

На правах рукописи



Звягина Жанна Анатольевна

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

3.1.21. Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Санкт – Петербург, 2025

Работа выполнена на кафедре педиатрии и неонатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Игишева Людмила Николаевна

Официальные оппоненты:

1. **Котлукова Наталья Павловна**, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии имени академика В.А. Таболина института материнства и детства, профессор; кафедра неонатологии института непрерывного образования и профессионального развития, профессор

2. **Панченко Александра Сергеевна**, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, профессор.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «12» марта 2026 года в 12 часов на заседании диссертационного совета 21.2.062.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 39) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <http://gpmu.org>.

Автореферат разослан « »

2025г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

д.м.н., доцент

Тыртова Людмила Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Открытый артериальный проток (АП) у недоношенных новорожденных рассматривается в качестве фетальной коммуникации, сохраняющейся в постнатальном периоде [Климачев А.М., 2021]. 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 [Артюх Л.Ю и др., 2023].

Имеются результаты когортных исследований, что ранний инструментальный скрининг и активное лечение открытого АП снижают количество случаев лёгочного кровотечения, уменьшают внутрибольничную смертность [Rozé J.C. et al., 2015], а также понижают риск формирования бронхолегочной дисплазии [Liebowitz M. et al., 2016] у недоношенных новорожденных. Тем не менее единого мнения о рутинном закрытии функционирующего АП у недоношенных детей не существует [Schmidt B. et al., 2001; Сингх Й. и др., 2021; Benitz W.E., 2011]. Нет научно обоснованных доказательств связи открытого АП и неврологического статуса. Анализ имеющихся литературных данных не позволяет сформировать представление о консервативном ведении новорожденных при ЭНМТ и 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 открытый АП встречается у недоношенных детей в 15–80% случаев, и тем чаще, чем меньше гестационный возраст новорожденного, длительно функционирующий АП считается признаком морфофункциональной незрелости сердечно-сосудистой системы [Герасимов Н. А. и др., 2019; Прийма Н. Ф., 2016; Разумовский А. Ю. и др., 2017].

Показано, что при выборе тактики ведения недоношенного ребенка с открытым АП неонатологам необходимо учитывать его значимость и делать выбор в пользу оптимального метода лечения [Mosalli R. et al., 2009]. В настоящее время в клинических исследованиях представлены данные в пользу выжидательной тактики в отношении открытого АП у глубоко недоношенных в сравнении с агрессивным лечением [Сингх Й. и др., 2021].

Также для недоношенных характерна крайняя степень морфологической незрелости центральной нервной системы (ЦНС) при рождении, которая в сочетании с воздействием других факторов способствует формированию детского церебрального паралича, нейросенсорных нарушений, когнитивных, психоэмоциональных и поведенческих расстройств [Межинский С. С. и др., 2020; Иглина, Н. Г. и др., 2005; Кривкина Н. Н. и др., 2011; Новикова В. А. и др., 2012].

О.А. Лебедева с соавторами считает, что качество здоровья недоношенных детей и отдалённые результаты их выхаживания становятся с каждым годом все более актуальными [Лебедева О. В. и др., 2019].

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 одного 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 месяц 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 учёта 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 недели 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 , pO_2 , pCO_2), 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. Эта взаимосвязь послужила 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 лёгочной гиперперфузии (LA/Ao), ТПСЖ, фракция выброса левого желудочка), значение КТИ, объединённых в формулу прогностической модели неврологического статуса к ПКВ 34–35 недель у недоношенных детей.

Теоретическая и практическая значимость работы

В диссертационном исследовании 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-й неделе постконцептуального возраста. Результаты диссертационной работы легли в основу методических рекомендаций, используемых в клинической практике для оказания помощи недоношенным новорожденным в Кемеровской области – Кузбассе.

Методология и методы исследования

Научные труды отечественных и зарубежных авторов как результат изучения 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 путём клинического и инструментально-лабораторного обследования 120 недоношенных

новорожденных детей с ЭНМТ и ОНМТ. Собранные данные были подвергнуты современному статистическому анализу.

Положения, выносимые на защиту

1. Открытый артериальный проток в возрасте 72 часов жизни характерен для недоношенных детей, родившихся до 28,34 недели с нормальной массой тела для своего гестационного возраста с отягощённым антенатальным анамнезом по материнским инфекциям и имеющих отклонения в кислотно-основном состоянии (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 жизни 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.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Исследование проведено в соответствии с паспортом научной специальности «3.1.21. Педиатрия (медицинские науки)», охватывающей изучение физиологических закономерностей и патологических отклонений в разные периоды жизни детей, оптимизацию научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения детей и формирование моделей и параметров оценки ведения пациента и качества оказываемой медицинской деятельности в области «Педиатрия».

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).

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, проведены статистическая обработка материала и анализ полученных данных, 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 материалов и методов исследования, результаты собственного исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, перечень условных сокращений, список литературы (составлен из 202 источников, из них 101 отечественный и 101 иностранный), приложения. Иллюстрация материала представлена 18 таблицами и 6 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Настоящее исследование было проведено в период с 2018 по 2024 год в отделениях ГАУЗ «Кузбасская областная детская клиническая больница имени Ю.А. Атаманова» и ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева». Лабораторное исследование биомаркеров 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.

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-анамнестические данные при рождении и в 1 месяц жизни. Определены критерии включения и исключения для проспективного исследования.

Критерии включения в исследование: гестационный возраст новорожденных детей до 35 недель включительно; масса тела при рождении до 1500 г включительно; наличие или отсутствие функционирующего АП. Предварительное информирование родителей о цели и задачах исследования с получением их согласия.

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 клинико-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. Были выделены 2 группы пациентов в зависимости от наличия или отсутствия у них открытого АП, что было подтверждено результатами эхокардиологического исследования (Эхо-КГ), которое проводилось дважды:

- первично: в первые 72 ч после рождения (общее количество детей = 98);
- повторно: в возрасте одного 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 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 «Оценка неврологического статуса недоношенного ребенка» А. Б. Пальчика (2008), которая позволяет дать качественную и количественную оценку неврологического статуса недоношенных детей с учётом ПКВ. В процессе работы для определения нормального неврологического статуса использовался показатель суммарной оценки для ПКВ 34–35 недель (нормальным показателем было получение 28 баллов и более). С учётом индивидуального гестационного возраста неврологический

статус оценивался с 28-й недели постконцептуального возраста (ПКВ) с интервалом каждые две недели, до 34-35 недель ПКВ. У части детей первое исследование проводилось именно в возрасте 34-35 недель ПКВ, при этом их минимальный календарный возраст составлял один день (всего было 3 ребенка). Основное внимание в исследовании было уделено детям с ПКВ 34-35 недель, так как в этой группе было наибольшее количество пациентов (80 из 98).

В возрасте одного месяца жизни, согласно программе исследования, было проведено повторное Эхо-КГ. По результатам визуализации АП пациенты были распределены по 2 группам: 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 указанных групп пациентов, проанализированы особенности неврологического статуса недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ с использованием методики А.Б. Пальчика (2008).

В возрасте одного месяца жизни 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 и неврологического статуса недоношенных новорождённых с ЭНМТ и ОНМТ. 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 2022–2023 гг. Критерии включения в данную выборку были те же, что и для проспективного исследования. Клиническая апробация разработанных прогностических моделей проводилась в неонатальных отделениях ГАУЗ «Кузбасская областная детская клиническая больница имени Ю.А. Атаманова» и ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева».

Статистическую обработку результатов исследований выполняли по общепринятым методам вариационной статистики с помощью пакета прикладных лицензионных программ Microsoft Office 2010, Statistica 12,0 StatSoft, Inc., а также Microsoft Excel от Windows. 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. С целью разработки прогностических моделей функционирования АП и неврологического статуса недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ был применён множественный логистический регрессионный анализ. Программа исследования представлена на рисунке 1.

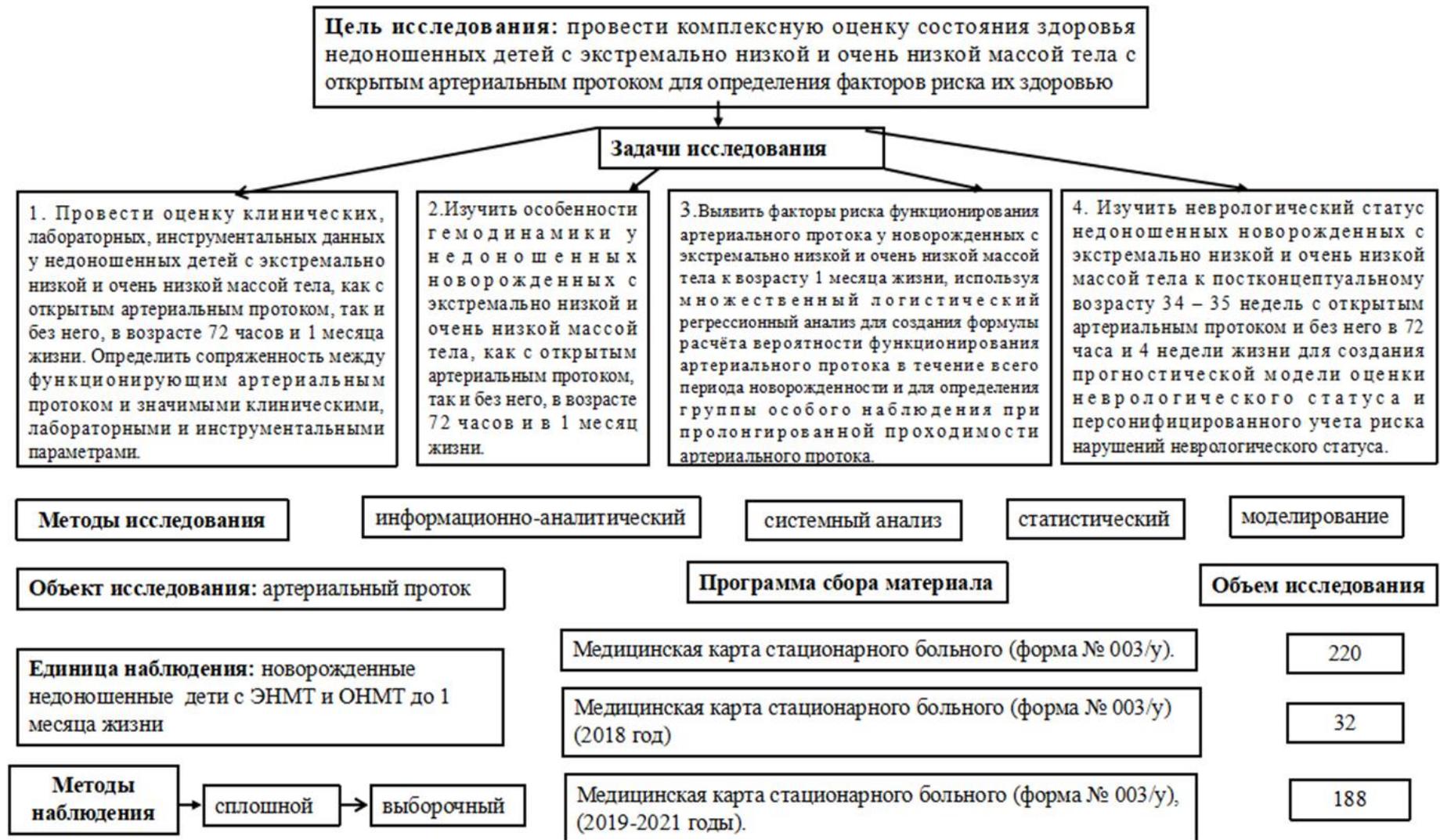


Рисунок 1 – Программа исследования

Результаты исследования и их обсуждение

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 возрасте одного месяца жизни

В течение первых 72 часов жизни открытый АП был диагностирован у 67 детей, что составило 68,4% и соответствовало результатам других исследований [Буров А.А. и др., 2016; Прийма Н.Ф. и др., 2016; Разумовский А.Ю. и др., 2017]. Сравнительный анализ материнского анамнеза в обеих группах выявил значимые различия в отношении инфекций, передаваемых половым путём: в группе с АП встречались данные инфекции у 24 женщин (35,8%), без АП у 9 (29,03%) ($p = 0,0406$). Согласно данным других исследований, наличие инфекционного очага в организме беременной может привести к осложнённому течению беременности и спровоцировать преждевременные роды [Новикова В.А. и др., 2012; Kadambari S. et al., 2020]. Таким образом, антенатальным фактором риска функционирования АП у недоношенных новорожденных детей с ЭНМТ и ОНМТ явился инфекционный анамнез матери.

Гестационный возраст при рождении значимо отличался между группами. У детей с АП он был меньше (28,34 недели) по сравнению с группой без АП (29,9 недели) (Таблица 1). Эти результаты соответствовали данным, представленным ранее учёными-исследователями [Мутафьян, О. А., 2002; Дегтярев, Д. Н., 2006; Cheng Han Lee et al., 2012]. Масса тела к сроку гестации в группе с АП была статистически значительно выше (42,6 центиля), чем в группе без АП (28,44 центиля). Таким образом, дети с АП были с меньшим сроком гестации, но с гармоничным развитием.

Таблица 1 – Характеристика недоношенных новорождённых детей в сравниваемых группах, Me [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	42,6 [3; 75]	28,44 [3; 75]	0,023*
Гестационный возраст ребенка, недель	28,34 [23; 35]	29,9 [27; 35]	0,017*

*Статистически значимо по U-критерию ($p < 0,05$)

Дети обеих групп получали одинаковую респираторную терапию, но анализ газов крови показал существенную разницу в уровне $p\text{CO}_2$ в первые часы после рождения. У новорожденных в группе с АП он был значительно выше (36,92 мм рт. ст [19,6; 88], $p = 0,014$), чем в группе без АП (30,61 мм рт. ст [13,3; 51,5]). Уровень $p\text{CO}_2$ в группе с АП был близок к рекомендуемому безопасному диапазону [37,7–52,5 мм рт. ст.], что можно охарактеризовать как перmissive гиперкапнию [Ленюшкина А.А. и др., 2024].

Результаты рентгенологического обследования органов грудной клетки позволили установить, что признаки гиповентиляции статистически значимо чаще наблюдались в группе с АП – 48 детей (72%), чем в группе без АП – 13 детей (43%) ($p = 0,021$). Аналогичная картина наблюдалась и с ателектазами: их достоверно чаще выявляли в группе с АП – 57 детей, или 84,9%, по сравнению с группой без АП – 19 детей, или 62% ($p=0,032$), что и представлено на рисунке 2.

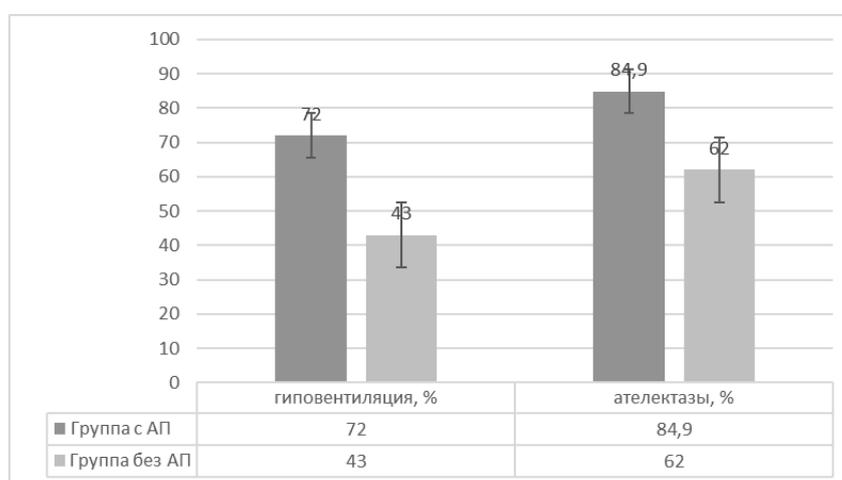


Рисунок 2 – Параметры рентгенологических данных в сравниваемых группах после рождения

Таким образом, недоношенные новорожденные с ЭНМТ и ОНМТ, у которых после рождения был открыт АП, демонстрировали более высокие уровни $p\text{CO}_2$ и признаки дыхательных нарушений (гиповентиляция и ателектазы), что согласуется с данными других исследований [Дегтярев Д. Н., Ионов О. В. и др., 2016; Брыксина Е.Ю., 2013].

В возрасте одного месяца жизни антропометрические данные в группе с АП показали аналогичную тенденцию, наблюдавшуюся при рождении. Несмотря на то, что масса тела (1620,67 г, $p = 0,025$) и длина тела (39,9 см, $p = 0,014$) были значимо ниже, чем в группе без АП (1712,32 г и 40,7 см соответственно), темпы гармоничного развития в группе с АП оставались стабильными.

В возрасте одного месяца жизни медиана уровня гемоглобина в группе с АП была значимо меньше (97,27 г/л [Q1; Q3:75; 159] ($p = 0,002$)), чем в группе без АП (113,0 г/л [Q1; Q3:71; 176]). Вероятно, это обусловлено физиологическими причинами: для более незрелых недоношенных детей характерны снижение выработки эндогенного эритропоэтина и низкий ответ на тканевую гипоксию, что

является защитой от оксидантного стресса, т.е. самоограничивающимся состоянием [Widness J.A., 2008].

При рентгенологическом обследовании органов грудной клетки в возрасте одного месяца жизни очаговые тени наблюдались чаще в группе с АП (13,3%), тогда как в группе без АП они отсутствовали ($p = 0,028$).

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 одного месяца

Медиана размера АП в 72 часа жизни составила 2,25 мм [Q1; Q3:0,6; 5,2] и визуализировано лево-правое шунтирование крови. Сравнительный анализ параметров внутрисердечной гемодинамики в 72 часа жизни в исследуемых группах значимой разницы не показал. Отношение размеров левого предсердия к корню аорты (LA/Ao) было равно 1,2 [0,78–1,7] (допустимо значение до $\leq 1,5$), сердечный выброс левого желудочка (ЛЖ) – 326 мл/кг/мин [141; 820] (допустимо значение до ≤ 300 мл/кг/мин), отношение конечного диастолического размера ЛЖ к размеру корня аорты (LVd/Ao) было 2,2 [1,7–3,3] (допустимо значение до $\leq 2,1$), сердечный индекс (СИ) был равен 4 л/мин/м² [1,5–8,2] (допустимо значение до 4 л/мин/м²). Таким образом, значение сердечного выброса левого желудочка незначительно превышало норму, а остальные параметры имели приемлемые значения. Уровень NT – proBNP, измеренный в раннем неонатальном периоде, в обеих группах не превышал референсных значений, и статистически значимых различий по этому показателю не выявлено. У недоношенных с ЭНМТ и ОНМТ в 72 часа жизни в группе с открытым АП не было клинических и параклинических признаков сердечной недостаточности.

В ходе исследования у детей в возрасте одного месяца жизни открытый АП был выявлен у 46,7% (42 ребенка). Медиана размера АП в этот период жизни составила 1,7 мм [Q1; Q3:0,8; 3,7]. Анализ параметров внутрисердечной гемодинамики в сравниваемых группах выявил, что в группе с АП размер овального окна (ОО) составил 2,72 мм ($p = 0,018$), что больше, чем в группе без АП, где он равнялся 2,02 мм. Также величина градиента давления на трикуспидальном клапане (ТК) выше в группе с АП – 21,29 мм рт. ст. ($p = 0,021$), по сравнению с группой без АП – 13,04 мм рт. ст. Значение конечного систолического объема (КСО) в группе с АП составило 1,97 мл ($p = 0,04$), что было больше, чем в группе без АП, где показатель составил 0,98 мл. Значение толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в группе с АП было 3,26 мм ($p = 0,039$), в то время как в группе без АП – 2,65 мм.

Эти данные указывали, что к возрасту одного месяца жизни у ребенка в структуре сердца происходили изменения в виде гипертрофии миокарда и дилатации ЛЖ. Это позволяет отнести недоношенных детей с функционирующим АП до одного месяца в группу риска по сохранению эмбрионального (гипертрофического) паттерна миокарда и замедленной эволюции физиологической легочной гипертензии, что может быть признаком

морфофункциональной незрелости [Aye C. Y. L. et al., 2019; Phad N. S. et al., 2020]. Концентрация NT-proBNP в крови не превышала референтные значения для данного возраста (Таблица 2).

Таблица 2 – Сравнительная характеристика гемодинамических показателей в возрасте одного месяца жизни, Ме [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 (3,37–20,7)	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*

*Статистически значимо по U-критерию ($p < 0,05$)

Можно предположить, что признаки ремоделирования сердца в виде гипертрофии миокарда межжелудочковой перегородки и дилатации ЛЖ были проявлением адаптивного ответа сердца у недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ на объёмную перегрузку [Ковтун О.П., Цывьян П.Б и др., 2020).

Множественный логистический регрессионный анализ выявил статистически значимую связь между качественными и количественными показателями, связанными с открытым АП в первый месяц жизни, при этом наибольшее значение по коэффициенту бэта оказали: более высокие значения длительности безводного промежутка (381 минута) в группе с АП, свидетельствующее о большей вероятности интранатального инфицирования у этих пациентов; более низкая оценка по Апгар (6,43 балла), говорящая о клинических проявлениях асфиксии новорожденного; особенности КОС после рождения: сдвиг респираторного компонента КОС в сторону ацидоза с ВЕ (-5,9 ммоль/л), pO_2 (39 ммНг), pCO_2 (37,1 ммНг); показатели внутрисердечной гемодинамики в 72 часа: дилатация левого желудочка (КСР ЛЖ), величина овального окна; рентгенологические признаки ателектазов в 72 часа, в 2 недели жизни – усиление лёгочного рисунка и расширение КТИ), синдром общего угнетения.

Проанализировав полученные данные, разработали математическую модель для прогнозирования функционирования АП в период с двух недель жизни до одного месяца:

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

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

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

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

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

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

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

X6 – pO₂ после рождения (по КОС) (коэффициент $B = 0,0076$, $p = <0,0001$) – количественный показатель;

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

X8 – pCO₂ (после рождения (по КОС, ммНг)) (коэффициент $B = -0,0170$, $p = <0,0001$) – 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-й минуте (в баллах) (коэффициент $B = -0,0361$, $p = <0,0001$) – количественный показатель.

Чувствительность и специфичность математической модели 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 одного месяца жизни.

Таким образом, функционирование АП в возрасте одного месяца жизни сопряжено с факторами и условиями, которые подтверждены сравнительным анализом и множественной логистической регрессией: анамнестическим (длительный безводный промежуток), объективным статусом (наличие асфиксии при рождении, синдром общего угнетения ЦНС), респираторными нарушениями (наличие в 72 часа ателектазов и в две недели жизни признаков изменения лёгочного рисунка и расширения КТИ). У недоношенных новорожденных функционирование АП вызывало гемодинамическую перегрузку, что подтверждалось изменениями на эхокардиографии: большими размерами ОО и повышением градиента давления на ТК. Это приводило к ремоделированию сердца, проявляющемуся увеличением КСР ЛЖ в первые 72 часа жизни, а также КСО и ТМЖП в возрасте одного месяца жизни. При этом клинические и лабораторные признаки СН отсутствовали.

Как известно, клинические признаки гемодинамически значимого функционирующего АП имеют низкую чувствительность и специфичность и отстают по времени появления от эхографических данных в среднем на двое суток [Urquhart DS N.R., 2003]. Регулярный анализ данных Эхо-КГ служит основой для

принятия решения о применении консервативного подхода "выжидания" [Sallmon H. et al, 2016].

Особенности нервно-психического развития и исследование факторов, оказывающих влияние на неврологический статус недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела в постконцептуальном возрасте 34–35 недель

Как свидетельствуют литературные данные, недоношенные дети, особенно с ЭНМТ и ОНМТ, подвержены высокому риску перинатальных поражений центральной нервной системы, а уровень риска увеличивается при снижении гестационного возраста и массы тела при рождении [Л. А. Заваденко и др., 2018; А. И. Сафина и др., 2018].

В рамках проспективного исследования у всех детей, участвовавших в наблюдении, диагностировали перинатальное поражение ЦНС. В большинстве случаев оно классифицировалось как гипоксически-ишемическое, реже – как гипоксически-геморрагическое (гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС проявлялось только после 3 суток жизни), что совпало с ранее опубликованными данными [Немкова С.А., Заваденко Н.Н. и др., 2013; Пальчик А.Б., Федорова Л.А., Понятишин А.Е., 2011; Бомбардинова Е.П., Яцык Г.В., 2008; Volpe JJ., 2008; Хмилевская С.А. и др., 2017; Виноградова И.В., Краснов М.В., 2013]. Статистически значимые различия между группами не были выявлены.

Основной клинической картиной в исследуемой выборке было общее угнетение ЦНС, характеризующееся следующими признаками: отсутствие адекватной реакции на осмотр врача, гипо- или арефлексии, отсутствие сосательного рефлекса у детей, ослабление или отсутствие крика, выраженной мышечной гипотонии. В возрасте 2 недель в группе с АП данные симптомы наблюдались реже, чем в группе без АП ($p = 0,04$). В возрасте одного месяца сохранялась аналогичная тенденция (Таблица 3). Полученные данные совпадали с результатами других исследований [Бомбардинова Е.П., Яцык Г.В., 2005].

Таблица 3– Основные неврологические синдромы, n (%)

Параметр	Дети с АП n = 67	Дети без АП n = 31	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*

*Статистически значимо по U-критерию ($p < 0,05$)

Судорожный синдром, напротив, чаще встречался в группе с АП (26,8 %, n = 18), чем в группе без АП (16,1 %, n = 5, $p = 0,045$). Литературные данные свидетельствуют, что этот синдром является следствием незрелости нервной

системы и её реакции на патологические воздействия [Заваденко А.Н., Дегтярева М.Г. и др., 2015; Айкарди Ж. и др., 2013].

При анализе показателей нейросонографии было выявлено, что формирование перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ) наблюдалось в группе с АП в более раннем возрасте – в 29,52 недели (46,2% случаев, $n = 31$), тогда как в группе без АП – в 31,3 недели (41,9% случаев, $n = 13$). Разница была статистически значимой ($p = 0,028$).

При анализе показателей электроэнцефалограммы у детей в группе с АП регистрировалась задержка электрогенеза мозга (низковольтная недифференцированная активность и дельта-щетки) в 92,5% случаев ($n = 27$), что было чаще, чем в группе без АП – 58,3% случаев ($n = 12$). Различия между группами были также статистически значимыми ($p = 0,017$). Данные представлены на Рисунке 3.

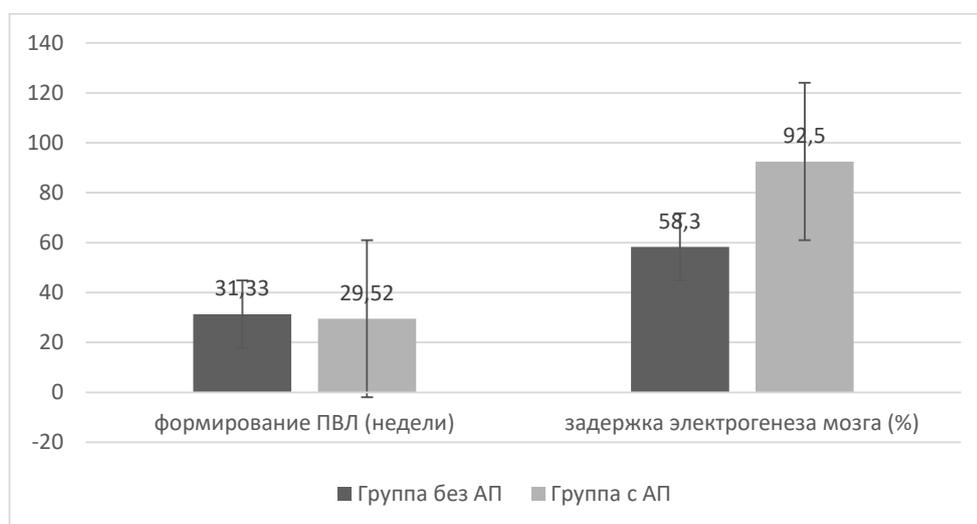


Рисунок 3 – Сравнительная характеристика результатов обследований в сравниваемых группах

Полученные данные подтверждают, что у недоношенных новорожденных в сложных условиях постнатальной адаптации высок риск перинатальных повреждений ЦНС (церебральной гипоксии-ишемии, перивентрикулярной лейкомаляции), при этом величина риска тем выше, чем меньше гестационный возраст и ниже масса тела при рождении [Glass H. C. et al., 2015], а также для них характерны изменения на ЭЭГ в виде задержки сроков созревания и миелинизации корково-подкорковых структур головного мозга [Шамансуров Ш. Ш. и др., 2011; Naayakawa M., Okumura A., 2001; Чегодаев Д.А. и др., 2019].

В возрасте одного месяца жизни были измерены концентрации нейроспецифического белка S100 и NSE в сыворотке крови. Несмотря на то что измеренные значения превышали норму, статистически значимых различий обнаружено не было. Таким образом, для недоношенных новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ характерны синдром угнетения, судорожный синдром, что является проявлением морфофункциональной незрелости ЦНС. Это подтверждалось задержкой электрогенеза мозга и формированием ПВЛ.

Для исследования неврологического статуса была использована методика «Оценка неврологического статуса недоношенного ребенка» А. Б. Пальчика (2008), которая позволяет комплексно (качественно и количественно) оценить состояние нервной системы недоношенных детей с учётом ПКВ. В процессе работы для определения нормального неврологического статуса использовался показатель суммарной оценки для ПКВ 34–35 недель (количество баллов >28). Анализ результатов исследования неврологического статуса недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ в ПКВ 34–35 недель показал, что в группе с АП нормальный уровень (>28 баллов) достигли 10,7% детей (6 из 56), тогда как в группе без АП – 20,8% детей (5 из 24). На 35-й неделе ПКВ нормальный уровень был достигнут в группе с АП у 90% детей (18 из 20), в группе без АП – у 2 детей из 4. Статистически значимых различий между функционированием АП и количественной оценкой неврологического статуса недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ в указанные периоды ПКВ не было.

Результаты корреляционного анализа не показали статистически значимых связей между нормальной оценкой неврологического статуса недоношенных детей на 34–35-й неделе ПКВ и наличием АП в первые 72 часа после рождения, а при использовании данной статистической методики на 35-й неделе ПКВ связь была достоверно положительной.

Множественный логистический регрессионный анализ выявил статистически значимые качественные и количественные показатели, связанные с оценкой неврологического статуса недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ в ПКВ 34–35 недель, которые наибольшее значение показали по коэффициенту бэта: ВЕ (коэффициент $B=0,0341$) и респираторные нарушения при рождении, включая признаки гиповентиляции (коэффициент $B=0,3123$) и ателектазов (коэффициент $B=0,3309$). Значимыми были и гемодинамические параметры, оценённые по Эхо-КГ в 72 часа жизни: положительная связь установлена между размерами полостей сердца, индексированными к площади поверхности тела (конечный диастолический размер (КДР) (коэффициент $B=0,0115$) и конечный диастолический объём (КДО) (коэффициент $B=0,0137$)) и показателем легочной гиперперфузии (LA/Ao) (коэффициент $B=0,5416$). Обратная связь отмечена у гемодинамических факторов, оценённых по Эхо-КГ в 72 часа жизни, с нормальной оценкой неврологического статуса, оценённого на 34–35-й неделе ПКВ: размеры КДР (коэффициент $B=-0,1569$) и КДО (коэффициент $B=-0,1145$), толщина передней стенки правого желудочка (ТПСПЖ) ($B = -0,1651$) фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (коэффициент $B=-0,0164$), а также значение КТИ (коэффициент $B = -0,8707$). Чем меньше указанные параметры, тем лучше оценка неврологического статуса недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ на 34–35-й неделе ПКВ. В то же время наличие аорто-легочных коллатералей (коэффициент $B=-0,4439$) занижает оценку ниже нормального уровня.

С учётом выделенных статистических закономерностей была построена математическая модель прогнозирования неврологического статуса недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ на 34–35-й неделе ПКВ:

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

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

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.

Полученное логистическое уравнение отражало взаимодействие комплекса факторов и неврологического статуса недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ на 34–35-й неделе ПКВ. Чувствительность и специфичность данного уравнения составили 87 и 91% соответственно. Порогом разграничения был установлен уровень в 39,6%, достижение и превышение порогового уровня, приближающегося к 100%, у недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ в ПКВ 34-35 недель будет являться предиктором благоприятного прогноза неврологического развития.

Таким образом, функционирование АП в возрасте одного 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-й минуте), анемия и респираторные нарушения (очаговые тени в лёгких в 2 недели жизни). В этих условиях была 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 и преобладанием дилатации, у которых наблюдались большие значения КСР ЛЖ в 72 часа жизни, КСО, КДР ЛЖ и ТМЖП в первый месяц жизни. 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. Прямого воздействия АП или его размера на неврологический статус не было выявлено.

Созданные математические модели позволили прогнозировать функционирование АП от двух недель до одного месяца жизни, а оценку неврологического статуса – от трех дней жизни до ПКВ 34–35 недель.

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 недели и имеющих нормальную массу тела для своего гестационного возраста (42,6 центиля, $p = 0,023$), 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 первому 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 двух недель к одному месяцу жизни решена созданием математической формулы, включающей 11 качественных и количественных показателей: длительность безводного промежутка, значение оценки по шкале Апгар на 5-й минуте, синдром угнетения ЦНС в возрасте двух недель жизни, значения pO_2 , pCO_2 , ВЕ после рождения; ателектазы в первые 3 дня жизни, в 2 недели – усиленный лёгочный рисунок, 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-й 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 (ВЕ -5,9 ммоль/л, рСО₂ (37,1 ммНг).

2. Для прогноза функционирования АП до одного месяца жизни рекомендуется с двух недель 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 возрасте двух недель жизни, значения рО₂, рСО₂, ВЕ после рождения; ателектазы в первые 3 дня жизни, в 2 недели – усиленный лёгочный рисунок, 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 недель (оценка по методике А.Б. Пальчика (2008)) рекомендуется регистрировать в первые 72 часа жизни: параметры КОС (рСО₂, рО₂ и ВЕ), 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.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Перспективой дальнейшей разработки исследования темы направлено на изучение долгосрочного катамнеза недоношенных детей с длительно функционирующим артериальным протоком для разработки критериев проспективного наблюдения и необходимости коррекции. Это позволит комплексно оценить состояние здоровья недоношенных детей и влияние длительно функционирующего артериального протока на отдаленные исходы. В настоящее

время ведется работа по внедрению прогностических моделей у недоношенных детей.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Список статей в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК

1. Современный взгляд на функционирующий артериальный проток у недоношенных детей / **Ж.А. Звягина**, Л.Н. Игишева, Е.Г. Цой [и др.] // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2018. – № 4 (75). – С. 4-12. (ВАК)
2. Особенности ранней постнатальной адаптации у недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела с функционирующим артериальным протоком / **Ж.А. Звягина**, Л.Н. Игишева, Е.Г. Цой [и др.] // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2023. – № 1 (92). – С. 38-43. DOI: 10.24412/2686-7338-2023-192-38-43 (ВАК)
3. Открытый артериальный проток у недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела / Л.Н. Игишева, **Ж.А. Звягина**, Е.Г. Цой [и др.] // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2025. – № 1. – С. 59-65.

В научных изданиях вне перечня ВАК

4. Диагностика и лечение нутритивной недостаточности у новорожденных с врождёнными пороками сердца / Л.В. Цигельникова, Е.Г. Цой, Л.Н. Игишева, **Ж.А. Звягина** // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. – 2019. – 8 (4S): 32-41. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4S-32-41.10 (ВАК, Scopus)
5. Особенности гемодинамики у детей с экстремально низкой массой тела при функционирующем артериальном протоке / **Ж.А. Звягина**, Е.Г. Цой, Л.В. Цигельникова // *Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии: материалы XII Всероссийского образовательного конгресса, 26-28 ноября 2019 г.* – М., 2019. – С. 46-48.
6. Оценка влияния респираторной поддержки на гемодинамическую значимость открытого артериального протока у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела / **Ж.А. Звягина**, Е.Г. Цой, Л.В. Абрамова [и др.] // *Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии: материалы VIII Общероссийской конференции, 6-8 сентября*. – М., 2020. – С 97-98.
7. Ремоделирование миокарда постнатально у недоношенных детей с экстремально и очень низкой массой тела / **Ж.А. Звягина**, Е.Г. Цой, Л.В. Цигельникова // *Мать и дитя: материалы XXI Всероссийского научно-образовательного форума, 28-30 сентября 2020 г.* – С. 126-127.
8. Влияние функционирующего артериального протока на ремоделирование миокарда у недоношенных детей с экстремально и очень низкой массой тела / **Ж.А. Звягина**, Е.Г. Цой // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2021. – Т.

66, № 4. Тезисы XX Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием. – С. 231.

9. Неврологический статус новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении при наличии функционирующего артериального протока/ **Ж.А. Звягина**, Л.Н. Игишева, Е.Г. Цой // Кардиология XXI века: альянсы и потенциал: материалы Третьего Всероссийского научно-образовательного форума с международным участием; Клиническая электрофизиология и интервенционная аритмология: XIII научно-практическая конференция с международным участием; Актуальные вопросы экспериментальной и клинической кардиологии: XXI семинар молодых учёных / под ред. А.А. Бощенко. – Томск: НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, 2022. – С. 132-133.

10. Взаимосвязь гемодинамики и нервно-психического развития у недоношенных детей / **Ж.А. Звягина**, Л.Н. Игишева, Е.Г. Цой // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2023. – Т. 68, № 4. Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии: тезисы XXII Российского конгресса с международным участием, 20 - 22 сентября 2023. – С. 153.

Методические рекомендации

11. Особенности исследования нервно-психического развития у недоношенных детей: методические рекомендации [Электронный ресурс] / **Ж.А. Звягина**, Л.Н. Игишева, Е.Г. Цой [и др.]; Кемеровский государственный медицинский университет. – Кемерово, 2022. – 46 с. – **URL:** https://moodle.kemsma.ru/pluginfile.php/120593/mod_resource/content/3/Особенности%20исслед%20нервнопсих.%20разв.%20у%20недонош%20дет%20Игишева_compressed.pdf.

12. Артериальный проток у недоношенных детей / **Ж.А. Звягина**, Л.Н. Игишева, Е.Г. Цой [и др.]; Кемеровский государственный медицинский университет. – Кемерово, 2024. – 36 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АП – артериальный проток, открытый артериальный проток, функционирующий артериальный проток
- КОС – кислотно-основное состояние
- КДРЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка
- КСО – конечный систолический объем
- КСРЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка
- КТИ – кардиоторакальный индекс
- ЛЖ – левый желудочек
- ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки
- ОНМТ – очень низкая масса тела
- ОО – овальное окно

- ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция
ТПСПЖ – толщина передней стенки правого желудочка
ПКВ – постконцептуальный возраст
СИ – сердечный индекс
ТК – трикуспидальный клапан
ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ЭНМТ – экстремально низкая масса тела
LA/Ao – отношение размеров левого предсердия к корню аорты
LVd/Ao – отношение конечного диастолического размера левого
желудочка к размеру корня аорты. КДРЛЖ / 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