

УДК 616-005.1-08

**ОБОСНОВАНИЕ ПРОГРАММЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ ВЖК У ГЛУБОКОНЕДОНО-ШЕННЫХ ДЕТЕЙ**<sup>1,2</sup>Тупикова С.А., <sup>1</sup>Захарова Л.И.<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», Самара,  
e-mail: tupikova.sa@gmail.com;<sup>2</sup>ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Самара

В статье проведено обоснование программы прогнозирования риска развития ВЖК у глубоконедоношенных детей. Разработанные оценочно-прогностические таблицы помогают выделять и оценивать в баллах индивидуальные факторы относительного риска развития ВЖК, как по данным материнского анамнеза, так и по данным раннего неонатального периода и прогнозировать риск повторного развития ВЖК. Суммирование этих количественно оцененных факторов позволило обосновать «Программу прогнозирования риска развития ВЖК у глубоконедоношенных детей» для ЭВМ, в которой определены два направления в тактике ведения недоношенных детей.

**Ключевые слова:** факторы относительного риска, глубоконедоношенные дети**THE PREDICT PROGRAM FOR THE RISK OF IVH IN VERY EARLY BARKED INFANTS**<sup>1,2</sup>Tupikova S.A., <sup>1</sup>Zakharova L.I.<sup>1</sup>GBOU VPO «Samara State Medical University», Samara, e-mail: tupikova.sa@gmail.com;<sup>2</sup>GBUZ «Samara Regional Clinical Hospital V.D. Seredavina», Samara

This article compounds the dates of maternal history, and the early neonatal period of very small newborns with and without IVH 1 item. Was revealed and quantified the predict risk factors of IVH and defines two directions in the treat tactics of premature babies.

**Keywords:** factors relative risk, extremely premature infants

Вопросы изучения патогенеза, профилактики, диагностики и лечения внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) у глубоконедоношенных детей наиболее важны на ранних стадиях этой патогномоничной для них патологии с недопущением тяжелых форм – ВЖК II и III ст., являющихся причиной инвалидизирующих психоневрологических нарушений [1, 2, 3, 4, 5, 7]. Кроме того, этот аспект изучения предполагает углубление знаний возрастной физиологии рано рожденных детей, и особых физиологических процессов интра- и постнатальной адаптации, протекающих у них на грани с дисадаптацией и сопряженной с функцией гестационного возраста в виде высокой уязвимости головного мозга к повреждениям [10]. Детальное изучение перинатальных факторов относительного риска, в частности отклонений от протоколов ведения глубоконедоношенных детей, положено в основу настоящей работы. Кроме того, исследована ранее высказанная нами гипотеза [6] о содружественном участии в генезе ВЖК у глубоконедоношенных детей гестационных особенностей показателей плазменного фибронектина и агрегационной активности тромбоцитов.

**Цель исследования:** снизить частоту развития ВЖК у глубоконедоношенных

детей в процессе постнатальной дисадаптации с учетом факторов относительного риска по данным перинатального аудита.

**Материалы и методы исследования**

В течение 2011–2014 гг. под нашим наблюдением в Перинатальном центре на базе ГБУЗ «СОКБ им. М.И. Середавина» находилось 90 недоношенных детей 22–34 нед. гестации с сочетанной перинатальной патологией, которая характерна для всех недоношенных детей в периоде ранней постнатальной адаптации/дисадаптации: респираторный дистресс синдром (РДС, Р 22.0), церебральная ишемия (ЦИ, Р91), установленные по клинико-анамнестическим и лабораторно-функциональным показателям в качестве основного клинического диагноза. Из числа этих детей – 47 развили ВЖК 1 ст (как сопутствующий диагноз) в первые сутки жизни (основная, или I группа) и 43 ребенка с сопоставимой патологией, но без ВЖК составили II группу наблюдения. Эта группа сравнения являлась «условно контрольной», и такой принцип деления недоношенных на группы, имеющие сопоставимую патологию и различающиеся по одному клиническому синдрому, принят в клинической неонатологии и является доказательным [8].

В каждой группе новорожденные были подразделены на гестационные подгруппы: дети с ЭНМТ (19 детей), ОНМТ (27 детей) и с НМТ (44 ребенка). В основу деления на гестационные подгруппы мы взяли массу тела (менее 1000,0 гр; от 1000,0 до 1499,0 гр; от 1500,0 до 2000,0 гр), так как включали в наблюдение детей, развитие которых соответствовало гестационному возрасту.

Частота развития ВЖК 1 ст зависела от срока гестации и массы тела при рождении и составила у детей с ЭНМТ-55%, с ОНМТ – 19%, с массой тела от 1500,0–1999,9 г – 11,1%.

**Критерии исключения** из группы исследования: наличие генетической и врожденной патологии, ВЖК II и III ст, клинически реализующейся внутриутробной инфекции; дети от матерей с ВИЧ – инфекцией; дети с синдромом задержки внутриутробного развития (СЗВУР).

**Методы исследования.** У всех 90 детей проведено углубленное изучение анамнеза о течении ante- и интранатального периодов, особенностях состояния при рождении и течении раннего неонатального периода (5 клинико-anamнестических блоков, 108 позиций), клинико-динамическое наблюдение с традиционным обследованием и оценкой степени отклонения от основных параметров гомеостаза; кроме того, определяли концентрацию плазменного фибронектина (ПФ) в микроколичественных образцах плазмы крови методом твердофазного иммуноферментного анализа и агрегационную активность тромбоцитов с АДФ и коллагеном визуальным микрометодом экспресс – оценки; проводили НСГ и ДГ сосудов головного мозга на 1-е и 3-и сутки жизни.

Полученные данные обработаны с позиции доказательной медицины: параметрические критерии – методом вариационной статистики с определением средней арифметической (M), ее стандартной ошибки ( $M \pm m$ ) и критерия Стьюдента (за статистически достоверные принимали различия при  $p \leq 0,05$ ), непараметрические показатели – с вычислением частоты встречаемости. Учитывалась степень инвазивности ведения детей, с определением индекса инвазивности (ИИ), который вычисляли по формуле: ИИ = число манипуляций в сутки / масса тела в кг. Значимость факторов относительного риска оценивалась по Флетчеру Р. и соавт. (2004) в модификации М.А. Подольной и Б.А. Кобринского (2006).

### Результаты исследования и их обсуждение

По данным **I блока клинико-anamнестического аудита** мы выявили опосредующую роль табакокурения и высокой частоты хронических заболеваний почек и очагов хронической урогенитальной инфекции, не санированных на догестационном этапе – прежде всего в наступлении преждевременных родов. Обратило на себя внимание наличие периодонтита (0,2 и 0,15) у женщин обеих групп наблюдения, который, формируя альвеолярные пришеечные кисты с большим количеством патогенной и даже антибиотикорезистентной флоры, коррелирует с образованием воспалительных процессов и кист в репродуктивных органах [9], и может быть отнесен к управляемым факторам риска, т.к. вполне возможна его своевременная санация.

Выявленная нами большая частота первородящих в первой группе наблюдения опосредует несовершенство в гормональной регуляции созревания плода, его головного мозга и легких; а установленный вы-

сокий процент повторнородящих женщин с большим (> 2) преобладанием паритета беременности над паритетом родов свидетельствует о возможном гормональном дисбалансе, к которому приводит большая насыщенность медицинскими абортами.

Статус домохозяйки, уровень образования ниже средне-специального (чаще у женщин I группы) и высокая частота семейного положения «вне брака» у женщин обеих групп наблюдения – обуславливает преждевременное развитие родов, возможно, из-за нестабильности психологической доминанты беременности.

Суммарная частота выявленных социально-биологических и медицинских факторов риска, в том числе отягощенного акушерского анамнеза, составила 10 и 9,8 признаков на одну женщину в I и II группах (рис. 1), а сумма всех учтенных факторов ОР в баллах была выше у детей I группы и составила 15,6 против 9,2 во II группе, что позволяет достаточно рано предполагать сочетание преждевременных родов с развитием ВЖК.

Учет перечисленных факторов ОР в анамнезе и своевременное воздействие на них был нами положен в основу индивидуальной программы профилактики – как преждевременных родов, так и развития ВЖК для улучшения неонатальных исходов.

При анализе течения **данной беременности** (II блок клинико-anamнестического аудита) и **родов** (III блок) мы выявили различия в частоте факторов относительного риска в I и II группе (рис. 2) – прежде всего за счет состояний, опосредуемых «издержками» маршрутизации беременных женщин до организации межмуниципальных перинатальных центров в Самарской области.

Анализ **состояния детей двух групп наблюдения при рождении** (рис. 3) выявил значительные различия в тяжести кардио – респираторной дисадаптации (КРД), с оценкой дыхательного компонента в 4–5 баллов по шкале Сильвермана (с частотой 0,8 у новорожденных I-ой группы против 0,56 во II-ой группе). Большая тяжесть КРД у новорожденных I группы может опосредовать развитие ВЖК с первых суток жизни.

Анализ **особенностей выхаживания** глубоко недоношенных детей выявил ряд отклонений от протоколов ведения, которые могли способствовать развитию ВЖК в первые сутки жизни: позднее начало энтерального питания в I группе с частотой 0,8; высокий индекс инвазивности (ИИ > 6) с частотой 0,6; позднее начало вскармливания грудным молоком с частотой 0,6. У детей II группы эти факторы встречались реже (соответственно 0,6; 0,4 и 0,4).

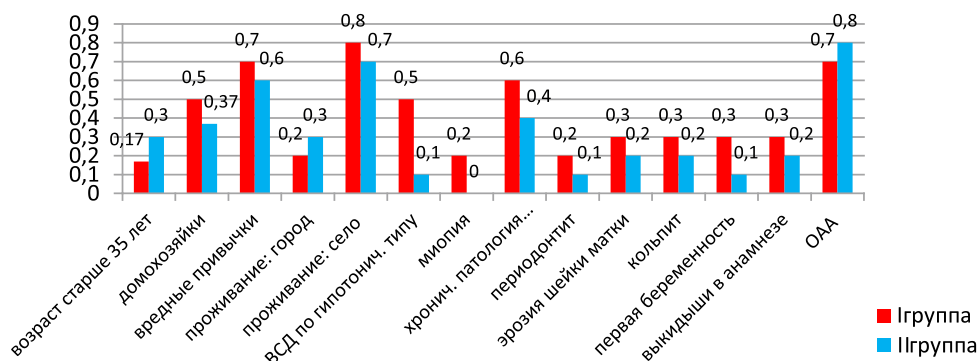


Рис. 1. Частота социально-биологических и медицинских факторов риска у женщин двух групп наблюдения

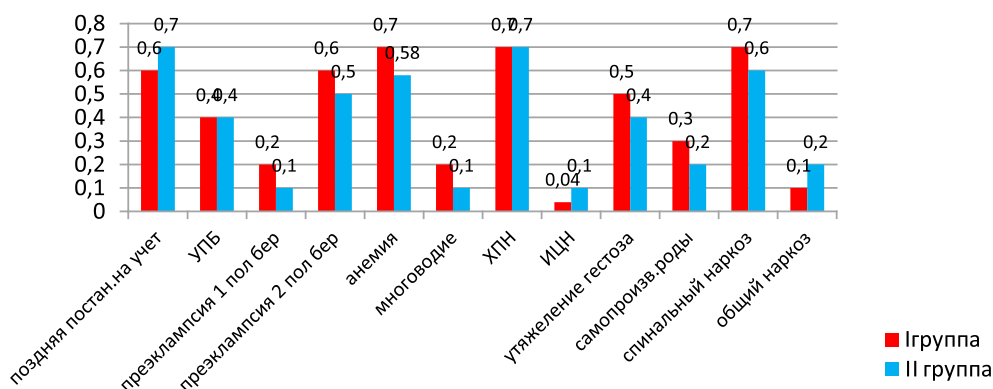


Рис. 2. Особенности течения беременности и родов у женщин двух групп наблюдения

В динамике **раннего неонатального** периода (рис. 4) нарушение внешнего дыхания требовало у 2/3 детей I группы более длительного проведения ИВЛ (во II группе – у 1/5 детей); проведение ИВЛ менее 1 суток было достаточно только каждому десятому ребенку II группы.

В процессе комплексного исследования, которое мы проводили в течение 2011–2014 годов, происходило усовершенствование и внедрение в практику протоколов профилактики и лечения ВЖК и РДС, разработанных РАСПМ, в родильных домах г. Самары и Самарской области. По данным проведенного нами **перинатального аудита** по оценке отклонений от этих протоколов (блок IV), мы выявили в качестве факторов относительного риска по развитию ВЖК у детей двух групп наблюдения: позднее начало внутривенного введения жиров, энтерального питания, начала вскармливания грудным молоком, повышенный уровень шума, высокий индекс инвазивности (ИИ > 6). Суммарная оценка этих факторов в баллах составила 13,1 в I группе и 5,9 во

II группе. Т.о., при сумме баллов  $\geq 5,9$  баллов создаются условия для развития ВЖК.

**Клинические особенности** течения раннего неонатального периода (блок V, рис. 4) характеризовались у новорожденных **первой группы** превалированием общемозгового синдрома угнетения ЦНС в виде выраженной гиподинамии, диффузной мышечной гипотонии, гипорефлексии. У ряда детей, прежде всего с ЭНМТ, наблюдались миофасциальные подергивания в разных группах мышц. Визуально у них чаще определялся отечный синдром, КРД с оценкой дыхательного компонента по шкале Сильвермана 4–6 баллов, аритмией дыхания, цианозом кожных покровов, что обосновывало необходимость в проведении ИВЛ с рождения и длительностью более 3-х суток.

Т.о., наложение ВЖК утяжеляло проявления ранней постнатальной дисадаптации, а суммарный относительный риск развития ВЖК по признакам, учтенным в V блоке, составил у детей I группы – 24,3 балла, а во 2-ой – 10,12 баллов.

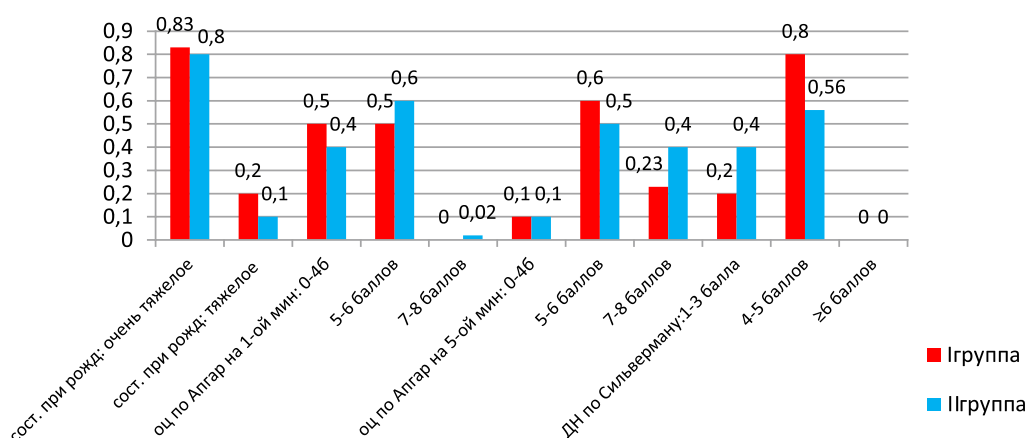


Рис. 3. Состояние новорожденных при рождении

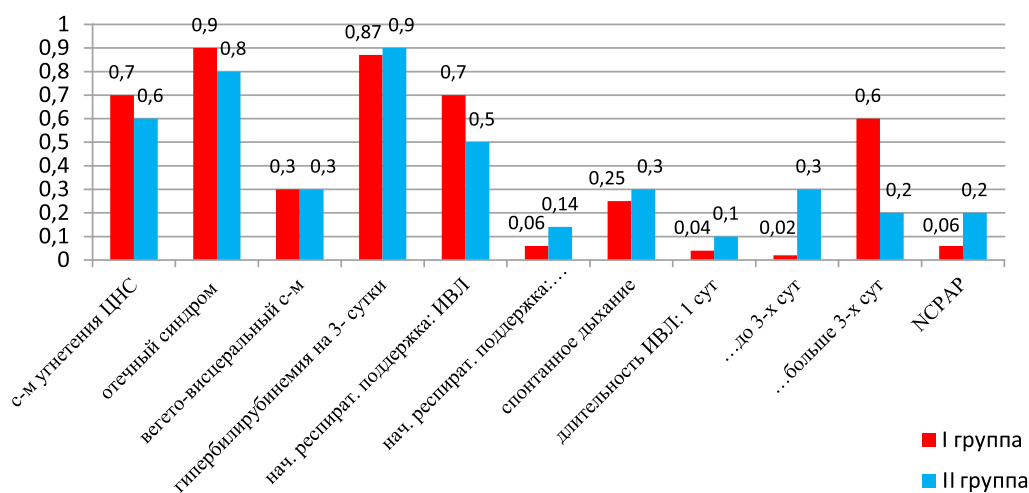


Рис. 4. Синдромокомплекс ранней постнатальной дисадаптации по клинике раннего неонатального периода у детей двух групп наблюдения

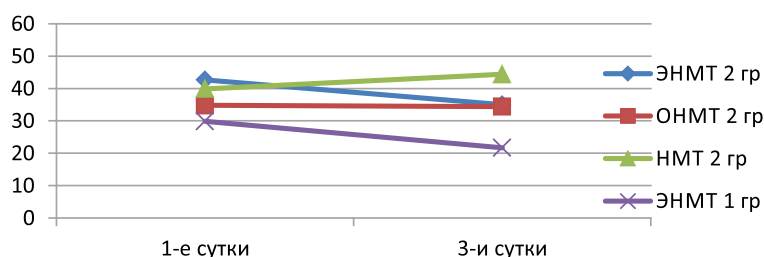


Рис. 5. Показатели уровня плазменного фибронектина у детей II группы разных сроков гестации в 1-е и 3-и сутки жизни в  $\text{mg/ml}$  и у детей I группы с ЭНМТ (P.S. нижняя граница нормы у доношенных детей –  $70 \text{ mg/ml}$ )

В то же время показатели кислотно-основного состояния, общего анализа крови, электролитов крови не выявили выраженных отклонений от нормативных уровней,

так как в условиях Перинатального центра оказалось возможным соблюдение всех рекомендаций ведения и лечения глубоконедоношенных детей.

При развитии ВЖК I ст выявлено снижение уровня ПФ в раннем онтогенезе (рис. 5). Для детей I группы с ЭНМТ (при развитии ВЖК I ст) оказались характерными особенно низкие значения плазменного фибронектина как в 1-е сутки жизни, так и 3-и, по сравнению с детьми той же гестационной подгруппы из II группы ( $p \leq 0,05$ ).

Наряду с этим, у детей I группы с ЭНМТ выявлены наиболее низкие функциональные характеристики тромбоцитов: резкое удлинение АЧТВ и снижение агрегационной активности тромбоцитов с АДФ и коллагеном – в первые сутки, снижение уровня агрегации тромбоцитов с АДФ и коллагеном на 3-и сутки.

### Заключение

По комплексу предложенных клинико-анамнестических блоков разработаны оценочно-прогностические таблицы для выявления факторов относительного риска развития ВЖК у глубоконедоношенных детей, которые применимы на антенатальном этапе (I – III блоки) и с первых часов жизни (IV и V блоки).

Использование разработанных нами оценочно-прогностических таблиц по 5 блокам помогает выделять и оценивать в баллах индивидуальные факторы относительного риска развития ВЖК, как по данным материнского анамнеза, так и по данным раннего неонатального периода, а также прогнозировать риск повторного развития ВЖК. Суммирование этих количественно оцененных факторов риска позволило обосновать «Программу прогнозирования риска развития внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) у глубоконедоношенных детей» для ЭВМ, в которой определены два направления в тактике ведения недоношенных детей.

При сумме баллов  $< 44,18$  – ребенок ведется по программе выхаживания недоношенных детей, которая заключается в корректной поддерживающей терапии: поддержание адекватной перфузии мозговой ткани, которая невозможна без поддержки системной гемодинамики; коррекция гемодинамических и дыхательных нарушений (гипотензии, гиповентиляции); коррекция метаболических расстройств (метаболического ацидоза, уровень магния, кальция, глюкозы и других электролитов); профилактика и купирование судорог (если они есть); мониторинг дисфункции других органов; обеспечение щадящего режима выхаживания (свето- и шумоизоляция); минимальные инвазивные вмешательства.

При сумме баллов  $> 44,18$  – прогнозируется высокая степень риска ВЖК, ребенок ведется по разработанной нами программе индивидуальной профилактики разви-

тия ВЖК и недопущения его повторного развития. При этом по I, II и III блокам программы учитывается индивидуальное ранжирование признаков. Например, оказалось важным снижение частоты экстренного кесарева сечения, которое могло быть достигнуто благодаря выполнению корриктной маршрутизации беременных. В Самарской области созданы и функционируют 6 межмуниципальных перинатальных центров, но каждая женщина из высокой группы риска должна как можно раньше направляться в Областной перинатальный центр, с транспортировкой плода «in utero».

В раннем неонатальном периоде, учитывая выявленное снижение агрегационной активности тромбоцитов (даже при нормальном их количестве) и низкий уровень плазменного фибронектина, патогенетически обосновано применение препаратов, повышающих функциональные характеристики тромбоцитов (этамзилат натрия, витамин К – викасол), с индивидуальной продолжительностью курса под контролем уровня ПФ и ААТ.

Применение выработанных рекомендаций позволило избежать утяжеления ВЖК у глубоконедоношенных детей I группы, хотя угроза повторного развития данной патологии в динамике раннего неонатального периода сохранялась.

### Список литературы

1. Антенатальные факторы риска, приводящие к формированию врожденных пороков у новорожденных детей [Текст] / Д.О. Иванов [и др.] // *Вопр. практ. педиатрии.* – 2012. – Т. 7, № 4. – С. 60–64.
2. Антонов А.Г. Организация интенсивной помощи новорожденным в перинатальном центре [Текст] / А.Г. Антонов // *Материалы IX Съезда педиатров России.* – М., 2001. – 30 с.
3. Антонов А.Г. Принципы интенсивной терапии неврологических нарушений у новорожденных [Текст] / А.Г. Антонов // Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология / Ю.И. Барашнев. – М.: Триада-Х, 2005. – С. 289–303.
4. Барашнев Ю.И. Гипоксическая энцефалопатия: гипотезы патогенеза церебральных расстройств и поиск методов лекарственной терапии [Текст] / Ю.И. Барашнев // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.* – 2002. – № 1. – С. 6–9.
5. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология [Текст] / Ю.И. Барашнев. – М.: Триада-Х, 2005. – 672 с.
6. Захарова Л.И. Амбулаторная неонатология. Достижения и повседневная практика/руководство для врачей педиатров [Текст]: рекомендации УМО по мед и фарм. образованию вузов России / Л.И. Захарова, Н.С. Кольцова, Д.В. Печкуров. – Самара: Самлюкс-принт, 2010. – 298 с.
7. Суханова Л.П. Перинатальные проблемы воспроизводства населения России в переходный период [Текст] / Л.П. Суханова. – М.: КОНОН+Реабилитация, 2006. – 272 с.
8. Хазанов А.И. Клиническая неонатология [Текст] / А.И. Хазанов. – СПб.: Гиппократ, 2009. – 419 с.
9. Klebanoff M. The role of inflammation in preterm birth – focus on periodontal: rept. [3 International Preterm Labour Congress «Reducing the Burden of Prematurity: New Advances and Practical Challenges», Monteuix, 27–29 apr., 2006] [Text] / M. Klebanoff, K. Searle // *B.J.O.G.: Int. J. Obstet. and Gynecol.* – 2006. – Vol. 113, Suppl. 3. – P. 43–45.
10. Ramenghi J.A. Neonatal intensive care unit- «Gastini» children's Hospital-Genoa Italy [Text] / J.A. Ramenghi // *J. Perinat. Med.* – 2013. – № 41. – P. 136.