

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования**

«Кемеровский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Звягина Жанна Анатольевна

**Клинико-параклинические факторы, ассоциированные с функционирующим
артериальным протоком у недоношенных детей**

3.1.21. – Педиатрия (медицинские науки)

Диссертация

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Игишева Людмила Николаевна

Кемерово – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Недоношенные дети. Вопросы терминологии	12
1.2 Особенности физического развития недоношенных детей	14
1.3 Особенности морфологии, механизмы закрытия, факторы риска персистенции артериального протока у недоношенных детей	16
1.4 Клинические проявления артериального протока у недоношенных детей.....	20
1.5 Особенности ремоделирования миокарда у недоношенных детей.....	22
1.6 Современный взгляд в выборе лечения артериального протока.....	23
1.7 Особенности нервно-психического развития недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела.....	26
1.8 Значение показателей сывороточных биомаркеров в нарушении здоровья недоношенных новорожденных.....	28
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
2.2 Дизайн и методология исследования	32
2.3 Клинические методы исследования	39
2.4 Лабораторные и инструментальные методы исследования.....	44
2.5 Статистическая обработка материала.....	50
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	53
3.1 Комплексная оценка анамнестических, клинических и параклинических данных у недоношенных новорожденных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела с артериальным протоком и без него в раннем неонатальном периоде и в 1 месяц жизни.....	53
3.2 Морфофункциональные особенности сердечно-сосудистой системы и оценка факторов риска функционирования артериального протока у недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела в раннем неонатальном периоде	

и в возрасте 1 месяц жизни.....	61
3.3 Особенности нервно-психического развития, уровня нейромедиаторов и исследование факторов, оказывающих влияние на оценку неврологического статуса недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела в постконцептуальном возрасте 34 – 35 недель.....	67
3.4 Разработка прогностических моделей функционирования артериального протока в 1 месяц жизни и неврологического статуса недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела в постконцептуальном возрасте 34-35 недель	75
3.5. Апробация прогностических моделей функционирования артериального протока в 1 месяц жизни и неврологического статуса у недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела в 34-35 недель постконцептуального возраста.....	81
3.6 Клинические примеры	84
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	93
ВЫВОДЫ	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	105
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	106
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	108
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	133
Приложение А Свободная схема оценки неврологического статуса недоношенного ребенка любого срока гестации	133
Приложение Б Схема неврологического осмотра недоношенного ребёнка.....	139

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Открытый артериальный проток (АП) у недоношенных новорожденных рассматривается в качестве фетальной коммуникации, сохраняющейся в постнатальном периоде [30], до настоящего времени в Российской Федерации нет единого статистического учёта встречаемости открытого АП, вследствие отсутствия чётких критериев гемодинамически значимого открытого АП и унифицированной международной признанной классификации [6].

Имеются результаты когортных исследований, что ранний инструментальный скрининг и активное лечение открытого АП снижают количество случаев лёгочного кровотечения, уменьшают внутрибольничную смертность [44], а также понижают риск формирования бронхолегочной дисплазии (БЛД) [140] у недоношенных новорожденных. Тем не менее единого мнения о рутинном закрытии открытого АП у недоношенных детей не существует [99; 118].

Нет научно обоснованных доказательств связи открытого АП и неврологического статуса. Анализ имеющихся литературных данных не позволяет сформировать представление о консервативном ведении новорожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ) с функционирующим АП.

Актуальность и недостаточная изученность данных вопросов послужили предпосылками проведения настоящего исследования.

Степень научной разработанности темы исследования

Анализ современной научной литературы по теме исследования позволил констатировать, что АП встречается у недоношенных детей в 15–80% случаев, тем чаще, чем меньше гестационный возраст новорожденного, длительно

функционирующий АП считается признаком морфофункциональной незрелости сердечно-сосудистой системы [54; 62; 88].

Показано, что при выборе тактики ведения недоношенного ребенка с открытым АП, неонатологам необходимо учитывать его значимость и делать выбор среди различных методов лечения [168]. В настоящее время представлены данные о большей оптимальности выжидательной тактики в отношении открытого АП у глубоко недоношенных в сравнении с агрессивным лечением [134].

Также для недоношенных характерна и крайняя степень морфологической незрелости ЦНС при рождении, при воздействии других неблагоприятных факторов, имеется высокий риск формирования детского церебрального паралича (ДЦП), нейросенсорных нарушений, когнитивных, психоэмоциональных и поведенческих расстройств [16; 33; 27; 72].

Авторами подчёркивается, что качество здоровья недоношенных детей и отдалённые результаты их выхаживания становятся с каждым годом все более актуальными [1].

Цель исследования: провести комплексную оценку состояния здоровья недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела с открытым артериальным протоком для определения факторов риска их здоровью.

Основная гипотеза исследования

Функционирование артериального протока обусловлено многофакторным взаимодействием процессов постнатальной адаптации и оказывает различное влияние на состояние здоровья недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ в зависимости от комбинации воздействий, выявление которых позволит прогнозировать функционирование АП в неонатальный период и оценку неврологического статуса.

Задачи исследования

1. Провести оценку клинических, лабораторных, инструментальных данных у недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела, как с открытым артериальным протоком, так и без него, в возрасте 72 часов и 1 месяца жизни. Определить сопряженность между функционирующим артериальным протоком и значимыми клиническими, лабораторными и инструментальными параметрами.
2. Изучить особенности гемодинамики у недоношенных новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела, как с открытым артериальным протоком, так и без него, в возрасте 72 часов и в 1 месяц жизни.
3. Выявить факторы риска функционирования артериального протока у новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела к возрасту 1 месяца жизни, используя множественный логистический регрессионный анализ для создания формулы расчёта вероятности функционирования артериального протока в течение всего периода новорожденности и для определения группы особого наблюдения при пролонгированной проходимости артериального протока.
4. Изучить неврологический статус недоношенных новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела к постконцептуальному возрасту 34 – 35 недель с открытым артериальным протоком и без него в 72 часа и 4 недели жизни для создания прогностической модели оценки неврологического статуса и персонафицированного учета риска нарушений неврологического статуса.

Научная новизна исследования

В диссертации получены новые факты о функционировании АП у недоношенных детей в возрасте 72 часов жизни, родившихся на сроке 28,34 недель и имеющих нормальную массу тела для своего гестационного возраста.

Впервые выявлена и научно обоснована взаимосвязь между открытым АП к

возрасту одного месяца и рядом факторов: длительностью безводного промежутка, оценкой по шкале Апгар на пятой минуте жизни, отклонениями в кислотно-основном состоянии (BE, pO₂, pCO₂), изменениями на рентгенограмме (ателектазы и гиповентиляция), гемодинамическими параметрами в первые 72 часа жизни (конечный систолический размер левого желудочка, размеры овального окна), а также усилением лёгочного рисунка и значением кардиоторакального индекса по рентгенограмме в возрасте двух недель. Это послужило основой разработки математической формулы прогноза функционирования артериального протока у недоношенных детей к возрасту одного месяца жизни.

На основе используемой модели исследования были получены новые данные о том, что функционирование АП у недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ в течение первого месяца после рождения не вызывает клинических проявлений сердечной недостаточности и повышения ее основного маркера - proBNP.

Впервые показано, что не сам факт наличия АП и его размер связаны с неврологическим статусом, а комплекс параметров: значение BE при рождении, признаки гиповентиляции и ателектазов в 48 часов жизни, данные Эхо-КГ, оценённые в 72 часа жизни (размеры полостей сердца, индексированные к площади поверхности тела, показатели легочной гиперперфузии (LA/Ao), ТПСПЖ, фракция выброса левого желудочка), значение КТИ, объединённых в формулу прогностической модели неврологического статуса к ПКВ 34–35 неделе у недоношенных детей.

Теоретическая и практическая значимость работы

В диссертации разработан диагностический алгоритм для прогнозирования риска функционирования АП у недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ к возрасту одного месяца жизни. Полученные данные позволяют расширить теоретические

знания о влиянии антенатальных, постнатальных факторов и условий на неврологический статус данного контингента недоношенных.

На основе данных диссертационного исследования создана модель прогнозирования оценки неврологического статуса недоношенных новорождённых с ЭНМТ и ОНМТ, с третьего дня жизни к 34 – 35 неделе постконцептуального возраста.

Результаты диссертационной работы явились основой 2 методических рекомендаций, используемых в клинической практике для оказания помощи недоношенным новорожденным в Кемеровской области - Кузбассе

Положения, выносимые на защиту

1. Открытый артериальный проток в возрасте 72 часов жизни характерен для недоношенных детей, родившихся до 28,34 недель с нормальной массой тела для своего гестационного возраста, с отягощённым антенатальным анамнезом по материнским инфекциям и имевших отклонения в КОС (рСО₂); в возрасте одного месяца жизни функционирование АП у недоношенных, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ сопряжено с ранней анемией (уровень гемоглобина менее 98 г/л) и очаговыми изменениями в лёгких.
2. Функционирование артериального протока до возраста одного месяца у недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ не приводит к развитию клиники сердечной недостаточности и повышению уровня proBNP.
3. С помощью множественного логистического регрессионного анализа клинических и параклинических параметров, полученных в первые 72 часа жизни и через 2 недели после рождения, возможно прогнозировать функционирование АП к возрасту одного месяца жизни и оценку неврологического статуса к постконцептуальному возрасту 34 - 35 недель.

Методология и методы исследования

Научные труды отечественных и зарубежных авторов, созданные на изучении особенностей функционирования АП, а также неврологического статуса у недоношенных новорожденных детей с ЭНМТ и ОНМТ, послужили методологической основой диссертационного исследования. Цель исследования при решении обозначенных задач была достигнута проведением клинического и инструментально - лабораторного обследования 120 недоношенных новорожденных детей с ЭНМТ и ОНМТ. Полученные результаты были подвергнуты современному статистическому анализу.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационного исследования были внедрены в практическую деятельность следующих отделений: новорожденных родильных домов, интенсивной терапии и реанимации, патологии новорожденных ГАУЗ «Кузбасская областная детская клиническая больница имени Ю.А. Атаманова» и ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева». Они нашли применение в образовательном процессе на кафедре педиатрии и неонатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Обоснование достоверности и апробация полученных данных

Материалы данного исследования представлены и обсуждены на следующих мероприятиях: XII Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2019); VIII Общероссийской конференции «Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии» (Москва,

2020); XX Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием (Москва, 2021); Третьем Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск, 2022); XXII Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием» (Москва, 2023); II международном Конгрессе «Новейшие достижения в области медицины, здравоохранения и здоровьесберегающих технологий» (Кемерово, 2023), X Межрегиональной научно-практической конференции «Достижения современной педиатрии и неонатологии» (Новокузнецк, 2024).

Первичная экспертиза диссертации была осуществлена на заседании кафедры педиатрии и неонатологии в сотрудничестве с Проблемной комиссией ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России (протокол № 219/к от 07.11.2018г).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации материалов диссертации на соискание учёной степени кандидата наук («Мать и дитя в Кузбассе» и «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний»), 6 работ представлены материалами научных конференций, конгрессов, изданы 2 методические рекомендации.

Личный вклад автора

Автором диссертационной работы самостоятельно разработан рабочий план, обоснована актуальность, определены цели и задачи исследования, лично

курировались недоношенные новорожденные с ЭНМТ и ОНМТ в неонатальном периоде, проведена статистическая обработка материала и анализ полученных данных, оформлен иллюстрированный материал, сформулированы выводы и разработаны практические рекомендации, по теме диссертации подготовлены публикации.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 152 страницах и включает введение, обзор литературы, описание материала и методов исследования, результатов собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, перечня условных сокращений, списка литературы (составлен из 202 источников, из них 101 отечественный и 101 иностранный), приложения. Иллюстрация материала представлена 18 таблицами и 6 рисунками.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Недоношенные дети. Вопросы терминологии

Прогрессивные медицинские технологии в неонатологии позволяют увеличить выживаемость детей, родившихся недоношенными с ЭНМТ и ОНМТ, которые относятся к категории пациентов с низким уровнем исходного здоровья и высоким риском его утраты при крайней степени незрелости [19; 131; 192]. Изучение состояния здоровья и оценка физического, психомоторного, неврологического статуса детей, у которых диагностирована ЭНМТ и ОНМТ, крайне актуальны вследствие оценки возможностей снижения показателей младенческой смертности и инвалидизации [47; 49; 50].

Недоношенность является признанной во всем мире социальной и- медицинской проблемой. В Российской Федерации интерес к изучению данного вопроса значительно увеличился с 2012 года, когда были введены новые правила регистрации новорожденных детей, соответствующие рекомендациям ВОЗ: срок гестации 22 недели и более и масса тела при рождении от 500 г и более [64; 188]. Частота преждевременных родов составляет 7–10% от всех родов, оставаясь основной причиной перинатальной и младенческой смертности и заболеваемости.

Преждевременными называют роды, которые наступили в сроки беременности от 22 до 37 недель (259 дней), начиная с первого дня последней нормальной менструации при регулярном менструальном цикле, а масса тела плода при этих родах варьируется от 500 до 2500 г [7; 57].

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, преждевременные роды распределяются по сроку гестации: на очень ранние – на сроке 22–27 нед; ранние – на сроке 28–33 нед; преждевременные – на сроке 34–37 нед. В России, в зависимости от срока беременности, для характеристики недоношенности используют классификацию А.И. Хазанова (1987): I степень – 37–35 нед; II степень – 34–32 нед; III степень – 31–29 нед; IV степень – 28 нед и менее [79].

Н.П. Шабалов в своих работах упоминал: «Недоношенный ребёнок — это ребёнок, родившийся на сроке менее 37 полных недель гестации», а также предложил классифицировать недоношенных детей в зависимости от массы тела при рождении: низкая масса тела – от 1500 до 2500 г; очень низкая масса тела – от 1000 до 1499 г и экстремально низкая масса тела – от 500 до 999 г [91].

Существует классификация, основанная на группах, которая учитывает степень недоношенности в зависимости от срока беременности: крайне недоношенный - менее 28 недель; сильно недоношенный - от 28 до 31 недели и 6 дней; умеренно недоношенный: от 32 до 33 недель и 6 дней; слегка недоношенный: от 34 до 36 недель и 6 дней. При этом, авторами рекомендовано объединить в группу глубоко недоношенных детей группы крайне недоношенных и сильно недоношенных [71]. Поэтому во многих научных исследованиях при отборе недоношенных детей учитываются оба фактора: и по гестационному возрасту и по массе тела при рождении, с учётом индивидуальных особенностей внутриутробного развития у данной категории детей. [146; 175].

По данным Л.В. Кривицкой, к причинам недоношенности относят ряд факторов: социально-экономические, социально-биологические, клинические и психосоциальные, а наиболее значимыми выделены клинические факторы, определяющие состояние здоровья матери и патологический характер течения беременности [32]. К основным причинам рождения недоношенных детей, у которых существует риск развития ретинопатии недоношенных, относятся патология плаценты (40,13%) и анемия (45,76%) [24].

В 30-40% случаев преждевременные роды вызваны инфекциями, которые проявляются на сроке 22–27 недель. В 28–33 недели доля инфекционного фактора составляет уже 50%, а после 34 недель на первое место выходят другие причины, неинфекционные, такие, как внутриутробная гипоксия [38; 43; 51; 57].

Причиной внутриутробной гипоксии, по данным Е.Ю. Брыксиной, является патологическое течение беременности: «Токсикоз, гестоз, острые и хронические инфекционные процессы у матери, разнообразная соматическая патология,

отягощённый акушерско-гинекологический анамнез и т. д., которые приводят к повышению проницаемости маточно-плацентарного барьера для токсических продуктов, микроорганизмов, антител и к хроническому нарушению плацентарно-фетального кровотока с развитием циркуляторной ишемии головного мозга и других внутренних органов, подавляя рост капиллярного русла, угнетая пластические процессы, негативно отражаясь на постнатальной адаптации» [11].

Социальный аспект этой проблемы имеет важное значение из-за высокого уровня инвалидности среди недоношенных детей, что в свою очередь требует значительных экономических затрат [3; 18; 43; 47; 80; 84; 86].

В структуре заболеваемости и смертности недоношенных детей лидируют: синдром дыхательных расстройств (СДР), внутриутробные инфекции (ВУИ), гипоксическое поражение головного мозга в виде внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) и перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ). СДР проявляется нарастанием симптомов дыхательной недостаточности на фоне угнетения жизненно важных функций организма вследствие нарушения сурфактанта или его инактивация [60; 61; 78; 80].

1.2 Особенности физического развития недоношенных детей

У большинства недоношенных детей отмечаются низкие показатели физического развития (ФР) в течение первого года жизни по сравнению с доношенными детьми. По данным Neonatal Research Network (2001 г.) у детей, рожденных с массой тела менее 1000 г, в 97% случаев показатели ФР к 36 неделе постконцептуального возраста (ПКВ) находились ниже 10 центиля, при этом соматические или инфекционные заболевания значительно повышали риск отставания в физическом развитии [50]. Кроме того, дети, родившиеся глубоко недоношенными при более раннем гестационном возрасте и с более низкими показателями ФР при рождении, чаще сталкиваются с дефицитом массы тела при выписке из стационара [95]. Чем больше степень недоношенности ребенка, тем

меньше прирост массы тела в неонатальном периоде соотносится со сроком гестации [76].

По результатам международного мультицентрового исследования, представленным Европейским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN), для глубоко недоношенных детей характерны низкие темпы прироста показателей ФР, к постконцептуальному возрасту 40 недель масса и длина тела отличаются на 2 и более стандартных отклонения, в сравнении с доношенными новорожденными. Увеличение темпов ФР отмечается после 28 дней жизни. Если ФР соответствовало гестационному возрасту, то был характерен плавный стабильный прирост, в случае низких показателей ФР к сроку гестации в 80% случаев отмечался стремительный, так называемый «скачок» показателей ФР к 40 нед ПКВ, т.е. быстрое увеличение значений массоростовых показателей с первых месяцев жизни на 1 — 2 стандартных отклонения и достижение средней нормы в популяции [77].

Савова Е.М и её соавторы в своей статье представляют впервые опубликованное в 1947 году изложение Н. Тауссиг из книги «Врождённые пороки сердца»: лучшее ФР детей может быть обусловлено отсутствием перегрузки малого круга кровообращения, что отмечается при не оперированном открытом АП, дефекте межпредсердной перегородки, тетраде Фалло или транспозиции магистральных сосудов [74].

Причины различных темпов физического развития, наблюдаемых у глубоко недоношенных детей, окончательно не ясны, тем не менее упоминаются гестационный возраст менее 27 недель; ЭНМТ при рождении; длительная респираторная терапия; тяжёлая сопутствующая патология (наличие нозокомиальной инфекции, некротизирующего энтероколита, тяжёлое течение бронхолегочной дисплазии, внутрижелудочковые кровоизлияния тяжёлой степени) и мужской пол ребенка [77].

Тем временем, недоношенные дети с низкими показателями ФР при рождении к третьему году жизни соответствуют своей возрастной группе [92].

1.3 Особенности морфологии, механизмы закрытия, факторы риска персистенции артериального протока у недоношенных детей

Артериальный проток (*ductus arteriosus*, боталлов проток) является частью fetalного кровообращения. Это сосуд, соединяющий легочную артерию (ЛА) и аорту в условиях, когда лёгкие ребенка не функционируют, а плацента выполняет функцию газообмена [10; 82]. Древнеримский врач Galen во 2 веке н. э. впервые описал артериальный проток у плода, его функцию и закрытие после рождения [94], а название «боталлов» проток получил в честь выдающегося итальянского врача и анатома Леонардо Боталло.

В структуре врождённых пороков сердца (ВПС) на долю АП приходится от 1 до 18% случаев, в то время, как патологоанатомические исследования показывают 3% [10; 54; 65]. АП может быть, как изолированным, так и частью сложного комплекса ВПС, так называемых «дуктусзависимых»: тетрада Фалло, транспозиции магистральных сосудов и др., при которых функционирование протока является жизненно необходимым [10].

Топографически АП находится в переднем средостении, вне перикарда, и соединяет левую легочную артерию с нисходящей аортой. АП относится к сосудам мышечного типа, что отличает его от аорты и лёгочного ствола [82]. После рождения закрытие АП происходит в течение нескольких часов до 3—5 суток, а к 3—6 месяцам жизни полностью зарастает, образуя артериальную связку [53].

Существует несколько классификаций АП. Например, по строению выделяют воронкообразный, тубулярный и окончатый типы АП. Существуют авторские классификации, которые разделили типы АП на 4 группы: 1 — смешанные; 2 — гемодинамические; 3 — описательные; 4 — ангиографические [6].

Тем не менее, в настоящее время не существуют ясные критерии гемодинамической значимости АП, а также нет общепризнанной международной классификации. Кроме того, отсутствует единая система статистического учёта случаев выявления АП.

У плода газообмен осуществляется через плаценту, которая также производит простагландины, поддерживающие открытым АП. Лёгкие в этом процессе не участвуют. Известно, что в правое предсердие поступает венозная кровь из верхней части тела по верхней полой вене, а по нижней полой вене смешанная кровь: венозная от нижней части тела и артериальная от плаценты. Из правого предсердия, благодаря большому объёму крови и относительно высокому давлению, около 40% смешанной крови направляется в левое предсердие через межпредсердное сообщение. Остальной объём крови проходит через трикуспидальный клапан в правый желудочек и далее в легочную артерию. Однако из-за высокого сопротивления лёгочных сосудов около 20% объёма крови достигает лёгких плода. В третьем триместре беременности кровоснабжение лёгких увеличивается из-за повышения реактивности лёгочного сосудистого сопротивления. Остальная часть крови из правого желудочка шунтируется через АП в нисходящую аорту. Кровь из лёгочных вен и правого предсердия (через межпредсердное сообщение) поступает в левое предсердие, далее проходит через митральный клапан в левый желудочек и далее в аорту и брахиоцефальные сосуды. Таким образом, оксигенированная кровь направляется к головному мозгу, миокарду и затем в периферическое кровообращение. От 40 до 55% общего сердечного выброса попадает в открытый АП переходя от «лёгочного сосудистого русла с высоким сопротивлением к пуповинно-плацентарному кровообращению с низким сопротивлением». Таким образом, в фетальном кровообращении открытый АП играет важную биологическую роль право-левого шунта.

При рождении новорожденный совершает первые вдохи, что приводит к образованию высокого отрицательного давления в лёгких из-за их растяжения воздухом. В результате лёгочная жидкость перемещается из альвеолярного пространства в интерстициальное, и сосудистое сопротивление лёгких снижается [90; 124]. Этот процесс вызывает повышение системного сосудистого сопротивления, что приводит к изменению направления кровотока по АП на обратный – из аорты в ЛА (слева направо) Переход от фетального к неонатальному

кровообращению предполагает закрытие протока после рождения. Увеличение лёгочного кровотока приводит к повышению преднагрузки на левое предсердие. В тоже время, объем и сила венозного возврата из нижней полой вены снижается, что сопровождается снижением давления в правом предсердии и уменьшением сброса через межпредсердное сообщение. Повышенная концентрация кислорода в артериальной крови способствует выработке брадикинина и снижению уровня простагландинов, в результате АП спазмируется, а функциональное закрытие происходит в течение нескольких дней [34; 90; 147; 196]. После рождения кислород ингибирует калий и активирует кальциевые каналы, что в конечном итоге приводит к увеличению внутриклеточной концентрации кальция. Этот процесс вызывает фосфорилирование лёгкой цепи миозина и сужение сосудов АП. У недоношенных детей экспрессия ионных каналов ниже, поэтому функциональная вазоконстрикция, индуцированная кислородом, ослаблена по сравнению с доношенными новорожденными [199]. При гипоксии или гипероксии в крови увеличивается количество активных кислородных радикалов, что приводит к накоплению в лёгких простагландина E, который расслабляет мышцы АП, в результате чего он остаётся открытым. Из-за разницы давления между аортой и лёгочной артерией возникает сброс крови из большого круга кровообращения в малый, т.е. формируется лево-правый шунт. У незрелых детей, особенно при внутривенном введении больших объёмов жидкости, наблюдается снижение растяжимости миокарда, что приводит к повышению конечного диастолического давления в левом предсердии и желудочке. Вторично возрастает лёгочное венозное давление, что приводит к застою в лёгких или застойную лёгочную гипертензию.

Таким образом, чем меньше гестационный возраст ребенка, тем быстрее у него развивается сердечная недостаточность, однако градиент давления между лёгочной артерией и аортой оказывается ниже, а величина лево-правого шунта уменьшается [34]. К 7 дню жизни в крови снижается уровень простагландинов, тем самым объясняется снижение эффективности ингибиторов циклооксигеназы, используемых в терапии АП. Повторное открытие артериального протока (после 7

дней жизни) почти всегда связано с воспалительным процессом, вызванным выделением провоспалительных цитокинов. В этом процессе ключевую роль играет фактор некроза опухоли. Этот медиатор воспаления, уровень которого достоверно повышен у новорожденных с поздним открытием артериального протока, запускает метаболический каскад, в результате которого образуются, в частности, эндогенный оксид азота и простагландины [153].

По данным N. Evans et al, в 34% случаев у недоношенных новорожденных, имеющих ЭНМТ при рождении, закрытие АП отмечается к шестым суткам жизни [145]. Процесс анатомического закрытия и превращения протока в артериальную связку занимает несколько месяцев. Длительно функционирующий АП у недоношенного ребенка, как правило, считается признаком морфофункциональной незрелости сердечно-сосудистой системы [22; 53; 54].

Различают антенатальные и постнатальные факторы, влияющие на функционирование АП. Из антенатальных факторов можно выделить: недоношенность, пренатальное применение нестероидных противовоспалительных средств, применение энзапростала в родах, отсутствие антенатальной профилактики респираторного – дистресс синдрома (РДС) [17], влияние циркулирующих простагландинов и низкого парциального давления кислорода в крови плода. [54]. Внешнюю стенку АП питают сосуды мышечного слоя – vasa vasorum, которые доставляют кислород и питательные вещества. При сужении дуктуса сосуды облитерируются и нарушается васкуляризация vasa vasorum [201]. Морфофункциональные изменения в стенке сосуда, утолщение мышечного слоя и интимы, снижение чувствительности сосудистой стенки протока к вазодилатирующему действию простагландинов и повышение чувствительности к сосудосуживающему действию кислорода происходят в течение третьего триместра беременности. У недоношенных детей до 26 недель гестации сосуды мышечного слоя в стенке АП не развиты, что приводит к нарушению облитерации сосудов стенки [119]. Постнатальными причинами функционирования АП являются асфиксия при рождении, РДС, применение

сурфактанта, пневмоторакс, анемия, избыточная инфузионная терапия, фототерапия [17].

1.4 Клинические проявления артериального протока у недоношенных детей

Существует связь между клиническими проявлениями и уровнем шунтирования крови через АП, а также компенсаторными возможностями организма новорожденного. К таким возможностям относится способность миокарда увеличивать сердечный выброс за счет повышения силы и/или частоты сокращений, а также перераспределять замедленный кровоток, снижая диастолическое давление и расширяя сосуды органов [34]. Вследствие «обкрадывания» большого круга кровообращения и шунтирования большого количества крови из аорты, повышается кровенаполнение системы легочной артерии и снижается системный кровоток.

Степень выраженность клинических симптомов напрямую зависит от объёма шунтируемой крови через АП, а также от индивидуальных компенсаторных возможностей организма новорожденного [58; 65; 115; 135; 150].

Клинические проявления функционирования протока разделяют на ранние (в первые 7 суток после рождения) и поздние (2–4-я неделя жизни). К поздним проявлениям функционирования АП относится появление застойной сердечной недостаточности [53]. У недоношенных детей АП может быть связан с тяжелым клиническим состоянием, которое приводит к серьёзным осложнениям, среди которых наиболее распространенными являются ВЖК [11; 75], ПВЛ [14], БЛД [32; 52], некротизирующий энтероколит [10; 130], ретинопатия [52], что требует особых условий выхаживания и коррекции данной фетальной коммуникации. Функционирование АП после седьмого дня жизни ассоциировалось с повышенной потребностью в респираторной поддержке, включая как постоянное положительное давление в дыхательных путях (continuous positive airway pressure – CPAP), так и искусственную вентиляцию лёгких. Это сопровождалось более

выраженной степени тяжести респираторного дистресс-синдрома, что требовало более продолжительной респираторной поддержки и увеличивало сроки госпитализации [116]. Следует отметить, что такие клинические признаки открытого АП, как систолический шум, разлитой верхушечный толчок, изменения артериального давления (включая артериальную гипотонию и систолодиастолическую разницу), эпизоды апноэ, неустойчивая сатурация у новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ, имеют крайне низкую чувствительность и специфичность. Их наличие не позволяет ставить диагноз открытого АП и назначать специфическое лечение, ориентируясь только на клинические признаки [53; 93; 162].

Выявление функционирующего АП у новорожденных детей требует установления направления сброса крови, что, прежде всего, необходимо для оценки влияния дуктуса на кровообращение. У недоношенных с ЭНМТ и ОНМТ при лево-правом шунтировании крови через дуктус (из аорты в ЛА) возможно использование терминов: открытый АП и гемодинамически значимый открытый АП (ГЗОАП). При право-левом шунтировании крови (из ЛА в аорту) у новорожденных, независимо от их гестационного возраста, может быть диагностирована персистирующая лёгочная гипертензия или синдром персистирующих фетальных коммуникаций, фетальное кровообращение [9; 14; 53; 54]. Клинические проявления при данном состоянии зависят от объёма шунтируемой крови через АП и компенсаторных возможностей организма новорожденного, которые не всегда обусловлены гестационным возрастом.

К компенсаторным механизмам относятся способность увеличивать сердечный выброс за счет силы и/или частоты сердечных сокращений, регуляция лимфодренажной функции лёгких, способность перераспределять сниженный кровоток в большом круге кровообращения за счет периферических сосудов [53; 156; 161]. Авторы считают, что среди недоношенных детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, лишь 10–25% являются здоровыми, тогда как вероятность неблагоприятных исходов составляет 40–50% [12; 189].

Факторы, такие как недоношенность, отсутствие антенатального применения кортикостероидных препаратов у женщин с риском преждевременных родов, а также возникновение инфекционных осложнений, нарушений системы свёртывания крови, метаболических нарушений у новорожденных в постнатальном периоде, связаны с системной воспалительной реакцией и высвобождением цитокинов [35; 140; 158].

Долгосрочное проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у глубоко недоношенных детей ассоциировалось с ретинопатией недоношенных, требующей лазерного лечения, а также перивентрикулярной лейкомаляцией, аномальными слуховыми скрининговыми тестами, увеличением продолжительности госпитализации, необходимостью парентерального питания и с большой вероятностью, к моменту выписки из стационара, низкого уровня физического роста [164; 178].

1.5 Особенности ремоделирования миокарда у недоношенных детей

У недоношенных детей в послеродовом периоде происходит непропорциональное увеличение массы желудочков сверх того, что можно было бы ожидать внутриутробно. Этот процесс связан с сердечной дисфункцией. Рождение запускает переключение кардиомиоцитов с гиперпластической модели роста плода на гипертрофическую [128]. Степень тяжести этих изменений во взрослом возрасте соотносится со степенью недоношенности [180; 183] и может быть скорректирована терапевтическим воздействием на протяжении раннего этапа развития [111; 187].

В результате преждевременного перехода гиперпластического паттерна роста кардиомиоцитов у плода к постнатальному гипертрофическому паттерну происходит снижение количества клеток сердечной мышцы. Длительное воздействие изменённой гемодинамической нагрузки после преждевременных родов может вызвать ремоделирование сердца, которое характеризуется

изменениями архитектуры миокарда, а также в размере, форме и функции сердца [127; 149; 150].

Фенотип патологического развития сердца, наблюдаемый у молодых людей после преждевременных родов, был определён с помощью сердечных атласов на основе магнитно-резонансной томографии (МРТ). Этот фенотип включал изменённую геометрию желудочков человека, увеличенную индексированную массу миокарда и ассоциировался со сниженной бивентрикулярной функцией [202]. Хотя поражены оба желудочка сердца, исследования показывают, что у молодых людей функциональное воздействие на незрелый правый желудочек (ПЖ) оказывается более значительным, чем на левый желудочек (ЛЖ) [183; 200].

Оптимизированный неонатальный магнитный резонансный томограф сердца (CMR) показал надёжные, валидированные измерения объёма *in vivo* желудочков недоношенных. Это позволило адаптировать существующие методы компьютерной томографии новорожденных и компьютерного атласа взрослых для подтверждения гипотезы о том, что ремоделирование желудочков, связанное с преждевременными родами, возникает в неонатальный период. Исследование продемонстрировало фенотип неонатального ремоделирования и тщательно проанализировало сопутствующие клинические факторы, которые могут предложить новые подходы к лечению [135; 200].

1.6 Современный взгляд в выборе лечения артериального протока

Лечение АП у глубоко недоношенных новорожденных продолжает оставаться сложной задачей для неонатологов, которые должны оценивать его значимость и выбирать из множества доступных терапевтических методов [151; 161; 166].

Предложены различные подходы к закрытию АП: как консервативные (медикаментозное лечение с использованием нестероидных противовоспалительных средств), так и хирургические (эндоваскулярная окклюзия, торакотомия, клипирование или перевязка, торакоскопическое

клипирование). У каждого из них есть свои положительные и отрицательные стороны.

Однако единого стандарта в выборе конкретного способа лечения на сегодня не существует. Решение о методе терапии принимается с учетом тяжести состояния пациента, возраста и массы тела [9; 75; 88; 117; 152; 163; 168].

Согласно метаанализу 19 исследований, в которых суммарно обследовались 2872 недоношенных новорожденных, профилактическое введение индометацина снижало частоту ПВЛ и больших внутрижелудочковых кровоизлияний, однако не оказывало влияния на смертность и долгосрочные исходы.

Профилактическое хирургическое закрытие ГЗОАП снижало частоту некротизирующего энтероколита [136; 168], одновременно повышая вероятность развития бронхолегочной дисплазии [192; 193]. Пресимптоматическое лечение предполагает проведение лечебных мероприятий на основании эхокардиографических критериев ГЗОАП до появления клинической симптоматики. При сравнении эффективности раннего (на 3-и сутки) и позднего (на 7-е сутки) внутривенного введения индометацина в проспективном многоцентровом исследовании получено увеличение частоты закрытия АП. Тем не менее, раннее применение индометацина было связано с более серьезными осложнениями и ухудшением функции почек [133; 182; 196].

Степень самостоятельного закрытия АП наблюдается до 94 % после консервативного лечения, включающего регулировку вентиляции (снижение времени вдоха и повышение положительного конечного давления выдоха) и ограничение потребления жидкости [120; 170; 176].

Методы консервативного закрытия не могут применяться, если у новорожденного имеются противопоказания к использованию нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). В таких случаях необходимо рассмотреть возможности хирургического закрытия ГЗОАП. Тем не менее, некоторые авторы рекомендуют выжидательную тактику для недоношенных детей с гемодинамически значимым АП [10].

Согласно клиническим рекомендациям, хирургическое вмешательство для коррекции открытого АП у недоношенных детей показано при наличии следующих условий: гемодинамическая значимость открытого АП, подтверждённая эхокардиографией; необходимость в ИВЛ; неэффективность двух курсов медикаментозной терапии открытого АП или наличие противопоказаний к медикаментозному лечению.

Противопоказаниями к хирургической коррекции открытого АП у недоношенных детей являются: нестабильная центральная гемодинамика (некоррегированная артериальная гипотензия, шок), нарушения гемостаза (ДВС-синдром в стадии гипокоагуляции), серьёзные метаболические расстройства, тяжёлые инфекционные процессы, сопровождающиеся полиорганной недостаточностью, а также напряжённый пневмоторакс [53].

Предпочтительным методом хирургической коррекции является клипирование открытого АП с применением мышцосохраняющего минидоступа. Также существует метод торакоскопического клипирования открытого АП, который обладает всеми преимуществами эндоскопических вмешательств: минимальная травматичность хирургического доступа; хорошая визуализация органов и тканей грудной полости на всех этапах операции; гладкое течение раннего послеоперационного периода благодаря снижению болевого синдрома; отсутствие необходимости в длительной искусственной вентиляции лёгких; максимально ранняя активизация пациентов; уменьшение скелетно-мышечных нарушений грудной клетки в позднем послеоперационном периоде и отличный косметический результат. Данная операция может быть выполнена у недоношенных детей с стабильной гемодинамикой при наличии соответствующего оборудования (эндоскопический инструментарий 2–3 мм) для проведения торакоскопического клипирования открытого АП. Применение эндоваскулярных методов для закрытия АП ограничивается существующими противопоказаниями, связанными с возрастом и массой тела пациентов [88; 167].

У новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ естественное течение закрытия АП было недостаточно исследовано из-за раннего вмешательства, которое является основным при данной патологии.

В одном из исследований, посвящённом изучению спонтанно закрывающегося АП у 106 новорожденных с гестационным возрастом менее 28 недель, было установлено, что без какого-либо специфического лечения частота закрытия АП у таких детей составляет 73% [90].

Учитывая, что у 73% недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ АП спонтанно закрывается, а также факт отсутствия значительного улучшения долгосрочного прогноза после операции клипирования АП, наличие осложнений и противопоказаний для применения НПВП, возможно применять выжидательную тактику в отношении функционирующего АП у недоношенных с ЭНМТ и ОНМТ.

1.7 Особенности нервно-психического развития недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела

Нервная система недоношенного ребенка существенно отличается от таковой у здорового новорожденного. В первую очередь это связано с уровнем зрелости мозга на момент рождения [27] Высокий риск перинатальных поражений ЦНС (церебральная ишемия, пери- и интравентрикулярные кровоизлияния, перивентрикулярная лейкомаляция), нарушений зрения и слуха (ретинопатия недоношенных и тугоухость), заболеваний лёгких (БЛД) характерны для недоношенных детей, в то же время уровень риска увеличивается при снижении гестационного возраста и массы тела при рождении [25; 80].

Недоношенные дети проявляют такие симптомы, как снижение спонтанной двигательной активности, мышечная гипотония, гипорефлексия, непостоянный тремор конечностей и подбородка, лёгкое и непостоянное косоглазие. Эти признаки свидетельствуют о незрелости ЦНС и зависят от степени недоношенности. В дальнейшем у таких детей могут развиваться

психоневрологические нарушения, включая умственную недостаточность (до 75%), нарушения поведения и эмоциональной сферы (до 50%), двигательные расстройства (25 - 34%), судороги, а также проблемы с органами чувств, речью, слухом, зрением. Эти разнообразные проявления затрудняют оценку неврологических симптомов и раннюю диагностику церебральных нарушений [27].

Суворов И.А. и его коллеги в своей статье отметили: «Недоношенные дети, родившиеся с экстремально низкой и очень низкой массой тела, составляют группу высокого риска по формированию нарушений психического и речевого развития. Распространённость различных нарушений нервно-психического развития у данной категории детей составляет 34,3%, с высокой частотой диагностируются расстройства аутистического спектра и умственная отсталость» [85].

Патогенез повреждения головного мозга недоношенного ребенка в перинатальном периоде является сложным и мультифакторным. Анатомо-физиологические особенности головного мозга глубоко недоношенных детей включают терминальный тип и отсутствие ауторегуляции мозгового кровоснабжения, что приводит к низкой скорости кровотока в белом веществе. Это, в свою очередь, может вызывать структурные церебральные дефекты. К факторам, способствующим этому, помимо недоношенности, относятся осложнённое течение беременности, оппортунистические инфекции матери, врождённые инфекции, тяжёлая асфиксия, функционирующий АП, дыхательные нарушения, совокупность ятрогенных факторов (переливание препаратов группы крови, болезненные терапевтические манипуляции, длительность и инвазивность искусственной вентиляции лёгких и др.) [16; 33; 72].

Предикторами формирования ДЦП являются признаки ПВЛ, а также в 11% ВЖК 3–4-й степени, что связано с отсутствием защитной ауторегуляции мозгового кровотока [55; 100].

Высокий риск развития синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) у детей ассоциируется с недоношенностью и низкой массой тела при

рождении [118; 125; 148]. В результате неблагоприятных перинатальных поражений ЦНС, у детей, рождённых до 32 недель гестации, могут развиваться двигательные нарушения (ДЦП), ПВЛ, ВЖК, вентрикуломегалия [28; 29; 96], прогрессирующая гидроцефалия, требующая шунтирования, судорожный синдром, а также задержка развития речи [202], низкие показатели когнитивного развития [179], поведенческие особенности (СДВГ) [105; 118; 148; 169].

Благодаря улучшению качества медицинской помощи недоношенным детям среди выживших стало больше детей с нормальным психомоторным развитием, чем с задержкой в развитии [55].

А. Я. Валиулина и её соавторы отмечают в своей работе: «Для глубоко недоношенных детей характерно медленное нарастание навыков в первые 5–6 месяцев фактического возраста (3–4 месяца скорректированного возраста) и значительное их нарастание в последующие 7–8 месяцев фактического возраста (5–6 месяцев скорректированного возраста), к 12–14 месяцам скорректированного возраста их развитие было приближено к таковому доношенных сверстников» [12].

При отсутствии нарушений миелинизации в обоих полушариях, согласно данным трактографии, у детей, родившихся с низкой и экстремально низкой массой тела, с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением нервной системы и развившейся бронхолегочной дисплазией, возможно полное восстановление неврологических функций к скорректированному возрасту 12 месяцев [100].

1.8 Значение показателей сывороточных биомаркеров в нарушении здоровья недоношенных новорожденных

Мозговой натрийуретический пептид (brain natriuretic peptide – BNP) – полипептидный нейрогормон, который состоит из 32 аминокислот. Он синтезируется в миокарде желудочков и выделяется в кровоток при дилатации желудочков сердца и увеличении нагрузки от давления [132].

В кардиологии используется определение его концевой фрагмента (NT-proBNP – N-terminal fragment), обладающий длительным периодом полувыведения (от 70 до 120 мин.), стабильностью в плазме и отсутствием зависимости от циркадных ритмов [190]. Данные о диагностической и прогностической информативности уровня BNP в крови у новорожденных детей в базе научных публикаций скромны, но при этом сывороточная концентрация натрийуретического пептида (BNP или N-стержень прогормон BNP) повышена у недоношенных детей с АП и коррелирует с эхокардиографической картиной измерения объёма шунта, снижаясь после закрытия протока [108; 109; 110; 172; 173; 200].

Органы-мишени, на которые воздействует BNP, вызывая различные эффекты, такие как диуретический, натрийуретический, вазодилатирующий и гипотензивный, являются почки, надпочечники и сосуды [190].

Сатурация кислорода в необходимом объёме обеспечивается влиянием сердечной функции, а также от потребления кислорода, артериального насыщения кислородом и сосудистого сопротивления. Эти параметры можно измерить NT-proBNP [66]. Некоторые зарубежные исследователи отмечают [102; 200], что уровни NT-proBNP в группе грудных детей с сердечной недостаточностью и персистирующей легочной гипертензией значительно превышают (среднее значение 452 нг/л) таковые в группе детей с заболеваниями лёгких, но без сердечной недостаточности (медиана 311 нг/л).

При объёмной перегрузке или повышении внутрисердечного давления в кардиомиоцитах повышается синтез NT-proBNP [26; 103; 109; 141 - 145; 173; 177; 190], при этом снижается пролиферативная или гипертрофическая реакция при ишемии миокарда, [113]. Авторы считают, в первые сутки жизни ребенка уровень BNP в крови составляет от 176 до 232 пг/мл, с тенденцией к постепенному снижению до 5–9 пг/мл [45; 121; 154 - 159; 173]. При этом важно отметить, что максимально прогностическое значение концентрации BNP зависит от возраста ребенка, и некоторые исследователи предлагают проводить анализ BNP на ранних этапах [122].

Авторы подчеркивают, что существует связь между уровнем развития психоневрологических функций и содержанием идиопатических, антиидиопатических антител к белкам в сыворотке крови. Это свидетельствует о нейродиструктивных изменениях в веществе головного мозга и связано с нарушениями моторных и психических функций [21; 67; 165; 195]. Среди наиболее перспективных инструментов для диагностики поражения ЦНС выделяют биомаркеры поражения головного мозга [26].

Одним из маркеров повреждения нервной ткани является нейроспецифическая енолаза – *neuron-specific enolase* (NSE –изофермент гликолитического фермента енолазы, содержащийся в цитоплазме нейронов и клеток нейроэндокринного происхождения. При повреждении плазматической мембраны нейронов NSE высвобождается и достигает периферической крови через лимфатическую систему [123]. На экспериментальных моделях окклюзии средней мозговой артерии доказано, что уровень NSE повышается при острой ишемии головного мозга. Это свидетельствует о повреждении гематоэнцефалического барьера и сопровождается прогрессированием неврологических симптомов [184; 191; 193].

Протеин S-100 относится к семейству низкомолекулярных (9 - 13 кДа) кальций связывающих белков, обладающий нейроспецифичностью. Известно, что у млекопитающих протеин S-100 находится в глиальных клетках как центральной (астроциты), так и периферической (шванновские клетки) нервной системы, также хондроцитах и хрящах. Белки S100 и S100B связывают свободные ионы кальция для передачи внутриклеточного сигнала, между тем препятствуя связыванию с фосфатами, в результате не образуются нерастворимые соединения (как фосфат кальция), при этом уровень данного белка повышается после вагинальных родов [185; 186].

Исследователи изучали зависимость повышения данного белка от пола ребенка. Некоторые из них обнаружили, что уровень белка выше у девочек, однако существует мнение, которое опровергает данную закономерность [195]. Также отмечается, что среднее значение S100 и S100B в крови у здоровых новорожденных

<1,0 нг/мл у доношенных (но может достигать 1,79 нг/мл) и > 1,0 нг/мл у недоношенных. В случае гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ), уровень белка увеличивается до 2,35 нг/мл и выше. Таким образом, существует связь между уровнем S100 и S100B и тяжестью ГИЭ: при лёгкой степени превышает 1,72 нг/мл, а повышение выше 3,61 нг/мл указывает на более тяжёлое поражение. [197; 198]. Увеличение уровня белков более 12 нг/мл свидетельствует о неблагоприятном прогнозе для данной патологии [126; 165]. Анализ биомаркеров имеет большое значение для прогнозирования особенностей нервно-психического развития у глубоко недоношенных новорожденных в отдалённом возрастном периоде.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн и методология исследования

Настоящее исследование было проведено в период с 2018 по 2024 гг., клиническими базами были неонатологические отделения ГАУЗ «Кузбасская областная детская клиническая больница имени Ю.А. Атаманова» и ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева». Лабораторное исследование биомаркеров было проведено в лаборатории ГАУЗ «Кузбасская областная детская клиническая больница имени Ю.А. Атаманова». Предварительно и в ходе исследования был выполнен информационный поиск и анализ литературы по проблеме открытого АП у недоношенных детей. Создание научно-исследовательской работы включало в себя разработку плана и программы её реализации. В соответствии с программой были выделены следующие этапы: организационный этап; сбор информации; обработка полученных данных; анализ результатов; разработка рекомендаций; внедрение результатов в практику и оценка их эффективности. Основным источником медицинской информации о ребёнке служила «Медицинская карта стационарного больного» (форма № 003/у). Каждому участнику исследования был присвоен уникальный порядковый номер, а данные каждого пациента фиксировались в электронной регистрационной базе. Все дети, поступившие в отделение патологии новорожденных из родильного дома или отделения реанимации новорожденных, наблюдались до выписки домой.

На первом этапе проведено ретроспективное исследование с целью сбора данных, необходимых для разработки плана последующих этапов исследования. С использованием выборочного метода проанализированы 32 амбулаторные карты недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ. Изучены клинико-anamnestические данные, особенности физического развития, неврологического статуса, заболеваемость при рождении и в течение первого года жизни.

Определены критерии включения и исключения для проспективного исследования:

Критерии включения в исследование обозначены следующие: гестационный возраст новорожденных детей до 35 недель включительно; масса тела при рождении до 1500г включительно; наличие или отсутствие функционирующего АП

Критерии исключения: срок гестации более 35 недель; новорожденные с массой тела при рождении более 1500 г; наличие врождённых пороков развития (в т. ч. сердечно-сосудистой и нервной системы, установленных при рождении), острая хирургическая патология, генерализованные инфекции.

Второй этап исследования был направлен на изучение клинко-параклинических особенностей у недоношенных детей с открытым АП и его влияние на раннюю постнатальную адаптацию. В общей выборке проспективной части исследования участвовали 98 недоношенных новорожденных детей с ЭНМТ и ОНМТ, родившихся до 35 недель гестационного возраста и с массой тела до 1500 г. Важным условием включения в проспективную часть исследования было предварительное информирование родителей о цели и задачах исследования с получением их согласия. В проспективном исследовании участники были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия открытого АП, основываясь на результатах эхокардиологического исследования (Эхо-КГ), которое проводилось дважды:

Первично: в первые 72 ч после рождения (общее количество детей = 98).

Повторно: в возрасте 1 месяца жизни (общее количество детей = 90).

В результате первично проведённого Эхо-КГ группу с АП составили 67 детей, а группу без АП- 31. Были проанализированы анамнестические данные (возраст матери, срок гестации, течение антенатального периода); осуществлялось ежедневное клиническое обследование и лечение в соответствии с клиническими рекомендациями и стандартами оказания медицинской помощи данной категории пациентов. В раннем неонатальном периоде в венозной крови

были однократно исследованы следующие биомаркеры (в соответствии с приложенной инструкцией): NTproBNP (на основе технологии хемилюминесцентного иммуноанализа микрочастиц (ХИАМ)), NSE количественным методом иммунофлюоресцентного анализа на спектрофотометре вертикального сканирования (NSE-ИФА-БЕСТ); белок S100B количественным методом иммунофлюоресцентного анализа (CanAg S100 EIA кат. № 708-10). Оценка неврологического статуса проводилась по методике А.Б. Пальчика [56]. В возрасте 1 месяца жизни, согласно программе исследования, было проведено повторное Эхо-КГ. По результатам визуализации АП пациенты были распределены на 2 группы: с наличием АП (42 ребенка) и без АП (48 детей). Следует отметить, что у 10 пациентов проток вновь был открыт, у 32 он оставался открытым, у 16 детей АП оставался закрытым, у 32 детей он закрылся, 8 детей были исключены из исследования (выписаны из стационара). Проводилась комплексная оценка состояния здоровья, морфофункциональных особенностей сердечно-сосудистой системы у указанных групп пациентов. В возрасте 1 месяца в венозной крови однократно исследовались следующие биомаркеры (в соответствии с приложенной инструкцией): NTproBNP (на основе технологии хемилюминесцентного иммуноанализа микрочастиц (ХИАМ)), NSE количественным методом иммунофлюоресцентного анализа на спектрофотометре вертикального сканирования (NSE-ИФА-БЕСТ); белок S100B количественным методом иммунофлюоресцентного анализа (CanAg S100 EIA кат. № 708-10).

В ходе третьего этапа исследования разрабатывались прогностические модели функционирования АП в возрасте одного месяца жизни и оценки неврологического статуса недоношенных новорождённых с ЭНМТ и ОНМТ в ПКВ 34 – 35 недель. Затем с целью апробации разработанных прогностических моделей было дополнительно проведено проспективное сплошное исследование, в которое вошли 22 недоношенных ребенка с ЭНМТ и ОНМТ, родившихся в период 2022–2023 г. Критерии включения в данную выборку были

те же, что и для проспективного исследования. Также проводилась апробация разработанных прогностических моделей в неонатологических отделениях ГАУЗ «Кузбасская областная детская клиническая больница имени Ю.А. Атаманова» и ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева».

Программа исследования представлена на рисунке 1

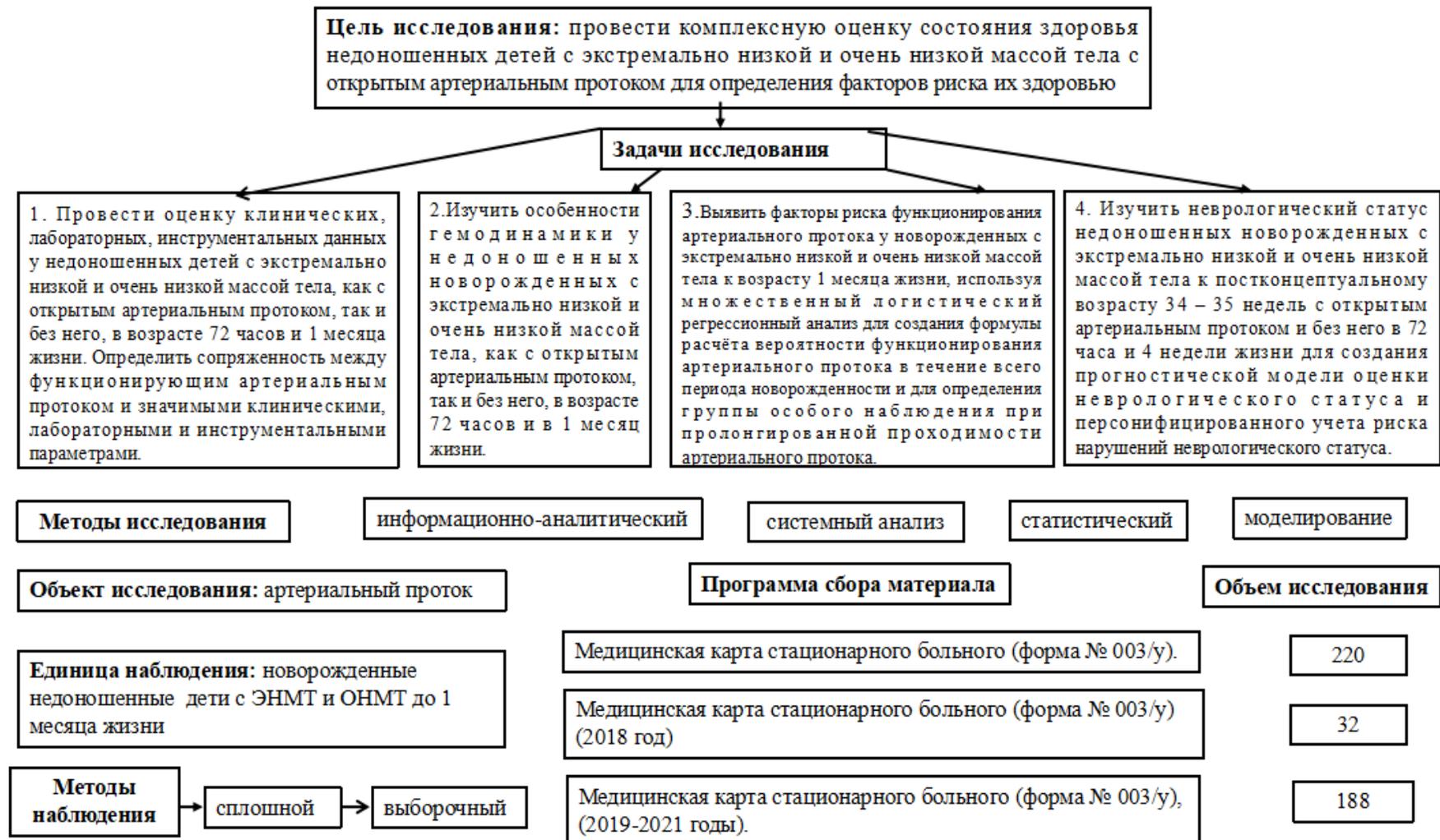


Рисунок 1 – Программа исследования

Группы детей, включённые в исследование, изложены в Таблице 1.

Таблица 1 – Группы детей, включённые в исследование

Группа детей	Количество детей
Недоношенные новорожденные без АП и с АП (ретроспективная группа), 2016–2018 гг.	32
Недоношенные новорожденные без АП и с АП (проспективная группа), 2019-2021гг.	98
Изучение клинико-лабораторных характеристик	
Оценка физического развития	98
Оценка неврологического статуса (по мет. А.Б. Пальчика, 2008г)	98
Нейросонография	98
Эхокардиография	98
Электроэнцефалография	41
Рентгенография лёгких и органов грудной клетки	98
Определение уровня Nt - proBNP	24
Определение уровня NSE	79
Определение уровня белка S-100	122
Определение уровня гемоглобина	98
Определение кислотно-основного состояния крови	98
Динамический анализ клинико-лабораторных характеристик у пациентов без АП и с АП в течение периода наблюдения	90
Валидация и апробация моделей прогнозирования	22

Распределение методик и объёмов, проведённых пациентам исследований представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Методики и объёмы проведённых исследований

Методика исследования	Ретроспективная группа	Перспективная группа		Проверочная группа	Количество исследований
		72 часа жизни	1 месяц		
Оценка физического развития	23	98	90	22	210
Оценка неврологического статуса по мет. А.Б. Пальчика, 2008г	-	98	90	22	187
Нейросонография	23	98	90	22	210
Эхокардиография	23	98	90	22	210
Электроэнцефалография	–	–	41	14	55
Рентгенография лёгких и органов грудной клетки	23	98	90	22	210
Определение уровня Nt-proBNP	–	15	16	10	41
Определение уровня NSE	–	56	29	–	85
Определение уровня S100	–	72	45	–	117

Анализируя анамнестические данные ретроспективной и проспективной групп, было выявлено, что группы сформированы успешно и без смещения выборки, что представлено в Таблице 3.

Таблица 3 – Сравнительные данные анамнеза ретроспективной и проспективной групп недоношенных детей

Параметр	Ретроспективная группа, n = 32	Проспективная группа, n = 98	p-level
Пол:			
– мужской, n (%)	43,7	58,06	0,4
– женский, n (%)	56,2	56,7	
Возраст матери (год)	28,86 ± 0,73	30,94 ± 0,56	0,37
Масса тела при рождении (г)	864,06 ± 27,97	1109,79 ± 26,8	0,46

2.2 Клинические методы исследования

Провели анализ факторов материнского анамнеза, включая социально-биологические, соматические, акушерско-гинекологические аспекты; а также изучили течение текущей беременности и родов, основываясь на данных из обменной карты беременной и истории родов, а также в ходе опроса матери. Ежедневно осуществляли клиническое обследование детей, следуя стандартам оказания медицинской помощи [63], вплоть до выписки ребенка из стационара. Для всех недоношенных детей оценивали морфофункциональную зрелость используя шкалу Ballard, степень асфиксии при рождении по шкале Апгар. Учитывались параметры вентиляции (инвазивная/неинвазивная), длительность респираторной поддержки.

При оценке физического развития новорожденных использовали шкалы INTERGROWTH-21st. учитывающие срок гестации при рождении и ПКВ в 1 месяц.

Оценка неврологического статуса недоношенных детей осуществлялась с применением методики «Оценка неврологического статуса недоношенного

ребенка» А. Б. Пальчика [56], которая основывается на качественной и количественной оценке неврологического статуса недоношенных детей с учётом ПКВ (см. Приложение А и В). Использование данной методики возможно у недоношенных детей с ПКВ 22 недели, суммарная оценка выражена в баллах. В соответствии со сроком ПКВ имеется нормальный (>75%), оптимальный (90%) и максимальный (100%) балльные показатели. Оценка проводилась при нормализации состояния ребенка (самостоятельное дыхание, отсутствие симптомов, угрожающих жизни) с интервалом в 2 недели. В процессе работы для определения нормального неврологического статуса использовался нормальный показатель суммарной оценки для постконцептуального возраста 34-35 недель (количество баллов >28).

Исследовали показатели в соответствии с методикой «Оценка неврологического статуса недоношенного ребенка» [56]:

Верхний хватательный рефлекс: при раздражении ладони возникает слабая флексия пальцев, отмечается с 27–28 недель ПКВ, а к 37–38 неделям, с учётом созревания мышц предплечья и плеча, ребёнок способен приподнять плечи от пеленального стола.

Нижний хватательный рефлекс: при надавливании пальцем на подушечку стопы происходит подошвенная флексия пальцев, формируется к 26 неделе ПКВ.

Сосание и глотание: при вкладывании в рот ребенка пустышки возникает ритмичное сосательное движение, при наличии молока во рту возникает рефлекторное глотание с 27–28 недель гестации. Координация сосания с глотанием формируется к 32–34 неделям ПКВ.

Формирование рефлекса опоры происходит к 34 неделе ПКВ, когда при вертикальной поддержке ребёнок поставлен на опору, он выпрямляет туловище и нижние конечности полусогнуты, но стоит он на полной стопе.

Формирование рефлекса Моро: вызывается ударом по поверхности, на которой лежит ребёнок, на расстоянии 15 см от его головки, при этом руки ребенка самопроизвольно отводятся в стороны, далее раскрывает кулачки, это входит в I-ю фазу рефлекса Моро. Уже через несколько секунд руки принимают исходное

положение – это II фаза рефлекса Моро. Характерно, что к 25–27 неделям гестации отмечается только открытие кисти. Но уже к 33–34 неделям ПКВ формируется разгибание, отведение и приведение рук. Приведение более выражено к 40 неделям ПКВ, причём у недоношенного ребенка выражено слабее, чем у доношенного.

Поза: оценивается положение ребёнка на спине, причём заслуживает внимание положение рук и ног, отмечается преобладание позы. Для ребенка 28 недель характерно, что руки и ноги разогнуты или слегка согнуты.

Мышечный тонус рук: если обе руки вытянуть параллельно телу и удерживать около 3 сек, далее отпустить, повторив 3 раза данную манипуляцию, то с 33 недели руки будут сгибаться медленно и не полностью.

Тракция рук: возможно оценить, если, держа за запястье потянуть руку вверх, происходит сгибание в локтевом суставе и сопротивление, совпадающее с моментом, когда плечи поднимаются от матраса. К возрасту 28 недель ПКВ рука легко сгибается или имеется лёгкое сопротивление.

Тракция ног: при удержании ноги в области лодыжки медленно поднимать её в вертикальное положение, то оценивается сгибание в коленном суставе, причём в 28 недель отмечается сгибание или лёгкое сопротивление ног.

Подколенный угол: привести колено к животу и далее разогнуть ногу, при этом слегка надавить указательным пальцем на заднюю поверхность щиколотки, поочередно оценить подколенный на каждой ноге, в 28 недель должен быть $\sim 150^\circ$.

Контроль головы (экстензорный): при вертикальном положении ребенка (обхват грудной клетки ребенка двумя руками с поддержкой за плечи), голова самопроизвольно начинает падать, причём в 28 недель ребёнок не способен поднять голову, а к 33 неделе уже поднимает голову, но не удерживает ее.

Контроль головы (флексорный): при условии вышеописанного положения (см. экстензорный контроль головы), с 28 недель ребёнок пытается поднимать голову, роняя её вперед или назад.

Отставание головы: при смене горизонтального положения ребенка в сидячее (тракцией за обе кисти и немного поддерживая голову), ребёнок сгибает руки, и к 30 неделе пытается поднимать голову, но она запрокидывается назад.

Вентральная поддержка: при удержании под живот ребенка на весу, происходит изгиб спины, сгибание конечностей и положение головы по отношению к телу, при этом в 28 недель на фоне изгиба спины голова и конечности выпрямленные, а к 30 неделям конечности чуть сгибаются в данном положении.

Поисковый рефлекс: ребёнок поворачивает головку, если касаются или поглаживают его щёчку. Проявление устойчивого рефлекса с 28 недель ПКВ.

Рефлекс Галанта: при раздражении кожи спины параллельно позвоночнику новорожденный описывает туловищем дугу, открытую в сторону раздражителя (нога на стороне раздражения разгибается во всех суставах). Проявление устойчивого рефлекса с 28 недель ПКВ.

Шаговый рефлекс: из положения рефлекса опоры ребенка слегка наклоняют вперёд, что вызывает шаговые движения по поверхности, не сопровождая их движениями рук. Проявление неустойчивого рефлекса с 34 недель ПКВ.

Рефлекс Бабинского: при проведении пальцем по внешнему краю стопы пальчики ноги расходятся в разные стороны одновременно с поворотом стопы. Проявление неустойчивого рефлекса с 34 недель ПКВ.

Ассиметричный шейно-тонический рефлекс: при повороте головы в сторону, рука на этой стороне разгибается, а на противоположной – сгибается. Проявление неустойчивого рефлекса с 34 недель ПКВ.

Рефлекторный ответ на прикосновение: к верхнему веку, роговице, уху вызывает мигание, повороты головы, общие некоординированные движения. Проявление устойчивого рефлекса с 22 недель ПКВ.

Startle (вздрагивание): проявление признака с 22 недель ПКВ.

GMs (генерализованные движения): проявление признака с 22 недель ПКВ.

Изолированное движение руки: проявление признака с 22 недель ПКВ.

Изолированное движение ноги: проявление признака с 22 недель ПКВ.

Ретрофлексия головы: проявление признака с 22 недель ПКВ.

Поворот головы: проявление признака с 22 недель ПКВ.

Нерегулярные дыхательные движения: проявление признака с 22 недель ПКВ.

Stretch (потягивание): проявление признака с 22 недель ПКВ.

Антефлексия головы: проявление признака с 22 недель ПКВ.

Зевание: проявление признака с 22 недель ПКВ.

Координированные движения: проявление признака с 22 недель ПКВ.

Медленные движения глаз: проявление признака с 22 недель ПКВ.

Быстрые движения глаз: проявление признака с 22 недель ПКВ.

Открытие рта (нижней челюсти): проявление признака с 22 недель ПКВ.

Мигательный рефлекс на виброакустическую стимуляцию (Blink): проявление с 24 недель ПКВ.

Фотореакция: при приближении источника света (фонарик) отмечается реакция зрачков (миоз). Проявление с 24 недель ПКВ.

Фиксация взора на яркий красный шар: фиксация взора на яркую игрушку размером 15–20 см на светлом однотонном фоне, проявление неустойчивого рефлекса с 30 недель ПКВ, устойчивый рефлекс появляется с 33 недель ПКВ.

Слежение за ярким красным шаром: слежение за яркой игрушкой размером 15–20 см на светлом однотонном фоне, проявление неустойчивого рефлекса с 32 недель ПКВ.

Латерализация положения головы: изменение положения головы в пространстве с 28 недель ПКВ.

Все дети в неонатальном периоде находились под динамическим наблюдением невролога в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных, а также в отделении патологии новорожденных. При необходимости проводились консультации с детским кардиологом.

2.3 Лабораторные и инструментальные методы исследования

Иммунологический метод. В раннем неонатальном периоде проводился однократный забор венозной крови и однократный в возрасте 1 месяца жизни. С помощью пункции периферической вены или через центральный венозный катетер (если он был установлен) объем забираемой крови составлял 0,5–1,0 мл, при этом не допускалось применение давления в шприце для предотвращения гемолиза. Затем кровь переливалась в сухую и чистую пробирку и отстаивалась в течение 30 минут при комнатной температуре. После этого центрифугировалась в течение 15 минут на аппарате лабораторной медицинской центрифуги АРМЕД 80-2S, со скоростью 600 оборотов/минуту. Полученная сыворотка разливалась в две пробирки по типу Эппендорф (объемом 200–300 мкл), которые маркировались: фио пациента, дату забора, порядковый номер. Хранение пробирок осуществлялось в морозильной камере при температуре - 250°С в течение 3 месяцев, в соответствии с рекомендациями ИФА-тестов, после чего проводился количественный анализ.

Определение уровня Nt-pro-BNP проводилось методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах (ХИАМ) тест-системой группы компаний «Architect i» (США), согласно приложенной инструкции.

Определение уровня NSE проводилось количественным методом иммунофлюоресцентного анализа на спектрофотометре вертикального сканирования тест-системой NSE-ИФА-БЕСТ, согласно приложенной инструкции;

Определение белка S100B проводилось количественным методом иммунофлюоресцентного анализа тест системой CanAg S100 EIA кат. № 708-10, согласно приложенной инструкции.

Гематологический метод. Клинический анализ крови выполнялся на гематологическом анализаторе с автоматическим изготовлением мазков крови SIEMENS «ADVIA® 2120i», анализировали показатели гемоглобина после рождения, в 72 часа и в 1 месяц жизни.

Биохимический метод. Определение КОС и газового состава венозной крови проводилось на анализаторе Medica EasyBloodCas («Медика Корпорейшн», США). Анализировали такие показатели венозной крови, как парциальное давление кислорода (pO₂), парциальное давление углекислого газа (pCO₂), отрицательный десятичный логарифм концентрации ионов водорода (pH), избыток оснований или их недостаток (BE).

Методика оценки эхокардиографического исследования. Эхо-КГ является важным клиническим инструментом для комплексной клинической оценки гемодинамического статуса пациента. Это особенно актуально, поскольку клинические методы, традиционно используемые в отделении интенсивной терапии новорожденных, ограничены и часто применяются с задержкой. Эхо-КГ позволяет поставить более точный гемодинамический диагноз и, таким образом, уменьшить заболеваемость и смертность новорожденных. Благодаря этому методу удастся разрабатывать давать рекомендации, основанные на физиологических данных, что позволяет создать рациональный и индивидуализированный план лечения. [114]. Исследование проводили с помощью эхокардиографа по общепринятой методике путём парастернального и апикального доступов в двух-, четырех- и пятикамерном сечении с применением фазированного датчика, частота которого 4–9 МГц. представленной во многих отечественных и зарубежных руководствах по ультразвуковой диагностике [40, 73, 87], оценивался размер и критерии гемодинамической значимости АП в режиме с использованием режима цветового доплеровского картирования (ЦДК).

Клинико-функциональные параметры ЛЖ оценивали по данным Эхо-КГ в М-, В-, доплер-режимах. Фракцию выброса (ФВ) ЛЖ рассчитывали по формуле: $ФВ = (КДО - КСО / КДО) * 100\%$ (где КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем). Большое количество отечественных и зарубежных научных трудов посвящено правилам написания заключения Эхо-КГ, стандартным измерениям и нормативам [20; 40].

Наше исследование проводилось в двух учреждениях, поэтому для проведения Эхо-КГ применялись аппараты, постоянно используемые в данных учреждениях сертифицированными специалистами, с применением стандартной методики.

Эхо-КГ проводится в возрасте 48–72 часов жизни всем новорожденным из группы риска, к которым относятся:

- все новорожденные с гестационным возрастом (ГВ) ≤ 30 нед.;
- новорожденные ГВ 31–34 недели, в том случае если:
- им проводится ИВЛ;
- им вводился сурфактант;
- у них развилось лёгочное кровотечение в возрасте до 48 часов жизни.

В дальнейшем динамическая Эхо-КГ проводится не позднее, чем через 48 часов после первичной, а также в случае, если:

- потребовалось ужесточение параметров ИВЛ;
- появился смешанный/метаболический ацидоз;
- появились признаки инфекционного токсикоза;
- появился систолический шум.

Также оценивались:

- положение сердца, расположение его верхушки.
- анатомические параметры предсердий, желудочков, магистральных сосудов, их размеры, взаимоотношения.
- состояние клапанов.
- локализация, размеры и количества дефектов межпредсердной и (при наличии) межжелудочковых сообщений.
- величина и направление сброса крови.
- систолическая и диастолическая функция сердца (давление в полостях сердца, ударный и сердечный выброс и др.).

Все размеры сопоставлялись с гестационным возрастом ребенка, площадью поверхности тела (m^2).

Оценка гемодинамической значимости АП. АП можно считать гемодинамически значимым, если имеются все основные критерии и как минимум один из дополнительных критериев:

Основные:

1. Диаметр АП > 1,5 мм (при массе тела < 1500 г).
2. Шунтирование крови слева направо (для детей с массой тела > 1500 г используется другой критерий: диаметр открытого АП > 1,4 мм/кг).
3. Ретроградный кровоток в постдуктальной аорте, превышающий 50% величины антеградного.

Дополнительные подразделяются на две группы:

А) Критерии переполнения малого круга кровообращения:

- отношение размеров левого предсердия (ЛП) к корню аорты (LA/Ao) $\geq 1,5$.
- диастолическая скорость кровотока в легочной артерии (ЛА) $\geq 0,42$ м/с
- отношение сердечного выброса левого желудочка (СВ ЛЖ) к кровотоку в верхней полой вене. СВ ЛЖ/кровоток в ВПВ (LVO/SVC) > 4,0.
- СВ ЛЖ ≥ 300 мл/кг/мин.
- отношение конечного диастолического размера (КДР) левого желудочка (ЛЖ) к размеру корня аорты. КДР ЛЖ/корень аорты (LVd/Ao) > 2,1,

Б) Критерии обеднения большого круга кровообращения:

- индекс сосудистой резистентности (R_i) передней мозговой артерии > 0,8.
- ретроградный кровоток в почечной и/или мезентериальной артериях («маятникообразный» кровоток).
- ретроградный кровоток в постдуктальной аорте > 50% антеградного кровотока.

Площадь поверхности тела (ППТ) рассчитывалась по формуле Мостеллера (предложенной в 1987 году): $\sqrt{((\text{рост в см} * \text{масса тела в кг}) / 3600)}$, м².

Оценку ремоделирования миокарда, т.е. изменение структуры, массы, геометрии и функции миокарда сердца проводили в первые 72 часа и в 1 месяц

жизни. Массу миокарда левого желудочка (г) вычисляли, используя формулу R. Devereux и соавторов [135]: $0,8 * \{1,04 * ([\text{КДР} + \text{ЗСЛЖ} + \text{МЖП}]^3 - [\text{КДР}]^3)\} + 0,6$, где ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка (мм); МЖП – толщина межжелудочковой перегородки) (мм).

Индекс массы миокарда вычислялся по формулам, предложенным Gosse P. и соавторами [137]:

1. индекс массы миокарда = масса миокарда / рост (м)^{2,7} (г/м^{2,7});

2. индекс массы миокарда = масса миокарда/ППТ (г/м²).

Минутный объем крови = ударный объем (УО) крови x ЧСС, (мл/мин)

Сердечный индекс (СИ) (л/мин x м²) = минутный объем крови/ ППТ,

Сердечный выброс (СВ) (мл/кг/мин) = минутный объем крови /массе тела.

Индекс КДР – это индексированный показатель КДР/ППТ, (см/м²).

Индекс КДО – это индексированный показатель КДО/ППТ, (мл/м²).

Методика проведения рентгенологического исследования органов грудной клетки. Рентгенологическое исследование проводилось по стандартной методике по показаниям, в возрасте первых 48–72 часов жизни, далее в 2 недели, в 1 месяц. Также дополнительно оценивались:

- характер лёгочного рисунка: усиление характерно при преимущественно увеличении кровенаполнения в артериальном и венозном русле малого круга кровообращения.

- кардиоторакальный индекс (КТИ), (%) – в нашем исследовании оценивалась качественная характеристика: увеличено КТИ (да), или не увеличено (нет) с учётом, что при КТИ более 60% диагностируется кардиомегалия [89].

Методика проведения записи электроэнцефалографии. Исследование биоэлектрической активности головного мозга у новорожденных осуществлялась по стандартной методике с применением компьютеризированной системы регистрации и анализа ЭЭГ «Нейронспектр», способ расположения электродов на голове ребенка соответствовал Международной схеме отведений (система «10-20», по Jasper H., 1958), продолжительность исследования составила 60 мин. Учитывая,

что исследование проводилось в двух учреждениях, применялись два аппарата, которые использовались в данных учреждениях сертифицированными специалистами, с применением стандартной методики, но при этом учитывая возможную вариабельность измерений между исследователями, мы опирались на заключение исследователя, а именно ЭЭГ - феномены: наличие или отсутствие судорог и неэпилептиформные патологические изменения ЭЭГ, характерные для недоношенных новорожденных (дезорганизованный паттерн (характеризуется изменениями, выходящими за пределы нормативных значений, фоновой активности ЭЭГ, или присутствием патологических острых волн (данный паттерн не регистрировался в сравниваемых группах недоношенных детей проспективного исследования) и преимущественно «незрелый» паттерн (или паттерн «незрелости», т.е. особенностей ЭЭГ, представленные физиологическими для ребенка младшего (по меньшей мере на 2 нед) ПКВ. Показателями зрелости ЭЭГ рассматриваются выраженность (количество) дельта-щеток и височных тета-вспышки в течение записи, степень межполушарной синхронности и, наконец, длительность межвспышечных интервалов прерывистого паттерна) [97; 98]. При проведении ЭЭГ оценивали как симметричность, синхронность, фоновую активность (непрерывную (в виде дельта-волн (с амплитудой >50 — 100 мкВ), в меньшей степени тета-волны (амплитуда >25 мкВ)) и прерывистую (trace discontinue (активность в виде вспышек высокоамплитудных (50 — 300 мкВ, обычно >100 мкВ) волн, чередующихся с низкоамплитудной (<25 мкВ) активностью), сохраняются до 37 - 40 недель ПКВ, далее постепенно заменяются на физиологический паттерн, отражающий функциональную организацию и степень зрелости головного мозга недоношенного новорожденного (trace alternant) и к 42 нед его выраженность становится минимальной), дельта – щётки (комплекс, состоящий из 2 компонентов: дельта волн ($0,5$ – $1,5$ Гц) и наложенной на них быстрой активности, частота их активности увеличивается с ПКВ, достигая значений 1 – 2 Гц к 32 – 34 нед, а амплитуда колеблется в интервале 50 – 300 мкВ.), также низковольтажный

недифференцируемый паттерн, который проявляется в очень раннем возрасте и имеет амплитуду не менее 10 мкВ [97].

Методика проведения нейросонографии. Структурные изменения в мозге были уточнены у всех детей в возрасте первых 3 дней жизни, а также в 2, 4 недели жизни с использованием нейросонографии по стандартной методике [13]. Учитывая, что исследование проводилось в двух учреждениях, сертифицированными специалистами, с применением стандартной методики, но с возможной вариабельностью измерений между исследователями, мы опирались на качественный показатель, основанный на заключении исследования, а именно на формирование ПВЛ в сроки постнатального периода.

2.4 Статистическая обработка материала

Обработка и анализ статистического материала выполнялся по общепринятым методам вариационной статистики с помощью пакета прикладных лицензионных программ Microsoft Office 2010, Statistica 12,0 StatSoft, Inc., а также «Microsoft Excel» for «Windows». Анализ и описание количественных данных проводились с учётом отсутствия нормального распределения. Данные описывали при помощи медианы (Me), межквартильный размах представлен 25% и 75% [Q1;Q3]. Статистическая значимость между показателями выборок оценивалась по непараметрическому U-критерию Манна-Уитни, критический уровень при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05. В описании номинальных данных указывали абсолютные значения и процентные доли. При отсутствии нормального распределения использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена, который используется для выявления и оценки тесноты связи между двумя рядами сопоставляемых количественных показателей. При этом, если ранги показателей, упорядоченных по степени возрастания или убывания, в большинстве случаев совпадают (большему значению одного показателя соответствует большее значение другого показателя), делается вывод о наличии прямой корреляционной

связи. Если ранги показателей имеют противоположную направленность (большему значению одного показателя соответствует меньшее значение другого), то говорят об обратной связи между показателями. Статистическая значимость полученного коэффициента оценивалась при помощи t-критерия Стьюдента. С целью разработки прогностических моделей функционирования АП и неврологического статуса недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ, был применён множественный логистический регрессионный анализ, позволяющий анализировать взаимосвязь между зависимой переменной (бинарный показатель, принимающий два значения, которые кодировались как 1 (есть) и 0 (нет)) и любыми, количественными или качественными, переменными-предикторами (независимыми переменными) и позволяет прогнозировать, к какой из двух групп принадлежит изучаемый случай в зависимости от известных значений переменных-предикторов. Необходимо отметить, что полученные в представленном классификаторе (логистическая регрессия) Бэта-коэффициенты отражают относительное влияние фактора на зависимую переменную, а Б-коэффициенты показывают его прогностическую значимость и могут быть использованы в уравнении, описывающем логистическую функцию. Оценивалось и влияние отдельных факторов: положительное влияние со знаком (+) или в таблице просто без знака перед коэффициентом; и отрицательное влияние – со знаком (-).

Модель представлена уравнением, которое включает не один, а несколько предикторов, каждый из которых имеет свой регрессионный коэффициент:

$$f(x) = ((\exp(z)/1 + \exp(z)) * 100),$$

$$\text{где } z = (a_0 + a_1 * X_1 + a_2 * X_2 - \dots + a_n X_n,$$

где z – зависимая переменная; a_0 – константа; $a_1 \dots n$ – коэффициенты регрессии;

$x_1 \dots n$ – независимые переменные (значения факторных признаков).

Диагностическая эффективность логистического уравнения оценивалась по показателю площади под кривой (AUC), полученной путём проведённого ROC-

анализа (значение AUC: 0,9–1,0 – отличная; 0,8–0,9 – очень хорошая; 0,7–0,8 – хорошая; 0,6–0,7 – средняя; 0,6 и меньше – неудовлетворительная), который показал значимое отклонение кривой, ограничивающей площадь под ней от равновероятного распределения признака ($p=0,001$), что соответствует стандартным требованиям, также рассчитывали значения чувствительности (Se) и специфичности (Sp) фактора.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Комплексная оценка анамнестических и параклинических данных у недоношенных новорожденных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела с артериальным протоком и без него в раннем неонатальном периоде и в возрасте 1 месяца жизни

В ходе сравнительного анализа данных материнского анамнеза было установлено, что женщины в обеих группах были сопоставимы по возрасту: медиана в группе с АП составила 30,8 лет [Q1;Q3:17;42), а в группе без АП 31,5 лет [Q1;Q3:21;41), ($p = 0,44$). Анализ экстрагенитальной патологии показал, что анемия встречалась в обеих группах практически у половины женщин ($p = 0,21$), хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (хроническое течение гастрита, панкреатита, холецистита) в группе с АП встречались у 29 женщин (43,28%), в группе без АП у 6 (19,35%), ($p = 0,58$), что представлено в Таблице 4.

Таблица 4 – Сравнительный анализ экстрагенитальной патологии у матерей обследованных групп недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ

Показатель	Дети с АП (n = 67)		Дети без АП (n = 31)		p-level
	Абс.	%	Абс.	%	
Анемия	39	58,2	18	58,06	0,21
Хронические заболевания ЖКТ	29	43,28	6	19,35	0,58
Заболевания мочевыводящих путей	33	49,25	8	25,8	0,44
Заболевания щитовидной железы	13	19,4	2	6,4	0,08

Примечание: *статистически значимы по U-критерий Манна–Уитни ($p < 0,05$)

Заболевания мочевыводящих путей (цистит, пиелонефрит) встречались у половины женщин в группе с АП, у четверти в группе без АП, ($p = 0,44$).

Заболевания щитовидной железы в группе с АП встречались у 13 женщин (19,4%), в группе без АП у 2 (6,4%), ($p = 0,08$).

Анализируя акушерско-гинекологический анамнез, было выявлено, что он в равной степени отягощён в сравниваемых группах (Таблица 5), но статистической разницы не получено.

Таблица 5 – Сравнительный анализ акушерско-гинекологического анамнеза матерей обследованных групп недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ

Показатель	Дети с АП (n = 67)		Дети без АП (n = 31)		p-level
	Абс.	%	Абс.	%	
Медицинские аборт	24	35,8	8	25,8	0,67
Эрозии шейки матки	49	71,1	19	61,2	0,71
Беременность первая	16	23,8	7	21,8	0,82
Беременность повторная	51	76,1	25	78,12	0,83
Первородящие	28	41,8	12	37,5	0,89
Повторнородящие	39	58,2	19	62,5	0,89

Первородящих женщин было больше в группе с АП – 28 женщин (41,8%), в группе без АП – 12 (37,5%), ($p = 0,89$). Количество беременностей у женщин в группе с АП было немногим меньше – (Me 3,14 [Q1;Q3:1;10], чем в группе без АП - 3,31 [Q1;Q3:1;8], ($p = 0,92$)). Медицинские аборт отмечены в группе с АП у 24 женщин (35,8%), в группе без АП у 8 (25,8%), ($p = 0,67$). Воспалительные изменения шейки матки встречались в группе с АП – у 49 женщин (71,1%), в группе без АП у 19 (61,2%), ($p = 0,71$).

В обеих группах течение беременности сопровождалось осложнениями: артериальная гипертензия регистрировалась в группе с АП у 21 женщины (31,34%), в группе без АП у 10 (32,2%), ($p = 0,64$), угроза прерывания в группе с АП у 64

женщин (95,5%), в группе без АП у 26 (83,8%), ($p = 0,71$). Данные продемонстрированы в Таблице 6.

Таблица 6 – Особенности течения беременности и родов у матерей обследуемых групп недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ

Показатель	Дети с АП (n = 67)		Дети без АП (n = 31)		p-level
	Абс.	%	Абс.	%	
Артериальная гипертензия	21	31,34	10	32,2	0,64
Острые респираторные заболевания в период беременности	24	35,8	8	25	0,55
Угроза прерывания беременности	64	95,5	26	83,8	0,71
Заболевания, передающиеся половым путём	24	35,8	9	29	0,0406*
Гестационный сахарный диабет	8	11,94	3	9,6	0,54
Роды естественные	17	25,37	6	19,3	0,85
Роды оперативные	50	74,6	25	80,6	0,76

Примечание: *статистически значимы по U-критерий Манна–Уитни ($p < 0,05$)

В период беременности в группе с АП 24 женщины (35,8%) перенесли острую респираторную инфекцию, в группе без АП – 8 (25,8%), ($p = 0,55$). Нарушение углеводного обмена (гестационный сахарный диабет) в группе с АП встречалось у 8 женщин (11,94%), в группе без АП у 3 (9,6%), ($p = 0,54$). Статистически значимо различался анамнез по инфекциям, передаваемым половым путём: в группе с АП данная патология встречалась у 24 женщин (35,8%), в группе без АП у 9 (29,03%), ($p = 0,0406$). Течение безводного периода в группе с АП оказалось более продолжительным (Me 381,43 [Q1;Q3:0;7241] минут), чем в группе без АП (Me 111,19 [Q1;Q3:0;1400] минут, ($p = 1$)). Большинство пациентов в обеих группах родились с помощью кесарева сечения: 77,42% в группе с АП и 75,51% в группе

без АП, ($p = 0,76$). В нашем исследовании оперативное родоразрешение не оказало значимого влияния на функционирование АП.

Если у женщины существует угроза прерывания беременности на сроке 24⁰–33⁶ недели, ей рекомендуется проводить антенатальную профилактику с использованием кортикостероидных препаратов. Это позволит снизить риск развития РДС и ускорит процесс созревания лёгких у плода [2]. В ходе нашего исследования данное профилактическое мероприятие было проведено для большинства женщин: в группе с АП 50 женщинам (74,6%), в группе без АП - 24 (77,4%), ($p = 0,06$). Статистически значимых различий не получено.

Таким образом, антенатальным фактором риска функционирования АП у недоношенных новорожденных детей с ЭНМТ и ОНМТ стали инфекции, передаваемые половым путём у матери.

Мы выявили фактор, связанный с открытым АП при рождении: в группе с АП гестационный возраст оказался значимо ниже - 28,34 [23; 35] недель, ($p = 0,017$), тогда как в группе без АП - 29,9 [27;35] недель.

В наше исследование включено 43 мальчика (43,8%) и 55 девочек (56,1%), среди них 24 недоношенных новорожденных ребенка с ЭНМТ (24,4%), и 74 с ОНМТ (75,5%). Из общего числа детей 86 были глубоко недоношенными (87,75%), 9 — умеренно недоношенными (9,18%), и 3 — поздно недоношенными (3,06%). Исследование массоростовых характеристик недоношенных новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ после рождения показало, что в физическом развитии дети не имели значительных отличий и статистической значимости параметров не выявлено.

К моменту рождения нормальное физическое развитие было отмечено у 69 недоношенных новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ (70,4%) от всей проспективной группы. У 28 детей (28,5%) отмечена задержка внутриутробного развития (ЗВУР), из которых 15 случаев относились к симметричному варианту ЗВУР, а к асимметричному - 13. Для определения ЗВУР использовались массоростовые

показатели, находящиеся ниже 10 перцентиля по шкале INTERGROWTH-21st в зависимости от срока гестации. (Таблица 7).

Таблица 7 – Характеристика недоношенных новорождённых детей с ЭНМТ и ОНМТ, Ме [Q1;Q3]

Показатель	Дети с АП (n = 67)	Дети без АП (n = 31)	p-level
Масса тела при рождении, г	1106,11 (540;1500)	1105,33 (600;1500)	0,99
Длина тела при рождении, см	36,2 (26;45)	36,7 (29;42)	0,606
Центильное значение массы тела при рождении в зависимости от срока гестации	42,6 (3; 75)	28,44 (3;75)	0,023*
Гестационный возраст ребенка, недель	28,34 (23;35)	29,9 (27;35)	0,017*

Примечание: *статистически значимы по U-критерий Манна–Уитни ($p < 0,05$)

Мы выявили фактор, связанный с открытым АП в сравниваемых группах – это центильное значение массы недоношенного ребенка в зависимости от срока гестации: в группе с АП был статистически значимо больше - 42,6 [3;75], недель, ($p = 0,023$), тогда как в группе без АП 28,44 недель [3;75]. Следовательно, дети с АП были с меньшим сроком гестации и гармоничным развитием.

Все обследованные новорожденные родились в тяжёлом состоянии и с признаками асфиксии.

Для оценки тяжести асфиксии всем детям при рождении проводилась оценка по шкале Апгар. В группе с АП на первой минуте рождения тяжесть асфиксии (оценка менее 3 баллов) была отмечена у 10 детей (14,9%), в группе без АП у 3 (9,6%), ($p = 0,48$). Признаки умеренной асфиксии в группе с АП отмечались у 57 детей (85,07%), в группе без АП у 25 детей (80,6%), ($p = 0,56$).

Анализируя состояние новорожденных в конце 5 минуты выявлено, что оценка менее 3 баллов в группе с АП была у 1 ребенка (1,49%), в группе без АП таких детей не было.

Данные продемонстрированы в Таблице 8.

Таблица 8 – Значение оценки по шкале Апгар в исследуемых группах

Показатель	Дети с АП (n = 67)		Дети без АП (n = 31)		p-level
	Абс.	%	Абс.	%	
В конце 1 минуты:					
4-7 баллов	57	85,07	25	80,6	0,48
<3 баллов	10	14,9	3	9,6	0,56
В конце 5 минуты:					
4-7 баллов	66	98,5	28	100	0,71
<3 баллов	1	1,49	0	0	

Оказание первичной реанимационной помощи осуществлялось согласно методического письма «Первичная и реанимационная помощь новорожденным детям» от 21.04.2010 [37], проведение искусственной вентиляции лёгких потребовалось в группе с АП 49 детям (76,1%), в группе без АП 18 (58%), ($p = 0,101$), сурфактант вводился в группе с АП 51 ребёнку (76,1%), в группе без АП 24 детям, ($p = 0,58$). Согласно литературным источникам, введение сурфактанта рассматривается как фактор риска для персистирования АП. В нашем исследовании статистически значимые различия не были выявлены, подтвердить закономерность, описанную другими исследователями, не удалось.

Анализ дыхательных функций показал, что в первые часы после рождения показатель $p\text{CO}_2$ в периферической крови значимо различался: в группе с АП он был выше и составил 36,92 [19,6;88] мм рт. ст., ($p = 0,014$), в то время как в группе без АП этот показатель составил 30,61 [13,3;51,5] мм рт. ст. Уровень $p\text{CO}_2$ в группе с АП приближался к рекомендуемому безопасному значению (37,7–52,5 мм рт. ст.). Согласно результатам рентгенологического исследования органов грудной клетки гиповентиляция была зарегистрирована статистически значимо чаще в группе с АП

у 48 детей (72%), тогда как в группе без АП – у 13 детей (43%), ($p = 0,021$). Признаки ателектазов также статистически значимо чаще регистрировались в группе с АП у 57 детей (84,9%), тогда как в группе без АП у 19 детей (62%), ($p = 0,032$). Данные представлены на рисунке 2

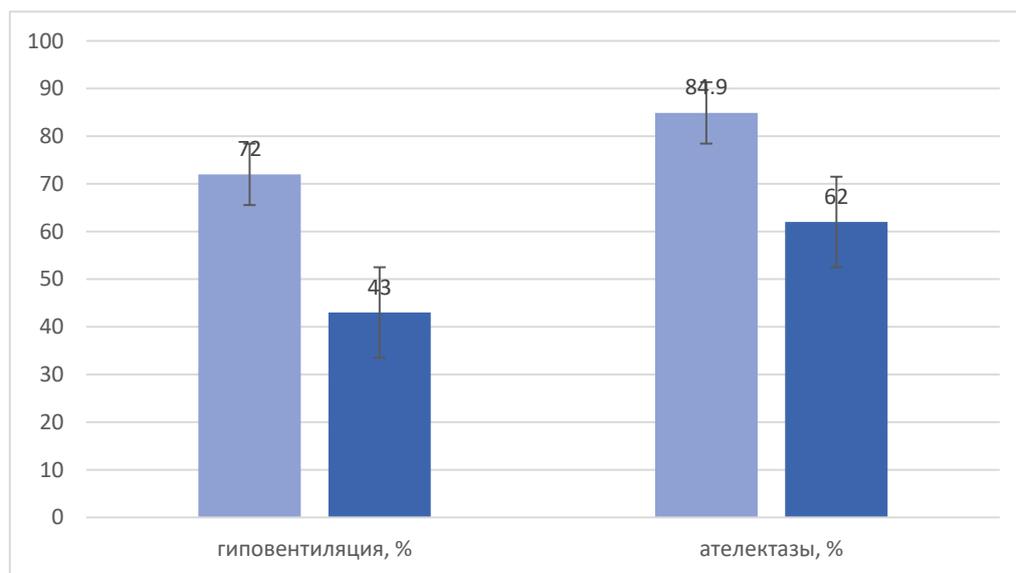


Рисунок 2 – Параметры рентгенологических данных в сравниваемых группах после рождения

В возрасте 1 месяца жизни у пациентов проспективной группы (90 недоношенных), находящихся под наблюдением и продолжающих получать стационарное лечение, была проведена комплексная оценка клинико-параклинических параметров. Дети были разделены на 2 группы в зависимости от одного признака: наличие или отсутствие АП по данным Эхо-КГ. В группе без АП ($n = 48$) было 22 мальчика (45,8%) и 26 девочек (54,2%), 19 детей родились с ЭНМТ (39,5%), 29 детей с ОНМТ (60,4%). В группе с АП ($n = 42$) было 16 мальчиков (38%) и 26 девочек (61,9%), 20 детей родились с ЭНМТ (47,6%) и 22 ребенка с ОНМТ (52,4%). Анализ антропометрических данных в 1 месяц жизни показал аналогичную тенденцию, как и при рождении: в группе с АП масса тела составила

1620,67 [770;2670] г, ($p = 0,025$), а длина тела 39,9 [28;47] см, ($p = 0,014$), что было значимо ниже, чем в группе без АП, где масса тела составила 1712,32 [1100;2375] г, а длина тела 40,7 [34;45] см. При этом, темпы гармоничного развития в группе с АП оставались стабильными и в возрасте 1 месяца жизни (Таблица 9).

Таблица 9 – Показатели физического развития недоношенных детей в возрасте 1 месяца, Ме [Q1;Q3]

Показатель	Дети с АП (n = 42)	Дети без АП (n = 48)	P -level
Масса тела, г.	1620,67 (770;2670)	1712,32 (1100;2375)	0,025*
Длина тела, см.	39,9 (28;47)	40,7 (34;45)	0,014*

Примечание: *статистически значимы по U-критерий Манна–Уитни ($p < 0,05$).

В возрасте 1 месяца жизни были получены статистически значимые лабораторные данные, связанные с открытым АП: медиана уровня гемоглобина в группе с АП составила 97,27 [Q1;Q3:75;159] г/л, ($p = 0,002$), чем в группе без АП, где этот показатель равнялся 113,0 [Q1;Q3:71;176] г/л. По результатам рентгенографии лёгких сохранялись очаговые тени в группе с АП в 13,3% случаев, тогда как в группе без АП отсутствовали ($p = 0,028$). Уровень NT – proBNP, измеренный в раннем неонатальном периоде, в обеих группах не превышал референсных значений, и статистически значимых различий по этому показателю не выявлено. Таким образом, открытый АП после рождения наблюдается у недоношенных новорожденных, родившихся до 28,34 недель с нормальной массой тела для своего гестационного возраста, с отягощенным анамнезом по материнским инфекциям, имеющих отклонения в КОС (pCO_2); а в возрасте одного месяца жизни АП функционирует у недоношенных с ранней анемией (уровень гемоглобина менее 98 г/л) и очаговыми изменениями в лёгких.

3.2 Морфофункциональные особенности сердечно-сосудистой системы и оценка факторов риска функционирования артериального протока у недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела в раннем неонатальном периоде и в возрасте 1 месяц жизни

Медиана размера АП составила 2,25 [Q1;Q3:0,6;5,2] мм и было визуализировано лево-правое шунтирование крови.

Данные представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Показатели эхокардиографии недоношенных новорождённых детей с ЭНМТ и ОНМТ (в первые 72 часа), Ме [Q1;Q3]

Показатель	Дети с АП (n = 67)	Дети без АП (n = 31)	p- level
КДР ЛЖ, мм	12,03 [8,1;16,8]	12,15 [8,3;20,0]	0,37
КСР ЛЖ, мм	6,91 [3,5;14,7]	6,85 [5,0;10,0]	0,09
КДО ЛЖ, мл	2,77 [1;8,1]	3,93 [1,8;6,0]	0,33
КСО ЛЖ, мл	1,0 [0;3,0]	0,99 [0;2,6]	0,12
Ударный объем ЛЖ, мл	2,66 [1;5,7]	2,7 [0,5;5,0]	0,72
Диаметр перешейка аорты, мм	5,13 [4,0;7,0]	5,48 [4,0;6,6]	0,48
Фракция сокращения левого желудочка, %	77,33 [51;93]	76,63 [65;89]	0,22
Давление в ЛА, мм рт. ст.	22 [0;55]	28,5 [1,7–36]	0,24
Давление в аорте, мм рт. ст.	5,37 [1,8–9,1]	3,88 [1,5;8,7]	0,12
Размер ствола ЛА, мм	5,58 [4,1;8,3]	5,6 [4,2;7,9]	0,54
Размер правого желудочка, мм	6,97 [4;13]	6,8 [4,5;10]	0,32

Продолжение Таблицы 10.

ТЗСЛЖ, мм	2,28 [1,4;4,0]	2,46 [1,5;4,3]	0,76
СВ ЛЖ, мл/кг/мин	373,8 [155,7;1025]	368,71 [69,8;757]	0,43
LA/Ao	1,23 [0,78;1,77]	1,2 [0,81;1,51]	0,4

Сравнительный анализ параметров внутрисердечной гемодинамики в 72 часа жизни в исследуемых группах значимой разницы не показал. Значение LA/Ao равно 1,2 [0,78;1,7] (при этом допустимо значение до $\leq 1,5$), СВ ЛЖ равен 326 [141;820] мл/кг/мин (допустимо значение до ≤ 300 мл/кг/мин), LVd/Ao равен 2,2 [1,7;3,3] (допустимо значение до $\leq 2,1$), СИ был равен 4 [1,5; 8,2] л/мин/м² (допустимо значение до 4 л/мин/м²), т.е. все параметры имели приемлемые значения, значение сердечного выброса левого желудочка незначительно превышало допустимое значение. Следует отметить, что уровень NT-proBNP в крови в обеих группах не превышал нормальных значений, и сравнительный анализ статистически значимых различий не выявил.

В результате, в 72 часа жизни у недоношенных новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ в группе с открытым АП не было клинических и параклинических признаков сердечной недостаточности.

В возрасте 1 месяца жизни, согласно данным проведенного исследования Эхо-КГ, у 10 детей АП открылся, в то время как у 32 пациентов оставался открытым, всего в группе с открытым АП было 42 ребенка (46,7%). Медиана размера АП в этот период жизни составила 1,7 [Q1; Q3:0,8;3,7] мм. У 16 детей АП оставался закрытым, а у 32 детей он закрылся. В группе без АП к 1 месяцу жизни насчитывалось 48 человек (53,3%). Анализ параметров внутрисердечной гемодинамики в 1 месяц жизни в сравниваемых группах выявил, что в группе с АП размер овального окна (ОО) составил 2,72 [0;8,4] мм, ($p = 0,018$), что было больше, чем в группе без АП, где он равнялся 2,02 [0,8;3] мм. Величина градиента давления

на трикуспидальном клапане была выше в группе с АП - 21,29 [14;35] мм рт. ст., ($p = 0,021$), по сравнению с 13,04 [3,3;20,7] мм рт. ст в группе без АП. Значения конечного систолического объема (КСО) в группе с АП составили 1,97 [0,6;5] мл ($p = 0,04$), что также превышает показатели группы без АП, где КСО составил 0,98 [0,4;0,6] мл. Толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в группе с АП составила 3,26 [2,4;3,2] мм, ($p = 0,039$), в то время, как в сравнении с группой без АП была равна 2,65 [2;3,2] мм. Эти данные указывают на изменения в структуре сердца к 1 месяцу жизни в силу объемной перегрузки сердца (ОО), приводящей как к гипертрофии миокарда (ТМЖП), так и дилатации ЛЖ (КСО). Данные представлены в Таблице 11.

Таблица 11 – Сравнительная характеристика гемодинамических показателей в сравниваемых группах в возрасте 1 месяц жизни, Me [Q1;Q3]

Показатель	Дети с АП, (n = 42)	Дети без АП, (n = 48)	P -level
Градиент давления на ТК, мм.рт.ст.	21,29 [14;35]	13,04 [3,3;20,7]	0,021*
ОО, мм	2,72 [0;8,4]	2,02 [0,8;3,0]	0,018*
КСО, мл	1,97 [0,6;5,0]	0,98 [0,4;0,6]	0,04*
ТМЖП, мм	3,26 [2,4;3,2]	2,65 [2;3,2]	0,039*

Примечание: * – статистически значимы по U-критерий Манна–Уитни ($p < 0,05$).

Однако, концентрация NT-proBNP в крови в этом возрасте не превышала референсные значения, что свидетельствует о том, что клинически и лабораторно сердечная недостаточность не была проявлена. Проведённый множественный логистический регрессионный анализ условий функционирования АП в 1 месяц жизни выявил значительное количество разнонаправленных факторов. Всего было проанализировано 176 показателей, включающих анамнестические данные, результаты двух (в первые 72 часа и в 1 месяц жизни) исследований Эхо – КГ с

доплером, рентгенографии лёгких, исследований КОС и общих анализов периферической крови, а также биомаркеров. В окончательную версию анализа были включены качественные и количественные показатели, которые обладали наибольшей значимостью статистической и по коэффициенту бэта (Таблица 12).

Таблица 12 – Характеристика показателей, ассоциированных с функционированием АП в сравниваемых группах в 1 месяц жизни

Показатель	Дети с АП (n = 42)	Дети без АП (n = 48)
качественные, n (%), (p = <0,0001)		
Синдром общего угнетения ЦНС (в 2 недели жизни), (да-1, нет - 0)	58 (86,5)	27 (87)
Ателектазы в лёгких (по R – графии в 48 часов), (да-1, нет- 0)	59 (88)	23 (74,19)
КТИ (по R – графии в 2 недели жизни), (да-1, нет- 0), %	6 (8,9)	1 (3)
Признаки усиления легочного рисунка (по R – графии в 2 недели жизни), (да-1, нет- 0)	66 (98,5)	28 (90,3)
количественные, Me [Q1;Q3], (p = <0,0001)		
Длительность безводного промежутка, минут	381 [0;98)	111,1 (0;5)
Значение оценки по Апгар на 5 минуте, балл	6,2 [6;7)	6,43 (6;7)
ОО (по Эхо-КГ в 72 часа), мм	2,15 [2;2,9]	2 [2;2,65]
КСР ЛЖ (по Эхо-КГ в 72 часа), мм	7 [6;7,9]	6,35 [5,7;7,85]
pO ₂ (после рождения по КОС), мм Hg	39 [35;48]	38,5 [33,3;47,3]
BE (после рождения по КОС), ммоль/л	- 5,9 [- 8,2;4,8]	-7,1 [- 8,6;5]
pCO ₂ (после рождения по КОС), мм Hg	37,1 [33,8;40, 8]	39,05 [34,9;42,5]

К таким факторам относятся: анамнестические данные (длительность безводного промежутка), клинические характеристики (значение оценки по шкале Апгар на 5 минуте, синдром общего угнетения ЦНС в 2 недели жизни),

гемодинамики показатели в 72 часа (размер ОО, КСР ЛЖ), лабораторные данные после рождения (pO_2 , pCO_2 , ВЕ), а также результаты рентгенографии органов грудной клетки в первые 2 дня жизни (ателектазы) и в 2 недели жизни (признаки усиления легочного рисунка, значение КТИ). Эти факторы указывают на то, что функционирование АП в течение всего неонатального периода сопряжено с вероятным интранатальным инфицированием (на основании значения длительности безводного промежутка (381 минут) в группе с АП), с клиническими проявлениями (в группе с АП более низкая оценка по Апгар (6,43 балла), наличие общего синдрома угнетения в 2 недели), с особенностями КОС в первые 72 ч жизни (в группе с АП сдвиг респираторного компонента КОС в сторону ацидоза: ВЕ (-5,9 ммоль/л), pO_2 (39 ммHg), pCO_2 (37,1 ммHg)), а также гемодинамическими особенностями в 72 часа (в группе с АП дилатация левого желудочка (КСР ЛЖ (7мм) на фоне объёмной перегрузки (ОО (2,1 мм)) и рентгенологическими особенностями: наличие ателектазов в 72 часа и признаков усиления легочного рисунка и расширения КТИ в 2 недели. В первые часы жизни функционирование АП в большей степени связано с повышением pCO_2 (более 36,92 ммоль/л), в то время как умеренная гипокапния (pCO_2 менее 30,61 ммоль/л) связана с закрытым АП в первые часы жизни. Но умеренная гиперкапния при рождении (pCO_2 39,05 ммоль/л) связана с закрытым АП в 1 месяц жизни. Учитывая чувствительность показателей КОС (pO_2 , pCO_2 и ВЕ), полученных методами вариационной статистики и множественным логистическим регрессионным анализом, и их взаимосвязь с функционирующим артериальным протоком, мы позволили предположить, что возможно управлять размерами АП посредством терапевтического воздействия на показатели КОС, изменяя параметры респираторной поддержки, кислородотерапии, инфузионной терапии (с щелочной или кислой валентностью). Таким образом, изменяя параметр pCO_2 возможно влиять на функционирование АП или его закрытие, но необходимо учитывать многофакторное влияние на АП (респираторная поддержка, инфекционный фактор, гемодинамические параметры). Все вышеуказанные факторы в

совокупности могут быть интерпретированы только с позиции взаимосвязи между собой, то есть в рамках межфакторных взаимодействий (Таблица 13).

Таблица 13 – Факторы, сопряжённые с функционированием АП в 1 месяц жизни

Показатель	Бета коэффициент	Б- коэффициент	p-level
Свободный коэффициент логистической регрессии		0,8329	<0,0001
Длительность безводного промежутка, минут, X7	0,2149	0,0001	<0,0001
Значение оценки по Апгар на 5 минуте, балл, X11	-0,0628	-0,0361	<0,0001
Синдром общего угнетения ЦНС (в 2 недели жизни), (да-1, нет- 0), X4	0,2857	0,3531	<0,0001
ОО (Эхо-КГ в 72 часа), мм, X3	0,2983	0,1933	<0,0001
КСР ЛЖ (Эхо-КГ в 72 часа), мм, X5	0,2706	0,0722	<0,0001
pO ₂ после рождения (по КОС), мм Hg, X6	0,2580	0,0076	<0,0001
ВЕ после рождения (по КОС), ммоль/л, X2	0,6149	0,0881	<0,0001
pCO ₂ после рождения (по КОС), мм Hg, X8	-0,3462	-0,0170	<0,0001
Ателектазы в лёгких (по R – графии в 48 часов), (да-1, нет-0), X10	-0,5202	-0,8573	<0,0001
КТИ (по R – графии в 2 недели жизни), (да-1, нет- 0), %, X9	-0,4481	-0,7384	<0,0001
Признаки усиления легочного рисунка (по R – графии в 2 недели жизни), (да-1, нет- 0), X1	0,9076	1,4955	<0,0001

Примечание: X1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, X12 – для логистического уравнения.

Таким образом, функционирование АП в 1 месяц жизни сопряжено с факторами и условиями, которые подтверждены сравнительным анализом и множественной

логистической регрессией: анамнестическим (длительный безводный промежуток), объективным статусом (наличие асфиксии при рождении, более низкая оценка по Апгар на 5 минуте), на фоне синдрома общего угнетения ЦНС, гемодинамической перегрузки, подтверждающейся сравнительно большими размерами ОО, величины градиента давления на трикуспидальном клапане, респираторными нарушениями (в 72 часа наличие ателектазов и в 2 недели признаков изменения лёгочного рисунка и расширения КТИ), что привело к ремоделированию сердца у недоношенных новорожденных, подтверждённое более высокими значениями КСР ЛЖ в 72 часа жизни, КСО и ТМЖП в 1 месяц жизни. Параметры КОС были связаны с открытым АП в первые 72 часа жизни: уровень pO_2 составил 39 ммНг, VE -5,7 и pCO_2 37,1 ммНг. Влияя на значения VE , pO_2 и pCO_2 в первые 72 часа после рождения, можно повлиять на состояние АП, принимая во внимание функциональные потребности незрелого организма недоношенного ребенка. Все вышеуказанные факторы в совокупности могут быть интерпретированы только с позиции взаимосвязи между собой, то есть в рамках межфакторных взаимодействий.

3.3 Особенности нервно-психического развития, уровня нейромедиаторов и исследование факторов, оказывающих влияние на оценку неврологического статуса недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела в постконцептуальном возрасте 34 – 35 недель

Согласно литературным данным, недоношенные дети, особенно с ЭНМТ и ОНМТ, подвержены высокому риску перинатальных поражений центральной нервной системы, причем уровень риска увеличивается при снижении гестационного возраста и массы тела при рождении [25; 80]. В нашем исследовании мы проанализировали особенности неврологического статуса недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ и оценили роль функционирующего АП и различных факторов на этот статус. Причем, если оценку факторов, влияющих на функционирование

АП мы проводили 2 раза в неонатальном периоде: в 72 часа жизни и 1 месяц, основываясь на результатах Эхо-КГ. Исследование неврологического статуса осуществлялось с применением методики «Оценка неврологического статуса недоношенного ребенка» А. Б. Пальчика [56], которая основывается на качественной и количественной оценке неврологического статуса недоношенных детей с учётом ПКВ. В процессе работы для определения нормального неврологического статуса использовался нормальный показатель суммарной оценки для постконцептуального возраста 34-35 недель (количество баллов >28).

В результате анализа данных комплексного клинико-инструментального обследования и в соответствии с «Классификацией перинатальных поражений нервной системы у новорожденных», утверждённой специалистами Российской Ассоциации Перинатальной Медицины в 2000г., у всех детей, участвующих в проспективном исследовании, было диагностировано перинатальное поражение ЦНС.

В большинстве случаев оно классифицировалось как гипоксически-ишемическое, реже – как гипоксически-геморрагическое (при этом гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС проявлялось только после 3 суток жизни), статистически значимых данных не было получено (Таблица 14).

Таблица 14 – Характеристика перинатального поражения ЦНС у недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ, n (%)

Показатель	Дети с АП	Дети без АП	p - level
Гипоксически-ишемические изменения	65(97)	31 (100)	> 0, 05
Гипоксически-геморрагические изменения	2(2,9)	-	> 0,05

В клинической картине в основном наблюдался синдром общего угнетения ЦНС. Проявления синдрома общего угнетения ЦНС (отсутствие адекватной реакции на осмотр врача, гипо- или арефлексии, отсутствие сосательного рефлекса у детей, ослабление или отсутствие крика, выраженной мышечной гипотонии) в 2

недели жизни в группе с АП наблюдались реже (86,3 %, n = 57, p = 0,04), чем в группе без АП (87 %, n = 27) (Таблица 15).

Таблица 15 – Основные неврологические синдромы, n (%)

Показатель	Дети с АП	Дети без АП	p - level
Синдром общего угнетения ЦНС (в 2 недели жизни)	58 (86,3)	27 (87)	0,04*
Синдром общего угнетения ЦНС (в 4 недели жизни)	56 (86,1)	28 (90,3)	0,036*
Судорожный синдром	18 (26,8)	5 (16,1)	0,045*

Примечание: *- значимость p <0,05

В 1 месяц сохранялась аналогичная тенденция: в группе с АП данный синдром встречался реже (86,1%, n = 56, p = 0,036), чем в группе без АП (90,3%, n = 28). Судорожный синдром напротив, чаще встречался в группе с АП (26,8%, n = 18, p = 0,045), чем в группе без АП (16,1%, n = 5).

С целью диагностики в раннем неонатальном периоде и в возрасте 1 месяца жизни проводили контроль уровней нейроспецифического белка S100 и NSE в сыворотке крови. Установлено, что их показатели превышали норму, однако статистически значимых различий не было выявлено.

По данным нейросонографии формирование ПВЛ наблюдалось в группе с АП раньше - в 29,52 недель (46, 2%, n = 31), в то время как в группе без АП данные изменения фиксировались в 31,3 недели (41,9%, n = 13), (p = 0,028).

При оценке электрофизиологической активности мозга у недоношенных новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ, по данным электроэнцефалографии, чаще наблюдалась задержка электрогенеза мозга (незрелый паттерн) у детей в группе с АП (92,5%, n = 27, p = 0,017), чем в группе без АП (58,3%, n = 12).

Эти результаты иллюстрированы на рисунке 3.

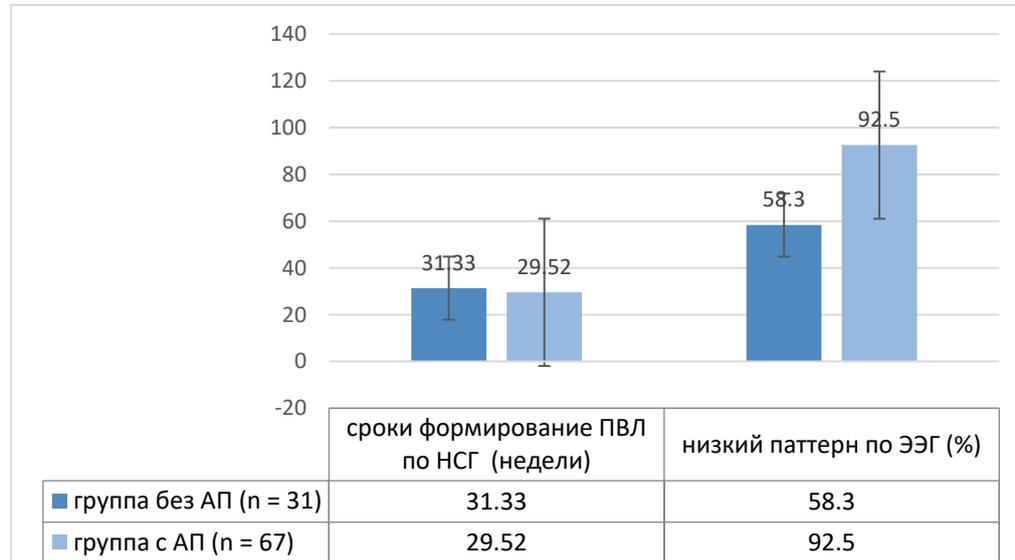


Рисунок 3 – Сравнительная характеристика результатов обследований в сравниваемых группах

При анализе результатов неврологического статуса недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ в 34–35 недель ПКВ, было установлено, что в группе с АП нормальный уровень (более 28 баллов) достигли 6 детей (10,7%, n = 56), тогда как в группе без АП - 5 детей (20,8%, n = 24).

На 35-й неделе ПКВ нормальный уровень (более 28 баллов) был достигнут у 18 детей (90%, n = 20) в группе с АП, и у 2 детей (50%, n = 4) в группе без АП. Статистически значимых различий между функционированием АП и количественной оценкой неврологического статуса недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ в указанные периоды ПКВ не было выявлено.

В дальнейшем был проведён корреляционный анализ по методу Спирмена, который оценивал связь между количественной оценкой неврологического статуса недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ на 34–35 неделе ПКВ, и делением на группы, в зависимости от наличия нормальной оценки неврологического статуса в данном ПКВ (28 баллов и выше) и отсутствием её (ниже 28 баллов), с одной

стороны, и АП (отсутствие или наличие функционирования в первые 72 часа после рождения), с другой стороны. Результаты корреляционного анализа не показали значимых корреляций.

С помощью пошагового метода множественной логистической регрессии были выявлены факторы, оказывающие влияние на неврологический статус недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ в ПКВ 34–35 недель.

Наиболее статистически значимыми оказались следующие показатели: респираторный ацидоз при рождении (ВЕ (коэффициент $B=0,0341$) и респираторные нарушения в течение первых 48 часов жизни, включая признаки гиповентиляции (коэффициент $B=0,3123$) и ателектазов (коэффициент $B=0,3309$).

Также были учтены гемодинамические факторы, оценённые по Эхо-КГ в 72 часа жизни: установлена положительная связь была между размерами полостей сердца, индексированными к площади поверхности тела (КДР (коэффициент $B=0,0115$) и КДО (коэффициент $B=0,0137$)) и показателем легочной гиперперфузии (LA/Ao) (коэффициент $B=0,5416$).

Обратная отрицательная связь отмечена у гемодинамических факторов, оценённых по Эхо-КГ в 72 часа жизни, с нормальной оценкой неврологического статуса, оцененного на 34–35 неделе ПКВ. К таким факторам относятся размеры КДР (коэффициент $B=-0,1569$) и КДО (коэффициент $B=-0,1145$), ТПСПЖ (коэффициент $B = -0,1651$) параметры фракции выброса левого желудочка (коэффициент $B=-0,0164$), а также значение КТИ (коэффициент $B = -0,8707$).

Чем меньше были указанные параметры, тем лучше была оценка неврологического статуса недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ на 34–35 неделе ПКВ.

В то же время наличие аорто-легочных коллатералей (коэффициент $B=-0,4439$) было связано с более низкой количественной оценкой.

Эти результаты продемонстрированы в Таблице 16.

Таблица 16 – Факторы, оказывающие влияние на неврологический статус недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ в ПКВ 34–35 недель

Показатель	Бета коэффициент	Б- коэффициент	p-level
Свободный коэффициент логистической регрессии		1,2533	<0,0001
ВЕ (по КОС после рождения), X4	0,3694	0,0341	<0,0001
КТИ (по R – грамме в 48 ч жизни), (1 -да, 0- нет), %, X12	-0,2944	-0,8707	<0,0001
Признаки ателектазов (по R - грамме в 48 ч жизни), (1 -да, 0- нет), X6	0,3443	0,3309	<0,0001
Индекс КДО (по Эхо-КГ в 72 ч жизни), мл/м ²), X2	0,5521	0,0137	<0,0001
Индекс КДР (по Эхо-КГ в 72 ч жизни), см/м ²), X1	0,8169	0,0115	<0,0001
ТПСПЖ (по Эхо-КГ в 72 ч жизни), мм, X11	-0,3037	-0,1651	<0,0001
ФВ ЛЖ (по Эхо-КГ в 72 ч жизни), %, X10	-0,3320	-0,0164	<0,0001
LA/Ao (по Эхо-КГ в 72 ч жизни), X5	0,3612	0,5416	<0,0001
КДО (по Эхо-КГ в 72 ч жизни), мл, X8	-0,4883	-0,1145	<0,0001
КДР (по Эхо-КГ в 72 ч жизни), мм, X7	-0,8542	-0,1569	<0,0001
Аорто-легочные коллатерали (по Эхо-КГ в 72 ч жизни), (1 -да, 0- нет), X9	-0,3546	-0,4439	<0,0001

Примечание: X1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, X12 – для логистического уравнения

Таким образом, для недоношенных новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ характерны синдром угнетения, судорожный синдром, что является проявлением морфофункциональной незрелости ЦНС. Это подтверждается задержкой электрогенеза мозга и формированием ПВЛ. Выявленная совокупность факторов, влияющих на неврологический статус обусловлена особенностями перестройки гемодинамики и влиянием респираторных нарушений при рождении.

Далее, в нашем исследовании мы выделили детей ($n = 24$), достигших ПКВ 35 недель и провели корреляционный анализ по методу Спирмена, оценив связь между количественной оценкой неврологического статуса недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ в ПКВ 35 недель, и делением на группы, в зависимости от наличия нормальной оценки неврологического статуса в данном ПКВ (28 баллов и выше) и отсутствия (ниже 28 баллов), с одной стороны, и АП (отсутствие или наличие функционирования в первые 72 часа после рождения). В результате была выявлена статистически значимая корреляция между функционированием АП в 72 часа жизни и нормальной оценкой неврологического статуса в ПКВ 35 недель ($R=0,424$; $p = 0,038803$). Поэтому при применении пошагового метода множественной логистической регрессии в качестве зависимой переменной была выбрана качественная оценка (наличие нормальной оценки неврологического статуса в данном ПКВ (28 баллов и выше) и нет- отсутствие её (ниже 28 баллов), с одной стороны, и АП (отсутствие или наличие функционирования в первые 72 часа после рождения), с другой стороны.

Факторы, влияющие на неврологический статус недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ в ПКВ 35 недель, включают в себя несколько статистически значимых показателей: анамнестические факторы такие, как инфекция мочевыводящих путей у матери (коэффициент $B= 0,0129$) и количество родов у матери (коэффициент $B=-0,0416$). Также важным является клинический фактор - дисфункция ЖКТ (коэффициент $B=-0,0379$), продолжительность респираторной терапии (НИВЛ) (коэффициент $B=-0,0156$).

Среди факторов, связанных с респираторными нарушениями выделяются гиповентиляция в 48 часов жизни (коэффициент $B=0,0972$) и значение КТИ в 2 недели жизни (коэффициент $B=-1,1042$). Гемодинамические факторы, оценённые в первые 72 часа жизни по Эхо-КГ, также имеют значение: ударный объём ЛЖ (коэффициент $B=-0,0819$) и СИ (коэффициент $B=-0,0001$), а также ТПСЖ (коэффициент $B=0,0433$). Кроме того, положительная связь уровня NSE крови в

первые 7 дней жизни (коэффициент $B=0,0059$) и обратная связь этого же фактора, но уже в 1 месяц жизни (коэффициент $B=-0,0047$). Эти данные продемонстрированы в Таблице 17.

Таблица 17 – Факторы, оказывающие влияние на неврологический статус недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ в ПКВ 35 недель

Показатель	Бета коэффициент	Б коэффициент	p-level
Свободный коэффициент логистической регрессии		0,1321	<0,0001
Заболевания мочевыводящих путей у матери, (1 – да, 0 -нет), X4	0,0175	0,0129	<0,0001
Номер беременности, X9	-0,2435	-0,0416	<0,0001
Дисфункция ЖКТ, (1 -да, 0- нет), X5	-0,0425	-0,0379	<0,0001
Неинвазивная ИВЛ, сутки, X7	-0,2280	-0,0156	<0,0001
КТИ (по R - грамме в 2 недели жизни), %, X11	-0,6702	-1,1042	<0,0001
Уровень NSE крови в первые 7 дней жизни, нг/мл, X1	0,1852	0,0059	<0,0001
Уровень NSE в 4 недели жизни, нг/мл, X6	-0,2095	-0,0047	<0,0001
СИ (по Эхо-КГ в 72 ч жизни), л/мин*м2), X10	-0,4348	-0,0001	<0,0001
УО ЛЖ (по Эхо-КГ в 72 ч жизни), мл, X8	-0,2342	-0,0819	<0,0001
ТПСПЖ (по Эхо-КГ в 72 ч жизни), мм, X3	0,0919	0,0433	<0,0001
Гиповентиляция (по R - грамме в 48 ч жизни), %, X2	0,1416	0,0972	<0,0001

Примечание: X1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 – для логистического уравнения.

Это указывает на то, что чем ближе концентрация NSE в периферической крови к референтным значениям, тем выше вероятность нормальной оценки

неврологического статуса недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ в ПКВ 35 недель ПКВ. Эти факторы следует рассматривать с точки зрения одновременного влияния на неврологический статус в ПКВ 35 недель (многофакторное влияние).

3.4 Разработка прогностических моделей функционирования АП в 1 месяц жизни и неврологического статуса у недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела постконцептуальном возрасте 34-35 недель

Прогностическая модель функционирования АП в 1 месяц жизни у недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела.

С учётом полученных показателей была создана прогностическая модель функционирования АП, охватывающая период с двух недель жизни до одного месяца:

(на основании Таблицы 13):

X1 – признаки усиления легочного рисунка (по R – грамме, в 2 недели жизни) (коэффициент Б = 1,4955; $p = <0,0001$), (качественный показатель, 1 – да, 0 – нет);

X2 – ВЕ после рождения (по КОС) (коэффициент Б = 0,0881), $p = <0,0001$) (количественный показатель);

X3 – ОО (в первые 72 часа, мм) (коэффициент Б = 0,1933, $p = <0,0001$) (количественный показатель);

X4 – синдром общего угнетения ЦНС (в 2 недели жизни) (коэффициент Б = 0,3531, $p = <0,0001$) (качественный показатель, 1 – да, 0 – нет);

X5 – КСР ЛЖ (в первые 72 часа жизни, мм), (коэффициент Б = 0,0722, $p = <0,0001$), (количественный показатель);

X6 – pO_2 после рождения (по КОС), (коэффициент Б = 0,0076, $p = <0,0001$), (количественный показатель);

X7 – длительность безводного промежутка (минут) (коэффициент Б = 0,0001, $p = <0,0001$) (качественный показатель, 1 – да, 0 – нет);

X8 – pCO_2 (после рождения (по КОС, ммНг)), (коэффициент Б = -0,0170, $p =$

<0,0001) (количественный показатель);

X9 – КТИ (по R – грамме, в 2 недели жизни, %) (коэффициент B = -0,7384, p = <0,0001) (качественный показатель, 1 – да, 0 – нет);

X10 – ателектазы в лёгких (48 часов после рождения) (коэффициент B = -0,8573; p = <0,0001) (качественный показатель, 1 – да, 0 – нет);

X11 – показатель оценки по Апгар на 5 минуте (в баллах) (коэффициент B = -0,0361, p = <0,0001) (количественный показатель),

С учетом данных факторов была создана модель функционирования АП, охватывающая период с двух недель жизни до окончания периода новорожденности:

$$f(x) = ((\exp(z)/1+\exp(z))*100), \quad (1)$$

где $z = (0,839 + 1,496*X1 + 0,088*X2 + 0,193*X3 + 0,353*X4 + 0,072*X5 + 0,0076*X6 + 0,0001*X7 - 0,017*X8 - 0,738*X9 - 0,857*X10 - 0,347*X11)$.

Чувствительность и специфичность разработанного уравнения для прогнозирования функционирования АП составили 91% и 97% соответственно. Критерием разграничения служил порог в 56,2%, превышение которого значительно увеличивало риск функционирования АП у глубоко недоношенных детей в возрасте 1 месяца жизни.

Прогностическая модель неврологического статуса недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ на 34 - 35 неделе постконцептуального возраста.

С помощью пошагового метода множественной логистической регрессии были определены факторы, влияющие на неврологический статус недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ на 34–35 неделе ПКВ (на основании Таблицы 16):

X1 – индекс КДР, (в 48-72 ч, см/м²) (коэффициент B = 0,0115, p = <0,0001) (количественный показатель);

X2 – индекс КДО, (в 48-72 ч, мл/м²) (коэффициент B = 0,0137, p = <0,0001) (количественный показатель);

X3 – гиповентиляция (по R - грамме в 48 ч жизни) (коэффициент B = 0,3123, p = < 0,0001) (качественный показатель, 1 – да, 0 – нет);

X4 – BE (по КОС, после рождения) (коэффициент B = 0,0341, p = < 0,0001) (количественный показатель);

X5 – LA/Ao (в 72 ч жизни) (коэффициент B = 0,5416, p = < 0,0001) (количественный показатель);

X6 – признаки ателектазов (по R - грамме, в 48 ч жизни) (коэффициент B = 0,3309, p = < 0,0001) (качественный показатель, 1 – да, 0 – нет);

X7 – КДР (в 48–72 ч, мм) (коэффициент B = -0,1569, p = < 0,0001) (количественный показатель);

X8 – КДО (в 48-72 ч, мл) (коэффициент B = -0,1145, p = < 0,0001) (количественный показатель);

X9 – аорто-легочные коллатерали (по R - грамме, в 48 ч жизни) (коэффициент B = -0,4439, p = < 0,0001) (качественный показатель, 1 – да, 0 – нет);

X10 – ФВ ЛЖ (в 72 ч жизни, %) (коэффициент B = -0,0164, p = < 0,0001) (количественный показатель);

X11 – ТПСЖ (в 48-72 ч, мм) (коэффициент B = -0,1657, p = < 0,0001) (количественный показатель);

X12 – КТИ (по R - грамме, в 48 ч жизни, %) (коэффициент B = 0,8707, p = < 0,0001) (качественный показатель, 1 – да, 0 – нет);

С учетом выделенных факторов было создано логистическое уравнение прогнозирования неврологического статуса недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ на 34-35 неделе ПКВ:

$$f(x) = ((\exp(z)/1+\exp(z)) * 100), \quad (2)$$

где $z = (1,253+0,012*X1+0,014*X2+0,312*X3+0,034*X4+0,542*X5+0,331*X6-0,871*X12-0,165*X11-0,016*X10-0,444*X9-0,115*X8-0,157*X7)$.

Полученное уравнение было протестировано на выборке недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ (прогнозируемая нормальная оценка неврологического статуса на 34 - 35 неделе ПКВ = 28 баллов) с помощью ROC-анализа на онлайн калькуляторе <http://www.rad.jhmi.edu/jeng/javarad/roc/JROCFITi.html> (рисунок 4).

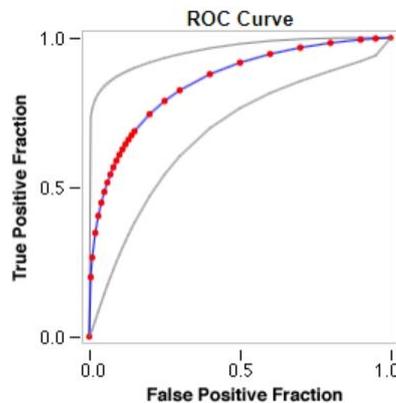


Рисунок 4 – ROC-анализ прогностической модели неврологического статуса недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ на 34-35 неделе ПКВ

Как видно из рисунка 4, полученное логистическое уравнение значимо описывает взаимодействие факторов с прогностической моделью неврологического статуса недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ на 34 неделе ПКВ. В ходе ROC - анализа было установлено, что площадь под кривой составила 0,852, что значительно отличается от равномерного распределения (0,5) с $p < 0,01$. Чувствительность и специфичность данного уравнения прогнозирования составили 87% и 91% соответственно. Порогом разграничения был установлен уровень в 39,6%, при превышении которого прогнозировался нормальный неврологический статус у недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ на 34–35 неделе ПКВ.

Прогностическая модель неврологического статуса недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ в постконцептуальном возрасте 35 недель.

С помощью пошагового метода множественной логистической регрессии были определены факторы, влияющие на неврологический статус недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ в ПКВ 35 недель (на основании Таблицы 17):

X1 – NSE (в первые 7 дней, нг/мл) ($B = 0,0059$, $p = <0,0001$) (количественный показатель);

X2 – гиповентиляция (48 ч жизни) ($B = 0,0972$, $p = <0,0001$) (качественный показатель, 1 – да, 0 – нет);

X3 – ТПСПЖ (в 48–72 ч, мм) ($B = 0,0433$, $p = <0,0001$) (количественный показатель);

X4 – заболевания мочевыводящих путей у матери (в анамнезе) ($B = 0,0129$, $p = <0,0001$) (качественный показатель, 1 – да, 0 – нет);

X5 – Дисфункция ЖКТ ($B = -0,0379$, $p = <0,0001$) (качественный показатель, 1 – да, 0 – нет);

X6 – NSE (в 4 недели жизни, нг/мл) ($B = -0,0047$, $p = <0,0001$) (количественный показатель);

X7 – Неинвазивная ИВЛ (сутках) ($B = -0,0156$, $p = <0,0001$) (количественный показатель);

X8 – УО (в 48–72 ч, мл) ($B = -0,0819$, $p = <0,0001$) (количественный показатель);

X9 – Номер беременности ($B = -0,0416$, $p = <0,0001$) (количественный показатель);

X10 – СИ (в 48-72 ч, л/мин*м²) ($B = -0,0001$, $p = <0,0001$) (количественный показатель);

X11 – КТИ (по R - грамме, в 2 недели жизни, %) ($B = -1,1042$, $p = <0,0001$) (качественный показатель, 1 – да, 0 – нет).

Согласно аналогии, с ранее представленными логистическими уравнениями, с учетом выделенных факторов, было создано логистическое уравнение

прогнозирования неврологического статуса недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ в постконцептуальном возрасте 35 недель:

$$f(x) = ((\exp(z)/1+\exp(z)) * 100), \quad (3)$$

где $z=(0,132+0,0059*X1+0,0972*X2+0,0433*X3+0,0129*X4-0,0379*X5-0,0047*X6-0,0156*X7-0,0819*X8-0,0416*X9-0,0001*X10-1,104*X11)$.

Полученное уравнение было также протестировано на выборке недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ (прогнозируемая нормальная оценка неврологического статуса в постконцептуальном возрасте 35 недель = 28 баллов) с помощью ROC-анализа на онлайн калькуляторе <http://www.rad.jhmi.edu/jeng/javarad/roc/JROCFITi.html> (рисунок 5).

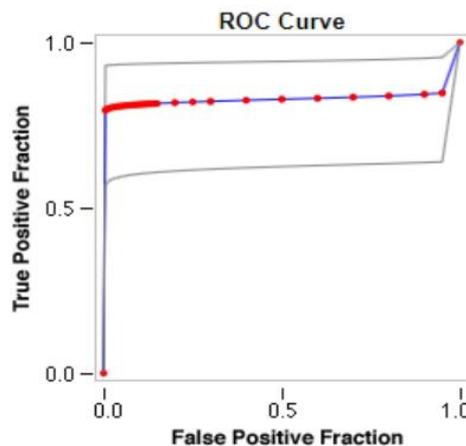


Рисунок 5 – ROC-анализ уравнения прогнозирования модели неврологического статуса недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ в ПКВ 35 недель

Как видно из рисунка 5, полученное логистическое уравнение значимо описывает взаимодействие факторов с прогностической моделью неврологического статуса недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ в ПКВ 35 недель.

В ходе ROC - анализа было установлено, что площадь под кривой составила 0,814, что значимо отличалось от равновероятного распределения (0,5) с $p < 0,01$. Чувствительность и специфичность данного уравнения прогнозирования составили 67% и 92% соответственно. Порогом разграничения был установлен уровень в 24,8%, при превышении которого прогнозировался нормальный неврологический статус у недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ в ПКВ 35 недель и стремился к 98%.

3.5. Апробация прогностических моделей функционирования артериального протока в 1 месяц жизни и неврологического статуса у недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела в 34-35 недель постконцептуального возраста

С учётом установленного порога разграничения (в 56,2%) в прогностической модели функционирования АП в 1 месяц у недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела, а также полученных высоких процентов чувствительности (91%) и специфичности (97%), с целью апробации разработанной прогностической модели было дополнительно проведено проспективное сплошное исследование, в которое вошли 22 недоношенных ребенка с ЭНМТ и ОНМТ. Эти дети родились в родовспомогательных учреждениях на базе ГАУЗ «Кузбасская Областная детская клиническая больница им. Ю.А. Атаманова» и Областного перинатального центра им. Л.А. Решетовой ГАУЗ «Кузбасской областной клинической больницы им С.В. Беляева» г. Кемерово в период 2022–2023 годах. Критерии включения в данную выборку изложены в Главе 2. В настоящем наблюдении были четко установлены анамнестические критерии, параметры эхокардиографии и показатели КОС. У всех детей в 1 месяц жизни продолжал функционировать АП. Дети родились с гестационным сроком от 21 до 34 недель, а масса тела при рождении варьировала от 500 до 1400 гр. В выборке было равное количество мальчиков и девочек. Гестационный возраст составил 26,54 недель [Q1; Q3:21;34]. Масса тела при рождении составила 849,4 грамм [Q1;

Q3:490;1500]. Длина тела составила 32,09 см [Q1; Q3:24;42]. При сравнительном анализе клинико-anamнестических данных проспективной групп и проверочной группы, использованной для апробации алгоритма, статистически значимых различий не выявлено. Группы были сформированы успешно, и смещение выборки отсутствует (Таблица 18).

Таблица 18 – Сравнительные характеристики проспективной и проверочной групп, Me [[Q1; Q3]

Параметр	Проспективная группа (n = 98)	Проверочная группа (n = 22)	P-level
Возраст матери, год	30,94 (17;42)	28,5(19;39)	0,443
Срок гестации на момент родов, недели	28,86 (23;35)	26,54 (21;34)	0,320
Масса тела при рождении, грамм	1109,79 (540;1500)	849,4 (490;1500)	0,75
Длина тела при рождении, см	36,42 (26;45)	32 (24;42)	0,56
Длительность безводного промежутка, минуты	295,9 (0;7244)	71,73 (0;300)	0,82

С помощью пошагового метода множественной логистической регрессии были определены факторы, влияющие на неврологический статус недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ на 34 - 35 неделе ПКВ, причем количество анализируемых показателей изменилось, в частности уменьшилось, но не добавилось:

X1 – Индекс КДР, (в 48-72 часа) (количественный показатель)

X2 – ВЕ после рождения (по КОС) (количественный показатель);

X3 – КТИ (по R – грамме, в 48 часов жизни, %) (качественный показатель, 1-да, 0-нет)

X4 – ТПСПЖ (в 48-72 часа, мм) (количественный показатель)

X5 – КДР (в 48-72 часа, мм) (количественный показатель)

Согласно аналогии с ранее представленными логистическими уравнениями, с учетом выделенных факторов, было создано логистическое уравнение:

$$f(x) = ((\exp(z) / (1 + \exp(z))) * 100), \quad (4)$$

$$\text{где } z = (1,253 + 0,012 * X1 + 0,034 * X2 - 0,871 * X3 - 0,165 * X4 - 0,157 * X5),$$

Полученное уравнение было также протестировано с помощью ROC-анализа на онлайн калькуляторе <https://datatab.net/statistics-calculator/roc-calculator>. (рисунок 6). В ходе ROC - анализа было установлено, что площадь под кривой составила 0,917, что значимо отличалось от равновероятного распределения (0,5) с $p < 0,01$. Чувствительность и специфичность данного уравнения прогнозирования составили 86% и 94% соответственно. Эти данные указывают на правомочность использования как первого, так и второго уравнения моделей прогнозирования неврологического статуса недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ на 34–35 неделе ПКВ.

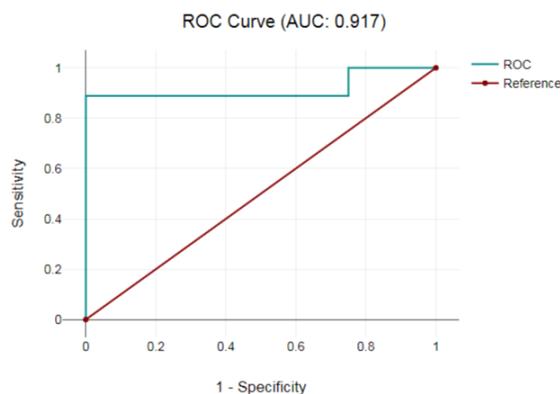


Рисунок 6 – ROC-анализ уравнения прогнозирования модели неврологического статуса недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ на 34–35 неделе ПКВ проверочной группы.

Таким образом, функционирование АП у недоношенных новорожденных детей с ЭНМТ и ОНМТ сопряжено с инфекционным анамнезом матери, отклонениями КОС, респираторными нарушениями, ранней анемией и признаками адаптивного ремоделирования сердца без сердечной недостаточности и сохраняется у подавляющего большинства до достижения ими возраста 1 месяца жизни. Для них характерен синдром общего угнетения, судороги, задержка электрогенеза мозга и ранние признаки ПВЛ. При этом, прямого влияния, открытого АП в возрасте 72 часов и в 1 месяц жизни на неврологический статус в данном исследовании, не выявлено. Созданные математические модели позволили прогнозировать функционирование АП с 2-х недель к одному месяцу жизни, а нормальность оценки неврологического статуса с трех дней жизни к 34-35 неделе ПКВ.

В завершении представляем клинические примеры, которые демонстрируют особенности функционирования АП в неонатальном периоде и особенности прогнозирования неврологической оценки на 34 – 35 неделе ПКВ.

3.6 Клинические примеры

Пример № 1: Пациент 3. (№ 55), возраст матери 38 лет. Родился от второй беременности (первая беременность – самопроизвольный выкидыш), первых родов. У матери в анамнезе врожденная миопатия ЭРБА, описторхоз-ассоциированным гепатит, артериальная гипертензия, анемия, хроническая никотиновая интоксикация. Не наблюдалась и не обследовалась по беременности. Роды оперативные (экстренное кесарево сечение) в 28 недель гестации. Масса тела при рождении равнялась 720 гр, длина тела равнялась 28 см, а окружность головы - 24 см. Оценка по шкале Апгар в конце первой минуты составила 2 балла, в конце 5 минуты – 5 баллов. Общее состояние ребенка при рождении было оценено как тяжёлое, что связано с синдромом дыхательных расстройств. На 10 минуте жизни введён однократно болюсно курсурф 120 мг (200 мг/кг). С рождения и до 5 суток проводилась ИВЛ, до 25 суток ребенок находился на ИВЛ, при этом зависимость

от дотации кислорода составила 75 дней. Выполнена коррекция врождённой анемии с помощью трансфузии ЭМОЛТ (всего проведено 5 трансфузий). Со вторых–третьих суток жизни наблюдается прогрессирование гуморальной активности крови (реализация ВУИ), в связи с чем проведен курс антибиотикотерапии (меронем + ванкомицин), а также иммунотерапия (пентаглобин) и до трёх суток применялся дофамин. Клиническое и рентгенологическое течение БЛД (курс терапии проведён на 21-й день жизни). До 24 дней жизни пациент получал антибактериальную терапию. При рождении в неврологическом статусе наблюдались гипорефлексия и гипотония, что указывает на общий синдром угнетения центральной нервной системы. По данным нейросонографии, при рождении был зафиксирован отёк головного мозга, а к 1 месяцу жизни были выявлены признаки диффузных изменений паренхимы в перивентрикулярных отделах. Результаты эхокардиографии в 72 ч: правосформированное леворасположенное сердце без клапанных и септальных дефектов. АП регистрировался размером 2,5 мм. Наличие аорто-лёгочных коллатералей. Отношение конечного диастолического размера левого желудочка к размеру корня аорты = 2,1. ТПСЖ 7,6 мм, толщина МЖП 4,4 мм. Размер ПЖ 9,7 мм, ОО 3 мм. ФВ ЛЖ 71%, КСР 7,6 мм, КДР 10 мм, СВ ЛЖ 158,7 мл/кг/мин. ТЗСЛЖ 1,5 мм. ОО 2мм, СИ 3,325 л/мин*м², ФК ЛА 4,6 мм, ФК Ао 5,2 мм, диаметр перешейка Ао 2,9 мм, индекс КДР 15 см/м². Результаты эхокардиографии в 1 месяц: сохранялся открытый АП размером 1.1 мм. Отношение конечного диастолического размера левого желудочка к размеру корня сохраняется = 2,1. Аорто-легочные коллатерали визуализируются. Толщина стенки правого желудочка 9,7 мм, толщина МЖП 4 мм. ОО 3,4 мм. Рентгенологически при рождении признаки усиления лёгочного рисунка, с зонами гиповентиляции и наличием ателектазов. На рентгенограмме легких в возрасте 1 месяца наблюдается усиление лёгочного рисунка и повышение прозрачности лёгочных полей, что может являться признаком легочной гипертензии на фоне БЛД. В раннем неонатальном периоде уровень S100 составил 505,57 мкг/л, в возрасте 1 месяца

жизни сохранялся высоким - 736,36 мкг/л. Уровень NSE (при норме 0–13 нг/мл) в раннем неонатальном периоде был равен 40,19 нг/мл, а в 1 месяц 18,37 нг/мл. NT-proBNP в раннем неонатальном периоде равнялся 33 нг/мл (норма 0–200 нг/мл).

С целью определения риска функционирования АП в 1 месяц использовали прогностическую модель:

X1 – признаки усиления легочного рисунка (по R - грамме, в 2 недели жизни) 0 – нет;

X2 – BE после рождения (по КОС) = 0,8;

X3 – ОО (по Эхо-КГ в 72 часа жизни) = 3,4 мм;

X4 – Синдром угнетения ЦНС (в 2 недели жизни) 1 – да;

X5 – КСР ЛЖ (по Эхо-КГ в 72 часа жизни) = 7,6 мм;

X6 – pO₂ после рождения (по КОС) = 38,2 ммHg;

X7 – Длительность безводного промежутка (минут) = 0;

X8 – pCO₂ (после рождения (по КОС)) = 45,2 ммHg;

X9 – КТИ (по R - грамме, в 2 недели жизни, %) 0 – нет;

X10 – ателектазы в лёгких (по R - грамме в 48 часов жизни) 0 – нет;

X11 – Значение оценки по Апгар на 5 минуте (баллы) – 5

$$f(x) = ((\exp(z)/1 + \exp(z)) * 100) = 57,4 \% \text{ (порог разграничения } 56,2\%)$$

$$\text{где } z = (0,839 + 1,496*0 - 0,088*0,8 + 0,193*3,4 + 0,353*1 + 0,072*7,6 + 0,0076* \\ *38,2 + 0,0001*0 - 0,017*45,2 - 0,738*0 - 0,857*0 - 0,347*5)$$

Результаты прогнозирования функционирования АП до 1 месяца жизни превысили пороговое значение, что свидетельствует о высоком риске функционирования АП в этот период.

С целью прогнозирования неврологического статуса в 34–35 недель ПКВ использовали прогностическую модель:

X1 - индекс КДР, (по Эхо-КГ в 72 часа жизни, см/м²) = 15,0

- X2 - индекс КДО, (по Эхо-КГ в 72 часа жизни, мл/м²) = 37
 X3 - гиповентиляция (по R – грамме, в 48 часов жизни) 1–да
 X4 - BE после рождения (по КОС) = -0,8
 X5 - LA/Ao (по Эхо-КГ в 72 часа жизни) = 1,03
 X6 - признаки ателектазов (по R – грамме, в 48 часов жизни) 1–да
 X7 - КДР (по Эхо-КГ в 72 часа жизни, мм) = 10 мм
 X8 - КДО (по Эхо-КГ в 72 часа жизни, мл) = 3,7мм
 X9 - аорто-легочные коллатерали (по R - грамме в 48 часов жизни) 1–да
 X10 - ФВ ЛЖ (по Эхо-КГ в 72 часа жизни, %) = 71%
 X11 - ТПСЖ (по Эхо-КГ в 72 часа жизни, мм) = 7,6 мм
 X12 - КТИ (по R – грамме, в 48 часов жизни, %) 0 –нет

$$f(x) = ((\exp(z)/1 + \exp(z)) * 100) = 40 \% \text{ (порог разграничения } 39,6\%),$$

где $z = (1,253 + 0,012 * X1 + 0,014 * X2 + 0,312 * X3 + 0,034 * X4 + 0,542 * X5 + 0,331 * X6 - 0,871 * X12 - 0,165 * X11 - 0,016 * X10 - 0,444 * X9 - 0,115 * X8 - 0,157 * X7)$.

Полученный результат прогнозирования неврологического статуса на 34–35 неделе ПКВ немного выше порогового значения. Это означает, что с вероятностью 40% неврологический статус на 34–35 неделе ПКВ может быть оценен как нормальной.

Также для прогноза неврологического статуса в ПКВ 35 недель использовали прогностическую модель:

- X1 – NSE (в первые 7 дней, нг/мл) = 40,19;
 X2 – гиповентиляция (по R - грамме в 48 часов жизни) = 1 – да;
 X3 – ТПСЖ (по Эхо-КГ в 72 часа жизни, мм) = 7,6;
 X4 – заболевания мочевыводящих путей у матери (в анамнезе) = 0 – нет;
 X5 – Дисфункция ЖКТ = 0 – нет;
 X6 – NSE (в 4 недели жизни, нг/мл) = 18,37;

X7 – Неинвазивная ИВЛ (сутках) = 9;

X8 – УО (по Эхо-КГ в 72 часа жизни, мл) = 2;

X9 – номер беременности = 2;

X10 – СИ (по Эхо-КГ в 72 часа жизни, л/мин*м2) = 3,3 л/мин*м2

X11 – КТИ (по R - грамме, в 2 недели жизни, %) = 0 – нет;

$$f(x) = ((\exp(z)/1 + \exp(z)) * 100) = 49,9\% \text{ (порог разграничения } 24,8\%),$$

$$\text{где } z = (0,132 + 0,0059*40,19 + 0,0972*1 + 0,0433*7,6 + 0,0129*0 - 0,0379*0 - 0,0047*18,37 - 0,0156*9 - 0,0819*2 - 0,0416*2 - 0,0001*3325 - 1,104*0)$$

Полученный результат прогнозирования неврологического статуса в ПКВ 35 недель выше порога разграничения. Это означает, что с вероятностью 49,9 % неврологический статус в ПКВ 35 недель может быть оценен как нормальный.

Этот клинический пример иллюстрирует сочетание различных факторов, таких как течение антенатального периода, клинические характеристики, гемодинамические особенности, лабораторные данные (КОС) и инструментальные данные исследований (рентгенологические), которые сопряжены с риском функционирования АП до достижения ребенком возраста 1 месяца жизни и вероятностью нормальной оценки неврологического статуса в ПКВ и демонстрируют эффективность прогнозирования.

Пример № 2: Пациент Г. (№ 56). Возраст матери 24 г. Ребёнок от 2 беременности и 2 родов. Антенатальный период осложнялся анемическим синдромом, резус-отрицательной принадлежностью крови. Нерегулярно наблюдалась, не обследована. Роды в 28 недель, через естественные родовые пути. Оценка по шкале Апгар в конце первой минуты составила 5 баллов, в конце 5 минуты - 6 баллов. Масса тела ребенка при рождении равнялась 957 г, длина тела равнялась 34 см, а окружность головы - 25 см. После рождения состояние было расценено как тяжёлое, обусловлено признаками дыхательной недостаточности,

возникающими на фоне крайней незрелости, а также анемическим синдромом на фоне резус-конфликта крови матери и ребенка. После рождения однократно болюсно введён курсурф (120 мг, 200 мг/кг). ИВЛ составила 7 дней, далее проводилась неинвазивная ИВЛ в течение 10 дней, общая зависимость от дотации кислорода составила 32 дня. Ребенок перенёс дисателектатическую пневмонию, конъюгационную желтуху. Коррекция тяжёлой анемии ЭМОЛТ проводилась 2 раза. Неврологически наблюдался синдром угнетения ЦНС, а по нейросонографии в раннем неонатальном периоде выявлялись признаки ПВК. В позднем неонатальном периоде также фиксировались признаки ПВЛ. Получал антибактериальную терапию (ампициллин, гентамицин, цефтриаксон/сульбактам ванкомицин). Результаты эхокардиографии в 72 ч: правосформированное леворасположенное сердце без клапанных и септальных дефектов. Открытый АП регистрировался размером 2,0 мм. Фракция выброса левого желудочка составила 75%, конечный диастолический размер 11 мм, сердечный выброс левого желудочка составил 361 мл/кг/мин. Отношение конечного диастолического размера левого желудочка к размеру корня аорты = 2,2. Толщина стенки правого желудочка 5 мм, толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) 2,2 мм. ТЗСЛЖ 2,2 мм. Открытое овальное окно (ОО) 2мм. Результаты эхокардиографии в 1 месяц: ОАП не визуализируется. Отношение конечного диастолического размера левого желудочка к размеру корня аорты сохранялось 2,3, визуализировались аорто-легочные коллатерали. Фракция выброса левого желудочка составила 77%, конечный диастолический размер 11 мм, сердечный выброс левого желудочка составил 343 мл/кг/мин, толщина стенки левого желудочка 2,2 мм, толщина МЖП 2,2 мм. ОО 2мм. Рентгенологически в легких при рождении наблюдаются признаки усиления лёгочного рисунка и наличие ателектазов. Рентгенологически в возрасте 1 месяца в легких сохраняется усиление лёгочного рисунка и повышение прозрачности лёгочных полей. В раннем неонатальном периоде уровень S100 составил 768,66 мкг/л, что превышает референтные показатели (0,005–100 мкг/л), а в возрасте 1 месяца жизни он увеличился до 2806,88 мкг/л. Уровень NSE также

оказался выше норм (0–13 нг/мл) в раннем неонатальном периоде и составил 23,39 нг/мл, а в 1 месяц составил 32,63 нг/мл. Уровень NT-proBNP в раннем и позднем неонатальном периоде был равен 10 нг/мл, что находится в пределах референтных значений (0–200 нг/мл).

Для оценки риска функционирования АП в 1 месяц у пациента, применили прогностическую модель:

X1 – признаки усиления легочного рисунка (по R - грамме, в 2 недели жизни) 0 – нет;

X2 – ВЕ после рождения (по КОС) = -8,5;

X3 – ОО (по Эхо-КГ в 72 часа жизни) = 2 мм;

X4 – Синдром угнетения ЦНС (в 2 недели жизни) 1 – да;

X5 – КСР ЛЖ (по Эхо-КГ в 72 часа жизни) = 7 мм;

X6 – рО₂ (после рождения (по КОС)) = 34 ммНг;

X7 – Длительность безводного промежутка (минут) = 0;

X8 – рСО₂ (после рождения (по КОС)) = 23,4 ммНг;

X9 – КТИ (по R - грамме, в 2 недели жизни, %) 0 – нет;

X10 – ателектазы в лёгких (по R - грамме в 48 часов жизни) 1 – да;

X11 – Значение оценки по Апгар на 5 минуте (баллы) – 6

$$f(x) = ((\exp(z)/1 + \exp(z)) * 100) = 58,8\% \text{ (порог разграничения } 56,2\%)$$

$$\text{где } z = (0,839 + 1,496*0 - 0,088*8,5 + 0,193*2 + 0,353*1 + 0,072*7 + 0,0076* \\ *34 + 0,0001*0 - 0,017*23,4 - 0,738*0 - 0,857*1 - 0,347*6)$$

Результат прогнозирования функционирования АП до 1 месяца жизни превысили пороговое значение, что свидетельствует о высоком риске функционирования АП в этот период.

Также применили прогностическую модель неврологического статуса на 34–35 неделе ПКВ:

- X1 - индекс КДР, (по Эхо-КГ в 72 часа жизни) = 12,2 см/м²
 X2 - индекс КДО (по Эхо-КГ в 72 часа жизни) = 35 мл/м²
 X3 - гиповентиляция (по R – грамме, в 48 часов жизни) 0–нет
 X4 - BE после рождения (по КОС) = -8,5
 X5 - LA/Ao (по Эхо-КГ в 72 часа жизни) = 1,2
 X6 - признаки ателектазов (по R – грамме, в 48 часов жизни) 1–да
 X7 - КДР (по Эхо-КГ в 72 часа жизни, мм) = 11 мм
 X8 - КДО (по Эхо-КГ в 72 часа жизни, мл) = 3,2 мм
 X9 - аорто-легочные коллатерали (по R - грамме, в 48 часов жизни) 0–нет
 X10 - ФВ ЛЖ (по Эхо-КГ в 72 часа жизни, %) = 75%
 X11 - ТПСПЖ (по Эхо-КГ в 72 часа жизни, мм) = 1,7 мм
 X12 - КТИ (по R – грамме, в 48 часов жизни, %) 0 –нет

$$f(x) = ((\exp(z)/1 + \exp(z)) * 100) = 23 \% \text{ (порог разграничения } 39,6\%),$$

$$\text{где } z = (1,253 + 0,012 * X1 + 0,014 * X2 + 0,312 * X3 + 0,034 * X4 + 0,542 * X5 + 0,331 * X6 - \\ 0,871 * X12 - 0,165 * X11 - 0,016 * X10 - 0,444 * X9 - 0,115 * X8 - 0,157 * X7)$$

Результат прогнозирования неврологического статуса на 34–35 неделе ПКВ был ниже порогового значения, значит с вероятностью 23% оценка неврологического статуса на 34–35 неделе ПКВ будет оценена как нормальная.

Прогностическая модель неврологического статуса в ПКВ 35 недель:

- X1 – NSE (в первые 7 дней, нг/мл) = 23,39 нг/мл
 X2 – гиповентиляция (по R - грамме в 48 часов жизни) 0–нет
 X3 – ТПСПЖ (по Эхо-КГ в 72 часа жизни, мм) = 1,7;
 X4 – заболевания мочевыводящих путей у матери (в анамнезе) 0 – нет;
 X5 – Дисфункция ЖКТ = 0 – нет
 X6 – NSE (в 4 недели жизни, нг/мл) = 32,63 нг/мл
 X7 – Неинвазивная ИВЛ (сутках) = 10 суток

X8 – УО (по Эхо-КГ в 72 часа жизни, мл) = 2,4 мл

X9 – номер беременности = 2

X10 – СИ (по Эхо-КГ в 72 часа жизни, л/мин*м2) = 3,8 л/мин*м2

X11 – КТИ (по R - грамме, в 2 недели жизни, %) 0 – нет.

$f(x) = ((\exp(z)/1 + \exp(z)) * 100) = 35\%$ (порог разграничения 24,8%),

где $z = (0,132 + 0,0059*23,39 + 0,0972*0 + 0,0433*1,7 + 0,0129*0 - 0,0379*0 - 0,0047*32,63 - 0,0156*10 - 0,0819*2,4 - 0,0416*2 - 0,0001*3813 - 1,104*0) = 0,619$.

Полученный результат прогнозирования неврологического статуса в ПКВ 35 недель выше порога разграничения. Это означает, что с вероятностью 35 % неврологический статус в ПКВ 35 недель может быть оценен как нормальный.

Данный клинический пример иллюстрирует, что сочетание различных факторов: анамнестического, клинических проявлений, гемодинамических особенностей, лабораторных данных (КОС) и инструментальных данных (рентгенологические), сопряжено с риском функционирования АП до достижения возраста ребенком 1 месяца жизни и также вероятностью нормальной оценки неврологического статуса в ПКВ, при этом также демонстрируют эффективность прогнозирования.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Одной из ключевых задач современной неонатологии является выхаживание недоношенных детей и обеспечение в дальнейшем хорошего качества жизни [1]. Важнейшей характеристикой состояния новорожденного, родившегося преждевременно, особенно с ЭНМТ и ОНМТ, является функциональная незрелость органов и систем, особенно дыхательная, сердечно-сосудистая и центральная нервная системы [30; 42; 53]. При нарушении процессов внутриутробного развития, после рождения у недоношенного ребенка нередко происходят срывы постнатальной адаптации, что приводит к повышенной заболеваемости и смертности в неонатальном периоде [39; 108]. Изучение состояния здоровья новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ, крайне актуальны для дальнейшего поиска путей снижения показателей младенческой смертности и инвалидизации [46; 48; 49].

Для недоношенных новорожденных детей важные процессы развития ЦНС происходят в сложных условиях постнатальной адаптации и это связано с высоким риском перинатальных повреждений ЦНС (церебральной ишемии, пери- и интравентрикулярных кровоизлияний, ПВЛ), которые приводят к таким неврологическим последствиям, как нарушения зрения и слуха (ретинопатии недоношенных и тугоухости) [175].

Открытый АП является особо значимым для глубоко недоношенных детей и влияет на состояние новорожденного [53; 58; 65; 181]. В мировой литературе имеется большое количество публикаций, посвящённым аспектам выбора хирургического или консервативного метода терапии открытого АП, однако вопросы диагностики и оценки гемодинамической значимости функционирующего АП до настоящего времени остаются сложной, противоречивой проблемой [104; 194]. Практически важным представляется определение влияния длительного функционирования АП на отдалённые исходы здоровья недоношенных.

Учитывая вышеизложенное, в ходе решения **первой задачи исследования** было вновь подтверждено, что к 72 часам жизни у большинства новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ (68,4%) определялся открытый АП, который в основном функционировал у глубоко недоношенных (медиана гестационного возраста составила 28,34 недели). Признаками клинического фенотипа недоношенного с открытым АП стали инфекции матери [22; 41; 54; 72; 88; 160], а также гармоничное физическое развитие, которое не только соответствовало гестационному возрасту детей в 72 часа жизни, но и сохранялось гармоничным в 1 месяц жизни. Эти данные были получены в ходе решения **второй задачи**, связанной с динамическим наблюдением в течение ещё 3,5 недель (после 3 суток до 1 месяца). В доступной литературе не удалось найти аналогичных закономерностей, что может быть связано с тем, что функционирование АП у описанного контингента детей связано с функциональной незрелостью всего организма.

Все обследованные новорожденные родились в тяжёлом состоянии и имели признаки асфиксии. При оказании первичной реанимационной помощи в обеих группах потребовалось проведение ИВЛ и введение сурфактанта, при этом не было статистически значимых различий в сравниваемых группах. Согласно литературным данным, введение сурфактанта считается фактором риска длительного функционирования АП [82]. Однако в нашем исследовании данная закономерность не подтвердилась.

Анализ функций дыхания показал, что дети из обеих групп получали одинаковую респираторную терапию. Однако уровень парциального уровня CO_2 в крови после рождения был статистически значимо выше в группе с открытым АП ($p = 0,014$), чем в группе без АП (менее 35 мм рт ст), приближаясь к рекомендуемому безопасному значению (37,7 – 52,5 мм рт ст), известному как пермиссивная гиперкапния [44; 99; 151]. В группе с АП значимо чаще наблюдались рентгенологические признаки респираторного дистресс-синдрома новорожденных, такие как гиповентиляция ($p = 0,021$) и ателектазы ($p = 0,032$), что подтверждается данными из публикаций других исследователей [134; 162]. При

этом не столько важными оказались гиперволемиа и нарушения легочной гемодинамики, сколько непосредственное поражение респираторных отделов [42; 58].

К первому месяцу жизни были обнаружены статистически значимые рентгенологические различия, но другого характера: признаки очаговых теней в лёгких наблюдались у 13,3 % детей из группы с АП, в то время, как в группе без АП они отсутствовали ($p = 0,028$). Поскольку в группе с АП преобладали дети с меньшим сроком гестации, именно незрелость легочной ткани могла быть причиной респираторных нарушений, которые были выявлены при объективном осмотре и подтверждены инструментальным методом и в 72 часа жизни, и в 1 месяц.

Анализ параметров внутрисердечной гемодинамики в первые 72 часа жизни и в 1 месяц жизни, проведенный для решения вопросов **первой и второй задачи**, не выявил статистически значимых различий между детьми с открытым АП и без него. Размер АП при рождении составил 2,25 мм [Q1;Q3:0,6;5,2] и визуализировалось лево-правое шунтирование крови, у большинства пациентов он был больше 1,5 мм, а сердечный выброс ЛЖ составил 326 мл/кг/мин [Q1;Q3:141;820], при этом определено допустимое значение данного параметра (до ≤ 300 мл/кг/мин), выявлены все основные и 1 дополнительный критерий гемодинамической значимости открытого АП [42]. Однако, другие параметры, имели либо нормальные значения LA/Ao 1,2 [Q1;Q3:0,78;1,7] (допустимое значение до $\leq 1,5$), либо приемлемые для описываемого контингента пациентов: LVd/Ao 2,2 [Q1;Q3:1,7;3,3] (допустимое значение данного параметра $\leq 2,1$, а сердечный индекс составил 4л/минхм² [Q1;Q3:1,5;8,2]).

В результате сравнительного анализа определены бóльшие значения в группе с АП размеров ОО ($p = 0,018$) и градиент давления на трикуспидальном клапане ($p = 0,021$), соответственно больше были КСО ($p = 0,04$) и ТМЖП ($p = 0,039$), что связано с объёмной перегрузкой сердца и способствовало сохранению эмбрионального (гипертрофического) паттерна миокарда у недоношенных детей с

функционирующим АП до достижения ими 1 месяца жизни и свидетельствовало о морфофункциональной незрелости [128; 129], возможно, адаптивным ответом сердца у недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ [68]. Описанные изменения сердца могут быть обратимы у большинства пациентов, что требует дальнейшего изучения. Уровень NT - proBNP, определённый в раннем неонатальном периоде не превышал референсные значения и был сравнительно низок для периода новорожденности [138]. При этом статистических значимых различий между группами не наблюдалось. Объем шунтирующей крови, небольшой из-за невысокого градиента давления между правыми и левыми отделами сердца в этот период, и степень растяжимости левого желудочка не значимо для патологического повышения данного маркера. Как известно, NT - proBNP традиционно используется для дифференциальной диагностики дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности [4; 112]. Это ещё раз подтверждает ранее высказанное предположение о преобладании респираторных нарушений у детей с открытым АП, что связано прежде всего, с большей незрелостью пациентов с АП, которые при рождении имели достоверно более низкий срок гестации.

Таким образом, у недоношенных с открытым АП не было убедительных клинических и параклинических данных о сердечной недостаточности в 72 часа жизни и в 1 месяц. Наблюдались признаки ремоделирования сердца в основном адаптивного, переходного характера.

Для выявления факторов риска функционирования АП при решении **третьей задачи** была применена множественная логистическая регрессия, зависимой переменной приняли качественный признак есть или нет АП. В 1 месяц жизни выявлены значимые факторы: анамнестические данные (длительность безводного промежутка), клинические характеристики (значение оценки по шкале Апгар на 5 минуте, синдром общего угнетения ЦНС на 2 неделе жизни), маркеры КОС: ВЕ, рО₂, рСО₂; гемодинамические параметры в 72 часа жизни (КДР и ОО), усиления легочного рисунка (начальные рентгенографические признаки БЛД, соответствующие III стадии по W.H. Northway [171], [69] размеры сердечной тени

по кардиоторакальному индексу в 2 недели жизни. Незрелость сердечно-сосудистой и дыхательных систем, а также сложные процессы постнатальной адаптации у преждевременно родившегося ребенка обуславливали функционирование фетальных коммуникаций после рождения [52].

Таким образом, функционирование АП в возрасте 1 месяца жизни связано с факторами и условиями, которые были подтверждены сравнительным анализом и множественной логистической регрессией. К ним относятся антенатальный анамнез (длительный безводный промежуток), клинические характеристики (наличие асфиксии при рождении, более низкая оценка по Апгар на 5 минуте), анемия и респираторные нарушения (очаговые тени в лёгких в 2 недели жизни). В этих условиях имела место гемодинамическая перегрузка, которая подтверждалась большими размерами межпредсердного сообщения (овального окна) и величиной градиента давления на трикуспидальном клапане. Это в свою очередь, способствовало ремоделированию сердца у недоношенных новорожденных с АП с преобладанием дилатации, у которых наблюдались большие значениями КСР ЛЖ в 72 часа жизни, КСО, КДР ЛЖ и ТМЖП в 1 месяц жизни. К управляемым факторам функционирования АП можно отнести показатели КОС новорожденного: VE , pO_2 и pCO_2 . Влияя на эти параметры в первые 72 часа после рождения, можно создать условия для постепенного закрытия фетальных коммуникаций с учётом физиологической потребности, не нарушая естественной ауторегуляции [81; 139].

Поскольку роль открытого АП у недоношенных детей до сих пор не имеет четкого определения, а данные о его влиянии на неврологический статус остаются противоречивыми, результаты и данного исследования указывают на сложное взаимодействие факторов, связанных с функционированием АП.

В рамках **решения четвертой задачи** было проведено комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное исследование неврологического статуса пациентов изучаемых групп на 34 - 35 неделе ПКВ. В этот период онтогенеза, при наличии стабильного состояния детей, возможно практическое

применение методики «Оценка неврологического статуса недоношенного ребенка» [56]. Установлено, что в неврологическом статусе преобладали синдром общего угнетения ЦНС и судороги. Известно, что у всех детей, рождённых на ранних сроках гестации, наблюдается поражение ЦНС различной степени выраженности: признаки угнетения, преобладание общемозговых расстройств над очаговыми, наличие атипичных судорог, частая смена ведущего синдрома на протяжении 1-го месяца жизни [15; 31; 57; 59; 82; 101].

Согласно данным нейросонографии, ПВЛ обнаружена почти у половины пациентов, преимущественно после седьмого дня после рождения. Ранее уже отмечалось, что у недоношенных новорожденных, находящихся в сложных условиях постнатальной адаптации, существует высокий риск перинатальных повреждений ЦНС [25]. При анализе биоэлектрической активности мозга с использованием ЭЭГ у детей с АП значительно чаще наблюдалась задержка электрогенеза мозга, которая проявлялась в виде низковольтажной недифференцированной активности и дельта-щеток ($p=0,017$). Согласно данным других исследователей, подобные изменения на ЭЭГ также фиксировались у детей с задержкой в сроках созревания и миелинизации корково-подкорковых структур головного мозга [97; 98; 106]. Контроль уровней нейроспецифического белка S100 и NSE в сыворотке крови в раннем неонатальном периоде и в возрасте 1 месяца жизни показал, что их значения были выше нормы как у пациентов в группе с АП, так у пациентов в группе без АП, достоверно не различаясь.

При анализе результатов неврологического статуса недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ в 34–35 недель ПКВ, было установлено, что в группе с АП нормальный уровень (более 28 баллов) достигли 6 детей (10,7%, $n = 56$), тогда как в группе без АП - 5 детей (20,8%, $n = 24$). Достоверной разницы не было получено

При применении метода множественной логистической регрессии (пошаговый метод) зависимой переменной был выбран качественный показатель, а именно нормальная оценка неврологического статуса.

Наиболее значимыми на 34–35 неделе ПКВ и имеющими положительную связь оказались следующие показатели: респираторный ацидоз при рождении (ВЕ (коэффициент $B=0,0341$) и респираторные нарушения в течение первых 48 часов жизни, включая признаки гиповентиляции (коэффициент $B=0,3123$) и ателектазов (коэффициент $B=0,3309$). Также были учтены гемодинамические факторы, оценённые по Эхо-КГ в 72 часа жизни: установлена положительная связь была между размерами полостей сердца, индексированными к площади поверхности тела (КДР (коэффициент $B=0,0115$) и КДО (коэффициент $B=0,0137$)) и показателем легочной гиперперфузии (LA/Ao) (коэффициент $B=0,5416$). Обратная отрицательная связь отмечена у гемодинамических факторов, оценённых по Эхо-КГ в 72 часа жизни, с нормальной оценкой неврологического статуса, оцененного на 34–35 неделе ПКВ. К таким факторам относятся размеры КДР (коэффициент $B=-0,1569$) и КДО (коэффициент $B=-0,1145$), ТПСЖ (коэффициент $B=-0,1651$) параметры фракции выброса левого желудочка (коэффициент $B=-0,0164$), а также значение КТИ (коэффициент $B=-0,8707$). Перечисленные факторы и параметры явились предикторами нормальной оценки неврологического статуса у глубоко недоношенных новорожденных на 34-35 неделе ПКВ. Разнонаправленность наблюдаемых тенденций можно объяснить выявленной в исследовании закономерностью: чем меньше срок гестации и меньше вес ребёнка, тем чаще функционирует АП, тем более увеличивается объем крови в полостях сердца. Именно в этой логике взаимодействия наблюдается более высокая оценка неврологического статуса. Отсутствие коллатералей (сбросов крови) и подстраивающаяся фракция выброса ($B=-0,3320$) в 72 часа жизни также связаны с более высокой оценкой неврологического статуса, определенной на 34–35 неделе ПКВ.

Таким образом, особенности гемодинамики с гиперперфузией малого круга кровообращения, но с адекватным к объёмной перегрузке расширением полостей сердца и податливостью стенок миокарда для необходимой сократимости, в совокупности обеспечивали адекватную перфузию головного мозга у детей с

открытым АП, что создавало условия для более высокой оценки неврологического статуса на 34–35 неделе ПКВ. Анализ зависимостей указанных параметров на изучаемой выборке позволил разработать прогностическую модель неврологического статуса на 34–35 неделе ПКВ с чувствительностью 87% и специфичностью 91%.

Среди исследуемых пациентов на 35 неделе ПКВ нормальную оценку неврологического статуса (более 28 баллов) получили в группе с АП подавляющее большинство - 18 из 20 обследуемых, в группе без АП - только двое, что составило половину. Сравнительный анализ не выявил статистически значимых различий.

Корреляционный анализ, проведенный по методу Спирмена, определил статистически значимую положительную связь между открытым АП в первые 72 часа жизни и оценкой неврологического статуса на 35 неделе ПКВ ($R=0,424$; $p=0,038$). Функционирование АП в течение первых 72 часов жизни сопряжено с более высокими показателями неврологического статуса к 35 неделям ПКВ.

Множественная логистическая регрессия позволила выявить признаки и параметры, значимо связанные с оценкой неврологического статуса на 35 неделе ПКВ. Положительно связанный факт инфекции в анамнезе матери, вероятно указывает на более полное обследование женщины. Меньшее количество родов у матери коррелирует с более молодым возрастом женщин. Большая продолжительность нИВЛ была необходима для данного контингента пациентов [36]. При этом гиповентиляция обусловлена незрелостью легких недоношенных новорожденных. Разнонаправленные связи УО ЛЖ, СИ, ТПСПЖ оценённые по Эхо-КГ в 72 часа жизни с оценкой неврологического статуса на 35 неделе ПКВ, обусловлены проявлением адаптивного ответа сердца у недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ [68]. Вероятно, показатель связан с адаптивным, переходным состоянием миокарда ПЖ при перегрузке малого круга кровообращения. Наличие положительной корреляции между уровнем NSE крови в первые 7 дней и изменением этой взаимосвязи в обратную сторону к 1 месяцу жизни указывает благоприятную прогностическую значимость динамики данного показателя с его

снижением к 1 месяцу жизни [43]. Анализ зависимостей на изучаемой выборке указанных взаимно влияющих параметров позволил построить прогностическую модель неврологического статуса на 35 неделе ПКВ с чувствительностью 67% и специфичностью 92%.

Таким образом, выявленные значимые факторы (респираторные нарушения, КОС, постнатальная адаптация гемодинамики) оказывают комплексное воздействие на неврологический статус недоношенного новорожденного ребенка с ЭНМТ и ОНМТ с первых дней жизни.

В дальнейшем был проведен анализ факторов, которые имеют значительные и сильные взаимосвязи (по бэ́та-коэффициенту) с открытым АП в 1 месяц жизни у недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ на основании пошагового метода множественной логистической регрессии и создана прогностическая модель функционирования АП, охватывающая период с двух недель жизни до окончания периода новорожденности. Чувствительность и специфичность разработанного уравнения для прогнозирования функционирования АП составили 91% и 97% соответственно. Критерием разграничения служил порог в 56,2%, превышение которого значительно увеличивало риск функционирования АП у недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ в возрасте 1 месяца жизни.

Также с помощью пошагового метода множественной логистической регрессии были определены факторы, влияющие на неврологический статус недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ на 34–35 неделе ПКВ и создана прогностическая модель неврологического статуса недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ на 34–35 неделе ПКВ. Чувствительность и специфичность данного уравнения прогнозирования составили 87% и 91% соответственно. Порогом разграничения был установлен уровень в 39,6%, при превышении которого прогнозировался нормальный неврологический статус у недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ на 34–35 неделе ПКВ.

Для апробации прогностической модели неврологического статуса на 34–35 неделе ПКВ было проведено проспективное сплошное исследование, которое

включило 22 недоношенных ребенка, родившихся в неонатальных отделениях ГАУЗ КОДКБ им. Ю.А. Атаманова и ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева в 2022-2023 годах. В ходе наблюдения были четко определены анамнестические критерии, показатели эхокардиографии и КОС. В уравнение были включены следующие параметры: значение ВЕ при рождении (количественный показатель, X2), значение КТИ в 48 часов (качественный показатель, %, X3), параметры гемодинамики в 72 часа жизни: индексированный показатель КДР к площади поверхности тела (количественный показатель, X1), ТПСЖ (количественный показатель, в мм, X4), КДР (количественный показатель, в мм, X5). Для данного уравнения проведён ROC-анализ, который выявил значимый уровень ($p=0,001$) и продемонстрировал высокие показатели чувствительности (86%) и специфичности (94%). Это подтвердило целесообразность использования прогностической модели неврологического статуса на 34–35 неделе ПКВ.

На представленных клинических примерах показаны особенности функционирования АП в неонатальном периоде и особенности прогнозирования неврологической оценки на 34 – 35 неделе ПКВ.

Таким образом, функционирование АП у недоношенных новорожденных детей с ЭНМТ и ОНМТ сопряжено с инфекционным анамнезом матери, отклонениями КОС, респираторными нарушениями, ранней анемией и признаками адаптивного ремоделирования сердца без сердечной недостаточности и сохраняется у подавляющего большинства до достижения ими возраста 1 месяца жизни. Для них характерен синдром общего угнетения, судороги, задержка электрогенеза мозга и ранние признаки ПВЛ. При этом, прямого влияния, открытого АП в возрасте 72 часов и в 1 месяц жизни на неврологический статус в данном исследовании, не выявлено. Созданные математические модели позволили прогнозировать функционирование АП с 2-х недель к одному месяцу жизни, а нормальность оценки неврологического статуса с трёх дней жизни к 34-35 неделе ПКВ.

ВЫВОДЫ

1. Функционирование АП в первые 72 часа жизни наблюдалось у 68,4% недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ, родившихся в сроках менее 28,34 недель и имеющих нормальную массу тела для своего гестационного возраста (42,6 центиль, $p = 0,023$), с отклонениями КОС (ВЕ -5,9 ммоль/л, $p = < 0,0001$), pO_2 (39 ммНг, $p = < 0,0001$), pCO_2 (37,1 ммНг, $p = 0,014$), и сочеталось с рентгенологическими признаками гиповентиляции ($p = 0,021$), ателектазов ($p = 0,032$) и в дальнейшем к 1 месяцу жизни имели очаговые изменения в лёгких ($p = 0,028$) и раннюю анемию недоношенного (97,27 г/л, $p = 0,002$).

2. У недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ в 72 часа жизни анализ внутрисердечной гемодинамики не выявил статистически значимых различий между группами с открытым АП и без него. В один месяц жизни в группе недоношенных детей с открытым АП, в сравнении с группой без АП, значения овального окна (2,72 мм, $p = 0,018$), градиента давления на трикуспидальном клапане (21,29 мм рт. ст., $p = 0,021$), конечного систолического объёма (1,97 мл, $p = 0,04$), толщины стенки межжелудочковой перегородки (3,26 мм, $p = 0,039$) были больше. Клинических признаков сердечной недостаточности и повышения proBNP у недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ в группе с открытым АП не было.

3. Задача предвидения функционирования АП с возраста 2 недель к 1 месяцу жизни решена созданием математической формулы, включающей 11 качественных и количественных признаков: длительность безводного промежутка, значение оценки по шкале Апгар на 5-й минуте, синдром угнетения ЦНС в 2 недели жизни, значения pO_2 , pCO_2 , ВЕ после рождения; ателектазы в первые 3 дня жизни, в 2 недели усиления лёгочного рисунка, значения кардиоторакального индекса, размеры овального окна, конечный систолический размер левого желудочка в 72 часа, с чувствительностью 91% и специфичностью 97.

4. Факт наличия АП и его размеры не вошли в перечень статистически

значимых параметров, сформировавших прогностическую модель неврологического статуса на 34–35 неделе ПКВ, в которую были включены: значение ВЕ при рождении, признаки гиповентиляции и ателектазов в 48 часов жизни, а также параметры Эхо-КГ, оценённые в 72 часа жизни (размеры полостей сердца, индексированные к площади поверхности тела (КДР и КДО) и показатели легочной гиперперфузии (LA/Ao), а также КДР и КДО, ТПСЖ, параметры фракции выброса левого желудочка, значение КТИ, аорто-легочные коллатерали.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В группу пациентов с риском функционирования АП в первые 72 часа жизни рекомендуется включить недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ, родившихся при сроке гестации менее 28 недель, имеющих нормальную массу тела для своего гестационного возраста, особенности КОС ($BE -5,9$ ммоль/л, $pCO_2 (37,1)$ ммHg).

2. Для прогноза функционирования АП до 1 месяца жизни рекомендуется с двух недель жизни использовать математическую модель, включающую 11 качественных и количественных признаков: длительность безводного промежутка, значение оценки по шкале Апгар на 5-й минуте, синдром угнетения ЦНС в 2 недели жизни, значения pO_2 , pCO_2 , BE после рождения; ателектазы в первые 3 дня жизни, в 2 недели усиления лёгочного рисунка, значения кардиоторакального индекса, размеры овального окна, конечный систолический размер левого желудочка в 72 часа.

3. Для персонифицированного учета риска нарушений неврологического статуса у недоношенных новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ к ПКВ 34-35 неделям (оцененного по методике А.Б. Пальчика) рекомендуется регистрировать в первые 72 часа жизни: параметры КОС (pCO_2 , pO_2 и BE), наличие признаков гиповентиляции и ателектазов, эхокардиографические показатели (размеры КДР и КДО, значение LA/Ao , размеры КДР, КДО, ТПСЖ, индексированные к площади поверхности тела, фракция выброса левого желудочка, наличие аорто-легочных коллатералей) для внесения в математическое уравнение прогноза оценки неврологического статуса.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АП– артериальный проток

АО– аорта

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ВЖК– внутрижелудочковое кровоизлияние

ВПС– врождённый порок сердца

ВУИ – внутриутробные инфекции

ГВ– гестационный возраст

ГЗОАП – гемодинамически значимый открытый АП

ЗВУР– задержка внутриутробного развития

ИВЛ– искусственная вентиляция лёгких

КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка

КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка⁹⁸

КОС – кислотно-основное состояние

КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка

КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка

КТИ – кардиоторакальный индекс

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

МЖП – межжелудочковая перегородка

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ОНМТ – очень низкая масса тела

ОО –овальное окно

ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция

ПЖ – правый желудочек

ПКВ – постконцептуальный возраст

ППТ – площадь поверхности тела

РДС – респираторный дистресс-синдром

СДР – синдром дыхательных расстройств

СИ – сердечный индекс

УО – ударный объем левого желудочка

ФВ – фракция выброса

ФР – физическое развитие

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела

R – грамма – рентгенограмма лёгких

ESPGHAN - Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов

LVd/Ao – отношение конечного диастолического размера левого желудочка к размеру корня аорты. КДР ЛЖ/корень аорты(воAo)

pCO₂ – парциальное содержание углекислого газа в крови

pO₂ – парциальное содержание кислорода в крови

BE – bases excess, показатель избытка или недостатка буферных оснований

pCPAP – постоянное положительное давление потока воздуха через носовые канюли

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абилизация глубоко недоношенных новорожденных: значение и перспективы развития / О. В. Лебедева, Э. З. Полянина, О. К. Кирилочев, Е. И. Каширская // Астраханский медицинский журнал. – 2019. – Т. 14, № 1. – С. 17–27.
2. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР–Медиа, 2015. – 1078 с.
3. Алеев, И. А. Преждевременный разрыв плодных оболочек. Информационное письмо / И. А. Алеев. – Москва: Медиабюро Status Praesense, 2011. – 20 с.
4. Алиева, А. М. Натрийуретические пептиды: использование в современной кардиологии / А. М. Алиева // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2017. – № 1. – С. 26–31.
5. Артюх, Л. Ю. Открытый артериальный проток (обзор): история, анатомия и физиология функционирующего протока / Л. Ю. Артюх, Н. Р. Карелина, О. Л. Красногорская // Педиатр. – 2022. – Vol. 13 (6). – Р. 117–129.
6. Артюх, Л. Ю., Современный взгляд на классификацию и диагностику открытого артериального протока (Обзор) / Л. Ю. Артюх, Н. Р. Карелина, М. Д. Л. Оппедизано, М. Р. Гафиатулин, О. Л. Красногорская, Н. А. Сидорова, Е. В. Яценко, Е. С. Кулемин // Российские биомедицинские исследования. – 2023. – Т.8, №2 – С. 78-91.
7. Атлачов, В. О. Преждевременные роды и недоношенный ребенок в 22–27 недель гестации: практическое руководство для врачей / В. О. Атлачов, Д. О. Иванов, И. Б. Года. – Санкт–Петербург: Фолиант, 2012. – 256 с.
8. Байбарина, Е.Н. Переход на новые правила регистрации рождения детей в соответствии с критериями, рекомендованными Всемирной организацией здравоохранения: исторические, медико-экономические и организационные

- аспекты / Е. Н. Байбарина, Д. Н. Дегтярев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – № 6. – С. 6–9.
9. Банкл, Г. Врожденные пороки сердца и крупных сосудов / Г. Банкл; пер. с англ. – Москва: Медицина, 1980. – 312 с.
10. Бокерия, Е. Л. Открытый артериальный проток – «добро и зло в одном сосуде» (обзор литературы) / Е. Л. Бокерия, Е. А. Дегтярева // Вестник РУДН. – 2017. – Т. 21, № 2. – С. 163–170.
11. Брыксина, Е. Ю. Патогенетические аспекты перинатальных поражений центральной нервной системы недоношенных детей / Е. Ю. Брыксина // Вестник российских университетов. Математика. – 2013. – Т. 18, № 6 (2). – С. 3312–3314.
12. Валиулина, А. Я. Проблемы и перспективы успешного выхаживания и реабилитации детей, родившихся с низкой и экстремально низкой массой тела / А. Я. Валиулина, Э. Н. Ахмадеева, Н. Н. Кривкина // Вестник современной педиатрии. – 2013. – Т. 1, № 16. – С. 34–41.
13. Ватолин, К. В. Ультразвуковая диагностика заболеваний головного мозга у детей / К. В. Ватолин. – Москва: Видар, 1995. – 118 с.
14. Виноградова, И. В. Особенности состояния сердечно–сосудистой системы у новорожденных с экстремально низкой массой тела / И. В. Виноградова, М. В. Краснов, Н. Н. Иванова // Медицинский альманах. – 2009. – № 4. – С. 103–106.
15. Виноградова, И. В. Состояние здоровья детей с экстремально низкой массой тела при рождении в отдаленные периоды жизни / И. В. Виноградова, М. В. Краснов // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, № 1. – С. 20–25.
16. Влияние искусственной вентиляции легких на гемодинамику у новорожденных / С. С. Межинский, А. Л. Карпова, А. В. Мостовой [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 8, № 4. – С. 43–51.

17. Волянюк, Е. В. Гемодинамический значимый открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных / Е. В. Волянюк // Практическая медицина. – 2010. – № 5 (44). – С. 73–75.
18. Выживаемость и актуальные перинатальные технологии при выхаживании новорожденных с экстремально низкой массой тела / Н. В. Башмакова, В. В. Ковалев, А. М. Литвинова [и др.] // Российский вестник акушера–гинеколога. – 2012. – Т. 12, № 1. – С. 4–7.
19. Гнедько Т. В. Технологии выхаживания недоношенных детей: индикаторы эффективности внедрения / Т. В. Гнедько // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2021. - № 66:(3). - С. 102–109. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–3–102–109
20. Дворяковский, И. В. Ультразвуковая диагностика в неонатологии и педиатрии. Дифференциально–диагностические критерии / И. В. Дворяковский. – Москва: Аир–Арт, 2000. – 216 с.
21. Девялтовская, М. Г. Связи между уровнем развития психоневрологических функций и содержанием антител к нейроспецифическим белкам у детей с последствиями пре–перинатального поражения головного мозга / М. Г. Девялтовская // Вестник АГИВ. – 2015. – № 1-2. – С. 18–23.
22. Дегтярев, Д. Н. Особенности постнатальной адаптации недоношенных детей с сочетанной перинатальной патологией, осложнённой 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.
23. Ефремов, С. О. Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных: патофизиологические особенности и современные подходы к диагностике и лечению / С. О. Ефремов, М. Р. Туманян, А. Г. Андерсон // Детские болезни сердца и сосудов. – 2005. – № 1. – С. 8–17.

24. Ёлшин, В. Н. Факторы риска и причины рождения недоношенных детей / В. Н. Ёлшин, И. В. Фомина, Е. М. Починок // Российский педиатрический журнал – 2022. – Т. 3, № 1. – С. 119
25. Заваденко, Н. Н. Нервно-психическое развитие детей, родившихся глубоко недоношенными с экстремально низкой или очень низкой массой тела / Н. Н. Заваденко, Л. А. Давыдова, А. Н. Заваденко, // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018 – Т. 118, №11. – С. 49–56.
26. Задворнов, А. А. Биомаркеры перинатального поражения центральной нервной системы / А. А. Задворнов, А. В. Голомидов, Е. В. Григорьев // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 1. – С. 47–57.
27. Иглина, Н. Г. Перинатальное поражение ЦНС у новорожденных детей / Н. Г. Иглина, С. В. Трубицына, О. В. Магденко // Сибирский педагогический журнал. – 2005. – №5. – С. 189–196
28. Катамнез детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении / Г. К. Баркун, И. М. Лысенко, Л. Н. Журавлёва [и др.] // Вестник ВГМУ. Педиатрия. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 63–69.
29. Катамнез детей, рождённых с очень низкой и экстремально низкой массой тела / Н. Б. Мерзлова, Ю. В. Курносков, Л. Н. Винокурова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 3. – С. 121–125.
30. Климачев, А. М. Прогнозирование персистенции гемодинамически значимого артериального протока у глубоко недоношенных новорожденных / А. М. Климачев, Т. Н. Николаева, О. В. Климачева // Пермский медицинский журнал. – 2021. – № 1, 8. – С. 148.
31. Комплексная диагностика и коррекция нарушений сна у детей / С. А. Немкова, О. И. Маслова, Н. Н. Заваденко [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2015. – № 2. – С. 180–189.
32. Кривицкая, Л. В. Недоношенные дети: факторы риска, отдаленные последствия/ Л. В. Кривицкая // Проблемы здоровья и экологии. – 2018.– №2 – С. 15-19.

- 33.Кривкина, Н. Н. Динамика показателей здоровья доношенных детей в течении первых трех лет жизни / Н. Н. Кривкина, Э. Н. Ахмадеева // Практическая медицина. Педиатрия. – 2013. – № 6 (75). – С. 147–150.
- 34.Крючко, Д. С. Открытый артериальный проток у недоношенного новорожденного: тактика неонатолога / Д. С. Крючко, Е. Н. Байбарина, А. А. Рудакова // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 58–65.
- 35.Лебедева, О. В. Значение системы цитокинов в иммунопатогенезе перинатальных осложнений у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела / О. В. Лебедева, Н. С. Черкасов, О. С. Манжиева // Вопросы практической педиатрии. – 2012. – Т. 7, № 2. – С. 9–13.
- 36.Линхоева, С. Б. Основные режимы неинвазивной респираторной поддержки, используемые при дыхательной недостаточности у недоношенных новорожденных / С. Б. Линхоева // Медицина: теория и практика. – 2018. – Т. 3, № 4. – С. 99–107.
- 37.Методическое письмо «Первичная и реанимационная помощь новорожденным детям» от 21.04.2010 [Электронный ресурс]. – URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/8025–metodicheskoe–pismo–pervichnaya–i–reanimatsionnaya–pomosh–novorozhdennym–detyam>
- 38.Милованов, А. Г. Причины и дифференцированное лечение раннего невынашивания беременности (руководство для врачей) / А. Г. Милованов, О. Ф. Серова. – Москва: Студия МДВ, 2011. – 214 с.
- 39.Морфофункциональная незрелость доношенных новорожденных. Современное состояние проблемы / О. В. Макаров, И. Р. Салихова, Е. П. Озимковская, Т. П. Зорина // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2009. – № 4. – С. 42–46.
- 40.Марцинкевич Г.И., Эхокардиография у детей: антропометрические и возрастные нормы / Г. И Марцинкевич., А. А. Соколов // Российский педиатрический журнал. – 2012 –№2.

41. Недоношенность / Дж. Ламли, Г. Э. Райс, Г. Дженкин [и др.]; под ред. В. Х. Ю. Виктора, Э. К. Вуда; перев. с англ. В. А. Косаренкова. – Москва: Медицина, 1991. – 367 с.
42. Недоношенный ребенок: справочник / состав. Л. Н. Софронова, Л. А. Фёдорова. – Москва: Status Praesens, 2020. – 312 с.
43. Никитина, Е. А. Роль нейроспецифической енолазы в патогенезе гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных детей [Электронный ресурс] / Е. А. Никитина, В. А. Новиков // Практическая медицина. – 2022. – Т. 20, № 5. – URL: <https://pmarchive.ru/tag/nejronspecificheskaya-enolaza> (дата обращения 15.07.22)
44. Обзор рекомендаций по ведению новорожденных с респираторным дистресс-синдромом / А. А. Ленюшкина, А. В. Андреев, О. В. Ионов, В. В. Зубков // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2024. – Т. 12, № 1. – С. 84–99.
45. Опыт применения натрийуретического пептида в комплексной диагностике и лечении новорожденных с сердечной недостаточностью / И. Н. Масленникова, Е. Л. Бокерия, Т. Ю. Иванец [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 3. – С. 16–22.
46. Особенности адаптации сердечно-сосудистой системы в неонатальном периоде у детей с задержкой внутриутробного развития / И. Н. Петрова, Е. А. Трубачев, Т. В. Коваленко, А. М. Ожегов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – № 3. – С. 40–45.
47. Особенности неврологического и психомоторного развития недоношенных детей, рожденных методом ЭКО и естественным путем / Н. А. Дружинина, Д. Р. Мерзлякова, Р. З. Ахметшин [и др.] // Медицинский совет. – 2021. – № 17. – С. 24–31.
48. Особенности неонатальной адаптации и постнатального развития детей, родившихся на сроке гестации 34 0/7–36 6/7 недель / Л. А. Тимофеева, И. И.

- Рюмина, О. В. Ионов [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2017. – № 1. – С. 72–76.
49. Особенности нервно–психического развития недоношенных детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела / А. К. Миронова, М. Г. Сафиуллина, И. М. Османов [и др.] // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2021. – Т. 66, № 1. – С. 59–65.
50. Особенности развития и формирование сочетанной патологии у детей первого года жизни, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела / А. В. Дмитриев, Е. Э. Блохова, Р. А. Гудков, Н. В. Федина // *Российский медико–биологический вестник им. акад. И. П. Павлова*. – 2015. – Т. 23, № 4. – С. 91–96.
51. Особенности функционирования сердечно–сосудистой системы у недоношенных детей различных сроков гестации и возможности их выявления в раннем адаптационном периоде / Т. С. Тумаева, А. В. Герасименко, О. А. Пиксайкина [и др.] // *Практическая медицина*. – 2012. – № 7–1(62). – С. 91–96.
52. Открытый артериальный проток как фактор риска развития ретинопатии недоношенных / Г. В. Николаева, Е. И. Сидоренко, О. А. Бабак, Е. В. Безенина // *Федоровские чтения–2009: сб. тез. к VII Всерос. науч.–практ. конф. с междунар. участием / под общ. ред. Х. П. Тахчиди*. – Москва: *Офтальмология*, 2009. – 572 с.
53. Открытый артериальный проток у недоношенных детей / А. А. Буров, Д. Н. Дегтярев, О. В. Ионов [и др.] // *Неонатология: новости, мнения, обучение*. – 2016. – № 4 (14). – С. 120–128.
54. Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных: современное представление о давней проблеме / Н. А. Герасимов, А. Н. Шибаяев, Т. Ю. Лебедева [и др.] // *Астраханский медицинский журнал*. – 2019. – Т. 14, № 4. – С. 6–17.

55. Пальчик, А. Б. Неврология недоношенных детей / А. Б. Пальчик, А. Е. Понятишин, Л. А. Федорова. – Москва: МЕДпресс–информ, 2021. – 408 с.
56. Пальчик А.Б. Оценка неврологического статуса недоношенного ребенка/ А. Б. Пальчик. – СПб.: СПбГПМА, 2008. – 59 с.
57. Патогенетические аспекты и перинатальные исходы при дородовом разрыве плодных оболочек / У. Р. Хамадьянов, И. А. Гумерова, А. У. Хамадьянова [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2015. – № 6. – С. 60.
58. Пересторонина, М. В. Смена ведущего патогенетического фактора гипоксии у новорожденных с ЭНМТ и длительно функционирующим гемодинамически значимым открытым артериальным протоком / М. В. Пересторонина, О. В. Корпачева, В. Т. Долгих // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – № 7. – С. 76–78.
59. Плотоненко, З. А. Особенности метаболического и неврологического статуса детей, рожденных от ранних преждевременных родов, в 38–40 недель постконцептуального возраста: наблюдательное исследование с проспективной оценкой исходов / З. А. Плотоненко, О. А. Сенькевич, О. В. Овчинникова // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 8, № 4. – С. 10–17.
60. Преждевременный разрыв плодных оболочек: этиология, перинатальная патология, гнойно–септические осложнения / О. В. Макаров, П. В. Козлов, Н. Ю. Иванников [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. – Т. 13, № 6. – С. 42–48.
61. Пренатальный морфогенез легких и предпосылки для развития РДС у недоношенных новорожденных / С. А. Перепелица, А. М. Голубев, В. В. Мороз, М. А. Шмаков // Общая реаниматология. – 2010. – Т. 6, № 6. – С. 53–58.
62. Прийма, Н. Ф. Эхокардиографическое исследование в дифференциальной диагностике открытого артериального протока у детей / Н. Ф. Прийма, В. В. Попов, Д. О. Иванов // Педиатр. – 2016. – Т. 7, № 4. – С. 119–127.

63. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. N 921н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «неонатология» [Электронный ресурс]. – Москва, 2012. – URL: <https://base.garant.ru/70293290/> (дата обращения 28.05.2023).
64. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 27 декабря 2011 г. N 1687н «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке ее выдачи». С изменениями и дополнениями от: 16 янв., 2 сент. 2013 г., 13 сент. 2019 г., 15 апр., 13 окт. 2021 г. – URL: <https://base.garant.ru/70113066>
65. Применение ацетаминофена для облитерации гемодинамически значимого открытого артериального протока у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении / Ю. С. Александрович, Г. Г. Хубулава, О. Ю. Чупаева [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2016. – № 61 (6). – С. 438–442.
66. Прогностическая ценность биомаркеров сердечной недостаточности в оценке кардиальной дисфункции у плода и новорожденного / О. А. Савченко, Е. Б. Павлинова, Н. А. Полянская [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66, № 2. – С. 41–48.
67. Пуголовкин, К. А. Показатели нейрон-специфической енолазы и белка S100 в крови при некоторых формах симптоматической эпилепсии у детей как отражение дисрегуляционной патологии центральной нервной системы / К. А. Пуголовкин, Е. А. Домбровская // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19, № (2–3). – С. 23–27.
68. Ремоделирование сердца недоношенных детей / О. П. Ковтун, П. Б. Цывьян, Т. В. Маркова, Т. В. Чумарная // Вестник РАМН. – 2020. – Т. 75, № 6. – С. 631–637.
69. Рентгенодиагностика бронхолегочной дисплазии: обзорная рентгенография грудной клетки / Д. Ю. Овсянников, И. В. Кршеминская, М. И. Даниэл-Абу, М. А. Карпенко // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 8, № 3. – С. 39–49.

70. Риски формирования неврологической патологии у глубоко недоношенных детей: обзор литературы и клинические случаи / О. А. Милованова, Д. Ю. Амирханова, А. К. Миронова [и др.] // Медицинский Совет. – 2021. – № 1. – С. 20–29.
71. Рожденные слишком рано: доклад о глобальных действиях в отношении преждевременных родов [Электронный ресурс] / Fernando Althabe [et al.]. – Geneva: ВОЗ, 2014. – 112 с. – URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44864/9789244503430_rus.pdf (дата обращения 28.05.2023).
72. Роль инфекции в преждевременном разрыве плодных оболочек / В. А. Новикова, Г. А. Пенжоян, Е. В. Рыбалка [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12. № 6. – С. 35–39.
73. Рыбакова, М. К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография / М. К. Рыбакова, М. Н. Алехин., В. В. Митьков. – Москва: ВИДАР, 2008. – 501 с.
74. Савова Е.М. Особенности физического и моторного развития детей с врождёнными пороками сердца /Е. М. Савова, А. Ю. Заварина, В. Н. Шведунова, М. Л. Ермоленко// Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова – 2024. – Т. 32, № 1. –С. 121-132.
75. Савченко, О. А. Функционирующий артериальный проток у недоношенных новорожденных: гемодинамические предикторы успеха медикаментозного закрытия / О. А. Савченко, Л. А. Кривцова, Е. Б. Павлинова // Детские болезни сердца и сосудов. – 2016. – Т. 13, № 3. – С. 133–139.
76. Сахарова, Е. С. Динамика физического развития детей, рожденных недоношенными, в зависимости от вида вскармливания на первом году жизни. Е. С. Сахарова, Е. С. Кешишян, Г. А. Алямовская // Практика педиатра – 2020. – № 1, – С. 40-44

- 77.Сахарова Е. С. Особенности физического развития глубоко недоношенных детей /Е. А. Сахарова, Г. А. Алямовская, Е. С. Кешишян // Российский вестник перинатологии и педиатрии – 2015. –Т.60, №4. – С. 11 – 18.
- 78.Сахарова, Е. С. Принципы оказания помощи недоношенным детям в постнеонатальном периоде / Е. С. Сахарова, Е. С. Кешишян // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – Т. 59, № 1. – С. 40–45.
- 79.Сахарова Е. С. Недоношенность как медико-социальная проблема здравоохранения. Часть 1. / Е. С. Сахарова, Е. С. Кешишян, Г. А. Алямовская // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 3. – С. 15–19. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–3–15–19
80. Сафина А. И. Состояние здоровья детей, родившихся недоношенными: по данным городского центра катамнеза г. Казани. / А. И. Сафина, Е. В. Волянюк, М. В. Потапова, Т. С. Фишелева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 5. – С. 192-196.
- 81.Современное состояние проблемы выхаживания глубоко недоношенных детей / С. А. Хмилевская, Н. И. Зрячкин, Е. С. Щербатюк [и др.] // Педиатр. – 2017. – Т. 8, № 2. – С. 81–88.
- 82.Современные представления об открытом артериальном протоке у новорожденных / Д. С. Крючко, А. Г. Антонов, А. А. Ленюшкина [и др.] // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 1. – С. 130–137.
- 83.Состояние здоровья детей первого года жизни, родившихся недоношенными / В. Р. Амирова, А. Я. Валиулина, А. А. Залалова, О. В. Рыбалко // Медицинский вестник Башкортостана. – 2019. – Т. 14, № 1(79). – С. 69–77.
- 84.Спивак, Е. М. Особенности клинических проявлений открытого артериального протока у глубоко недоношенных новорожденных детей / Е. М. Спивак, Т. Н. Николаева, А. М. Климачев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, № 1. – С. 51–55.
- 85.Суворов И.А. Оценка нервно-психического развития недоношенных детей, рожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела, в 5-летнем

- возрасте /И. А. Суворов, Д. Ю. Суворова, Л. В. Ушакова, А. В. Дегтярева, Д. Н. Дегтярев, М. Б. Албегова, А. Р. Киртбая, Е. А. Филиппова, М. М. Джуккаева // Неонатология: новости, мнения, обучение. –2022. – Т. 10, № 3. – С. 16-25.
- 86.Фёдорова, Л. А. Особенности психомоторного развития и методы реабилитации недоношенных детей после выписки / Л. А. Фёдорова // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7, № 6. – С. 62–63.
- 87.Фейгенбаум, Х. Эхокардиография: пер. с англ. / Х. Фейгенбаум; под ред. В. В. Митькова. – 5-е изд. – Москва: Видар, 1999. – 512 с.
- 88.Хирургическая коррекция открытого артериального протока у детей / А. Ю. Разумовский, А. Б. Алхасов, З. Б. Митупов [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 7, № 3. – С. 24–32.
- 89.Хофер, М. Рентгенологическое исследование грудной клетки: практическое руководство. Атлас / М. Хофер; пер. с нем. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: Медлит, Витебск: изд. Б. И. Чернин, 2023. – 224 с.
- 90.Циркуляторная недостаточность и гипотензия, связанные с функционированием открытого артериального протока у новорожденных / Д. Р. Риос, С. Бхаттачарья, Ф. Т. Леви, П. Д. Мак–Намара // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 6, № 2. – С. 37–51.
- 91.Шабалов, Н. П. Неонатология: учебное пособие: в 2 т. / Н. П. Шабалов. – Москва: ГЭОТАР–Медиа, 2016. – Т. 2. – 736 с.
- 92.Шестак Д.А. Оценка физического развития недоношенных детей с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении /Д. А. Шестак, О. В. Урбанович, Н. Е. Хильмончик // Международный студенческий научный вестник. – 2020. – № 2.
- 93.Школьникова М.А., Бокерия Е.Л., Дегтярева Е.А., Ильин В.Н., Шарыкин А.С. Неонатальный скрининг с целью выявления критических врожденных пороков сердца. Методические рекомендации. М.: МАрт, 2012; 36.

- 94.Щербак А. В. Леонардо Боталло не описывал "боталлов проток" ни как анатомическое образование, ни как порок сердца / А. В. Щербак, С. П. Глянцев // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н. А. Семашко. – 2015. – №3. – С. 224-225
- 95.Щербакова В. П. Физическое развитие крайне недоношенных детей при рождении, выписке из стационара и в первые 3 года жизни / В. П. Щербакова, Л. И. Мозжухина, И. В. Иванова, Л. Е. Строева, Е. А. Ермолина // Практическая медицина –2022. –Т. 20, № 5, С. 40-47
- 96.Щербатюк, Е. С. Особенности состояния здоровья и проблемы реабилитации детей раннего возраста, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела / Е. С. Щербатюк, С. А. Хмилевская, Н. И. Зрячкин // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2017. – Т. 13, № 2. – С. 245–251.
- 97.Электроэнцефалограмма недоношенных новорожденных: от нормы к патологии / Д. А. Чегодаев, Н. В. Павлова, О. А. Львова, Л. В. Шалькевич // Русский журнал детской неврологии. – 2019. – Т. 14, № 1. – С. 26–35.
- 98.Электроэнцефалографические исследования у детей с задержкой психомоторного и речевого развития / Ш. Ш. Шамансуров, Н. М. Зиямухамедова, Ч. А. Узакова, Г. С. Халимбетов // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – № 4. – С. 88–89.
- 99.Эхокардиографическая диагностика и гемодинамическая оценка открытого артериального протока у новорожденных с экстремально низким гестационным возрастом / Сингх Йоген, А. Фрайсс, О. Эрдеве, Б. Атасай // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2021. – № 1 (31). – С. 64–73.
100. Яковенко, М. П. Заболеваемость детей, рожденных с низкой и экстремально низкой массой тела, с развившейся бронхолегочной дисплазией / М. П. Яковенко, Е. И. Клещенко, Д. А. Каюмова // Лечащий врач. – 2017. – № 12. – С. 52–56.

101. Яцык, Г. В. Избранные лекции по педиатрии / Г. В. Яцык, Е. П. Бомбардилова; под ред. А. А. Баранова, Р. Р. Шилаева, Б. С. Каганова. – М.: Династия, 2005. – С. 57–67.
102. Amino-terminal pro-brain-type natriuretic peptide: heart or lung disease in pediatric respiratory distress? / S. Cohen, C. Springer, A. Avital [et al.] // *Pediatrics*. – 2005. – Vol. 115, N 5. – P. 1347–1350.
103. Application of Neonatologist Performed Echocardiography in the Assessment and Management of Neonatal Heart Failure unrelated to congenital heart disease / P. T. Levy, C. Tissot, B. Horsberg Eriksen [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2018. – Vol. 84, Suppl 1. – P. 78–88.
104. Arlettaz, R. Echocardiography Evaluation of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants / R. Arlettaz // *Front. Pediatr.* – 2017. – N 5. – P. 147.
105. Attention deficit / hyperactivity disorder: how much responsibility are pediatricians taking / R. E. Stein, S. M. Horwitz, A. Storfer Isser [et al.] // *Pediatrics*. – 2009. – Vol. 123, N 1. – P. 248–255.
106. Background electroencephalographic (EEG) activities of very preterm infants born at less than 27 weeks' gestation: a study on the degree of continuity / M. Hayakawa, A. Okumura, F. Hayakawa [et al.] // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* – 2001. – Vol. 84 (3). – F163-F167.
107. Balest, A. L. Growth Parameters in Neonates [Electronic resource] / A. L. Balest. – 2022. – URL: <https://www.msmanuals.com/professional>. (дата обращения 20.05.2023).
108. Benitz, W. E. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants / W. E. Benitz; Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics // *Pediatrics*. – 2016. – Vol. 137, N 1.
109. BNP in children with congenital cardiac disease: Is there now sufficient evidence for its routine use? / M. Cantinotti, H. L. Walters, M. Crocetti [et al.] // *Cardiol. Young.* – 2015. – Vol. 25, N 3. – P. 424–437.

110. Brain natriuretic peptide: the reason of respiratory distress is heart disease or lung disease? / T. Sahingozlu, U. Karadas, K. Eliacik [et al.] // *Am. J. Emerg. Med.* – 2015. – Vol. 33, N 5. – P. 697–700.
111. Breast milk consumption in preterm neonates and cardiac shape in adulthood / A. J. Lewandowski, P. Lamata, J. Francis [et al.] // *Pediatrics.* – 2016. – Vol. 138, N 1: e20160050.
112. B-type natriuretic peptide levels normalise in preterm infants without a patent ductus arteriosus by the fifth postnatal day / K. A. Tauber, R. Doyle, E. Granina, U. Munshi // *Acta Paediatr.* – 2016. – Vol. 105, N 8: e352–355.
113. Cardiac injury biomarkers in paediatric age: Are we there yet? / A. L. Neves, T. Henriques-Coelho, A. Leite-Moreira, J. C. Areias // *Heart Fail. Rev.* – 2016. – Vol. 21, N 6. – P. 771–781.
114. Claramunt I.M. et al. Functional echocardiography and its clinical applications in neonatology // *Andes Pediatr.* 2021. Vol. 92, N 1. P. 122-130.
115. Cardiovascular computed tomography angiography in newborns and infants with suspected congenital heart disease: retrospective evaluation of low-dose scan protocols / T. Klink, G. Muller, J. Weil [et al.] // *Clin. Imaging.* – 2012. – Vol. 36, N 6. – P. 746–5313.
116. Cardiovascular effects of patent ductus arteriosus in preterm lambs with respiratory distress / R. I. Clyman, F. Mauray, M. A. Heymann, C. Roman // *J. Pediatr.* – 1987. – Vol. 111, N 4. – P. 579–587.
117. Cerebral hemodynamic change and intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus / W. T. Jim, N. C. Chiu, M. R. Chen [et al.] // *Ultrasound Med. Biol.* – 2005. – Vol. 31, N 2. – P. 197–202.
118. Cognitive and behavioral outcomes of school aged children who were born preterm: a meta-analysis / A. T. Bhutta, M. A. Cleves, P. H. Casey [et al.] // *JAMA.* – 2002. – Vol. 288, N 6. – P. 728–737.
119. Combined prostaglandin and nitric oxide inhibition produces anatomic remodeling and closure of the ductus arteriosus in the premature newborn baboon

- / S. R. Seidner, Y. Q. Chen, P. R. Oprysko [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2001. – Vol. 50. – P. 365–373.
120. Conservative treatment for patent ductus arteriosus in the preterm / S. Vanhaesebrouck, I. Zonnenberg, P. Vandervoort [et al.] // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* – 2007 – № 92 – P. 244
121. Correlation of B-type natriuretic peptide levels and echocardiographic parameters in preterm infants with patent ductus arteriosus / H. A. Jeong, J. Shin, E. Kim [et al.] // *Korean J. Pediatr.* – 2016. – Vol. 59 (4). – P. 183–189.
122. Crystal, M. A. Ischemic changes associated with a large patent arterial duct in small infants / M. A. Crystal, S. Yacouby, C. J. Petit // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* – 2014. – Vol. 83, N 1 – P. 95–98.
123. CXCR7+ and CXCR4+ stem cells and neuron specific enolase in acute ischemic stroke patients / A. Gójska–Grymajło, M. Zieliński, A. Wardowska [et al.] // *Neurochem. Int.* – 2018. – Vol. 120. – P. 134–139.
124. Dawes, G. S. Pulmonary circulation in the foetus and new-born / G. S. Dawes // *Med. Bull.* – 1966. – Vol. 22. – P. 61–65.
125. De Jong, M. School outcome, cognitive functioning, and behaviour problems in moderate and late preterm children and adults: a review / M. De Jong, M. Verhoeven, A. L. van Baar // *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* – 2012. – Vol. 17, N 3. – P. 163–169.
126. Diagnostic accuracy of S100B urinary testing at birth in full-term asphyxiated newborns to predict neonatal death / D. Gazzolo, A. Frigiola, M. Bashir [et al.] // *PLoS One.* – 2009. – Vol. 4, N 2: e4298.
127. Diastolic dysfunction and cardiac troponin I decrease in aging hearts / B. Pan, Z. W. Xu, Y. Xu [et al.] // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2016. – Vol. 603. – P. 20–28.
128. Dilated hypertrophy: a distinct pattern of cardiac remodeling in preterm infants / N. S. Phad, K. de Waal, C. Holder, C. Oldmeadow // *Pediatr. Res.* – 2020. – Vol. 87, N 1. – P. 146–152.

129. Disproportionate cardiac hypertrophy during early postnatal development in infants born preterm / C. Y. L. Aye, A. J. Lewandowski, P. Lamata, [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2017. – Vol. 82, N 1. – P. 36–46.
130. Dollberg, S. Patent ductus arteriosus, indomethacin and necrocolitis in very low birth weight infants: a population based study / S. Dollberg, A. Lusky, B. Reichman // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2005. – Vol. 40, N 2. – P. 184–188.
131. Dopamine effects on pulmonary artery pressure in hypotensive preterm infants with patent ductus arteriosus / J. M. Liet, C. Boscher, C. Gras–Leguen [et al.] // *J. Pediatr.* – 2002. – Vol. 140, N 3. – P. 373–375.
132. Early Elevated B–Type Natriuretic Peptide Levels are Associated with Cardiac Dysfunction and Poor Clinical Outcome in Pediatric Septic Patients / J.–R. Wu, I.–C. Chen, Z.–K. Dai [et al.] // *Acta Cardiol. Sin.* – 2015. – Vol. 31, N 6. – P. 485–493.
133. Early prediction of spontaneous Patent Ductus Arteriosus (PDA) closure and PDA-associated outcomes: a prospective cohort investigation / J. L. Slaughter, C. L. Cua, J. L. Notestine [et al.] // *BMC Pediatr.* – 2019. – Vol. 19. – P. 333.
134. Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome / B. van Overmeire, H. van de Broek, P. van Laer [et al.] // *J. Pediatr.* – 2001. – Vol. 138, N 2. – P. 205–211.
135. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy finding / R. B. Devereux, D. R. Alonso, E. M. Lutas [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1986. – Vol. 57, N 6. – P. 450–458.
136. Echocardiographic assessment of patent ductus arteriosus shunt flow pattern in premature infants / B. H. Su, T. Watanabe, M. Shimizu, M. Yanagisawa // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* – 1997. – Vol. 77, N 1. – P. 36–40.
137. Echocardiographic definition of left ventricular hypertrophy in the hypertensive: which method of indexation of left ventricular mass? / P. Gosse, V. Jullien, P. Jarnier [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 1999. – Vol. 13, N 8. – P. 505–509.

138. Echocardiographic diagnosis and hemodynamic evaluation of patent ductus arteriosus in extremely low gestational age newborn (ELGAN) infant / Y. Singh, A. Fraisse, O. Erdeve, B. Atasay // *Front. Pediatr.* – 2020. – N 8: 573627.
139. Effect of as-needed use of intranasal PH94B on social and performance anxiety in individuals with social anxiety disorder / M. R. Liebowitz, R. Hanover, A. Draine [et al.] // *Depress. Anxiety.* – 2016. – Vol. 33 (12). – P. 1081–1089.
140. Eisenhut, M. In Premature Newborns Intraventricular Hemorrhage Causes Cerebral Vasospasm and Associated Neurodisability via Heme-Induced Inflammation-Mediated Interleukin-1 Production and Nitric Oxide Depletion / M. Eisenhut, S. Choudhury // *Front. Neurol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 423.
141. Elevation in high-sensitivity troponin T in heart failure and preserved ejection fraction and influence of treatment with the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 / P. S. Jhund, B. L. Claggett, A. A. Voors [et al.] // *Circ. Heart Fail.* – 2014. – Vol. 7, N 6. – P. 953–959.
142. El-Khuffash, A. F. Hemodynamic assessment and monitoring of premature infants / A. F. El-Khuffash, P. J. McNamara // *Clin. Perinatol.* – 2017. – Vol. 44, N 2. – P. 377–393.
143. El-Khuffash, A. The Use of N-Terminal-Pro-BNP in Preterm Infants / A. El-Khuffash, E. Molloy // *Int. J. Pediatr.* – 2009. – 2009: 175216.
144. Endogenous cardiac troponin T modulates Ca (2+)-mediated smooth muscle contraction / S. Kajioka, F. Takahashi-Yanaga, N. Shahab [et al.] // *Sci. Rep.* – 2012. – Vol. 2. – P. 979.
145. Evans, N. Diagnosis of the preterm patent ductus arteriosus: clinical signs, biomarkers, or ultrasound? / N. Evans // *Semin. Perinatol.* – 2012. – Vol. 36, N 2. – P. 114–122.
146. Exploring the «Preterm Behavioral Phenotype» in Children Born Extremely Preterm / A. C. Burnett, G. Youssef, P. J. Anderson [et al.] // *J. Dev. Behav. Pediatr.* – 2019. – Vol. 40, N 3. – P. 200–207.

147. Fediuk, J. A role for actin polymerization in persistent pulmonary hypertension of the newborn / J. Fediuk, S. Dakshinamurti // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 93. – P. 185–194.
148. Fetal growth and psychiatric and socio-economic problems: population-based sibling comparison / Q. A. Class, M. E. Rickert, H. Larsson [et al.] // *Br. J. Psychiatry.* – 2014. – Vol. 205, N 5. – P. 355–361.
149. Gao, Y. Regulation of the pulmonary circulation in the fetus and newborn / Y. Gao, J. U. Raj // *Physiol. Rev.* – 2010. – Vol. 90, N 4. – P. 1291–1335.
150. Giesinger, R. E. Hemodynamic instability in the critically ill neonat: an approach to cardiovascular support based on disease pathophysiology / R. E. Giesinger, P. J. McNamara // *Semin. Perinatol.* – 2016. – Vol. 40, N 3. – P. 174–188.
151. Gillam–Krakauer, M. Pharmacological closure of the patent ductus arteriosus: when treatment still makes sense / M. Gillam–Krakauer, J. I. Hagadorn, J. Reese // *J. Perinatol.* – 2019. – Vol. 39, N 11. – P. 1439–1441.
152. Gournay, V. R. The ductus arteriosus: physiology, regulation, and functional and congenital anomalies / V. R. Gournay // *Arch. Cardiovasc. Dis.* – 2011. – Vol. 104, N 11. – P. 578–585.
153. Hermes–DeSantis, E. R. Patent ductus arteriosus: athophysiology and management / E. R. Hermes–DeSantis, R. I. Clyman // *J. Perinatol.* – 2006. – Vol. 26, Suppl 1. – S14–18.
154. Hypoxic–Ischemic Encephalopathy and Therapeutic Hypothermia: The Hemodynamic Perspective / R. E. Giesinger, L. J. Bailey, P. Deshpande, P. J. McNamara // *J. Pediatr.* – 2017. – Vol. 180. – P. 22–30.
155. Incidence and clinical features of patent ductus arteriosus in low-birthweight infants: a prospective analysis of 150 consecutively born infants / B. Siassi, C. Blanco, L. A. Cabal, A. G. Coran // *Pediatrics.* – 1976. – Vol. 57, N 3. – P. 347–351.

156. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighting 1000 grams or less / A. Gonzalez, R. S. Sosenko, J. Chandar [et al.] // *J. Pediatrics*. – 1996. – Vol. 128, N 4. – P. 470–478.
157. Is refractory hypotension in preterm infants a manifestation of early ductal shunting? / S. Sarkar, R. Dechert, R. E. Schumacher, S. M. Donn // *J. Perinatol.* – 2007. – Vol. 27, N 6. – P. 353–358.
158. Jhaveri, N. Early surgical ligation versus a conservative approach for management of patent ductus arteriosus that fails to close after indomethacin treatment / N. Jhaveri, A. Moon–Grady, R. I. Clyman // *J. Pediatr.* – 2010. – Vol. 157 (3). – P. 381–387.
159. Kadambari, S. Postnatally acquired cytomegalovirus infection in extremely premature infants: how best to manage? / S. Kadambari, E. Whittaker, H. Lyall // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal. Ed.* – 2020. – Vol. 105 (3). – P. 334–339.
160. Kleinman, C. S. *Hemodynamics and Cardiology: Neonatology Questions and Controversies* / C. S. Kleinman, I. Seri. – 2nd ed. – Philadelphia: Elsevier, 2012. – 576 p.
161. Knight, D. B. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials / D. B. Knight // *Semin. Neonatol.* – 2001. – Vol. 6, N 1. – P. 63–73.
162. Lagerkrantz, H. Stress, arousal, and gene activation at birth / H. Lagerkrantz // *Physiol.* – 1996. – N 11. – P. 214–218.
163. Lung function in very low birth weight infants after pharmacological and surgical treatment of patent ductus arteriosus - a retrospective analysis / P. Barikbin, H. Sallmon, S. Wilitzki [et al.] // *BMC Pediatr.* – 2017. – Vol. 17. – P. 5.
164. Low Birth Weight Infants: Results From a National Cohort Study / Y. B. Choi, J. Lee, J. Park, Y. H. Jun // *J. Pediatr.* – 2018 – Vol. 194, – P.34-39.
165. Measurement of urinary S100B protein concentrations for the early identification of brain damage in asphyxiated full–term infants / D. Gazzolo, E.

- Marinoni, R. Di Iorio [et al.] // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. – 2003. – Vol. 157, N 12. – P. 1163–1168.
166. Metaanalysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children / C. S. Aarnoudse–Moens, N. Weisglas–Kuperus, J. B. van Goudoever, J. Oosterlaan // Pediatrics. – 2009. – Vol. 124, N 2. – P. 717–728.
167. Morville, P. Transcatheter closure of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in 32 preterm infants using AMPLATZER occluder system size ADOIIAS / P. Morville, A. Akhavi // Catheter. Cardiovasc. Interv. – 2017. – Vol. 90, N 4. – P. 612–617.
168. Mosalli, R. Role of prophylactic surgical ligation of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants: Systematic review and implications for clinical practice / R. Mosalli, K. Alfaleh, B. Paes // Ann. Pediatr. Cardiol. – 2009. – Vol. 2, N 2. – P. 120–126.
169. Neurobehavioral Assessment Predicts Differential Outcome between VLBW and ELBW Preterm Infants / J. C. Constantinou, E. N. Adamson–Macedo, M. Mirmiran [et al.] // J. Perinatol. – 2005. – Vol. 25, N 12. – P. 788–793.
170. Nemri, A. M. Patent ductus arteriosus in preterm infant: Basic pathology and when to treat / Nemri, A. M. // Sudan J Paediatr. – 2014 – Vol.14. – P. 25-30.
171. Northway, W. H. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease / Northway W. H., R. C. Rosan, D. Y. Porter // N. Engl. J. Med. – 1967. – Vol. 276. – P. 357–368.
172. N-terminal pro-brain natriuretic peptide used for screening hemodynamically significant patent ductus arteriosus in very low birth weight infants: How and when? / Y. Liu, Z. L. Huang, L. Gong [et al.] // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 2020. – Vol. 75, N 3. – P. 335–347.
173. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in mothers just before delivery, in cord blood, and in newborns / B. Bar-Oz, A. Lev-Sagie, I. Arad [et al.] // Clin. Chem. – 2005. – Vol. 51 (5). – P. 926–927.

174. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in amniotic fluid of fetuses with known or suspected cardiac load / C. Leufgen, U. Gembruch, B. Stoffel-Wagner [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, N 5: e0177253.
175. Occurrence of and temporal trends in fidgety general movements in infants born extremely preterm/extremely low birthweight and term-born controls / A. K. L. Kwong, J. E. Olsen, A. L. Eeles [et al.] // Early Hum. Dev. – 2019. – Vol. 135. – P. 11–15.
176. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants / A. Ohlsson, S. Shah. Prakesh //The Cochrane database of systematic reviews – 2018 Apr; 6 (4), CD010061
177. Poets CF, Di Fiore JM, Gauda E, Martin RJ, MacFarlane P. Cardiorespiratory events in preterm infants: interventions and consequences. /Poets CF [et al.] // J Perinatol. 2016 Apr; 36(4):251-8.
178. Perinatal factors in patent ductus arteriosus in very low-birthweight infants / Y. Y. Chen, H. P. Wang, J. T. Chang [et al.] // Pediatr. Int. – 2014. – Vol. 56, N 1. – P. 72–76.
179. Permanent bilateral sensory and neural hearing loss of children after neonatal intensive care because of extreme prematurity: a thirty-year study / C. M. Robertson, T. M. Howarth, D. L. Bork [et al.] // Pediatrics. – 2009. – Vol. 123, N 5. – P. 797–807.
180. Predictors of bronchopulmonary dysplasia or death in premature infants with a patent ductus arteriosus / V. Y. Chock, R. Punn, A. Oza [et al.] // Pediatr. Res. – 2014. – Vol. 75, N 4. – P. 570–575.
181. Preterm heart in adult life: cardiovascular magnetic resonance reveals distinct differences in left ventricular mass, geometry, and function / A. J. Lewandowski, D. Augustine, P. Lamata [et al.] // Circulation. – 2013. – Vol. 127, N 2. – P. 197–206.

182. Quinn, D. Factors associated with permanent closure of the ductus arteriosus: a role for prolonged indomethacin therapy / D. Quinn, B. Cooper, R. I. Clyman // *Pediatrics*. – 2002. – Vol. 110, N 1, Pt 1: e10.
183. Reference ranges of blood flow in the major vessels of the normal human fetal circulation at term by phase-contrast magnetic resonance imaging / M. Prsa, L. Sun, J. van Amerom [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Imaging*. – 2014. – Vol. 7, N 4. – P. 663–670.
184. Role of Brain Biomarker in Predicting Clinical Outcome in Hypertensive Cerebrovascular Ischemic Stroke / A. Bharosay, V. V. Bharosay, K. Saxena, M. Varma // *Indian. J. Clin. Biochem*. – 2018. – Vol. 33, N 2. – P. 178–183.
185. S100 protein content of umbilical cord blood in healthy newborns in relation to mode of delivery / J. W. Wirds, A. E. Duyn, S. D. Geraerts [et al.] // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal. Ed.* – 2003. – Vol. 88, N 1. – P. 67–69.
186. Seri, I. Cardiovascular, renal, and endocrine actions of dopamine in neonates and children / I. Seri // *J. Pediatr*. – 1995. – Vol. 126, N 3. – P. 333–344.
187. Seri, I. Diagnosis and treatment of neonatal hypotension outside the transitional period / I. Seri, S. Noori // *Early Hum. Dev.* – 2005. – Vol. 81, N 5. – P. 405–411.
188. Short-term exposure to exogenous lipids in premature infants and long-term changes in aortic and cardiac function / A. J. Lewandowski, M. Lazdam, E. Davis [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2011. – Vol. 31, N 9. – P. 2125–2135.
189. Subramanian, R. N. A comparison of neonatal mortality risk prediction modals in very low birth weight infants / R. N. Subramanian // *Pediatrics*. – 2000. – Vol. 105, N 5. – P. 1051–1057.
190. Teixeira, R. P. Cardiac biomarkers in neonatology: BNP/NT-proBNP, troponin I/T, CK-MB and myoglobin – a systematic review / R. P. Teixeira, A. L. Neves, H. Guimarães // *J. Pediatr. Neonat. Individual. Med.* – 2017. – Vol. 6, N 2: e060219.

191. The importance of selected markers of inflammation and blood–brain barrier damage for shortterm ischemic stroke prognosis / A. Lasek–Bal, H. Jedrzejowska–Szypulka, S. Student [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 70, N 2. – P. 45–49.
192. The global epidemiology of preterm birth / J.P. Vogel, S. Chawanpaiboon, A.B. Moller, [et al.] // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018; 52: 3-12. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.04.003
193. The Longitudinal Effects of Persistent Apnea on Cerebral Oxygenation in Infants Born Preterm / R. S. C. Horne, A. C. H. Fung, S. McNeil [et al.] // *J. Pediatr.* – 2017. – N 182. – P. 79–84.
194. The natural evolution of the PDA in extremely premature infants / A. Roland, S. Sankar-Aguilera, D. Diamonde [et al.] // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* – 2015. – Vol. 100. – F55–F58.
195. The S100B Protein: A Multifaceted Pathogenic Factor More Than a Biomarker. / F. Michetti, M.E. Clementi [et al.] // *Int J. Mol. Sci.*– 2023. – Vol. 31, N 24: 9605.
196. Transition from fetal to neonatal life: changes in cardiac function assessed by speckle–tracking echocardiography / U. Schubert, M. Muller, M. Norman, H. Abdul–Khaliq // *Early Hum. Dev.* – 2013. – Vol. 89. – P. 803–808.
197. Tuâcu, A. Diyastolik kalp yetersizliði tanisinda N–terminal B–tipi natriüretik peptidin yeri: Ekokardiyografi bulgulari ile karøilaøtirma [The diagnostic value of N–terminal B–type natriuretic peptide in diastolic heart failure: comparison with echocardiographic findings] / A. Tuâcu, O. Yildirimtürk, S. Aytekin // *Turk. Kardiyol. Dern. Ars.* – 2009. – Vol. 37, N 2. – P. 112–121.
198. Umbilical cord blood biomarkers of neurologic injury and the risk of cerebral palsy or infant death / M. M. Costantine, S. J. Weiner, D. J. Rouse [et al.] // *Int. J. Dev. Neurosci.* – 2011. – Vol. 29, N 8. – P. 917–922.

199. Understanding the pathobiology in patent ductus arteriosus in prematurity – beyond prostaglandins and oxygen / T. Hundscheid, M. van den Broek, R. van der Lee, W. P. de Boode // *Pediatr. Res.* – 2019. – Vol. 86, N 1. – P. 28–38.
200. Usefulness of B-Type Natriuretic Peptide and N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide as Biomarkers for Heart Failure in Young Children with Single Ventricle Congenital Heart Disease / A. Lowenthal, B. Camacho, S. Lowenthal [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 109, N 6. – P. 866–872.
201. Vasa vasorum hypoperfusion is responsible for medial hypoxia and anatomic remodeling in the newborn lamb ductus arteriosus / H. Kajino, S. Goldberg, C. Roman [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2002. – Vol. 51. – P. 228–235.
202. Ventricular remodeling in preterm infants: computational cardiac magnetic resonance atlas shows significant early remodeling of the left ventricle / D. J. Cox, W. Bai, A. N. Price [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2019. – Vol. 85, N 6. – P. 807–815.

Приложение Б

Схема неврологического осмотра недоношенного ребенка

ОЦЕНКА НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА НЕДОНОШЕННОГО РЕБЕНКА В 22 НЕДЕЛИ ПОСТМЕНСТРУАЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Фамилия.....
 Имя.....
 Пол.....
 Возраст (постнатальный, часы).....
 Диагноз.....

Нейросонография

ИВЛ.....
 Терапия.....

№	Показатели	Баллы
1	Рефлекторный ответ на прикосновение	1
2	Startle (вздрагивание)	1
3	GMs (генерализованные движения)	1
4	Изолированное движение руки	1
5	Изолированное движение ноги	1
6	Ретрофлексия головы	1
7	Поворот головы	1
8	Нерегулярные дыхательные движения	1
9	Stretch (потягивание)	1
10	Открытие рта (нижней челюсти)	1
11	Антефлексия головы	1
12	Зевание	1
13	Координированные движения	1
14	Медленные движения глаз	1
31*	Сосание-глотание	0.5
	Максимальный показатель (100%)	14.5
	Оптимальный показатель (>90%)	≥13
	Нормальный показатель (>75%)	≥11

* – номер по порядку общей схемы

Дополнительные замечания.....

Продолжение приложения Б

ОЦЕНКА НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА НЕДОНОШЕННОГО РЕБЕНКА В 23 НЕДЕЛИ ПОСТМЕНСТРУАЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Фамилия.....
 Имя.....
 Пол.....
 Возраст (постнатальный, часы).....
 Диагноз.....

Нейросонография

ИВЛ.....
 Терапия.....

N	Показатели	Баллы
1	Рефлекторный ответ на прикосновение	1
2	Startle (вздрагивание)	1
3	GMs (генерализованные движения)	1
4	Изолированное движение руки	1
5	Изолированное движение ноги	1
6	Ретрофлексия головы	1
7	Поворот головы	1
8	Нерегулярные дыхательные движения	1
9	Stretch (потягивание)	1
10	Открытие рта (нижней челюсти)	1
11	Антефлексия головы	1
12	Зевание	1
13	Координированные движения	1
14	Медленные движения глаз	1
15	Быстрые движения глаз	1
31*	Сосание-глотание	0.5
	Максимальный показатель (100%)	15.5
	Оптимальный показатель (>90%)	≥14
	Нормальный показатель (>75%)	≥11

* – номер по порядку общей схемы

Дополнительные замечания.....

Продолжение приложения Б

**ОЦЕНКА НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА НЕДОНОШЕННОГО
РЕБЕНКА В 24 НЕДЕЛИ ПОСТМЕНСТРУАЛЬНОГО ВОЗРАСТА**

Фамилия.....
 Имя.....
 Пол.....
 Возраст (постнатальный, часы).....
 Диагноз.....

Нейросонография

ИВЛ.....
 Терапия.....

№	Показатели	Баллы
1	Рефлекторный ответ на прикосновение	1
2	Startle (вздрагивание)	1
3	GMs (генерализованные движения)	1
4	Изолированное движение руки	1
5	Изолированное движение ноги	1
6	Ретрофлексия головы	1
7	Поворот головы	1
8	Нерегулярные дыхательные движения	1
9	Stretch (потягивание)	1
10	Открытие рта (нижней челюсти)	1
11	Антефлексия головы	1
12	Зевание	1
13	Координированные движения	1
14	Медленные движения глаз	1
15	Быстрые движения глаз	1
16	Blink (мигательный) рефлекс на виброакустическую стимуляцию	1
17	Фотореакция	1
31*	Сосание-глотание	0.5
	Максимальный показатель (100%)	17.5
	Оптимальный показатель (>90%)	>16
	Нормальный показатель (>75%)	>13

* – номер по порядку общей схемы

Дополнительные замечания.....

Продолжение приложение Б

**ОЦЕНКА НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА НЕДОНОШЕННОГО
РЕБЕНКА В 25 НЕДЕЛЬ ПОСТМЕНСТРУАЛЬНОГО ВОЗРАСТА**

Фамилия.....
Имя.....
Пол.....
Возраст (постнатальный, часы).....
Диагноз.....

Нейросонография

ИВЛ.....
Терапия.....

N	Показатели	Баллы
1	Рефлекторный ответ на прикосновение	1
2	Startle (вздрагивание)	1
3	GMs (генерализованные движения)	1
4	Изолированное движение руки	1
5	Изолированное движение ноги	1
6	Ретрофлексия головы	1
7	Поворот головы	1
8	Нерегулярные дыхательные движения	1
9	Stretch (потягивание)	1
10	Открытие рта (нижней челюсти)	1
11	Антефлексия головы	1
12	Зевание	1
13	Координированные движения	1
14	Медленные движения глаз	1
15	Быстрые движения глаз	1
16	Blink (мигательный) рефлекс на виброакустическую стимуляцию	1
17	Фотореакция	1
31*	Сосание-глотание	0.5
34*	Рефлекс Моро	0.5
	Максимальный показатель (100%)	18
	Оптимальный показатель (>90%)	≥16
	Нормальный показатель (>75%)	≥13.5

* – номер по порядку общей схемы

Дополнительные замечания.....

Продолжение приложения Б

**ОЦЕНКА НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА НЕДОНОШЕННОГО
РЕБЕНКА В 26 НЕДЕЛЬ ПОСТМЕНСТРУАЛЬНОГО ВОЗРАСТА**

Фамилия.....
 Имя.....
 Пол.....
 Возраст (постнатальный, часы).....
 Диагноз.....

Нейросонография

ИВЛ.....
 Терапия.....

N	Показатели	Баллы
1	Рефлекторный ответ на прикосновение	1
2	Startle (вздрагивание)	1
3	GMs (генерализованные движения)	1
4	Изолированное движение руки	1
5	Изолированное движение ноги	1
6	Ретрофлексия головы	1
7	Поворот головы	1
8	Нерегулярные дыхательные движения	1
9	Stretch (потягивание)	1
10	Открытие рта (нижней челюсти)	1
11	Антефлексия головы	1
12	Зевание	1
13	Координированные движения	1
14	Медленные движения глаз	1
15	Быстрые движения глаз	1
16	Blink (мигательный) рефлекс на виброакустическую стимуляцию	1
17	Фотореакция	1
31*	Сосание-глотание	0.5
34*	Рефлекс Моро	0.5
38*	Нижний хватательный рефлекс	0.5
	Максимальный показатель (100%)	18.5
	Оптимальный показатель (>90%)	≥16.5
	Нормальный показатель (>75%)	≥14

* – номер по порядку общей схемы

Дополнительные замечания.....

Продолжение приложения Б

**ОЦЕНКА НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА НЕДОНОШЕННОГО
РЕБЕНКА В 27 НЕДЕЛЬ ПОСТМЕНСТРУАЛЬНОГО ВОЗРАСТА**

Фамилия.....
 Имя.....
 Пол.....
 Возраст (постнатальный, часы).....
 Диагноз.....

Нейросонография

ИВЛ.....
 Терапия.....

№	Показатели	Баллы
1	Рефлекторный ответ на прикосновение	1
2	Startle (вздрагивание)	1
3	GMs (генерализованные движения)	1
4	Изолированное движение руки	1
5	Изолированное движение ноги	1
6	Ретрофлексия головы	1
7	Поворот головы	1
8	Нерегулярные дыхательные движения	1
9	Stretch (потягивание)	1
10	Открытие рта (нижней челюсти)	1
11	Антефлексия головы	1
12	Зевание	1
13	Координированные движения	1
14	Медленные движения глаз	1
15	Быстрые движения глаз	1
16	Blink (мигательный) рефлекс на виброакустическую стимуляцию	1
17	Фотореакция	1
31*	Сосание-глотание	0.5
33*	Верхний хватательный рефлекс	0.5
34*	Рефлекс Моро	0.5
38*	Нижний хватательный рефлекс	1
	Максимальный показатель (100%)	19.5
	Оптимальный показатель (>90%)	>17.5
	Нормальный показатель (>75%)	>14.5

* – номер по порядку общей схемы

Дополнительные замечания.....

Продолжение приложения Б

ОЦЕНКА НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА НЕДОНОШЕННОГО РЕБЕНКА В 28-29 НЕДЕЛЬ ПОСТМЕНСТРУАЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Фамилия.....
 Имя.....
 Пол.....
 Возраст (постнатальный, часы).....
 Диагноз.....

Нейросонография

ИВЛ.....
 Терапия.....

№	Показатели	Баллы
1	Рефлекторный ответ на прикосновение	1
2	Startle (вздрагивание)	1
3	GMs (генерализованные движения)	1
4	Изолированное движение руки	1
5	Изолированное движение ноги	1
6	Ретрофлексия головы	1
7	Поворот головы	1
8	Нерегулярные дыхательные движения	1
9	Stretch (потягивание)	1
10	Открытие рта (нижней челюсти)	1
11	Антефлексия головы	1
12	Зевание	1
13	Координированные движения	1
14	Медленные движения глаз	1
15	Быстрые движения глаз	1
16	Blink (мигательный) рефлекс на виброакустическую стимуляцию	1
17	Фотореакция	1
20	Латерализация положения головы	1
21	Поза	Руки и ноги разогнуты или легко согнуты 1
22	Мышечный тонус рук	Руки не разгибаются 0
23	Тракция рук	Рука сгибается легко или с легким сопротивлением 1
24	Мышечный тонус рук	Неполное или неустойчивое сгибание 1
25	Тракция ног	Ноги слегка сгибаются или легкое сопротивление 1

Продолжение приложения Б

26	Подколенный угол	~ 150° – 1
27	Контроль головы (экстензорный)	Не пытается поднять голову 0
28	Контроль головы (флексорный)	Ребенок пытается поднять голову, попытка скорее чувствуется, чем видится 0.5 Поднимает голову, но роняет ее вперед или назад 1
29	Отставание головы	Голова падает и остается сзади 0
30	Вентральная поддержка	Спина согнута, голова и конечности свешиваются выпрямленными 1
31	Сосание-глотание	1
32	Поисковый рефлекс	1
33	Верхний хватательный рефлекс	0.5
34	Рефлекс Моро	0.5
35	Рефлекс Галанта	1
38	Нижний хватательный рефлекс	1
	Максимальный показатель (100%)	30
	Оптимальный показатель (>90%)	> 27
	Нормальный показатель (>75%)	> 22.5

Дополнительные замечания.....

ОЦЕНКА НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА НЕДОНОШЕННОГО РЕБЕНКА В 30-31 НЕДЕЛЮ ПОСТМЕНСТРУАЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Фамилия.....
Имя.....
Пол.....
Возраст (постнатальный, часы).....
Диагноз.....

Нейросонография

ИВЛ.....

Терапия.....

№	Показатели	Баллы
1	Рефлекторный ответ на прикосновение	1
2	Startle (вздрагивание)	1
3	GMs (генерализованные движения)	1

Продолжение приложения Б

4	Изолированное движение руки	1
5	Изолированное движение ноги	1
6	Ретрофлексия головы	1
7	Поворот головы	1
8	Нерегулярные дыхательные движения	1
9	Stretch (потягивание)	1
10	Открытие рта (нижней челюсти)	1
11	Антефлексия головы	1
12	Зевание	1
13	Координированные движения	1
14	Медленные движения глаз	1
15	Быстрые движения глаз	1
16	Винк (мигательный) рефлекс на виброакустическую стимуляцию	1
17	Фотореакция	1
18	Фиксация взора на яркий красный шар	0.5
20	Латерализация положения головы	1
21	Поза	Руки и ноги разогнуты или легко согнуты 1
22	Мышечный тонус рук	Руки не разгибаются 0
23	Тракция рук	Рука сгибается легко или с легким сопротивлением 1
24	Мышечный тонус рук	Неполное или неустойчивое сгибание 1
25	Тракция ног	Ноги слегка сгибаются или легкое сопротивление 1
26	Подколенный угол	~ 150° – 1
27	Контроль головы (экстензорный)	Не пытается поднять голову 0
28	Контроль головы (флексорный)	Поднимает голову, но роняет ее вперед или назад 1
29	Отставание головы	Пытается поднять голову, но она падает назад 1

30	Вентральная поддержка	Спина согнута, голова и конечности свешиваются выпрямленными 0.5 Спина согнута, голова свешивается, конечности слегка согнуты 1
31	Сосание-глотание	1
32	Поисковый рефлекс	1
33	Верхний хватательный рефлекс	0.5
34	Рефлекс Моро	0.5
35	Рефлекс Галанта	1
38	Нижний хватательный рефлекс	1
	Максимальный показатель (100%)	31.5
	Оптимальный показатель (>90%)	≥ 28
	Нормальный показатель (>75%)	> 23.5

Дополнительные замечания.....

Продолжение приложения Б

**ОЦЕНКА НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА НЕДОНОШЕННОГО
РЕБЕНКА В 32 НЕДЕЛИ ПОСТМЕНСТРУАЛЬНОГО ВОЗРАСТА**

Фамилия.....
 Имя.....
 Пол.....
 Возраст (постнатальный, часы).....
 Диагноз.....

Нейросонография

ИВЛ.....
 Терапия.....

№	Показатели	Баллы
1	Рефлекторный ответ на прикосновение	1
2	Startle (вздрагивание)	1
3	GMs (генерализованные движения)	1
4	Изолированное движение руки	1
5	Изолированное движение ноги	1
6	Ретрофлексия головы	1
7	Поворот головы	1
8	Нерегулярные дыхательные движения	1
9	Stretch (потягивание)	1
10	Открытие рта (нижней челюсти)	1
11	Антефлексия головы	1
12	Зевание	1
13	Координированные движения	1
14	Медленные движения глаз	1
15	Быстрые движения глаз	1
16	Blink (мигательный) рефлекс на виброакустическую стимуляцию	1
17	Фотореакция	1
18	Фиксация взора на яркий красный шар	0.5
19	Слежение за ярким красным шаром	0.5
20	Латерализация положения головы	1
21	Поза	Руки и ноги разогнуты или легко согнуты 0.5; Ноги согнуты 1
22	Мышечный тонус рук	Руки не разгибаются 0
23	Тракция рук	Рука сгибается легко или с легким сопротивлением 1
24	Мышечный тонус рук	Неполное или неустойчивое сгибание 1

Продолжение приложения Б

25	Тракция ног	Ноги слегка сгибаются или легкое сопротивление 1
26	Подколенный угол	~ 150° – 1
27	Контроль головы (экстензорный)	Не пытается поднять голову 0
28	Контроль головы (флексорный)	Поднимает голову, но роняет ее вперед или назад 1
29	Отставание головы	Пытается поднять голову, но она падает назад 1
30	Вентральная поддержка	Спина согнута, голова свешивается, конечности слегка согнуты 1
31	Сосание-глотание	1
32	Поисковый рефлекс	1
33	Верхний хватательный рефлекс	1
34	Рефлекс Моро	1
35	Рефлекс Галанта	1
38	Нижний хватательный рефлекс	1
	Максимальный показатель (100%)	33
	Оптимальный показатель (>90%)	> 29.5
	Нормальный показатель (>75%)	> 25

Дополнительные замечания.....

ОЦЕНКА НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА НЕДОНОШЕННОГО РЕБЕНКА В 33 НЕДЕЛИ ПОСТМЕНСТРУАЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Фамилия.....
 Имя.....
 Пол.....
 Возраст (постнатальный, часы).....
 Диагноз.....

Нейросонография

ИВЛ.....
 Терапия.....

N	Показатели	Баллы
1	Рефлекторный ответ на прикосновение	1
2	Startle (вздрагивание)	1
3	GMs (генерализованные движения)	1

Продолжение приложения Б

4	Изолированное движение руки	1
5	Изолированное движение ноги	1
6	Ретрофлексия головы	1
7	Поворот головы	1
8	Нерегулярные дыхательные движения	1
9	Stretch (потягивание)	1
10	Открытие рта (нижней челюсти)	1
11	Антефлексия головы	1
12	Зевание	1
13	Координированные движения	1
14	Медленные движения глаз	1
15	Быстрые движения глаз	1
16	Blink (мигательный) рефлекс на виброакустическую стимуляцию	1
17	Фотореакция	1
18	Фиксация взора на яркий красный шар	1
19	Слежение за ярким красным шаром	0.5
20	Латерализация положения головы	1
21	Поза	Руки и ноги разогнуты или легко согнуты 0.5; Ноги согнуты 1
22	Мышечный тонус рук	Руки сгибаются медленно, но не всегда полностью 1
23	Тракция рук	Рука сгибается легко или с легким сопротивлением 1
24	Мышечный тонус рук	Неполное или неустойчивое сгибание 1
25	Тракция ног	Ноги слегка сгибаются или легкое сопротивление 1
26	Подколенный угол	~ 150° – 1 ~ 110° – 0.5
27	Контроль головы (экстензорный)	Не пытается поднять голову 0 Поднимает голову, но роняет ее вперед или назад 1
28	Контроль головы (флексорный)	Поднимает голову, но роняет ее вперед или назад 1
29	Отставание головы	Пытается поднять голову, но она падает назад 1
30	Вентральная поддержка	Спина согнута, голова свешивается, конечности слегка согнуты 1
31	Сосание-глотание	1
32	Поисковый рефлекс	1
33	Верхний хватательный рефлекс	1
34	Рефлекс Моро	1
35	Рефлекс Галанта	1
38	Нижний хватательный рефлекс	1
	Максимальный показатель (100%)	35.5
	Оптимальный показатель (>90%)	> 32
	Нормальный показатель (>75%)	> 26.5

Дополнительные замечания.....

Продолжение приложения Б

ОЦЕНКА НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА НЕДОНОШЕННОГО РЕБЕНКА В 34-35 НЕДЕЛЬ ПОСТМЕНСТРУАЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Фамилия.....
 Имя.....
 Пол.....
 Возраст (постнатальный, часы).....
 Диагноз.....

Нейросонография

ИВЛ.....
 Терапия.....

N	Показатели	Баллы
1	Рефлекторный ответ на прикосновение	1
2	Startle (вздрагивание)	1
3	GMs (генерализованные движения)	1
4	Изолированное движение руки	1
5	Изолированное движение ноги	1
6	Ретрофлексия головы	1
7	Поворот головы	1
8	Нерегулярные дыхательные движения	1
9	Stretch (потягивание)	1
10	Открытие рта (нижней челюсти)	1
11	Антефлексия головы	1
12	Зевание	1
13	Координированные движения	1
14	Медленные движения глаз	1
15	Быстрые движения глаз	1
16	Blink (мигательный) рефлекс на виброакустическую стимуляцию	1
17	Фотореакция	1
18	Фиксация взора на яркий красный шар	1
19	Слежение за ярким красным шаром	0.5
20	Латерализация положения головы	1
21	Поза	Руки и ноги разогнуты или легко согнуты 1; Ноги согнуты 0.5
22	Мышечный тонус рук	Руки сгибаются медленно, но не всегда полностью 1
23	Тракция рук	Рука сгибается легко или с легкими сопротивлением 0.5 Рука сгибается легко только до момента отрыва плеч 1
24	Мышечный тонус рук	Неполное или неустойчивое сгибание 1
25	Тракция ног	Ноги слегка сгибаются или легкое сопротивление 0.5 Ноги хорошо сгибаются до отрыва ягодиц от матраса 1

Продолжение приложение Б

26	Подколенный угол	~ 150° – 1 ~ 110° – 0.5
27	Контроль головы (экстензорный)	Не пытается поднять голову 0 Поднимает голову, но роняет ее вперед или назад 1
28	Контроль головы (флексорный)	Поднимает голову, но роняет ее вперед или назад 1
29	Отставание головы	Пытается поднять голову, но она падает назад 0.5 Способен слегка поднять голову 1.0
30	Вентральная поддержка	Спина согнута, голова свешивается, конечности слегка согнуты 1
31	Сосание-глотание	1
32	Поисковый рефлекс	1
33	Верхний хватательный рефлекс	1
34	Рефлекс Моро	1
35	Рефлекс Галанта	1
36	Шаговый рефлекс	0.5
37	Рефлекс опоры	0.5
38	Нижний хватательный рефлекс	1
39	Рефлекс Бабинского	0.5
40	Асимметричный шейно-тонический рефлекс	0.5
	Максимальный показатель (100%)	37.5
	Оптимальный показатель (>90%)	> 34
	Нормальный показатель (>75%)	> 28

Дополнительные замечания.....

В дополнительных замечаниях отмечаются девиации в краниальной иннервации, наличие парезов или параличей, асимметрии и другие нарушения, не входящие в основной протокол описания. Их выделение в особую графу обусловлено невысокой диагностической и прогностической ценностью у рассматриваемой категории детей