous closure of the patent ductus arteriosus in very low birth weight infants following discharge from the neonatal unit / K. Herrman [et. al.] // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* – 2009. – Vol. 94. – P. 48-50.
173. Surfactant impairs coagulation in-vitro: a risk factor for pulmonary hemorrhage? / T. Strauss [et al.] // *Thromb Res.* – 2013. – Vol. 132, № 5. – P. 599-603.
174. Systematic underestimation of oxygen delivery in ventilated preterm infants / C. De Felice [et al.] // *J. Neonatology.* – 2010. – Vol. 98. – P. 18-22.
175. The ductus arteriosus rarely requires treatment in infants > 1000 grams / S. L. Nemerofsky [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2008. – Vol. 25, № 10. – P. 661-666.
176. The effects of ibuprofen on sepsis parameters in preterm neonates / G. Demirel [et al.] // *Early Hum. Dev.* – 2012. – Vol. 88, № 4. – P. 195-196.
177. The fate of ductus arteriosus in infants at 23-27 weeks of gestation: from spontaneous closure to ibuprofen resistance / C. Dani [et al.] // *J. Acta. Paediatr.* – 2008. – Vol. 97, № 9. – P. 1176-1180.
178. The role of patent ductus arteriosus ligation in bronchopulmonary dysplasia: reexamining a randomized controlled trial / R. Clyman [et al.] // *J. Pediatr.* – 2009. – Vol. 154, № 6. – P. 873-876.
179. Thomas W. Chorioamnionitis: important risk factor or innocent bystander for neonatal outcome? / W. Thomas, C. P. Speer // *J. Neonatology.* – 2011. – Vol. 99, № 3. – P. 177-187.
180. Thrombocytopenia in the first 24 hours after birth and incidence of patent ductus arteriosus / H. Sallmon [et al.] // *J. Pediatrics.* – 2012. – Vol. 130, № 3. – P. 623-630.

181. Timing of patent ductus arteriosus treatment and respiratory outcome in premature infants: a double-blind randomized controlled trial / I. R. Sosenko [et al.] // *J. Pediatr.* – 2012. – Vol. 160, № 6. – P. 929-935.
182. Treatment of patent ductus arteriosus (PDA) using ibuprofen: renal side-effects in VLBW and ELBW newborns / F. Bagnoli [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2013. – Vol. 26, № 4. – P. 423-429.
183. Treatment of patent ductus arteriosus: indomethacin or ibuprofen? / N. Linder [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2010. – Vol. 27, № 5. – P. 399-404.
184. Unilateral vocal fold paralysis in premature infants after ligation of patent ductus arteriosus: vascular clip versus suture ligation / W. C. Spanos [et al.] // *J. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* – 2009. – Vol. 118. – P. 750-753.
185. Urinary NT-proBNP and ductal closure in preterm infants / C. Czernik [et al.] // *J. Perinatol.* – 2013. – Vol. 33, № 3. – P. 212-217.
186. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians—a scientific statement from the American Heart Association / E. M. Antman [et al.] // *J. Circulation.* – 2007. – Vol. 115, № 12. – P. 1634-1642.
187. Utility of rapid B-type natriuretic peptide assay for diagnosis of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants / B. M. Choi [et al.] // *J. Pediatrics.* – 2005. – Vol. 115, № 3. – P. 255-261.
188. What happens when the patent ductus arteriosus is treated less aggressively in very low birth weight infants? / J. W. Kaempf [et al.] // *J. Perinatol.* – 2012. – Vol. 32, № 5. – P. 344-348.
189. Wickremasinghe A. C. Neurodevelopmental outcomes following two different treatment approaches (early ligation and selective ligation) for patent ductus arteriosus / A. C. Wickremasinghe // *J. Pediatr.* – 2012. – Vol. 161, № 6. – P. 1065-1072.
190. Yoon B. H. Intrauterine infection and the development of cerebral palsy / B. H. Yoon, C. W. Park, T. Chaiworapongsa // *BJOG.* – 2003. – Vol. 110, № 20. – P. 124-127.