УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.831-005.1-053.32-084-037

ВИТУШКО
Андрей Николаевич

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ПРОФИЛАКТИКА ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ У НЕДОНОШЕННЫХ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.08 – педиатрия

Гродно 2016

Работа выполнена в ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»

Научный руководитель: **Гнедько Татьяна Васильевна**, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией клинической неонатологии, реабилитации новорождённых и детей первого года жизни ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»

Официальные оппоненты: **Ткаченко Александр Кириллович,** кандидат медицинских наук, доцент 1-й кафедры детских болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Шишко Георгий Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неонатологии и медицинской генетики ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Оппонирующая организация: учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Защита состоится «18» марта 2016 года в 12.30 на заседании совета по защите диссертаций К 03.17.01 при УО «Гродненский государственный медицинский университет» по адресу: 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80; e-mail: science@grsmu.by; телефон ученого секретаря: 8 (0152) 433352

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Гродненский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «17» февраля 2016 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук, доцент Т. В. Мацюк

ВВЕДЕНИЕ

Частота преждевременных родов составляет в среднем около 10% и продолжает расти в большинстве стран мира [Blencowe H., Howson C., 2013]. Ежегодно на свет появляется около 780 тысяч новорождённых в сроке менее 28 недель гестации [Lawn J., 2013].

Недоношенность способствует наступлению более чем 50% неонатальных смертей [Dean, 2013]. Преждевременное рождение может быть причиной долговременных осложнений у выживших детей, причем частота их растёт со снижением гестационного возраста и качества оказания медицинской помощи. Лечение и реабилитация недоношенных детей сопряжены со значительными экономическими затратами [Blencowe H., 2013].

В Беларуси удельный вес преждевременных родов стабилизировался на уровне, не превышающем 4,0-4,5% [Вильчук К.У., 2011], однако тенденции к дальнейшему снижению данного показателя не прослеживается [Барсуков А.Н., 2011].

Снижение смертности среди недоношенных сопровождается увеличением показателя инвалидности с детства [Wilson-Costello D., 2007]. Важнейшими детерминантами будущих неврологических расстройств являются тяжёлые внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК), которые у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела (ОНМТ и ЭНМТ) при рождении встречаются с частотой около 10% [McCrea H., 2008; Ballabh P., 2010].

Выявление факторов риска ВЖК способствует предотвращению неврологической инвалидности недоношенных детей.

К настоящему времени описаны предпосылки и механизм кровоизлияний, установлено влияние внутриутробного инфицирования, перинатальной асфиксии, пневмоторакса, артериальной гипотензии, гиперкарбии, быстрого введения растворов гидрокарбоната натрия, дискутируется влияние изменения осмолярности плазмы крови, гликемии, протеинемии, значимость коагуляционных тестов в прогнозировании и предотвращении ВЖК. Количество факторов риска велико, а вклад каждого из них неоднозначен, что препятствует созданию завершённой модели профилактики данного состояния, одновременно обуславливая необходимость комплексных исследований в этой области.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами, темами

Тема диссертации соответствует приоритетному направлению фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь (постановление Совета Министров Республики Беларусь № 585 от 19.04.2010), п. 4 «Лечебные, диагностические, профилактические и реабилитационные технологии, клеточные и молекулярно-биологические технологии в медицине,

аппараты и приборы медицинского назначения».

Работа выполнена в рамках отраслевых научно-технических программ «Разработать и внедрить новые высокотехнологичные методы укрепления здоровья женщин и детей, направленные на решение демографических проблем в государстве, задание 02.01. «Разработать и внедрить программу комплексной лучевой диагностики при патологических состояниях у новорожденных и детей раннего возраста» (номер государственной регистрации 20100935, сроки выполнения 2010–2012 гг.) и «Разработать и внедрить новые высокотехнологичные методы профилактики, диагностики и лечения перинатальной, акушерской, гинекологической, педиатрической и генетической патологии, направленные на решение демографической безопасности в Беларуси», задание 02.06. «Разработать и внедрить интегрированную технологию интенсивного выхаживания недоношенных детей» (номер государственной регистрации 20131495, сроки выполнения 2013–2015 гг.).

Цель исследования: разработать научно-обоснованные клинические и лабораторные критерии оценки риска развития внутрижелудочковых кровоизлияний и программу профилактики тяжелых, инвалидизирующих форм геморрагических поражений ЦНС у недоношенных с массой тела менее 1500 г, рождённых при абдоминальном родоразрешении.

Задачи исследования:

1. Провести анализ особенностей течения беременности, раннего неонатального периода и установить перинатальные факторы риска и сроки развития ВЖК у глубоко недоношенных детей при абдоминальном родоразрешении.

2. Установить влияние методов респираторной терапии на развитие ВЖК в динамике раннего неонатального периода у детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении.

3. Выявить ведущие гемодинамические нарушения у недоношенных новорожденных с последующим развитием ВЖК, обосновать наиболее информативные показатели для мониторинга и определить их прогностическую значимость в развитии церебральных кровоизлияний.

4. Определить прогностически значимые особенности показателей гомеостаза у пациентов с ОНМТ и ЭНМТ при рождении с позиций предикции развития ВЖК в раннем неонатальном периоде.

5. На основании результатов проведенного исследования разработать программу профилактики внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных новорождённых.

Научная новизна

1. Впервые в Беларуси проведена комплексная оценка клинико-лабораторных факторов риска ВЖК у глубоко недоношенных детей, которые родились путём абдоминального родоразрешения и выхаживались в условиях стационара IV уровня перинатальной помощи.

2. Впервые использована многофакторная оценка влияния расстройств гомеостаза и мероприятий по его стабилизации на развитие внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных новорождённых и проведена стратификация потенциальных факторов риска заболевания.

3. Научно обоснована значимость в развитии отсроченных ВЖК у недоношенных новорождённых: асфиксии при рождении, низкоамплитудного, но продолжительного повышения среднего давления в дыхательных путях, гиперкарбии и колебаний уровня $PaCO_2$, гипопротеинемии и гипоальбуминемии в течение первых 48 часов жизни, сохранении потребности в поддержке гемодинамики допамином в дозах более 10 мкг/(кг×мин) к концу первых суток жизни и (или) необходимости комбинированной кардиотонической терапии.

4. Наиболее значимыми стратификационными факторами риска были определены гипопротеинемия менее 40 г/л, невозможность перевода на спонтанное дыхание с CPAP-поддержкой и необходимость применения адреномиметиков для стабилизации гемодинамики.

Положения, выносимые на защиту

1. Тяжелая асфиксия при рождении в сочетании с врождённой инфекцией выявлены как факторы риска развития внутрижелудочковых кровоизлияний III-IV степени на 48-49 часу жизни у недоношенных детей с массой тела менее 1500 г при рождении.

2. Перевод на самостоятельное дыхание с CPAP-поддержкой глубоко недоношенных детей предупреждает развитие внутрижелудочковых кровоизлияний.

3. Резистентность к кардиотонической терапии допамином и необходимость его сочетания с адреномиметиками (эпинефрин или норэпинефрин) для стабилизации гемодинамики ассоциировано с развитием тяжёлых ВЖК у недоношенных детей.

4. Значения $PaCO_2$ более 57,8 мм рт. ст. и колебания уровня $PaCO_2$ более 39 мм рт. ст. способствуют развитию и прогрессированию внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоко недоношенных детей. Гипопротеинемия ≤40 г/л и альбуминемия ≤26 г/л являются предикторами развития тяжёлых ВЖК в этой группе пациентов.

5. Разработанная программа профилактики внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных новорождённых, основанная на инвазивном

мониторинге центральной гемодинамики, показателей гомеостаза и коррекции их нарушений, способствует снижению частоты развития геморрагических поражений ЦНС тяжёлой степени.

Личный вклад соискателя учёной степени

Совместно с научным руководителем определена тема, поставлена цель, сформулированы задачи исследования. Автор изучил литературу по теме работы, лично проводил клиническое обследование и лечение пациентов, вошедших в исследование, осуществил выкопировку данных из медицинской документации, внесение данных в компьютерную базу с последующим анализом и статистической обработкой.

Результаты получены автором лично, представлены на научных форумах, оформлены в виде научных публикаций.

Влияние респираторной терапии и кардиотонической поддержки на развитие ВЖК представлено в статьях [2, 3, 4, 11] и тезисах докладов [10, 12, 13] – вклад диссертанта 90%. Данные лабораторных исследований у детей с ВЖК проанализированы в статьях [4, 5] и материалах в сборниках научных трудов [6, 7] – вклад соискателя 90%. Влияние инфузионной терапии на возникновение ВЖК представлено в публикации в сборнике научных трудов [6]. Программа профилактики поражений ЦНС у недоношенных новорождённых изложена в статье в сборнике научных трудов [8] и пособии для врачей [15] – вклад диссертанта 90%. Совместно с научным руководителем разработаны инструкция по применению «Метод мониторинга артериального давления у недоношенных новорождённых детей» (№ 0540513, утверждена 19.06.2013) и 2 рационализаторских предложения: «Способ оценки результатов непрерывного мониторинга инвазивного артериального давления у недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г» (№ 37 от 07.06.2013) и «Способ прогнозирования развития внутрижелудочкового кровоизлияния у недоношенных с очень низкой массой тела при рождении» (№ 39 от 07.06.2013).

Апробация результатов диссертации

Результаты работы представлены на научно-практической конференции «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности» (Минск, 2010); Международной научно-практической конференции «Современные медицинские технологии в решении вопросов демографической безопасности» (Минск, 2011); VII съезде врачей анестезиологов-реаниматологов Республики Беларусь «Актуальные проблемы и современные технологии в анестезиологии и интенсивной терапии» (Брест, 2012); IX съезде акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь (Минск, 2012); Республиканской научно-практической конференции «Современные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности» (Минск, 2012); IV Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и

реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2013); обучающем семинаре «Неонатология – вчера, сегодня, завтра. Мир без границ» (Минск, 2014); Республиканской научно-практической конференции «Современные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности» (Минск, 2014).

Опубликованность результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 15 научных работ – 5 статей в рецензируемых научных журналах и 1 статья в сборниках научных трудов, рекомендованных ВАК Республики Беларусь (общий объём 3,03 авторских листа), 3 статьи в сборниках научных трудов, 4 тезиса в материалах научных конференций, пособие для врачей и инструкция по применению. Общий объём опубликованных материалов – 6,21 авторского листа.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 115 страницах (основной текст на 98 страницах), содержит 30 таблиц, 9 рисунков; состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, 5 глав собственных исследований, заключения, библиографического списка, включающего 211 литературных источников (18 – на русском языке, 178 – на иностранных языках, 15 – собственные публикации). Приложения содержат акты о практическом использовании и внедрении, рационализаторские предложения, таблицы с некоторыми данными исследования и занимают 17 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Комплексное обследование 60 недоношенных детей, являвшихся пациентами отделения анестезиологии и реанимации с палатами для новорожденных детей ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» с апреля 2008 по декабрь 2012 года, в течение первых 168 часов жизни. Сформированы 3 группы – основная (дети с ВЖК III-IV), группа сравнения (дети с ВЖК II) и контрольная (без ВЖК).

Использовались клинические, лабораторные, статистические, ультразвуковые методы исследования.

Проведена оценка состояния здоровья матерей: наличия острых и хронических инфекционных заболеваний, особенностей течения беременности и родов (гипертензия перед родами, хорионамнионит, отслойка плаценты).

У детей, рожденных после абдоминального родоразрешения их матерей, оценивалось состояние при рождении по сумме баллов шкалы Апгар на 1-й минуте жизни, объём реанимационных мероприятий, заболеваемость. Проанализированы продолжительность разных видов респираторной поддержки, параметры респираторной терапии.

Мониторинг гемодинамики включал непрерывное измерение артериального давления (АД) инвазивным методом, почасовую фиксацию максимальной и средней частоты сердечных сокращений (ЧСС),

документирование почасового диуреза. Оценивалась продолжительность и интенсивность кардиотонической поддержки (дозы лекарственных средств, монотерапия либо сочетанное использование).

Изучены параметры инфузионной терапии – скорость базовой и дополнительной инфузий, объём и кратность использованных коллоидных растворов (эритроцитарная масса, свежезамороженная плазма, растворы альбумина и пр.), дополнительных болюсных введений, скорость подачи глюкозы, посуточная динамика массы тела.

Из лабораторных тестов исследованы значения общего белка, альбумина, лактата крови, гликемии, натриемии, осмолярности, параметры кислотно-основного состояния и газов артериальной крови: pH, парциального давления кислорода и углекислого газа (PaO_2 и $PaCO_2$), актуального дефицита оснований, бикарбоната, значения гемоглобина, гематокрита, тромбоцитов, лейкоцитов крови с определением нейтрофильного индекса, состояние системы гемостаза по общепринятой методике.

Клинически ВЖК диагностировалось на основании симптомокомплекса поражения ЦНС (судороги, летаргия) в сочетании с проявлениями гиповолемии (при отсутствии нецеребральных локусов кровотечения), а также лабораторной фиксации снижения гемоглобина и гематокрита в капиллярном русле, требовавшего трансфузии эритроцитарной массы. Верификация ВЖК проводилась методом нейросонографии.

Статистический анализ данных выполняли с использованием программы R-system V. 2.15.0 (GPL лицензия) с применением графических интерфейсов пользователей Deducer и JGR. В анализе применены тесты: Шапиро-Уилка, Стьюдента, Уилкоксона-Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса, анализ таблиц сопряженности 2×2 (критерий χ^2). Для выяснения ассоциации между развитием ВЖК и признаками, продемонстрировавшими значимые различия при межгрупповом анализе, проведено построение логистической регрессионной модели. Прогностическое значение показателей оценивалось по методу характеристических кривых (ROC-кривых). Критическое значение уровня значимости (p) принималось равным 0,050.

Результаты собственных исследований

Новорождённые исследуемых групп не различались по массе тела при рождении и сроку гестации, составившие в основной группе 873,7±240,6 г и 190,7±20,0 дней, в группе сравнения – 843,2±181,4 г и 182 (182-189) дня, контрольной – 811,0±150,8 г и 188,5±9,4 дней, соответственно (p=0,671 и p=0,872).

Антенатальные факторы риска

Пренатальное применение стероидных гормонов предотвращает развитие ВЖК [Wong D, 2014]. Частота применения данных лекарственных средств у матерей в исследованных группах была низкой – 30% в основной группе, 41% в

группе сравнения и 45% в контрольной группе, без значимых различий (p=0,249).

Также протективным действием на развитие ВЖК у недоношенных обладает гипертензия у матери и применение магния сульфата перед родами. Однако число матерей с диагнозом «Преэклампсия» в группах значимо не различалось (p=0,100), а магнезиальная терапия имела спорадический характер.

Повреждающее действие на ЦНС плода и новорождённого оказывают все виды воспаления в организме матери. Матери обследованных детей не имели значимых различий по числу хориоамнионитов, хронических воспалительных заболеваний (тонзиллит, уреа- и микоплазмоз, кольпит, холецистит, пиелонефрит) (p=0,110). Значимых межгрупповых различий гематологических маркеров воспаления у матерей за 3 суток до и после родов не установлено. Среднее количество лейкоцитов в периферической крови матерей составило 14,0 (11,4-16,7) $\times 10^9$/л в основной группе против 14,4 (10,9-15,7) $\times 10^9$/л в группе сравнения и 12,6 (10,7-16,3) $\times 10^9$/л в контрольной группе (p=0,756). Скорость оседания эритроцитов в тех же группах составила 38,0 (25,5-50,0) мм/час против 33,5 (23,8-47,8) и 36 (29-40) (p=0,877), а нейтрофильный индекс – 0,10 (0,06-0,16) против 0,13 (0,10-0,15) и 0,12 (0,08-0,17) (p=0,685).

Интранатальные факторы риска ВЖК

Все обследованные недоношенные были рождены при абдоминальном родоразрешении в очень и крайне тяжелом состоянии. При межгрупповом сравнении оценки по шкале Апгар на 1-й минуте жизни были выявлены статистически значимые различия, так, в группе детей с тяжёлыми ВЖК она составила 3 (1-4) балла, в группе контроля – 4 (3-5) (p=0,019).

Проведение комплекса сердечно-лёгочной реанимации после рождения потребовалось 3-м (из 23) новорождённым основной группы. В других группах реанимационные мероприятия в операционной не проводились (p=0,079).

Все новорожденные получили сурфактантную терапию в операционной (порактант альфа). При наличии показаний препарат вводился повторно. Суммарная доза порактанта альфа составила 267 (218-345,5) мг/кг в основной группе, 254 (200-320) мг/кг – в группе сравнения и 248,5 (192-284) мг/кг – в группе контроля, без значимых межгрупповых различий (p=0,792).

Диагнозы обследованных новорождённых. Время развития ВЖК

Таблица 1. – Структура заболеваний у обследованных недоношенных детей

Группы	РДС, абс. число (%)	Врождённая пневмония, абс. число (%)	Врождённый сепсис, абс. число (%)
Основная группа (n=23)	17 (73,9)	9 (39,1)	6 (26)
Группа сравнения (n=17)	16 (94,1)	5 (29,4)	4 (23,5)
Контрольная группа (n=20)	19 (95,0)	1 (5,0)	3 (15,0)

Значимые различия были получены у новорождённых основной и контрольной групп по частоте врождённой пневмонии (p=0,008).

Установлены различия лабораторных маркеров реализации врождённой инфекции у детей с тяжёлыми ВЖК, у которых отмечено значимо большее число лейкоцитов в периферической крови в 1-е и 2-3-и сутки жизни по сравнению с новорождёнными без ВЖК – 13,5 (9,5-19,0) $\times 10^9$/л против 7,3 (5,8-13,2) $\times 10^9$/л (p=0,007) и 12,2 (7,4-29,0) $\times 10^9$/л против 7,6 (5,2-12,0) $\times 10^9$/л (p=0,025), соответственно. У детей основной группы в первые сутки жизни было установлено также повышение нейтрофильного индекса – 0,21 (0,14-0,33) против 0,14 (0,08-0,19) (p=0,036) по сравнению с аналогичным показателем у новорождённых контрольной группы.

Среднее время клинической манифестации ВЖК II степени составило 49 (19-61) часов жизни, а ВЖК III-IV степени – 48 (32-90) часов.

Респираторная поддержка

У всех обследованных младенцев нами была выполнена интубация трахеи в операционной и начата конвенциональная ИВЛ с дальнейшей попыткой перевода на самостоятельное дыхание с поддержкой постоянным положительным давлением в конце выдоха (CPAP-поддержкой). Высокочастотная осцилляторная ИВЛ (ВЧ ИВЛ) применялась по показаниям.

Значимые межгрупповые различия были получены по показателю нуждаемости в ВЧ ИВЛ и числу попыток перевода на спонтанное дыхание.

Так, ВЧ ИВЛ применялась у 4 (из 23) детей основной группы, 1 (из 17) и 2 (из 20) новорождённых из группы сравнения и контроля, соответственно (p=0,020). Попарное сравнение групп по данному показателю показало значимое различие между основной и контрольной группами (p=0,026), а также между основной группой и группой сравнения (p=0,017).

Длительность ВЧ ИВЛ значимо различалась в основной группе 0 (0-24) и группе контроля 0 (0-0) (p=0,022). Более длительная ВЧ ИВЛ способствовала развитию ВЖК, что согласуется с литературными данными о прямом влиянии этого метода вентиляции лёгких на развитие церебральных кровоизлияний [Cools F., 2009].

Попытка перевода на спонтанное дыхание с CPAP-поддержкой предпринималась у 4 (из 23) детей из основной группы, тогда как в группе сравнения таких было 7 (из 17), в контрольной – 14 (из 20) (p=0,002). При попарном сравнении групп значимые различия в показателях были получены между основной и контрольной группами (p<0,001).

При попарном межгрупповом сравнении продолжительности ИВЛ получены значимые различия как между группой контроля и основной группой, так и между группой контроля и группой сравнения (47 (24-156) против 158 (78-168) и 159 (138-168) часов, соответственно (p=0,040 и 0,015)). При этом

данный параметр не имел значимых различий между группами детей с тяжёлыми и умеренными ВЖК (p=0,837).

Продолжительность CPAP-поддержки значимо различалась в основной и контрольной группах – 0 (0-5) против 55 (0-142) часов (p=0,006).

При выхаживании глубоко недоношенных детей рекомендуется минимизация манипуляций, так как их проведение способствует нарушению гемодинамического статуса [Рооз О., 2010]. Значимые различия по числу санаций трахеобронхиального дерева получены нами в основной и контрольной группах – 21 (11-24) против 6 (2-18) (p=0,027).

Среди параметров респираторной поддержки наиболее постоянно и значимо различались значения среднего давления в дыхательных путях у детей основной и контрольной групп с 12 часов до 7 суток жизни (рисунок 1).

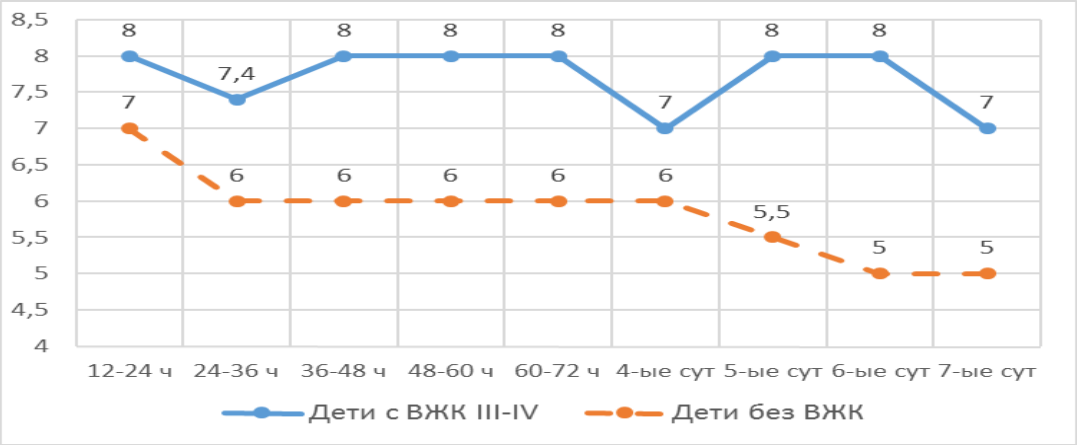

Рисунок 1. – Медианные значения среднего давления в дыхательных путях у детей с ВЖК III-IV и без ВЖК, мбар

Мониторинг гемодинамики и кардиотоническая поддержка

Нормализация и стабилизация показателей гемодинамического статуса является одной из основных задач при проведении реанимации и комплексной интенсивной терапии у недоношенных детей [Шишко Г.А., 2010].

Наиболее постоянные и значимые различия ЧСС были получены у новорождённых с тяжёлыми ВЖК и у детей из контрольной группы в период, непосредственно предшествующий медианному времени клинической диагностики ВЖК (36-48 часов жизни) – 156 (147-160) против 146 (141-148) ударов в минуту (p=0,002).

Артериальная гипотензия является фактором риска ВЖК у недоношенных новорождённых [Шишко Г.А., 2011]. Однако минимальный уровень АД у обследованных детей в первые 72 часа достоверно не различался.

По уровню максимального АД наиболее постоянные статистически значимые различия были зафиксированы у детей с ВЖК всех степеней тяжести по сравнению с новорождёнными контрольной группы в период с 48 по 60 час жизни – медианного времени развития большинства кровоизлияний (таблица 2).

Таблица 2. – Значения максимального АД у новорождённых с ВЖК и детей контрольной группы в период с 48 по 60 час жизни Me (P_{25}-P_{75}), мм рт. ст.

Показатели	Дети с ВЖК II-IV (n=40)	Контрольная группа (n=20)	z (P) Манна-Уитни
Максимальное систолическое АД	58 (54-66)	54 (49-61)	2,2846 (0,022)
Максимальное диастолическое АД	40 (34-46)	38 (34-42)	2,1078 (0,035)
Максимальное среднее АД	45 (41,7-51,2)	42,8 (38-48,5)	2,4022 (0,016)

Поддержка гемодинамики включала назначение кардиотонических средств – допамина в виде непрерывной инфузии (в дозах от 5 мкг/(кг×мин)), а при его неэффективности добавление адреномиметиков (норэпинефрин либо эпинефрин). Кардиотоники применялись у 21 из 23 детей из основной группы, у всех детей группы сравнения, у 17 (из 20) новорождённых контрольной группы. При этом титрование адреномиметиков имело место у 16 (из 23) (69,6%) детей в основной группе, у 4 (из 17) (23,5%) детей из группы сравнения и 3 (из 20) (15%) новорождённых из контрольной группы (p<0,001).

Значимые межгрупповые различия в продолжительности кардиотонической поддержки получены нами между основной и контрольной группами – 121 (89-168) час против 52 (13-75) часов (p<0,001).

Значимые межгрупповые различия в продолжительности применения адреномиметиков отмечены между группой детей с тяжёлыми ВЖК и контрольной группой – 72 (24-86) против 0 (0-0) часов и между группами детей с ВЖК II и контрольной группой – 29 (6-48) против 0 (0-0) часов (p<0,001 и p=0,013). Различия в дозах кардиотонических лекарственных средств между новорождёнными основной и контрольной групп приведены в таблице 3.

Таблица 3. – Дозы кардиотонических лекарственных средств у детей основной и контрольной групп, Me (P_{25}-P_{75}), мкг/(кг×мин)

Показатель	Основная группа (n=23)	Контрольная группа (n=20)	z (p) критерия Манна-Уитни
Максимальная доза допамина 24-36 ч	10,0 (7,5-10,2)	7,5 (5,0-7,5)	2,456 (0,014)
Максимальная доза допамина 36-48 ч	10,0 (7,5-12,0)	5,0 (5,0-7,5)	2,721 (0,007)
Максимальная доза допамина 48-60 ч	9,8 (7,5-10,0)	5,0 (5,0-8,0)	1,886 (0,059*)
Наивысшие дозы адреномиметиков	0,5 (0,3-1,5)	0,1 (0,0-0,3)	2,079 (0,038)

Примечание – * – различия, близкие к статистически значимым (p<0,06)

Инфузионная терапия

По средней скорости общей инфузии в первые трое суток значимые различия были получены в период с 6 до 12 часов жизни – 6,3 (4,7-7,9) мл/(кг×час) у детей в основной группе против 3,6 (3,0-6,8) мл/(кг×час) в группе сравнения и 3,7 (3,4-4,9) мл/(кг×час) в контрольной группе (p=0,011). При попарном межгрупповом сравнении значимые различия получены между основной и контрольной группами (p=0,009); основной группой и группой сравнения (p=0,014). Преобладание средней скорости инфузии в основной

группе над остальными в первые 12 часов жизни являлось отражением более тяжёлого состояния детей в данной группе при рождении.

Раствор гидрокарбоната натрия за первые 7 суток жизни у детей в основной группе применялся значимо чаще, чем в группах сравнения и контроля – 8 (6,0-13,0) против 1 (1,0-2,25) (p=0,028) и против 2 (1,5-2,5) (p=0,041), соответственно. Значимое превышение кратности применения бикарбоната натрия в основной группе согласуется с научными сведениями, приведенными в литературе: о том, что введение данного препарата может провоцировать развитие ВЖК [Owens R., 2005].

Свежезамороженная плазма (СЗП) также чаще применялась у детей в основной группе, чем в контрольной и группе сравнения – 2 (1-2) против 0 (0-0,25) и против 0 (0-1) (p=0,003); (p<0,001), соответственно.

Значимые различия объёмно-скоростных характеристик трансфузий белковых растворов (СЗП, альбумина, иммуноглобулинов) были установлены у новорождённых в основной и контрольной группах в первые сутки жизни. Недоношенные с тяжёлыми ВЖК получили 40,4 (33,5-50,6) мл/кг, а в контрольной группе – 19,6 (15,8-29,8) мл/кг (p=0,010). Кроме того, значимо различались общие объёмы белковых растворов, полученные новорождёнными с тяжёлыми ВЖК и без ВЖК на протяжении всего раннего неонатального периода – 126,4 (78,4-149,3) против 77,4 (45,2-107,0) мл/кг (p=0,003).

Более массивная инфузионная терапия на фоне синдрома полиорганной дисфункции привела к задержке жидкости и значимой прибавке в массе тела, которая характеризовала новорождённых с тяжёлыми ВЖК (рисунок 2).

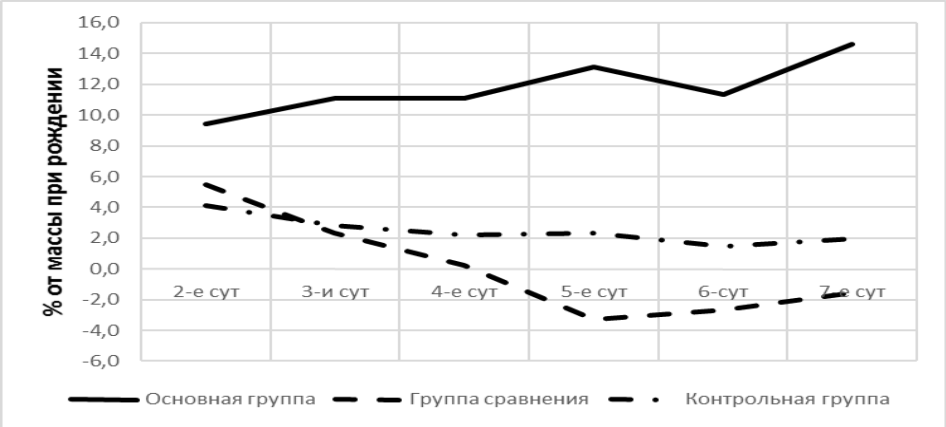

Рисунок 2. – Посуточная динамика медианы массы тела у детей в исследуемых группах

Показатели газов крови у недоношенных с риском ВЖК

Средний уровень $PaCO_2$ у обследованных детей в течение раннего неонатального периода характеризовался тенденцией к гипокарбии и составил 33,6 (27,0-41,6) мм рт. ст. в основной группе, 34,3 (29,4-41,9) мм рт. ст. – в группе сравнения и 34,5 (28,6-39,7) мм рт. ст. – в контрольной группе без значимых межгрупповых различий (p=0,659).

Таблица 4. – Показатели газов крови у обследованных детей в раннем неонатальном периоде, Me (P_{25}-P_{75}), мм рт. ст.

Показатель	Основная группа (n=23)	Дети с ВЖК II-IV (n=40)	Контрольная группа (n=20)	z (p) Манна-Уитни
Значения $PaCO_2$ свыше порога нормокарбии	56,4 (49,6-67,7)	54 (48,4-66,3)	49,2 (46,2-53,5)	4,393 (<0,001)* 3,931(<0,001)**
Разница между макс. и мин. значениями $PaCO_2$	39,3 (25,6-47,4)	33,8 (25,4-44,8)	27,0 (16,9-36,0)	2,727 (0,006)* 2,603 (0,009)**

Примечания –

1) * – основная – контрольная группы;

2) ** – дети с ВЖК II-IV степени – контрольная группа

Значимые различия получены нами по показателям гиперкарбии и разницы между максимальным и минимальным $PaCO_2$ у детей в основной и контрольной группах, а также у пациентов с ВЖК и без кровоизлияний.

Расчёт площади под характеристической кривой (AUC) продемонстрировал высокую степень ассоциации ВЖК тяжёлой степени с высокими уровнями $PaCO_2$ (AUC 0,75, 95% ДИ 0,65-0,81) и разницей между максимальным и минимальным $PaCO_2$ (AUC 0,74, 95% ДИ 0,59-0,86), что согласуется с данными имеющихся исследований [McKee, L.A, 1978, Kenny, J.D. 2009]. Значения точек разделения составили для гиперкарбии >57,8 мм рт. ст. (чувствительность 46,1%, специфичность 93,6%, ОП 7,2), а для колебания уровня $PaCO_2$- >39 мм рт. ст. (чувствительность 52,2%, специфичность 90,5%, ОП 5,2).

Значения общего белка и альбумина крови, их связь с развитием ВЖК

Гипопротеинемия в первые сутки жизни у новорождённых менее 31 недели гестации является независимым фактором риска неблагоприятного исхода (смерти либо повреждения мозга) [Iacobelli S. 2012].

В исследуемых группах наиболее выраженная гипопротеинемия и гипоальбуминемия наблюдалась у детей с тяжёлыми ВЖК. Так, при сравнении пациентов основной и контрольной групп значимые различия в протеинемии фиксировались до конца 7-х суток, альбуминемии – до начала 4-х суток, несмотря на двукратное превышение объёма инфузии альбуминосодержащих препаратов (раствор альбумина, свежезамороженная плазма) низких концентраций (до 5%) в первые сутки жизни. Межгрупповые сравнения протеинемии и альбуминемии приведены в таблице 5.

Таблица 5. – Содержание общего белка и альбумина крови у детей в исследуемых группах в раннем неонатальном периоде, Me (P_{25}-P_{75}), г/л

Параметр	Основная группа (n=23)	Группа сравнения (n=20)	Группа контроля (n=17)	$P_{осн-сравн.}$	$P_{осн-контр.}$	$P_{сравн-контр.}$
Общий белок, 1 сут.	33,9 (31,0-37,0)	36,8 (33,9-39,6)	37,9 (35,4-41,7)	0,078	0,008	0,428
Общий белок, 2-3 сут	36,0 (31,4-39,1)	41,9 (37,5-43,3)	41,0 (35,8-45,0)	0,042	0,020	0,974
Общий белок, 4-7 сут	38,5 (35,1-43,0)	44,4 (43,7-45,5)	46,0 (41,9-48,8)	0,005	0,009	0,341
Альбумин, 1 сут.	23,4 (20,1-26,4)	24,9 (22,3-29,2)	27,1 (25,3-28,9)	0,171	0,004	0,181
Альбумин, 2-3 сут.	23,8 (19,7-26,8)	25,5 (24,4-27,6)	26,3 (24,0-32,4)	0,374	0,045	0,384
Альбумин, 4-7 сут.	25,4 (21,4-27,6)	28,7 (27,0-30,8)	29,0 (26,1-33,0)	0,023	0,064	0,857

По данным ROC-анализа нами было определено, что пороговые значения общего белка и альбумина крови при развитии тяжёлых ВЖК составляют ≤40 и ≤26 г/л, соответственно, с лучшим соотношением чувствительности и специфичности для альбуминемии (69,1% и 71,4% против 80,0% и 56,2%).

Артериальная лактатемия и её связь с риском развития ВЖК

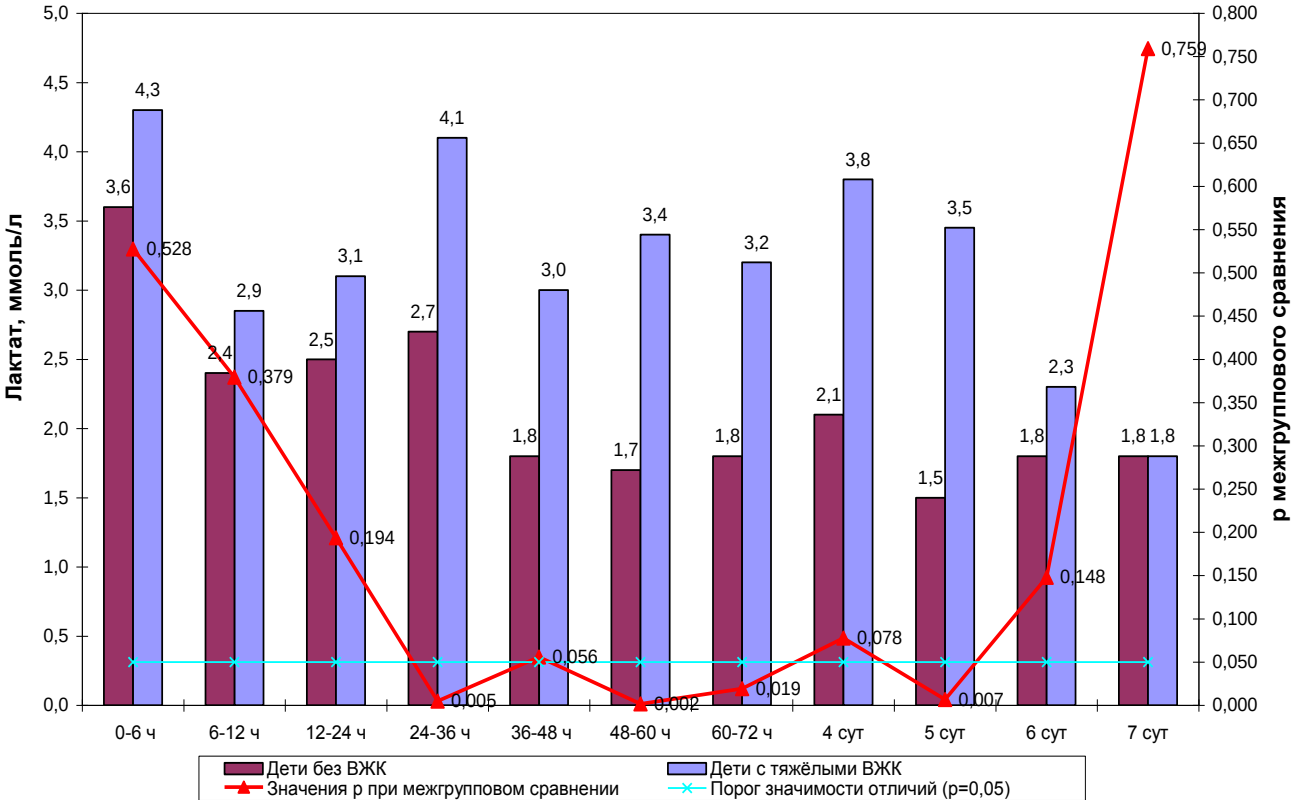

Рисунок 3. – Различия в уровне лактата (медианные значения) крови в основной и контрольной группах в течение периодов наблюдения

Медианные значения лактатемии с рождения до окончания 6-х суток жизни у детей с тяжёлыми кровоизлияниями были выше, чем у новорождённых без кровоизлияний. В контрольной группе нормализация лактатемии отмечена к 36-му часу жизни, в основной – к началу седьмых суток. Значимые межгрупповые различия лактатемии определялись уже с конца первых суток, что свидетельствует об изначально более выраженной полиорганной дисфункции у новорождённых, у которых впоследствии развились тяжёлые ВЖК.

Другие лабораторные данные и их взаимосвязь с риском развития ВЖК

На развитие внутрижелудочковых кровоизлияний оказывают влияние метаболический ацидоз, гипергликемия и гиперосмолярность плазмы крови, а также гемокоагуляционные нарушения [Ballabh, P, 2010]. В группах не получено значимых различий по уровню pH, осмолярности плазмы крови, значений коагуляционных тестов в первые 48 часов жизни, что свидетельствовало о сбалансированности проводимой интенсивной терапии.

Несмотря на отсутствие различий по значениям гликемии в группах, дети с ВЖК III-IV характеризовались значимо меньшей толерантностью к экзогенно вводимой глюкозе уже с 12-го часа жизни по сравнению с новорождёнными без кровоизлияний (таблица 6).

Таблица 6. – Скорость введения глюкозы в программе инфузионной терапии в группах обследованных новорождённых, мг/(кг×мин)

Период времени	Скорость введения глюкозы, основная группа			Скорость введения глюкозы, контрольная группа			p-критерий Манна-Уитни
	Me	P_{25}	P_{75}	Me	P_{25}	P_{75}	
24-36 ч	4,5	3,5	5,0	5,2	4,7	5,8	0,009
36-48 ч	4,2	3,6	5,0	5,4	4,8	5,8	0,004
48-60 ч	4,4	3,8	5,0	5,5	4,9	6,6	0,001
60-72 ч	4,5	4,0	5,4	5,6	5,0	6,7	0,004
4 сут.	5,2	4,0	6,5	6,4	5,2	7,6	0,014
5 сут.	6,0	4,3	6,4	7,2	5,6	7,9	0,002
6 сут.	5,6	4,5	6,8	7,3	5,3	8,1	0,016
7 сут.	6,2	4,5	7,0	7,3	5,7	8,3	0,026

Показано, что невозможность увеличения дотаций глюкозы хотя бы до 5 мг/(кг×мин) к концу первых суток жизни является маркером тяжести состояния недоношенных детей с массой тела менее 1500 г при рождении.

Предсуществующая анемия и проводимые по поводу данной патологии гемотрансфузии в первые 3-е суток жизни являются факторами риска ВЖК [Christensen, 2014]. Однако в группах не зафиксировано значимых различий в значениях гемоглобина крови в первые 48 часов жизни.

Данные логистического регрессионного анализа факторов риска

В регрессионную модель были включены признаки, характеризующие значимые различия в межгрупповом анализе: оценка по Апгар, значения МАР в первые 3-е суток жизни, длительность ИВЛ и СРАР, количество санаций ТБД, продолжительность кардиотонической терапии, уровни альбуминемии и протеинемии в 1-е, 2-3-и сутки жизни, проведение ВЧ ИВЛ, применение адреномиметиков, а также попытка перевода с ИВЛ на поддержку спонтанного дыхания при помощи СРАР.

В отношении развития тяжёлых ВЖК значимое влияние было показано лишь в отношении уровня общего белка крови, попыток перевода с ИВЛ на поддержку спонтанного дыхания при помощи СРАР и необходимости применения адреномиметиков для поддержания гемодинамики.

В отношении всех видов ВЖК значимость сохранили 2 фактора – попытка замены ИВЛ на СРАР-поддержку спонтанного дыхания и необходимость применения адреномиметиков.

Программа профилактики внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных новорождённых с очень низкой массой тела при рождении

Ведение беременности и родов: антенатальная стероидная профилактика, лечение хориоамнионита, родоразрешение путём кесарева сечения в условиях родильного стационара III-IV уровня, бережная стабилизация состояния в операционной

Акценты интенсивной терапии недоношенных новорождённых			
Респираторная поддержка	**Газы крови**	**Мониторинг гемодинамики, кардиотоническая поддержка**	**Данные биохимического анализа крови**
Перевод на самостоятельное дыхание с CPAP-поддержкой, минимизация среднего давления в дыхательных путях при ИВЛ предотвращает ВЖК	Необходим контроль $PaCO_2$. Значения более 57,8 и колебания более 39 мм рт. ст. способствуют ВЖК	Мониторинг АД предпочтительнее проводить инвазивным методом, обеспечивать нормотензию. Сохранение потребности в допамине в дозе 10 мкг/(кг×мин) и более, особенно в сочетании с адреномиметиками в возрасте более суток жизни – прогностически неблагоприятный признак ВЖК	Протеинемия менее 40 г/л и альбуминемия ≤26 г/л в первые 72 часа жизни – значимые предикторы тяжёлых ВЖК

Прогнозирование риска ВЖК, коррекция интенсивной терапии

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

По результатам проведенной научно-исследовательской работы сделаны следующие выводы:

1. Тяжелая асфиксия при рождении в сочетании с ранней реализацией врожденной инфекции, необходимость применения традиционной искусственной вентиляции легких с первых минут жизни независимо от использования в первичной реанимации сурфактант-содержащих лекарственных средств определены перинатальными факторами риска развития внутрижелудочковых кровоизлияний III-IV степени на 48-49 часу жизни у глубоко недоношенных детей, рожденных при абдоминальном родоразрешении [2, 10, 11].

2. Перевод на самостоятельное дыхание с CPAP-поддержкой снижает вероятность развития тяжёлых ВЖК у недоношенных с ОНМТ при рождении на 87%, кровоизлияний II-IV степени – на 80%. Минимизация показателя среднего давления в дыхательных путях при ИВЛ у глубоко недоношенных детей предупреждает развитие внутрижелудочковых кровоизлияний тяжелой степени [2]. Доказано, что ВЖК (независимо от степени) приводит к увеличению продолжительности ИВЛ и создаёт риск развития патологии, специфичной для недоношенных детей – ретинопатии и бронхолёгочной дисплазии [12].

3. Резистентность к кардиотонической терапии допамином в дозе более 10 мкг/(кг×мин) ассоциирована с развитием тяжёлых ВЖК у глубоко недоношенных детей. Необходимость сочетанного применения допамина с адреномиметиками для стабилизации гемодинамики увеличивает риск развития ВЖК II-IV степени в 3,5 раза, а кровоизлияний тяжёлой степени – в 4,5 раза [3, 8]. Показана взаимосвязь артериальной гипертензии и повышенной частоты развития ВЖК у недоношенных новорождённых [4, 13].

4. Значения парциального давления углекислого газа в артериальной крови более 57,8 мм рт. ст., а также их колебания более 39 мм рт. ст. способствуют развитию тяжёлых внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении [4].

5. Гипопротеинемия ≤40 г/л и альбуминемия ≤26 г/л в первые сутки жизни у глубоко недоношенных детей с тяжелой асфиксией и врожденной инфекцией, а также наличие резистентности к парентеральной коррекции альбуминосодержащими лекарственными средствами является предиктором развития тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний к концу вторых суток жизни. Гипопротеинемия менее 40 г/л увеличивает вероятность развития тяжёлых ВЖК на 21% [6, 8, 15].

6. Программа профилактики внутрижелудочковых кровоизлияний в первые 48-49 часов жизни у недоношенных с очень низкой массой тела, рожденных при абдоминальном родоразрешении, основана на предупреждении реализации и минимизации последствий врожденной инфекции и асфиксии. Риск ВЖК прогнозируется на основании клинических (ежедневная процентная прибавка массы тела, почасовой мониторинг показателя среднего давления в дыхательных путях при ИВЛ, инвазивный мониторинг максимального систолического и среднего артериального давления, наличие резистентности к кардиотонической терапии допамином в дозе более 10 мкг/(кг×мин) с необходимостью применения адреномиметиков (эпинефрин или норэпинефрин)) и лабораторных критериев (значений парциального давления углекислого газа, биохомических констант (лактат, протеинемия, альбуминемия, гликемия). На основании полученных данных проводится экстренная коррекция интенсивной терапии, включая перевод на самостоятельное дыхание с CPAP-поддержкой и минимизацию показателя среднего давления в дыхательных путях при ИВЛ, минимизацию манипуляций по санации трахеобронхиального дерева, рациональное применение кардиотонических и вазопрессорных лекарственных средств, минимизация применения натрия гидрокарбоната, более бережную инфузионную терапию, парентеральное введение высококонцентрированных растворов альбумина [2, 3, 4, 5, 6, 8, 15].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Ранний перевод глубоко недоношенных детей на самостоятельное дыхание с CPAP-поддержкой, а также минимизация среднего давления в дыхательных путях при проведении ИВЛ предотвращают ВЖК [3, 8, 10, 15].

2. Необходимо осуществлять постоянный контроль $PaCO_2$ с обязательной регистрацией максимальных и минимальных значений для проведения их экстренной нормализации при проведении респираторной поддержки. Критическими для развития ВЖК тяжёлой степени определены значения $PaCO_2$ более 57,8 мм рт. ст., а также диапазон их колебания более 39 мм рт. ст. [2, 8].

3. Систематическая регистрация максимальной ЧСС более 160 уд/мин за 12-часовой интервал с 24 до 60 часов жизни, уровень общего белка ≤40 г/л и альбумина ≤26 г/л, а также сохранение потребности в допаминовой поддержке в дозе 10 мкг/(кг×мин) и более (особенно в сочетании с адреналином либо норадреналином) у недоношенных с ОНМТ при рождении в возрасте более суток жизни можно рассматривать как прогностически неблагоприятные признаки по развитию ВЖК тяжелой степени [4, 8, 13, 15].

4. При мониторинге состояния центральной гемодинамики у недоношенных новорождённых с ОНМТ при рождении информативнее использовать инвазивные методы регистрации артериального давления для стабильного поддержания нормотензии в раннем неонатальном периоде [4, 14].

5. Парентеральную коррекцию гипоальбуминемии у недоношенных новорождённых с ОНМТ предпочтительнее проводить с применением концентрированных растворов альбумина (10 и 20%) [6, 8, 15].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Статьи в журналах, включённых в перечень ВАК РБ

1. Перивентрикулярные кровоизлияния у недоношенных новорожденных: диагностика и лечение / Е. А. Улезко, Т. В. Гнедько, М. В. Талабаев, С. И. Каленчик, А. П. Корень, А. Н. Витушко // Здравоохранение. – 2010. – № 9. – С. 36–38.

2. Витушко, А. Н. Газовый состав крови у недоношенных детей с церебральными кровоизлияниями / А. Н. Витушко, Т. В. Гнедько // Репродуктив. здоровье. Вост. Европа. – 2013. – № 5. – С. 72–80.

3. Витушко, А. Н. Оптимизация респираторной терапии у недоношенных детей с риском развития перивентрикулярных кровоизлияний / А. Н. Витушко, Т. В. Гнедько // Мед. панорама. – 2013. – № 3. – С. 68–72.

4. Витушко, А. Н. Состояние гемодинамики и кардиотоническая поддержка как фактор риска перивентрикулярных кровоизлияний у недоношенных детей / А. Н. Витушко, О. Я. Свирская // Репродуктив. здоровье. Вост. Европа. – 2013. – № 3. – С. 89–100.

5. Устинович, Ю. А. Клиническая манифестация полиорганной дисфункции у недоношенных новорождённых с церебральными кровоизлияниями / Ю. А. Устинович, А. Н. Витушко, А. А. Устинович // Мед. журн. – 2014. – № 2. – С. 118–121.

Статьи в сборниках научных трудов, включённых в перечень ВАК РБ

6. Витушко, А. Н. Гипоальбуминемия и гипопротеинемия у недоношенных новорожденных как факторы риска тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний / А. Н. Витушко // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя»; редкол.: К. У. Вильчук, Е. А. Улезко. – Минск, 2014. – Вып. 7. – С. 208–214.

Статьи в сборниках научных трудов

7. Витушко, А. Н. Уровень натрия и осмолярности плазмы крови у недоношенных детей с риском развития внутрижелудочковых кровоизлияний / А. Н. Витушко // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: К. У. Вильчук [и др.]. –Минск, 2013. – Вып. 6. – С. 13–20.

8. Гнедько, Т. В. Программа профилактики тяжелых поражений ЦНС у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении / Т. В. Гнедько, А. Н. Витушко // Достижения медицинской науки : рец. науч.-практ. ежегод. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, ГУ Респ. науч. мед. б-ка ; ред. колл.: В. И. Жарко [и др.]. – Минск, 2013. – Вып. 18. – С. 85–86.

9. Гнедько, Т. В. Частота внутричерепных нетравматических кровоизлияний среди недоношенных детей / Т. В. Гнедько, А. Н. Витушко,

Д. Н. Санковец // Актуальные вопросы педиатрии : сб. науч. работ, посвящ. юбилею каф. дет. болезней лечеб. и стоматол. фак. / Смолен. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. Е. Шаробаро [и др.]. – Смоленск, 2013. – С. 193–194.

Тезисы докладов

10. Витушко, А. Н. Респираторная поддержка как фактор риска развития тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных детей / А. Н. Витушко, Т. В. Гнедько // Инновации в акушерстве, гинекологии и неонатологии : тез. IX съезда акушеров, гинекологов и неонатологов Республики Беларусь, Минск, 15-16 нояб. 2012 г. – [Опубл. в журн.] Репродуктив. здоровье. Вост. Европа. – 2012. – № 5. – С. 487–489.

11. Витушко, А. Н. Технологии интенсивного ухода в профилактике внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных детей / А. Н. Витушко, Т. В. Гнедько // Актуальные проблемы и современные технологии в анестезиологии и интенсивной терапии : тез. докл. VII съезда врачей анестезиологов-реаниматологов Респ. Беларусь, Брест, 31 мая – 1 июня 2012 г. / БелМАПО ; под ред. Г. В. Илюкевича. – Минск, 2012. – Вып. 7. – С. 41–44.

12. Витушко, А. Н. Длительность искусственной вентиляции легких у недоношенных новорождённых с тяжелыми и умеренными внутрижелудочковыми кровоизлияниями / А. Н. Витушко, Т. В. Гнедько, Ю. А. Устинович // Здоровая женщина – здоровый новорожденный : материалы VIII междисциплинар. конф. по акушерству, перинатологии, неонатологии, Санкт-Петербург, 15-16 нояб. 2013 г. / ФЦСКЭ им В.А. Алмазова ; редкол.: Е. В. Шляхто [и др.]. – СПб., 2013. – С. 25–26.

13. Гнедько, Т. В. Прогностическая оценка показателей инвазивного артериального давления у недоношенных новорождённых / Т. В. Гнедько, А. Н. Витушко // Современная перинатология: организация, технологии, качество (к 25-летию каф. Рос. нац. исслед. ун-та им. Н. И. Пирогова) : материалы VIII Ежегод. Конгр. специалистов перинатал. медицины, Москва, 23-24 сент. 2013 г. – М., 2013. – С. 11.

Инструкция по применению

14. Метод мониторинга артериального давления у недоношенных новорожденных детей : инструкция по применению № 0540513 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 19.06.13 / К. У. Вильчук, Т. В. Гнедько, А. Н. Витушко. – Минск, 2013. – 10 с.

Пособие для врачей

15. Гнедько, Т. В. Программа профилактики тяжелых поражений центральной нервной системы у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении : пособие для врачей анестезиологов-реаниматологов, врачей-неонатологов, врачей-педиатров / Т. В. Гнедько, А. Н. Витушко ; ГУ РНПЦ «Мать и дитя». – Минск : Право и экономика, 2013. – 28 с.

РЭЗЮМЭ

Вітушка Андрэй Мікалаевіч

Прагнастычныя фактары і прафілактыка унутрышлуначкавых кровазліццяў ў неданошаных з вельмі нізкай вагой пры нараджэнні

Ключавыя словы: неданошаны нованароджаны, унутрышлуначкавыя кровазліцці, фактары рызыкі, прэдыктар.

Мэта даследавання: распрацаваць навукова абгрунтаваныя клінічныя і лабараторныя крытэры ацэнкі рызыкі ўзнікнення ўнутрышлуначкавых кровазліццяў і праграму прафілактыкі цяжкіх форм пашкоджання ЦНС у неданошаных з вагой пры нараджэнні менш за 1500 г для папярэджання неўралагічнай інваліднасці.

Метады даследавання: клінічныя, лабараторныя, статыстычныя, ультрагукавыя.

Вынікі даследавання ды іх навізна. Паказана значнасць асфіксіі падчас нараджэння для ўзнікнення адтэрмінаваных унутрышлуначкавых кровазліццяў у неданошаных. Акрэслены ўплыў нізкаамплітуднага, але трывалага павышэння сярэдняга ціску ў дыхальных шляхах і артэрыяльнай гіпертэнзіі на фармаванне цэрэбральных кровазліццяў. Усталяваныя лабараторныя прэдыктары УШК – парцыяльны ціск вуглякіслага газу ў артэрыяльнай крыві больш за 57,8 мм ірт. сл., і яго ваганні больш за 39 мм ірт. сл., а таксама значэнні пратэінэміі ў першыя 3-е сутак жыцця 40 г/л і менш і альбумінэміі 26 г/л і менш.

Паказана, што магчымасць адмены штучнай вентыляцыі лёгкіх з пераводам пацыента на самастойнае дыханне з CPAP-падтрымкай зніжае верагоднасць развіцця цяжкіх УШК у неданошаных з вельмі нізкай вагой цела пры нараджэнні на 87%, а кровазліццяў II-IV ступені на 80%. Захаванне патрэбы у падтрымцы гемадынамікі дапамінам у дозах больш за 10 мкг/(кг×хв) напрыканцы першых сутак жыцця з неабходнасцю яго камбінацыі з адрэнаміметыкамі павялічвае рызыку развіцця УШК II-IV ступені ў 3,5 разы, цяжкіх кровазліццяў у 4,5 разы. Акрамя гэтага, даказана, што гіпапратэінэмія менш за 40 г/л павялічвае верагоднасць развіцця цяжкіх УШК у неданошаных нованароджаных з вельмі нізкай вагой пры нараджэнні на 21%.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: атрыманыя дадзеныя могуць быць выкарыстаныя ў нэанатальнай інтэнсіўнай тэрапіі для прафілактыкі унутрышлуначкавых кровазліццяў у неданошаных нованароджаных з вельмі нізкай вагой цела пры нараджэнні.

Галіна прымянення: нэанаталогія, нэанатальная інтэнсіўная тэрапія.

РЕЗЮМЕ

Витушко Андрей Николаевич

Прогностические факторы и профилактика внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных с очень низкой массой тела при рождении

Ключевые слова: недоношенный новорождённый, внутрижелудочковые кровоизлияния, факторы риска, предиктор.

Цель работы: разработать научно-обоснованные клинические и лабораторные критерии оценки риска развития внутрижелудочковых кровоизлияний и программу профилактики тяжелых, инвалидизирующих форм геморрагических поражений ЦНС у недоношенных с массой тела менее 1500 г при абдоминальном родоразрешении.

Методы исследования: клинические, лабораторные, статистические, ультразвуковые.

Результаты исследования и их новизна. Показана значимость асфиксии при рождении для развития отсроченных внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) у недоношенных, влияние низкоамплитудного, но продолжительного повышения среднего давления в дыхательных путях и артериальной гипертензии на формирование церебральных кровоизлияний. Установлены лабораторные предикторы ВЖК – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови более 57,8 мм рт. ст., и его колебания более 39 мм рт. ст., а также протеинемия в первые 3-е суток жизни 40 г/л и менее и альбуминемия 26 г/л и менее.

Показано, что перевод пациента с ИВЛ на самостоятельное дыхание с CPAP-поддержкой снижает вероятность развития тяжёлых ВЖК у недоношенных с ОНМТ при рождении на 87%, кровоизлияний II-IV степени на 80%, а сохранение потребности в поддержке гемодинамики допамином в дозах более 10 мкг/(кг×мин) к концу первых суток жизни с необходимостью его комбинации с адреномиметиками увеличивает риск развития ВЖК II-IV степени в 3,5 раза, кровоизлияний тяжёлой степени – в 4,5 раза. Кроме того, доказано, что гипопротеинемия менее 40 г/л увеличивает вероятность развития тяжёлых ВЖК у недоношенных новорождённых с очень низкой массой тела при рождении на 21%.

Рекомендации по использованию: полученные данные могут быть использованы в неонатальной интенсивной терапии для профилактики внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных новорождённых с очень низкой массой тела при рождении.

Область применения: неонатология, неонатальная интенсивная терапия.

SUMMARY
Andrej Vitushka

Prognostic factors and prophylaxis of intraventricular hemorrhages in very low birthweight preterm infants

Keywords: premature infant, intraventricular hemorrhages, risk factors, predictor, neonatal intensive care, VLBW infant.

Work purpose: to reveal scientific-based clinical and laboratory criteria of risk of intraventricular hemorrhages in very low birthweight infants and to work out of strategy of prevention of disabling brain injury in premature infants being delivered by Cesarian Section

Research methods: clinical**,** laboratory, statistic and ultrasound.

Results of the research. Perinatal asphyxia is important factor of delayed IVH in premature infants. Low grade but prolonged increment of main airway pressure as well as arterial hypertension are significant risk factors for IVH in premature infants. Laboratory predictors of impending IVH were elaborated as follows: $PaCO_2$ higher then 57,8 mm Hg and its fluctuations more than 39 mm Hg, the first day of life hypoproteinemia 40 g/l and less and hypoalbuminemia 26 g/l and less.

Extubation and switching to the support of breathing by CPAP decrease the possibility of the severe IVH inVLBW infants by 87%, and IVH grades II-IV by 80%. Need in extensive cardiotonic support by Dopamin more than 10 mcg/kg min with augmentation with epinephrine/norepinephrine increases the risk of severe IVH 4.5 fold and IVH grades II-IV 3.5 fold. Hypoproteinemia less than 40 g/l increases risk of severe IVH in VLBW infants by 21%.

Recommendation for use: the results are intended for use in clinical neonatology and perinatology.

Area of application: neonatology, neonatal intensive care.

Научное издание

Витушко Андрей Николаевич

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ПРОФИЛАКТИКА ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ У НЕДОНОШЕННЫХ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.08 – педиатрия

Подписано в печать 17.02.2016.
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Таймс. Ризография.
Усл.-печ. л. ***1,40***. Уч.-изд. л. ***1,30***. Тираж ***70*** экз. Заказ ***61.***

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет».
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013. Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно.