

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.24:[616.1/.3+616.8]-084-08-053.32

УСТИНОВИЧ
Юрий Анатольевич

**ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
МУЛЬТИСИСТЕМНОЙ ДИСФУНКЦИИ
У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ
С РЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

по специальности 14.01.08 – педиатрия

Минск 2016

Научная работа выполнена в государственном учреждении образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Научный консультант: **Шишко Георгий Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неонатологии и медицинской генетики государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Официальные оппоненты: **Войтович Татьяна Николаевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий 2-й кафедрой детских болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Лысенко Ирина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Улезко Елена Альбертовна, доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора по педиатрии государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»

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

Защита состоится 7 декабря 2016 года в 10.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.01 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83; тел. (8017) 272-55-98, e-mail: uchsovet@bsmu.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «_____» ноября 2016 г.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук, доцент



О.Н. Волкова

ВВЕДЕНИЕ

Удельный вес преждевременных родов в Республике Беларусь в последние годы находится в пределах 4–5% от общего количества родов и не имеет устойчивой тенденции к снижению. Ситуация не уникальна и характерна также для других стран [Агейкин В.А., 2004, Tucker J., 2004]. Выжившие дети, родившиеся недоношенными, отличаются значительно более высокой заболеваемостью, особенно в раннем возрасте, часто нуждаются в дорогостоящем стационарном лечении [Лашкевич Е.Л., 2009]. В структуре причин заболеваемости таких детей лидируют внутриматочная гипоксия и асфиксия при рождении, синдром дыхательных расстройств, врожденная пневмония [Гнедько Т.В., 2009].

Длительное лечение этой категории пациентов, к сожалению, иногда не заканчивается полным выздоровлением [Капура Н.Г., 2007]. У части из них формируются стойкие отдаленные последствия проблем перинатального периода, приводящие к утрате здоровья и инвалидности. Среди выживших младенцев частота развития внутрижелудочковых кровоизлияний / перивентрикулярной лейкомаляции (ВЖК/ПВЛ) составляет от 2,6% до 10%. Частота развития бронхолегочной дисплазии (БЛД) находится в диапазоне от 10,5% до 21,5% [Zeitlin J., 2008].

Упомянутые проблемы преждевременно рожденных детей диктуют острую необходимость дальнейшего поиска оптимальных технологий интенсивной терапии недоношенных новорожденных, направленных на предупреждение развития и снижение степени тяжести полиорганной дисфункции в периоде ранней постнатальной адаптации для минимизации развития потенциально инвалидизирующих последствий. Решению данной проблемы посвящена настоящая диссертация.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами, темами. Тема диссертации соответствует приоритетному направлению деятельности государства — обеспечению демографической безопасности в соответствии с Законом Республики Беларусь от 04.01.2002 г. № 80-З «О демографической безопасности Республики Беларусь», приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2006-2010 годы (Указ Президента Республики Беларусь от 05.07.2005 года № 315 «Об утверждении приоритетных направлений научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2006-2010 годы», п. 3 Структуры приоритетных направлений научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2006-2010 годы — Медицина и фармацевтика; Критические технологии — Охрана материнства и детства). Тема диссертации отвечает также приоритетным направлениям фундаментальных и прикладных научных

исследований в Республике Беларусь на 2006–2010 годы, утвержденным Постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 17.05.2005 г. № 512 (Разработка новых лечебных, диагностических, профилактических и реабилитационных технологий).

Диссертационная работа выполнена в рамках научных исследований, проводимых кафедрой неонатологии и медицинской генетики БелМАПО по реализации отраслевой научно-технической программы «Разработать и внедрить новые высокотехнологичные методы укрепления здоровья женщин и детей, направленные на решение демографических проблем в государстве», задание «Оптимизация лечебно-диагностического процесса при патологии беременных и новорожденных с перинатальной гипоксией на основании исследования маркеров системного воспаления и оксидативного стресса». Государственный регистрационный номер 20100994, зарегистрировано в Государственном реестре НИОК(Т)Р 17.05.2010 г. Срок выполнения: 01.01.2010–31.12.2012 гг.

Цель и задачи исследования

Цель: установить роль перинатальных факторов, тяжести мультисистемной дисфункции и параметров интенсивной терапии в развитии бронхолегочной дисплазии, церебральных кровоизлияний у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом и пневмонией. Определить основные подходы к оптимизации интенсивной терапии в неонатальном периоде с целью минимизации потенциальных инвалидизирующих осложнений.

Задачи исследования:

1. Определить частоту развития бронхолегочной дисплазии, церебральных кровоизлияний у недоношенных новорожденных, перенесших в раннем неонатальном периоде респираторный дистресс-синдром и (или) пневмонию.

2. Исследовать перинатальные факторы, приоритетные признаки мультисистемной дисфункции, объемы интенсивной терапии, метаболические, гемостазиологические, гемодинамические параметры во взаимосвязи с тяжестью полиорганной дисфункции у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом, пневмонией и развитием бронхолегочной дисплазии, церебральных кровоизлияний.

3. Выявить наиболее информативные ранние клинико-лабораторные признаки синдрома системного воспалительного ответа у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом и пневмонией.

4. Установить перинатальные клинико-лабораторные прогностические критерии развития бронхолегочной дисплазии.

5. Установить перинатальные клинико-лабораторные прогностические критерии развития церебральных кровоизлияний.

6. Определить потенциально управляемые параметры ранней интенсивной терапии респираторного дистресс-синдрома и пневмонии, влияющие на интен-

сивность клинико-лабораторных проявлений синдрома полиорганной дисфункции у недоношенных детей.

7. Разработать патогенетически обоснованную программу ранней интенсивной терапии недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом и пневмонией с целью минимизации развития бронхолегочной дисплазии и церебральных кровоизлияний.

Научная новизна. Впервые у недоношенных детей с РДС и/или врожденной пневмонией проведена комплексная оценка перинатальных факторов мультисистемной дисфункции и маркеров системного воспаления р55 и ИЛ-8, что позволило определить приоритетные факторы формирования БЛД и ВЖК.

На основании полученных данных разработана программа ранней превентивной интенсивной терапии, включающая:

- комплекс мероприятий по подготовке к преждевременным родам и тактике родоразрешения;
- рекомендации по оптимизации сроков введения сурфактанта и рациональной дозировке дорогостоящего препарата;
- методологию оценки тяжести мультисистемной дисфункции на основании исследования маркеров системного воспаления, анализа тяжести нарушений газообменной функции легких, гемодинамических, гематологических, метаболических расстройств.

Разработанная программа позволила снизить частоту развития и степень тяжести ВЖК и БЛД.

Объектом исследования явились новорожденные дети, родившиеся недоношенными в сроке гестации 23–35 недель (161–245 дней), страдавшие в раннем неонатальном периоде респираторным дистресс-синдромом и (или) пневмонией.

Предмет исследования: данные клинических и инструментальных методов обследования, биологические жидкости (кровь, моча), медицинская документация (формы № 003/у-07, № 096/у, № 097/у).

Указанные выше объект и предмет исследования были выбраны для того, чтобы, изучив заболеваемость недоношенных новорожденных респираторной патологией, параметры интенсивной терапии и отдаленные последствия, оценить эффективность лечения данной категории пациентов по разработанной программе. Выбор объекта и предмета исследования обусловлен поставленными целью и задачами данной работы.

Положения, выносимые на защиту

1. Частота развития БЛД у недоношенных новорожденных в Республике Беларусь в последние годы составляет около 17% и не имеет устойчивой тенденции к снижению. БЛД развивается преимущественно у младенцев, родившихся в сроке гестации 29 недель и менее, с массой тела менее 1250 г. Но среди недоношенных пациентов с РДС и (или) пневмонией, частота развития БЛД значи-

тельно выше и достигает 41,2%. Совершенствование перинатальных технологий с 2007 года позволило снизить частоту развития БЛД у таких младенцев с 58,8% до 28,3%, уменьшив также удельный вес тяжелых и среднетяжелых форм БЛД.

Частота развития ВЖК III–IV ст., ПВЛ и гидроцефалии среди недоношенных пациентов превышает 4%, а при наличии РДС и (или) пневмонии достигает 48,8% с учетом всех степеней тяжести, включая ВЖК I–II ст. Патология развивается преимущественно у недоношенных детей, родившихся в сроке гестации 30 недель и ниже, с массой тела менее 1300 г.

2. Низкие гестационный возраст и масса тела при рождении являются одними из главных факторов, предрасполагающих к развитию БЛД и ВЖК. Развитию патологии способствуют роды через естественные родовые пути и низкая оценка по шкале Апгар на первой минуте.

Увеличение частоты оперативного родоразрешения и раннее введение сурфактанта в более высоких дозировках (от 150 мг/кг), позволили снизить тяжесть асфиксии и сопутствующих метаболических расстройств у пациентов с развившейся БЛД, уменьшить длительность нуждаемости в ИВЛ и кислородотерапии, длительность инфузии дофамина и доз препарата. Совершенствование помощи привело к улучшению газообменной функции легких, оцениваемой по величине индекса оксигенации ОI, и пациенты стали нуждаться в значимо меньшей инвазивности ИВЛ, но БЛД все равно у них развивалась.

Развитию БЛД предшествует нуждаемость в более высоких дозах дофамина и длительности инфузии препарата в раннем неонатальном периоде.

В современных условиях недоношенные новорожденные с РДС и (или) пневмонией, у которых развиваются ВЖК, после рождения характеризуются более поздним (отсроченным) введением сурфактанта и более тяжелыми нарушениями газообменной функции легких, оцениваемой по величине ОI.

С 2007 по 2010 года у недоношенных пациентов с РДС и (или) пневмонией частота развития ВЖК всех степеней тяжести снизилась с 58,8% до 41,3%, увеличился удельный вес более легких форм ВЖК. Это следствие снижения тяжести асфиксии, введения более высоких доз сурфактанта в более ранние сроки. Таким пациентам потребовались менее инвазивные параметры ИВЛ.

3. Информативными диагностическими тестами ССВО у недоношенных новорожденных с РДС и (или) пневмонией являются содержание провоспалительного цитокина ИЛ-8 и растворимого рецептора 1 ФНО- α p55 в моче в динамике раннего неонатального периода.

Уровни ИЛ-8 в моче в первые сутки, превышающие 75 нг/л, сопровождаются значимо более тяжелыми нарушениями газообменной функции легких. Повышение концентрации ИЛ-8 в моче на 2–3 сутки выше 75 нг/л предшествует последующему ухудшению состояния легких на 4–5 сутки.

Уровни ФНО- α p55 в моче более 29 пг/л в 1-е сутки сопровождаются более выраженными нарушениями газообменной функции легких на протяжении всего раннего неонатального периода. Высокие концентрации данного рецептора на 2–3 сутки указывают на последующее замедление нормализации газообменной функции легких, а также значимо меньшей толерантностью к энтеральной нагрузке на протяжении двух недель после рождения.

4. Наиболее значимыми перинатальными прогностическими критериями развития БЛД являются следующие.

Выраженные нарушения газообменной функции легких, отражающиеся в высоких значениях показателя ОI в динамике раннего неонатального периода. Нуждаемость в ИВЛ в раннем неонатальном периоде более 72 часов, указывает на негативный прогноз в плане развития БЛД. Ранний перевод пациента на СРАР не гарантирует отсутствия развития БЛД, если по прошествии 134 часов после рождения сохраняется необходимость ИВЛ или СРАР.

Тяжесть и длительность сердечно-сосудистой недостаточности в раннем неонатальном периоде. Если пациент нуждается в инфузии дофамина в дозах 7 мкг/кг/мин и более, то вероятность развития БЛД составляет 60,6%. В случаях, когда потребность в кардиотонической поддержке продолжается 4 суток, вероятность развития БЛД составляет 87,1% и увеличивается при более длительном использовании препарата.

Концентрация растворимого рецептора ФНО- α p55 в моче более 29,9 пг/л, определенная на 2–3 сутки после рождения указывает на высокую вероятность развития БЛД (75,0%).

Для прогнозирования развития БЛД средней и тяжелой степени наиболее информативно определение содержания в моче ИЛ-8 и p55 на 5–7 сутки после рождения. При концентрациях указанных маркеров соответственно ниже 43,1 нг/л и 38,7 пг/л вероятность отсутствия в последующем таких форм патологии превышает 72,6% и 77,4% с весьма высокой силой предсказанного результата ($PV = 100\%$ для обоих маркеров, $AUC = 0,820$ и $0,839$ соответственно).

5. Уровень глюкозы выше 6 ммоль/л с первых суток, снижение уровня тромбоцитов в периферической крови ниже 180×10^9 /л характерны для недоношенных новорожденных, у которых развиваются тяжелые формы ВЖК (III–IV степени).

В качестве прогностических критериев развития и тяжести церебральных кровоизлияний оправдано использование концентрации в моче ИЛ-8 и p55 в первые 3 суток после рождения. При уровне ИЛ-8 в моче в первые сутки ниже 118,4 нг/л вероятность отсутствия у пациента ВЖК приближается к 80%. Определенная на 2–3 сутки концентрация ИЛ-8 менее 90,5 нг/л позволяет с высокой вероятностью прогнозировать, что развития тяжелых форм церебральных кровоизлияний не будет.

6. Антенатальная профилактика РДС позволяет сократить длительность кислородотерапии в постнатальном периоде.

Борьба с внутриутробными инфекциями. Воспаление последа увеличивает длительность респираторной терапии в режимах ИВЛ+СРАР и количество реинтубаций, индуцирует более выраженный ССВО, что подтверждается значимо более высокими концентрациями ИЛ-8 и растворимого рецептора ФНО- α p55 в моче уже в первые сутки после рождения, сопровождается более высокими уровнями гипербилирубинемии. Такие пациенты нуждаются в более длительных курсах антибиотикотерапии.

Кесарево сечение при преждевременных родах увеличивает оценку по шкале Апгар и улучшает течение неонатального периода. Недоношенные новорожденные с РДС и/или пневмонией, рожденные оперативным путем, нуждались в меньшей длительности, ИВЛ+СРАР и кислородотерапии, меньшей частотой реинтубаций. Кесарево сечение позволило ограничиться значимо меньшими дозами дофамина, сократить длительность антибактериальной терапии.

Раннее введение сурфактанта снижает интенсивность ССВО в постнатальном периоде и тяжесть мультисистемной дисфункции. Концентрация растворимого рецептора ФНО- α p55 в моче на 2–3 сутки после рождения при раннем введении сурфактанта была значимо ниже, пациенты нуждались в меньшей длительности ИВЛ, ИВЛ+СРАР, кислородотерапии, реже нуждались в реинтубациях, кардиотонической терапии и с меньшими дозами дофамина.

У пациентов с РДС и/или пневмонией, родившихся в сроке гестации 33–34 недели, дозы сурфактанта менее 150 мг/кг сопровождаются меньшей тяжестью и длительностью мультисистемной дисфункции, что позволяет статистически значимо сократить сроки лечения в условиях ОИТР и существенно снизить стоимость терапии.

7. Разработанная патогенетически обоснованная программа ранней интенсивной терапии недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом и (или) пневмонией позволила оптимизировать оказание медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным. Её внедрение позволило улучшить качество оказания медицинской помощи недоношенным пациентам, снизить частоту развития БЛД и ВЖК, а в случае лечения пациентов с гестационным возрастом при рождении от 33 недель – также снизить стоимость сурфактантной терапии.

Личный вклад соискателя ученой степени. Соискателем самостоятельно проведен патентно-информационный поиск по теме диссертационного исследования, определены критерии включения и исключения пациентов, лично осуществлялось клиническое обследование и курация недоношенных новорожденных, включенных в данное исследование. Обследование носило динамический характер на протяжении лечения в отделении интенсивной терапии

и реанимации в течение раннего неонатального периода и, в последующем, в отделении выхаживания недоношенных новорожденных до выписки домой под наблюдение участковых педиатров и специалистов амбулаторно-поликлинического звена. Ряд инвазивных процедур, необходимых для забора биологического материала для лабораторных исследований, выполнялись автором лично: катетеризация артерий и центральных вен для забора крови с целью исследования кислотно-основного состояния и газового состава крови (КОС), иммунологических и бактериологических исследований, люмбальные пункции для забора спинномозговой жидкости, катетеризация мочевого пузыря, аспирация содержимого из эндотрахеальной трубки, эндотрахеальное введение сурфактанта. В соответствии с Законом Республики Беларусь № 2435-ХІІ от 18 июня 1993 года «О здравоохранении» (в редакциях, действовавших на момент проведения исследований) на все медицинские вмешательства было получено информированное согласие родителей пациентов.

Совместно с научным консультантом — доктором медицинских наук, профессором Г.А. Шишко — была сформулирована тема диссертации, цель и задачи исследования, проанализированы основные научные результаты работы.

Ряд исследований (лабораторные — общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, рентгенографические и ультразвуковые исследования, определение КОС и другие) проводились в лабораториях ГУ РНПЦ «Мать и дитя» в рамках обязательных обследований при лечении ребенка в соответствии с «Отраслевыми стандартами обследования и лечения детей с патологией неонатального периода в стационарных условиях» (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30.09.2003 г. № 156) и в соответствии с «Клиническими протоколами диагностики, реанимации и интенсивной терапии в неонатологии» (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28.01.2011 г. № 81).

Определение концентрации цитокинов в образцах мочи новорожденных проводилось с помощью «сэндвич»-ИФА на основе моноклональных антител по методикам, освоенным ранее в лаборатории клеточной и молекулярной иммунологии ГУ «РНПЦ гематологии и трансфузиологии» совместно с сотрудниками лаборатории. Участие других лиц в некоторых разделах выполненной работы отражено в совместных публикациях [2, 5, 18, 21, 23, 31, 32, 39, 41, 45, 49, 51, 53].

Все основные научные результаты, изложенные в диссертации, получены автором лично. Лично проведены анализ и обобщение данных современной медицинской литературы по проблеме выхаживания недоношенных новорожденных, вариантам выбора оптимальных методов интенсивной терапии мультифункциональных расстройств, алгоритмам прогнозирования риска развития бронхолегочной дисплазии и церебральных кровоизлияний, предлагаемым методикам снижения частоты развития этих инвалидизирующих последствий.

Статистическая обработка полученных результатов исследований, их анализ и интерпретация, оформление работы, формулировка основных положений диссертации, выносимых на защиту, являются результатом личной работы соискателя.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов. Основные результаты исследования доложены и обсуждены на съездах, конгрессах, конференциях и семинарах: Республиканской научно-практической конференции «Современные медицинские технологии, обеспечивающие здоровье матери и ребенка» (Минск, 2009); Республиканском семинаре «О ходе реализации мероприятий Президентской программы «Дети Беларуси» на 2006–2010 гг.» (Гродно, 2009); 29th International Workshop on Surfactant Replacement (Испания, Валенсия, 2014); III Международной научно-практической конференции «Современные подходы к продвижению здоровья» (Гомель, 2010); обучающем семинаре «Актуальные вопросы анестезиологии-реаниматологии у новорожденных и детей раннего возраста» (Бобруйск, 2010); областной конференции «Актуальные вопросы интенсивной терапии новорожденных» (Могилев, 2010); Научно-практической конференции «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности» (Минск, 2010); областной научно-практической конференции для анестезиологов-реаниматологов, педиатров (неонатологов), детских хирургов «Актуальные вопросы неонатологии» (Могилев, 2011); 2-м Международном семинаре «Современные технологии в интенсивной терапии новорожденных» (Минск, 2011); Республиканском научно-практическом семинаре «Актуальные вопросы современной педиатрии» (Минск, 2011); научно-практических семинарах «Критические состояния в перинатальном периоде» (Азербайджан, Баку 2011); Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы интенсивной терапии новорожденных и детей» (Минск, 2011); Международном конгрессе «Новые подходы в системе последипломого обучения и подготовки специалистов», Конференция «Педиатрическая наука в Беларуси: достижения и перспективы развития» (Минск, 2011); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии, детской хирургии и травматологии» (Гродно, 2011); IX съезде педиатров Республики Беларусь (Минск, 2011); мастер-классе «Выхаживание маловесных детей» в Карагандинском государственном медицинском университете (Казахстан, г. Караганда, 2012); областной научно-практической конференции «Эволюция подходов к респираторной поддержке у новорожденных» (Могилев, 2012); VII съезде анестезиологов-реаниматологов Беларуси (Брест, 2012); IX съезде акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь «Инновации в акушерстве, гинекологии и неонатологии» (Минск, 2012); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Со-

временные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности» (Минск, 2012); городском семинаре «Неотложные состояния в неонатологии» (Минск, 2013); выездном мастер-классе «Современные перинатальные технологии» (Казахстан, г. Костанай, 2013); республиканской научно-практической конференции с международным участием, посвященной памяти профессора В. В. Курека «Актуальные вопросы детской анестезиологии и реаниматологии» (Минск, 2014); 29th International Workshop on Surfactant Replacement (Испания, Валенсия, 2014); VI Конгрессе педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания» (Минск, 2014); выездном мастер-классе «Современные перинатальные технологии» (Казахстан, г. Костанай, 2014); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности» (Минск, 2014); Республиканском семинаре «Школа главного акушера-гинеколога» (Бобруйск, 2014); областном семинаре-совещании «Современные принципы проведения сурфактант-терапии у новорожденных» (Брест, 2015); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные инвазивные методики диагностики и лечения в интенсивной неонатологии» (Минск, 2015); областной научно-практической конференции «Актуальные вопросы в неонатологии» (Могилев, 2015); областном семинаре «Актуальные вопросы интенсивного лечения и выхаживания новорожденных детей» (Минск, 2015); на Neonatal/Perinatal Medical Forum NPMF 2016 (Армения, г. Ереван 2016).

Соискателем совместно с научным консультантом осуществлено внедрение разработанных лечебно-диагностических технологий в практику. Результаты проведенных исследований, вошедшие в диссертационную работу, внедрены на кафедре неонатологии и медицинской генетики ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», 1-й и 2-й кафедрах детских болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет», ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр» и ряде других учреждений здравоохранения Республики Беларусь. Результаты исследований также внедрены в учебный процесс на кафедре детских болезней № 2 Карагандинского государственного медицинского университета, в лечебный процесс в Карагандинской областной детской клинической больнице, Костанайской областной детской больнице и Костанайском перинатальном центре Республики Казахстан, в лечебный процесс в Российской Федерации (Республика Дагестан). Получено 116 актов внедрения.

Материалы диссертации были использованы при разработке «Клинических протоколов диагностики, реанимации и интенсивной терапии в неонатологии»

(утверждены Приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28.01.2011 г. № 81).

Опубликованность результатов диссертации. По теме диссертации опубликовано: 1 монография (10,3 авторских листа), 31 статья в рецензируемых научных журналах (12,4 авторских листа), 4 — в сборнике научных трудов, включенном в перечень ВАК (0,8 авторских листа), 10 учебно-методических пособий (16,3 авторских листа), 20 работ в сборниках материалов съездов и конференций). Суммарное доленое участие автора в публикациях — 90%. Совместно с соавторами получен 1 патент Республики Беларусь. Разработана и утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь 1 инструкция по применению [54].

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 262 страницах, содержит 32 таблицы, 82 рисунка, одну формулу и состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, 6 глав собственных исследований, заключения, библиографического списка, включающего 390 литературных источников (73 — на русском языке, 248 — на иностранных языках, 69 — собственные публикации). Приложения оформлены отдельной частью (книгой) объемом 125 страниц и состоят из 5 разделов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследования посвящены проблеме лечения недоношенных новорожденных с РДС и врожденной пневмонией и проводились в двух направлениях:

– изучение частоты развития негативных последствий недоношенности и интенсивной терапии, таких как БЛД и ВЖК;

– изучение наиболее информативных маркеров тяжести мультисистемной дисфункции у недоношенных детей с РДС и/или врожденной пневмонией с позиций выраженности ССВО, оценка их предикторной ценности и разработка на их основе программы ранней интенсивной терапии.

Исследование включает общую и выборочную группы недоношенных новорожденных. Формирование таких групп было продиктовано задачами, поставленными в исследовании.

Общая группа недоношенных детей была сформирована для оценки частоты развития у этой категории пациентов БЛД и грубых церебральных расстройств, таких как ВЖК, ПВЛ и гидроцефалии. Для формирования общей группы использовались данные обо всех недоношенных новорожденных, проходивших лечение в ОИТР для новорожденных детей ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» в период 2005–2011 гг. Критерии включения пациентов в эту группу: недоношенные дети, родившиеся в сроке гестации до 35 недель (до 245 дней)

включительно; наличие в качестве основного заболевания РДС и (или) пневмонии, подтвержденных рентгенологически в первые 1–2 часа после рождения; нуждаемость в проведении интенсивной терапии после рождения; отсутствие врожденных пороков развития, наследственных заболеваний. У всех этих детей рентгенологически был подтвержден диагноз РДС [Улезко Е.А., 2012]. У ряда из них имело место сочетание РДС с врожденной пневмонией. Всего в исследование было включено 2608 пациентов, отвечавших указанным требованиям. При постановке диагноза БЛД использовались критерии и классификация БЛД, принятые по инициативе National Institute of Child Health and Human Development/National Heart, Lung and Blood Institute/Office of Rare Diseases [Jobe A.H., 2001]. При констатации тяжелых ВЖК учитывались кровоизлияния III и IV степени по классификации L.A. Papile, или ВЖК 3 степени и паренхиматозные кровоизлияния по классификации J.J. Volpe [Papile L.A., 1978, Volpe J.J., 2001]. Отмечались случаи развития гидроцефалии и ПВЛ.

Для решения задач исследования была сформирована выборочная группа недоношенных детей — 160 недоношенных новорожденных: 92 пациента, находившихся на лечении по поводу РДС и/или врожденной пневмонии в ОИТР новорожденных ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» в 2010 г. и 68 детей, проходивших лечение в отделении в 2007 г. Критерии включения пациентов в данную группу: недоношенные дети, родившиеся в сроке гестации от 27 до 35 недель (от 189 до 245 дней) включительно; наличие в качестве основного заболевания РДС и/или пневмонии, подтвержденных рентгенологически в первые 1–2 часа после рождения; нуждаемость в проведении интенсивной терапии после рождения; отсутствие врожденных пороков развития, наследственных заболеваний.

При обследовании детей использовались анамнестический, клинические, лабораторные и инструментальные методы обследования. Учитывались результаты гистологического исследования плаценты (наличие или отсутствие воспалительных изменений). Для оценки газообменной функции легких использовался индекс оксигенации (OI) [Вауэр Р., 2011]. Он рассчитывается по следующей формуле:

$$\text{Индекс оксигенации OI} = \text{МАР (мм рт. ст.)} \times \text{FiO}_2 \times 100 : \text{PaO}_2 \text{ (мм рт. ст.)},$$

где МАР — среднее давление кислородо-воздушной смеси в дыхательных путях пациента;

FiO₂ — фракция вдыхаемого кислорода в долях от 1;

PaO₂ — парциальное давление кислорода в артериальной крови.

Определение концентрации ИЛ-8 и растворимого рецептора 1 ФНО-α p55 в образцах мочи новорожденных проводилось в лаборатории клеточной и молекулярной иммунологии ГУ «РНПЦ гематологии и трансфузиологии» (ГУ «РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий») [Shichkin V.P., 2009].

Статистический анализ данных выполняли с использованием программы R-system V. 2.15.0 (GPL лицензия).

Результаты собственных исследований

С целью изучения распространенности БЛД и ВЖК был проведен анализ частоты развития этих состояний у недоношенных детей в учреждении IV уровня — ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» в общей группе пациентов (2608 младенцев, родившихся в сроке гестации 23–35 недель). Данные таблицы 1 демонстрируют, что частота развития БЛД и грубой патологии ЦНС в последние годы не имеют устойчивой тенденции к снижению. В графу патология ЦНС были включены пациенты не только с ВЖК III–IV степени тяжести, но и с ПВЛ и гидроцефалией.

Таблица 1. – Частота развития БЛД и тяжелой патологии ЦНС у недоношенных детей

	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.
БЛД	14,2%	15,4%	17,3%	14,1%	17,9%	17,0%	17,3%
Патология ЦНС	8,6%	5,6%	9,2%	4,8%	5,8%	4,1%	4,7%

Анализ данных в выборочной группе пациентов (160 новорожденных, 27–35 недель гестации) продемонстрировал, что совершенствование лечебных мероприятий позволило статистически значимо снизить частоту развития БЛД у недоношенных детей с РДС и/или пневмонией. Так, если в 2007 г. БЛД развилась у 40 из 68 пациентов (58,8%), то в 2010 году только у 26 из 92 (28,3%, $p_{\text{Фишер}} = 0,0002$).

Частота развития ВЖК всех степеней тяжести, а не только III–IV степени в выборочной группе пациентов с РДС и/или пневмонией составила 48,8%.

Частота развития БЛД у недоношенных детей с РДС и/или пневмонией возрастает по мере снижения срока гестации и массы тела. Медиана массы тела при рождении у пациентов с развившейся впоследствии БЛД составила 1331 г (25;75% {1090; 1478}), в от время как у детей без БЛД — 1729 г (1368; 2100). Медиана гестационного возраста у пациентов с БЛД была 29,9 недель (28,3; 31,0), а без БЛД — 32,1 недели (31,0; 34,0). Различия статистически значимы ($p_{\text{Уилкоксон}} < 0,0001$).

Известно, что андрогены замедляют созревание сурфактантной системы легких у плода, способствуя развитию более тяжелого РДС у мальчиков и, тем самым, могут повысить вероятность развития у них БЛД. В наших исследованиях пол новорожденных детей не оказал статистически значимого влияния на факт развития БЛД ($p_{\text{Фишер}} = 0,1517$). Значимую роль в формировании данной патологии играли способы родоразрешения ($p_{\text{Фишер}} = 0,0035$) и тяжесть асфиксии при рождении (оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни). Плановое кесарево сечение уменьшает вероятность развития БЛД в 1,4 раза (95% ДИ {1,3; 2,6}).

Различия в факте развития БЛД оказались статистически значимыми в зависимости от оценки по шкале Апгар на первой минуте ($p_{\text{Фишер}} = 0,0005$). Установлены статистически достоверные различия в факте развития БЛД в зависимости от суммы баллов по шкале Апгар на первой минуте жизни ($p_{\text{ЛЛАТ}} < 0,0001$).

Низкие масса тела и гестационный возраст сопровождались более высокими частотой развития и степенями тяжести ВЖК у обследованных детей ($p_{\text{Крускал-Уолис}} < 0,0001$ в обоих случаях). Тест Неменьи–Дамико–Вольфа–Данна обнаружил значимость различий в гестационном возрасте детей без ВЖК и с развившимися ВЖК в легких формах (I–II степени тяжести) ($p_{\text{НДВД}} = 0,0042$), а также между младенцами без ВЖК и с тяжелыми ВЖК (III–IV степени тяжести) ($p_{\text{НДВД}} < 0,0001$). Достоверных различий между детьми с легкими и тяжелыми вариантами ВЖК не установлено ($p_{\text{НДВД}} = 0,9983$). Значимость различий в массе тела детей без ВЖК и с легкими формами ВЖК составила $p_{\text{НДВД}} = 0,0008$, между пациентами без и с тяжелыми формами ВЖК $p_{\text{НДВД}} < 0,0001$. Различия в массе тела между детьми с легкой и тяжелой формами ВЖК оказались не значимыми ($p_{\text{НДВД}} = 0,7498$).

Способ родоразрешения оказал статистически значимое влияние на частоту развития ВЖК ($p_{\text{Фишер}} = 0,0095$). Кесарево сечение снижает вероятность ВЖК. Анализ влияния тяжести асфиксии при рождении на факт развития ВЖК установил статистически достоверную значимость низких оценок по шкале Апгар ($p_{\text{Фишер}} = 0,0060$). Каждый балл в оценке по шкале Апгар достоверно снижал вероятность развития ВЖК ($p_{\text{ЛЛАТ}} < 0,0001$).

Совершенствование перинатальной помощи в период 2007–2010 гг. позволило снизить тяжесть мультисистемной дисфункции в постнатальном периоде у пациентов с развившейся БЛД, но не ликвидировали проблему развития патологии. Некоторые особенности течения постнатального периода у обследованных новорожденных приведены в таблице 2.

Таблица 2. – Сравнительная характеристика течения постнатального периода у обследованных новорожденных с БЛД

Показатель	2007 год	2010 год	$p_{\text{Фишер}} =$
Крайне тяжелое состояние, сутки	4,4 ± 2,5	3,1 ± 2,6	0,0431
Длительность ИВЛ, часы: Ме (25;75%)	312 (144; 504)	60,5 (14,0; 190,0)	0,0001
Кислородотерапия, дни: Ме (25;75%)	37,5 (23,0; 53,0)	13,5 (5,0; 28,0)	<0,0001
Максимальная доза дофамина, мкг/кг/мин.	8,8 ± 3,3	6,8 ± 3,1	0,0161
Длительность инфузии дофамина, дни: Ме (25;75%)	4,0 (2,0; 5,5)	2,0 (1,0; 5,0)	0,0217
Количество трансфузий альбумина	3,0 (2,0; 5,0)	2,0 (1,5; 3,0)	0,0332

Дети с БЛД 2007 года рождения достоверно дольше находились в крайне тяжелом состоянии, нуждались в более длительной ИВЛ и кислородотерапии, характеризовались более выраженными гемодинамическими нарушениями, что

диктовало необходимость проведения более длительной кардиотонической терапии с использованием более высоких доз дофамина. Для стабилизации волеми этим младенцам потребовалось больше трансфузий коллоидов, в качестве которых использовался 5% раствор альбумина в дозе 10–15 мл/кг.

Этиотропным методом лечения РДС у недоношенных пациентов является эндотрахеальное введение сурфактанта. Все обследованные новорожденные после рождения получили препарат экзогенного сурфактанта — порактант альфа («Куросурф», Chiesi, Италия) в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата. В рассматриваемые временные периоды имелись существенные различия в сурфактантной терапии. Доза Куросурфа в пересчете на фосфолипиды, полученная детьми с развившейся впоследствии БЛД в 2007 г., составила 124 ± 39 мг/кг. В 2010 г. такие дети получили достоверно более высокую дозу препарата, составившую 155 ± 45 мг/кг ($p_{\text{УИЛККСОН}} = 0,0069$). Медиана постнатального возраста, в котором детям было произведено первое введение сурфактанта, в 2007 г. составила 5,0 часов (2,5; 10,5), в то время как все дети в 2010 г. получили сурфактант в первые минуты после рождения. Такая эволюция дозировки и временных особенностей введения в сторону увеличения дозы фосфолипидов и введения как можно раньше соответствует современным мировым тенденциям.

Для оценки тяжести повреждения легких у новорожденных детей предлагается целый ряд показателей, основанных на измерении диффузии кислорода через альвеолярно-капиллярный барьер, на учете параметров ИВЛ, потребовавшихся для обеспечения такой диффузии. В профессиональной литературе популярностью пользуется индекс оксигенации ОI (рисунок 1).

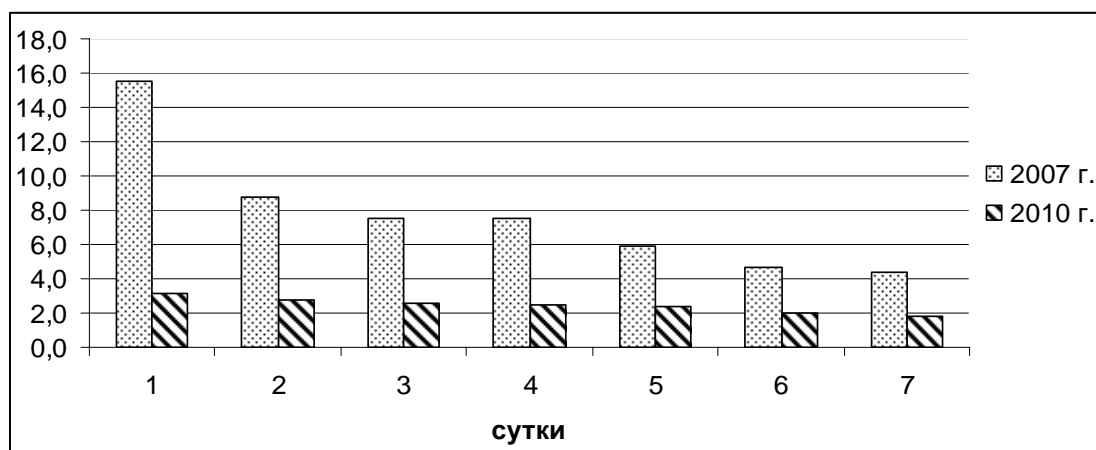


Рисунок 1. – Индекс оксигенации в динамике раннего неонатального периода у детей с БЛД ($p_{\text{Фишер}} < 0,0001$ во все сутки наблюдения)

В 2010 г. дети отличались достоверно менее тяжелыми расстройствами легочной функции. Объяснений этому факту много. В 2007 г. антенатальную профилактику РДС дексаметазоном получили 15% детей. В 2010 г. таких пациентов было значительно больше — 27%. Свою роль сыграло более частое

оперативное родоразрешение пациентов второй группы, меньшая тяжесть асфиксии при рождении. В итоге они стали нуждаться в менее инвазивных параметрах ИВЛ (таблица 3), что, однако, не предотвратило развития БЛД.

Таблица 3. – Максимальные параметры ИВЛ, потребовавшиеся новорожденным с развившейся БЛД

Показатель	2007 год	2010 год	$p_{\text{Фишер}} =$
ЧД ИВЛ, дыханий в минуту	60,8 ± 9,37	44,1 ± 23,1	0,0001
P in, mbar	24,2 ± 3,0	21,1 ± 3,0	0,0004
MAP, mbar: Me (25;75%)	11,0 (9,0; 12,5)	8,0 (6,0; 10,0)	0,0004
Концентрация кислорода, %: Me (25;75%)	100 (70; 100)	30 (30; 40)	<0,0001

Установлено, что недоношенные новорожденные, у которых впоследствии развивается БЛД, в раннем неонатальном периоде отличаются более выраженными расстройствами гемодинамики, что заставляет использовать инфузию дофамина в статистически значимо более высоких дозах и большей продолжительностью ($p < 0,0001$ в обоих случаях). Медиана продолжительности потребовавшейся инфузии дофамина у пациентов с развившейся впоследствии БЛД составила 3 суток (2; 5) против 1 суток (0;3) у пациентов без последующего развития БЛД.

Особенности течения постнатального периода и объемы потребовавшихся лечебных мероприятий у пациентов с и без ВЖК представлены в таблице 4.

Таблица 4. – Некоторые особенности терапии и течения постнатального периода у недоношенных новорожденных с ВЖК

Показатель	Без ВЖК	С ВЖК	$p_{\text{Фишер}}$
Срок введения сурфактанта, часы: Me (25;75%)	0,1 (0,1; 3,1)	2,0 (0,1; 5,0)	0,0498
Индекс оксигенации ОI в первые сутки: Me (25;75%)	4,10 (2,30; 9,85)	7,15 (3,30; 14,18)	0,0101
Крайне тяжелое состояние, сутки	2,6 ± 1,4	4,2 ± 2,9	0,0052
Длительность ОIТР, сутки	13,0 ± 10,4	25,6 ± 17,8	<0,0001
Длительность ИВЛ, часы: Me (25;75%)	51 (10; 120)	192 (34; 360)	<0,0001
Длительность СРАР, сутки: Me (25;75%)	2 (1; 5)	5,5 (3,0; 8,0)	0,0002
Кислородотерапия, дни: Me (25;75%)	8 (4; 18)	22 (6,0; 38,5)	0,0002
Кратность трансфузий альбумина, Me (25;75%)	2 (1;3)	3 (2; 5)	0,0033
Антибиотикотерапия, дни	31,6 ± 13,5	43,6 ± 19,5	<0,0001

Дети без церебральных кровоизлияний получили достоверно более раннюю сурфактантную терапию, по сравнению с пациентами, у которых впоследствии развились ВЖК. Раннее введение сурфактанта достоверно улучшило газообменную функцию легких, что подтверждается статистически значимо меньшими величинами индекса ОI в первые сутки у пациентов без ВЖК.

В подавляющем большинстве случаев ВЖК развиваются в течение первых трех суток после рождения. Массивность ВЖК во многом определяет тяжесть состояния ребенка в последующие дни лечения. Действительно, недоношенные

новорожденные с развившимися ВЖК дольше находились в крайне тяжелом состоянии и нуждались в более длительном лечении в условиях ОИТР.

У детей с ВЖК имела место более тяжелая дыхательная недостаточность, что выразилось в более длительных сроках нахождения на ИВЛ и СРАР, большей кислородозависимостью, более длительных курсах антибиотикотерапии. Более тяжелое течение постнатального периода у детей с ВЖК привело к достоверно более частому развитию осложнений, отдаленных последствий, таких как БЛД ($p_{\text{Уилкоксон}} = 0,0008$) и ретинопатии недоношенных ($p_{\text{Уилкоксон}} < 0,0001$).

Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей среди недоношенных с РДС и/или врожденной пневмонией с развившимися ВЖК в 2007 и 2010 годах установил следующее. Статистически значимых различий по степени тяжести РДС у данных детей установлено не было ($p_{\text{Фишер}} = 0,3790$). Частота проведенной антенатальной профилактики РДС дексаметазоном у данных пациентов также не имела значимых различий ($p_{\text{Фишер}} = 0,5030$).

В 2007 г. ВЖК развились у 40 из 68 детей (58,8%), а в 2010 г. — у 38 из 92 (41,3%). Установлены значимые различия в частоте развития и тяжести ВЖК между детьми в 2010 и 2007 годах ($p_{\text{Фишер}} = 0,0485$ и $p_{\text{ЛЛАТ}} = 0,0119$ для частоты ВЖК, $p_{\text{ЛЛАТ}} = 0,0124$ для степени тяжести). Совершенствование технологий интенсивной терапии недоношенных детей с РДС и/или пневмонией в целом позволило снизить частоту развития и степень тяжести ВЖК (рисунок 2).

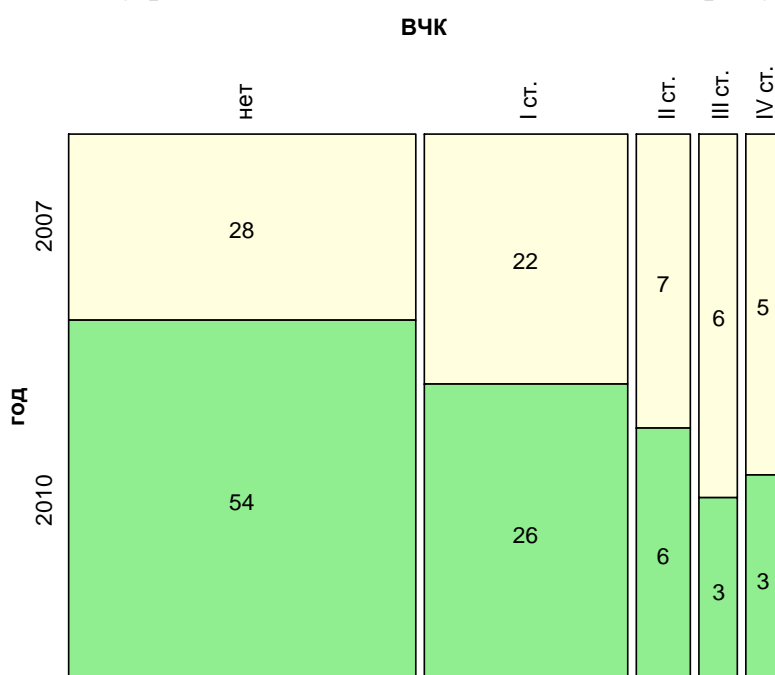


Рисунок 2. – Изменения частоты развития и степени тяжести ВЖК у недоношенных детей с РДС и (или) пневмонией

Пациенты, у которых развились ВЖК I–IV степеней тяжести в 2010 г., отличались от детей 2007 года рождения более высоким гестационным возрастом ($p_{\text{Уилкоксон}} = 0,0149$). При этом значимых различий по массе тела при рождении

установлено не было ($p_{\text{Уилкоксон}} = 0,8065$). Эти данные позволяют сделать вывод о том, что имеет место тенденция к более частому развитию ВЖК у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития вследствие воздействия различных неблагоприятных факторов, осложняющих течение беременности.

В 2010 г. недоношенные дети с развившимися ВЖК родились в состоянии менее тяжелой асфиксии ($4,4 \pm 1,5$ балла по шкале Апгар на первой минуте против $3,2 \pm 1,5$; $p = 0,0005$). Сурфактантная терапия им была проведена в достоверно более ранние сроки. В 2010 г. дети получили значимо более высокие дозы сурфактанта в пересчете на фосфолипиды (мг/кг), по сравнению с детьми с ВЖК, родившимися в 2007 г. ($152,7 \pm 47,4$ против $124,6 \pm 39,1$; $p = 0,0066$). Раннее введение препаратов сурфактанта и в более высокой дозе привело к статистически значимому улучшению легочного газообмена, что проявилось в более низких значениях ОI у детей 2010 года рождения ($4,8 \pm 3,6$ против $15,7 \pm 9,1$; $p < 0,0001$). В результате этого стартовые параметры ИВЛ, потребовавшиеся обследованным детям с ВЖК в 2010 г., отличались значительно меньшей инвазивностью (таблица 5).

Таблица 5. – Максимальные параметры ИВЛ, потребовавшиеся в первые сутки новорожденным с ВЧК

Показатель	2007 год	2010 год	$p_{\text{Уилкоксон}}$
Частота дыханий ИВЛ max	$55,9 \pm 11,9$	$37,1 \pm 14,2$	$<0,0001$
Pin max, mbarr	$21,9 \pm 3,8$	$21,1 \pm 3,2$	0,2393
MAP max, mbarr	$10,1 \pm 2,8$	$7,9 \pm 2,3$	0,0003
O ₂ max, %	$77,9 \pm 20,9$	$37,1 \pm 21,4$	$<0,0001$

Возникновение и прогрессирование мультисистемной дисфункции у недоношенных новорожденных с РДС и/или пневмонией напрямую связано с развитием ССВО. Морфологическая и функциональная незрелость недоношенных ограничивает диагностическую ценность традиционных гематологических тестов в оценке наличия и выраженности воспалительного ответа. Абсолютное содержание лейкоцитов в крови, субпопуляций нейтрофильных лейкоцитов, нейтрофильный индекс не показали статистически значимой вариации за пределы диапазона возрастной нормы при развитии ССВО и мультисистемной дисфункции.

Воспалительный ответ начинается с выработки медиаторов воспаления, таких как цитокины, эйкозаноиды, биогенные амины и др. Мы изучили содержание провоспалительного цитокина ИЛ-8 и растворимого рецептора 1 ФНО- α р55 в моче недоношенных новорожденных с РДС и/или пневмонией в динамике раннего неонатального периода. Содержание ИЛ-8 в образцах мочи варьировало в диапазоне от 6 до 1452 нг/л, рецептора 1 ФНО- α р55 — от 0,8 до 151,6 пг/л.

Установлена взаимосвязь уровня ИЛ-8 и тяжести поражения легких, оцениваемой по величине ОI у обследованных детей. Повышенное содержание ИЛ-8

в моче в первые сутки после рождения (более 75 нг/л) сопровождалось значимо более высокими значениями ОI, более тяжелыми расстройствами газообменной функции легких ($p = 0,0120$). Содержание ИЛ-8 в моче на 2–3 сутки после рождения более 75 нг/л сопровождалось последующим ухудшением функции легких пациента на 4–5-е сутки жизни — ростом показателя ОI. Данные приведены на рисунке 3, различия статистически значимы, $p = 0,0018$. Нарастание ССВО предшествовало ухудшению состояния газообменной функции легких.

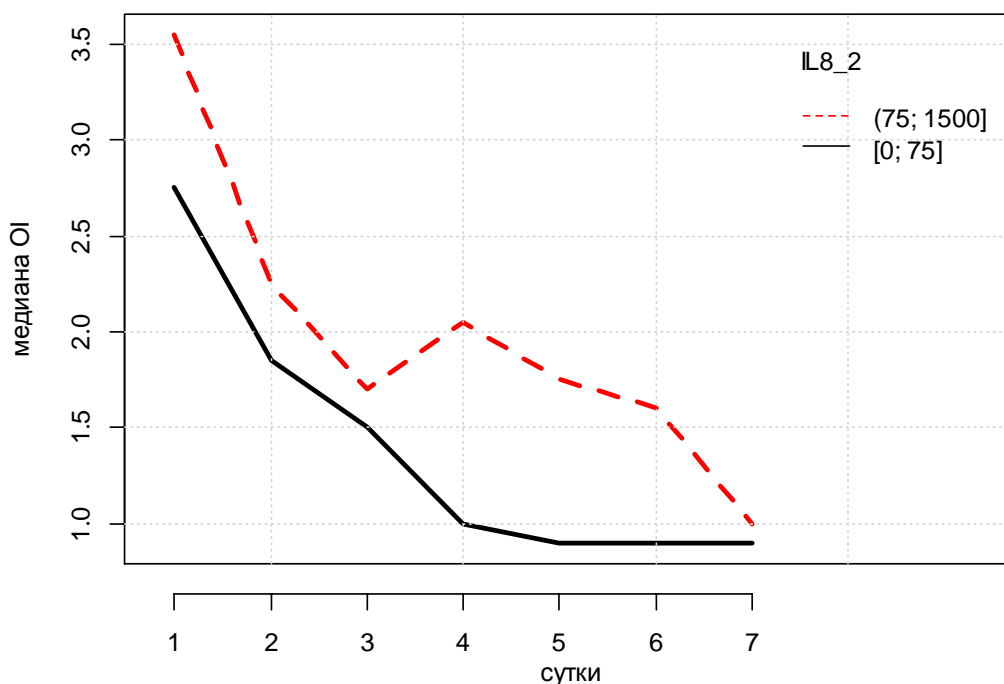


Рисунок 3. – Динамика показателя ОI в раннем неонатальном периоде у детей в зависимости от уровня ИЛ-8 в моче на 2–3-и сутки

В качестве порогового уровня растворимого рецептора 1 ФНО- α p55 в моче было выбрано значение 29 пг/л [Крастелева И.М., 2011]. Обследованные дети были разделены на две группы: с уровнями p55 до 29 пг/л включительно и с уровнями более 29 пг/л. Пациенты, у которых в первые сутки содержание p55 в моче превышало 29 пг/л, характеризовались значимо более тяжелыми расстройствами газообменной функции легких ($p=0,0001$). Дети с более высокими уровнями p55 в моче на 2–3 сутки имели значимо более высокие величины ОI на протяжении всего раннего неонатального периода ($p=0,0002$). Высокие уровни p55 на 2–3 сутки сопровождалась замедлением «выздоровления», к 4–5 суткам отмечалось отсутствие регрессии ОI (рисунок 4). Результаты носят схожий характер с данными исследования ИЛ-8 во второй динамике.

Тяжесть ССВО в наших исследованиях проявлялась и нарушениями функции ЖКТ. Дети с более выраженными признаками ССВО значительно хуже усваивали энтеральную нагрузку. Результаты были получены в процессе динамического мониторинга содержания растворимого рецептора 1 ФНО- α p55 в моче. Статистически значимых различий в первые сутки установлено не бы-

ло. ССВО начинает нарастать после рождения. Ко 2–3 суткам повышенное содержание р55 в моче сопровождалось снижением функции ЖКТ. Пациенты с уровнями р55 более 29 пг/л отличались меньшей толерантностью к энтеральной нагрузке ($p < 0,0001$). Проблемы сохранялись и на протяжении второй недели после рождения.

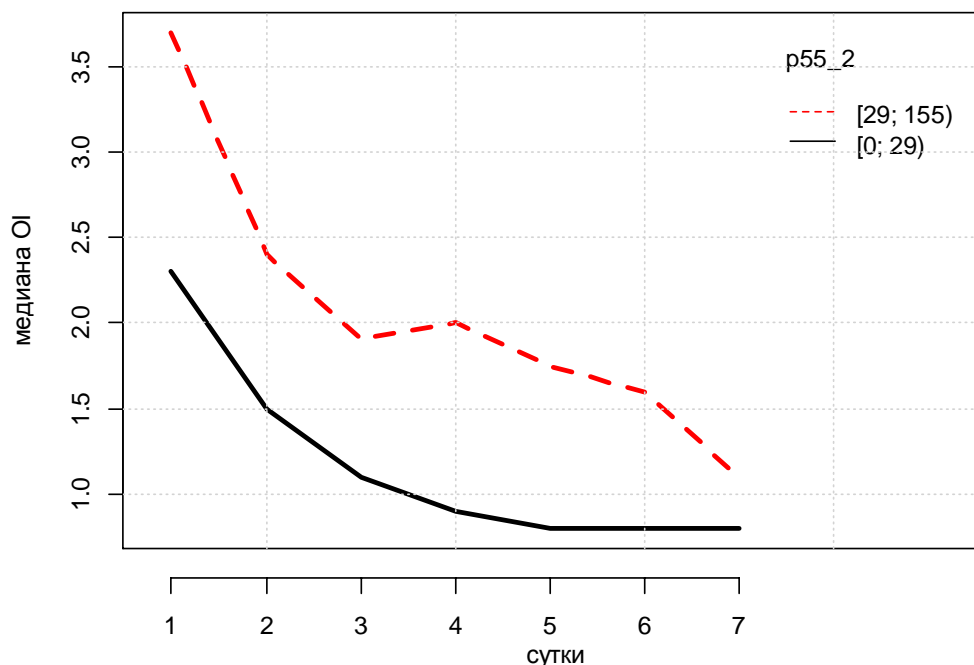


Рисунок 4. – Динамика показателя ОI в раннем неонатальном периоде у детей в зависимости от уровня р55 в моче на 2–3-и сутки

Прогностическими критериями развития БЛД установлены следующие.

Нарушения газообменной функции легких, оцениваемые по величине ОI. Медианы ОI у детей с и без БЛД значительно отличались (6,5 против 4,5; $p = 0,0060$) и на протяжении всего раннего неонатального периода оставались выше у тех пациентов, у которых впоследствии развилась БЛД ($p < 0,0001$).

Использование сурфактанта как факт (время, доза, кратность) не оказало статистически значимого влияния на развитие БЛД ($p = 0,0747$, $p = 0,5700$, $p = 0,2030$ соответственно). Рассматривать сурфактантную терапию как отдельный способ предупреждения развития БЛД в современных условиях не корректно.

Пациенты, у которых впоследствии развилась БЛД, нуждались в значительно большей длительности ИВЛ после рождения (таблица 6). Лог-ранг тест установил значимость различий между новорожденными с развившейся БЛД и без таковой по вероятности продолжать нуждаться в ИВЛ после рождения, $p_{\text{лог-ранг}} < 0,0001$.

Таблица 6. – Длительность ИВЛ (в часах), потребовавшаяся обследованным новорожденным

Категория пациентов	Медиана	-95% ДИ	+95% ДИ
Пациенты без БЛД	36	24	72
Пациенты с развившейся впоследствии БЛД	204	144	312

Аналогичные результаты были получены и при анализе потребовавшейся длительности респираторной поддержки в режимах ИВЛ и/или СРАР, а также длительности оксигенотерапии (таблица 7); $p_{\text{лог-ранг}} < 0,0001$ в обоих случаях.

Таблица 7. – Длительность потребовавшейся респираторной терапии в режимах ИВЛ и СРАР (в часах), оксигенотерапии (в сутках)

Категория пациентов	Медиана	-95% ДИ	+95% ДИ
Длительность ИВЛ + СРАР, часы			
Пациенты без БЛД	96	70	134
Пациенты с развившейся впоследствии БЛД	360	264	432
Длительность оксигенотерапии, сутки			
Пациенты без БЛД	5	4	8
Пациенты с развившейся впоследствии БЛД	26	23	37

Длительность сердечно-сосудистой недостаточности в раннем неонатальном периоде, влияет на развитие БЛД. Результаты ROC-анализа выявили, что у 60,6% пациентов (95% ДИ {47,8; 72,4%}), у которых использовался дофамин в дозе 7 мкг/кг/мин и более, развилась БЛД. У 72,0% пациентов (95% ДИ {61,8; 80,9%}), получавших дофамин в дозах менее 7 мкг/кг/мин, БЛД не развилась. При длительности инфузии дофамина менее 2 суток у 78,8% (95% ДИ {67,0; 87,9%}) пациентов отсутствовало развитие БЛД (AUC 0,719). При необходимости инфузии дофамина на протяжении 4 суток и более у 87,1% пациентов развилась БЛД.

Анализ прогностической ценности концентрации растворимого рецептора 1 ФНО- α p55 в моче в плане последующего развития БЛД установил, что наиболее информативным с данной целью является определение p55 на 2–3 сутки после рождения. Концентрация p55 в моче более 29,9 пг/л служит прогностическим критерием развития БЛД в последующем ($p = 0,0227$). Прогностическую ценность для установления вероятности развития тяжелой или среднетяжелой форм БЛД имеют концентрации ИЛ-8 и p55 в моче на 5–7 сутки после рождения. Концентрации ниже 43,1 нг/л и 38,7 пг/л соответственно позволяют утверждать, что вероятность развития тяжелой или среднетяжелой форм БЛД у пациента не высокая, и воздержаться от гормонотерапии (AUC 0,820 и 0,839 соответственно).

Исследование прогностических критериев развития ВЖК установило, что такие показатели гемостазиограммы, как АПТВ, ПТВ, ТВ, ПТИ, МНО и уровень фибриногена, определенные в первые 30 минут после рождения, не имели значимых различий у пациентов без ВЖК и с развившимися в последствии ВЖК ($p \geq 0,0780$). Значимые различия были обнаружены в содержании тромбоцитов в периферической крови и их динамике. Тенденция к тромбоцитопении ко 2–3-м суткам с уровнем тромбоцитов в периферической крови менее $180 \times 10^9/\text{л}$ сопровождается значительно более частым развитием осложнений в виде ВЖК и БЛД.

После рождения ряд детей имел расстройства гемодинамики, для коррекции которых потребовалась пролонгированная инфузия растворов дофамина. В такой терапии нуждались 72% (59 из 82) детей, у которых ВЖК не развились, и 87% (68 из 78) детей, у которых позже развились ВЖК. У всех обследованных пациентов показатели систолического, диастолического, среднего и пульсового АД, ЧСС находились в пределах возрастной нормы. Для достижения этого результата новорожденным без ВЖК потребовались максимальные дозы дофамина $6,7 \pm 2,5$ мкг/кг/мин против $8,1 \pm 4,1$ мкг/кг/мин у детей с развившимися впоследствии ВЖК. Однако различия статистически значимы ($p_{\text{Уилкоксона}} = 0,0662$).

Установлена достаточно высокая специфичность показателя концентрации ИЛ-8 в моче в первые сутки как предиктора отсутствия церебральных кровоизлияний. При уровне данного маркера менее 118,4 нг/л вероятность отсутствия у пациента ВЖК приближается к 80% (AUC 0,618). Содержание ИЛ-8 в моче недоношенных детей в концентрации менее 90,5 нг/л на 2–3 сутки после рождения позволяет с высокой вероятностью констатировать отсутствие перспектив развития тяжелых форм церебральных кровоизлияний (AUC 0,758). Растворимый рецептор ФНО- α p55 такую диагностическую ценность в наших исследованиях не проявил.

Для разработки программы лечебно-диагностических мероприятий, снижающей тяжесть мультисистемной дисфункции, риск развития БЛД и ВЖК, был проведен анализ клиничко-лабораторных данных для выявления потенциально управляемых параметров, влияющих на тяжесть полиорганной недостаточности у недоношенных детей в раннем неонатальном периоде и в последующем.

Анализ совместного влияния срока гестации, профилактики РДС, способа родоразрешения, времени введения и дозы сурфактанта, влияние гестационного возраста при рождении на исход оказалось наиболее значимым (рисунок 5).

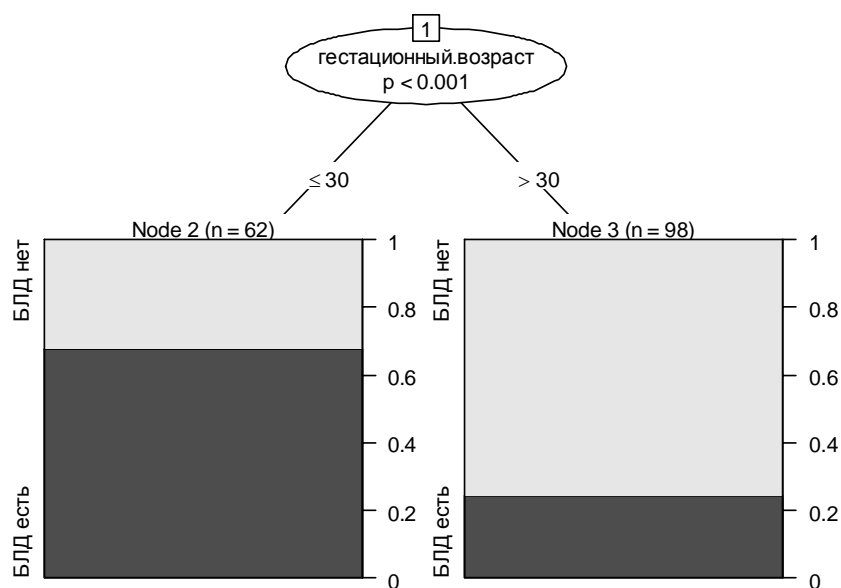


Рисунок 5. – Влияние срока гестации при рождении детей на развитие БЛД

Значимость влияния времени введения сурфактанта на вероятность развития БЛД по сравнению с гестационным возрастом оказалась в 2,7 раза меньшей, использованной дозировки препарата – в 1,6 раза меньшим, чем срок введения.

При анализе влияния вышеперечисленных факторов на вероятность развития ВЧК гестационный возраст оказался также наиболее важным (рисунок 6).

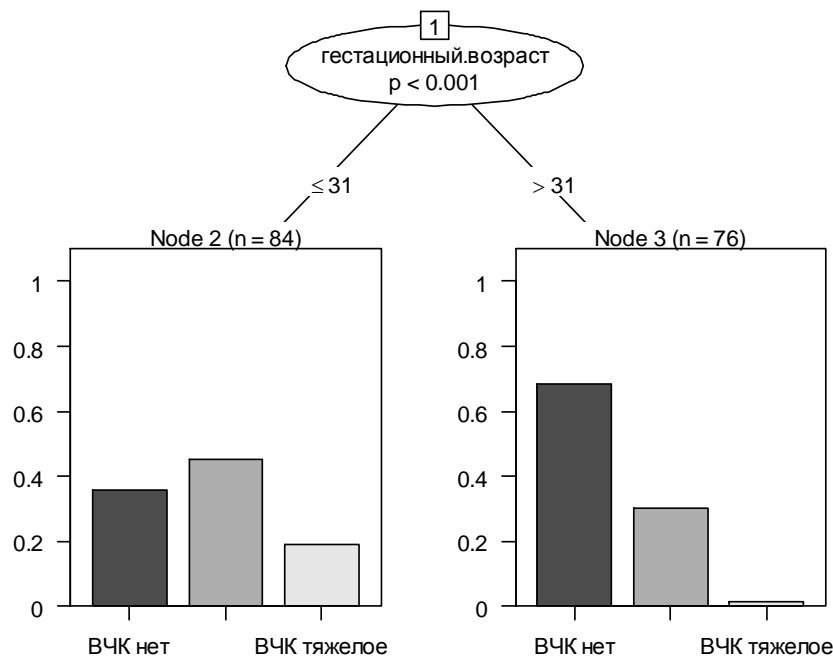


Рисунок 6. – Влияние срока гестации при рождении детей на развитие и степень тяжести ВЧК (тяжелое — III–IV степени)

Значимость влияния времени введения сурфактанта на вероятность развития ВЧК по сравнению с гестационным возрастом оказалась в 1,14 раза меньшей, влияние использованной дозы препарата – в 1,71 раза меньшим, чем срок введения сурфактанта. Влияние способа родоразрешения на исход оказалось в 1,31 раза меньшим, чем влияние дозы сурфактанта.

Аntenатальная профилактика РДС не оказала влияния на частоту рождения детей в состоянии тяжелой или умеренной асфиксии, $p_{\text{Фишер}} = 0,8330$. Длительность респираторной терапии в режимах ИВЛ или ИВЛ+СРАР также не отличалась среди получивших и не получивших профилактику РДС ($p_{\text{лог-ранг}} = 0,0834$ и $p_{\text{лог-ранг}} = 0,6870$ соответственно). Профилактика РДС позволила значимо ($p_{\text{лог-ранг}} = 0,0302$) сократить длительность кислородозависимости (таблица 8).

Таблица 8. – Влияние профилактики РДС на длительность кислородотерапии (сутки)

	Количество	Медиана	-95% ДИ	+95% ДИ
Профилактика РДС проведена	36	6,5	2,5	12
Профилактика РДС не проведена	124	14,5	9,0	20

Воспалительные поражения последа сопровождались более длительной нуждаемостью в респираторной поддержке в режимах ИВЛ или СРАР ($p_{\text{лог-ранг}} =$

0,0483). Успешность экстубации с первой попытки составила 77,4% против 95,7% ($p_{\text{ЛЛАТ}} = 0,0120$). Дети с воспалением последов характеризовались более выраженными нарушениями газообменной функции легких (индекс ОI, $p < 0,0001$).

Пациенты, имевшие воспалительные изменения в последах, нуждались в более длительных курсах антибактериальной терапии, составивших 38 суток (95% ДИ{32; 44}) против 28 суток (95% ДИ{25; 36}) без воспаления ($p_{\text{лог-ранг}} = 0,0404$). В послеродовом периоде дети, имевшие воспалительные изменения в последах, характеризовались более высокими уровнями билирубинемии: $213,9 \pm 56,1$ мкмоль/л против $189,2 \pm 41,4$ мкмоль/л, $p = 0,0220$. При этом фототерапия и инфузионная терапия начиналась при повышении уровня общего билирубина более 100 мкмоль/л по результатам мониторинга – не менее трех контрольных анализов в сутки.

Воспаление последа проявлялось повышенными уровнями ИЛ-8 и p55 в моче в первые сутки после рождения ($p = 0,0084$ и $p = 0,0300$ соответственно).

Кесарево сечение сопровождалось значимо большими суммами баллов по шкале Апгар на первой минуте ($p_{\text{Кохрейн-Мантель-Хайнцель}} = 0,0280$). Эти пациенты нуждались в меньшей продолжительности ИВЛ ($p_{\text{лог-ранг}} = 0,0020$), ИВЛ+СРАР ($p_{\text{лог-ранг}} = 0,0339$), кислородотерапии ($p_{\text{лог-ранг}} = 0,0070$). Анализ данных о величинах ОI продемонстрировал, что наилучшее состояние легких было у пациентов после планового кесарева сечения, а наиболее тяжелые расстройства газообмена имели место при рождении через естественные родовые пути ($p < 0,0001$). Количество потребовавшихся реинтубаций при родах через естественные родовые пути также оказалось значимо выше ($p_{\text{Кохрейн-Мантель-Хайнцель}} = 0,0280$).

Потребность в кардиотонической терапии в послеродовом периоде не зависела от способов родоразрешения, $p_{\text{Фишер}} = 0,1934$. Длительность инфузии дофамина также значимо не отличалась ($p_{\text{лог-ранг}} = 0,1080$). Однако необходимая доза дофамина при плановом ($p = 0,0038$) и экстренном ($p = 0,0121$) кесаревом сечении оказалась значимо ниже по сравнению с естественными родами.

Анализ длительности потребовавшейся антибактериальной терапии выявил, что дети, рожденные через естественные родовые пути, нуждаются в наиболее длительных курсах таковой ($p_{\text{лог-ранг}} = 0,0474$). Данные приведены в таблице 9.

Таблица 9. – Длительность потребовавшейся антибактериальной терапии в послеродовом периоде в зависимости от способа родоразрешения (сутки)

	Медиана	-95% ДИ	+95% ДИ
Естественные роды	45,5	39,0	54,0
Кесарево сечение экстренное	34,0	31,0	37,0
Кесарево сечение плановое	32,5	28,0	41,0

Длительность нахождения пациентов на ИВЛ статистически значимо связана со сроками введения сурфактанта ($p_{\text{Вальда}} < 0,0001$). Раннее введение сурфактанта сокращает длительность ИВЛ. Стратифицированный по гестационному

возрасту и тяжести асфиксии при рождении анализ подтвердил правомочность этого утверждения. Аналогичные результаты были получены при анализе влияния сроков введения сурфактанта на вероятность нуждаемости в респираторной помощи в режимах ИВЛ+СРАР ($p_{\text{лог-ранг}} = 0,0007$), в кислородотерапии ($p_{\text{Вальда}} < 0,0001$). Количество потребовавшихся реинтубаций после раннего введения сурфактанта было значимо ниже ($p_{\text{Кохрейн-Мантель-Хайнцель}} = 0,0450$, $p_{\text{ЛЛАТ}} = 0,0190$).

После ранней сурфактантной терапии пациентам, нуждавшимся в кардиотонической поддержке, было достаточно инфузии меньших доз дофамина ($p_{\text{Уилкоксон}} < 0,0001$). Стратификация по гестационному возрасту и тяжести асфиксии подтвердила правомерность этого вывода ($p_{\text{Вальда}} = 0,0005$). Низкий гестационный возраст и тяжелая асфиксия сопровождались необходимостью инфузии более высоких доз препарата ($p_{\text{Вальда}} = 0,0004$ и $p_{\text{Вальда}} = 0,0075$ соответственно).

Лог-ранг тест оценки вероятной длительности инфузии дофамина установил, что раннее введения сурфактанта достоверно её снижает ($p_{\text{лог-ранг}} = 0,0002$).

Анализ влияния сроков введения сурфактанта на интенсивность ССВО, оцениваемую по содержанию ИЛ-8 и растворимого рецептора ФНО- α p55 в моче установил, что отсроченное проведение сурфактантной терапии сопровождается значимо более высокими уровнями p55 на 2–3 сутки после рождения ($p = 0,0150$) и тенденцию к более высоким концентрациям в 1-е сутки ($p = 0,0550$).

Препараты сурфактанта имеют высокую стоимость. Инструкция по медицинскому использованию препарата позволяет вводить его в широком диапазоне дозы: и 100 мг/кг и 200 мг/кг. С учетом того факта, что стоимость 120 мг препарата превышает 880 \$ (в ценах 2015 года), разница в цене терапии весьма значительна. Мы изучили влияние дозы сурфактанта на тяжесть состояния обследованных пациентов и его динамику в постнатальном периоде.

Пациенты были разделены на две группы. Одни получили сурфактант в дозе до 150 мг/кг, другие — в высокой дозе, 150 мг/кг и выше. Анализ влияния дозы сурфактанта на течение послеродового периода проводился стратифицированным по гестационному возрасту и, одновременно, по тяжести асфиксии при рождении, как факторах, влияние которых без стратификации могло бы быть определяющим в тяжести состояния. Установлено, что высокие дозы сурфактанта значимо увеличивали нуждаемость лечения в условиях ОИТР среди младенцев, родившихся в сроке гестации 33–34 недели ($p_{\text{лог-ранг}} = 0,0018$). У пациентов со сроками гестации 27–29 и 30–32 недели значимого влияния установлено не было ($p_{\text{лог-ранг}} = 0,7040$ и $p_{\text{лог-ранг}} = 0,5360$ соответственно). Тест Пето–Прентиса дал аналогичные результаты. В группе детей 33–34 недель гестации различия были значимыми ($p_{\text{Пето-Прентиса}} = 0,0086$), а в группах 27–29 и 30–32 недели — нет ($p_{\text{Пето-Прентиса}} = 0,8510$ и $p_{\text{Пето-Прентиса}} = 0,1990$ соответственно).

Программа ранней интенсивной терапии недоношенных новорожденных с РДС и/или пневмонией позволяет снизить тяжесть полиорганной дисфункции

и частоту развития БЛД и ВЖК. Комплекс мероприятий включает превентивные действия и начинается до рождения пациента.

Пролонгирование беременности является одним из ключевых факторов профилактики и снижения степени тяжести мультисистемной дисфункции, приводящей к развитию БЛД и ВЖК ($p_{\text{Крускал-Уолис}} < 0,0001$ в обоих случаях).

Борьба с внутриутробными инфекциями. Наличие воспалительных изменений в послееде статистически значимо увеличивает длительность нуждаемости в респираторной поддержке в режимах ИВЛ и/или СРАР ($p_{\text{лог-ранг}} = 0,0483$), сопровождается большей частотой безуспешных попыток экстубаций — перевода на самостоятельное дыхание ($p_{\text{ЛЛАТ}} = 0,0120$).

Аntenатальная профилактика РДС сокращает количество пациентов с БЛД и ВЖЖ. Курс ГКС улучшает газообменную функцию легких, оцениваемую по величине ОI ($p < 0,0001$). В свою очередь повышенные значения ОI в динамике раннего неонатального периода статистически значимо связаны с развитием БЛД ($p < 0,0001$). Высокие значения ОI в первые сутки после рождения также сопряжены с развитием ВЖЖ ($p_{\text{Фишер}} = 0,0101$).

Кесарево сечение позволяет статистически значимо увеличить сумму баллов по шкале Апгар при рождении ($p_{\text{Кохрейн-Мантель-Хайнцель}} = 0,0280$), снижает вероятность развития БЛД и ВЖЖ в последующем ($p_{\text{ЛЛАТ}} < 0,0001$ в обоих случаях).

Раннее введение сурфактанта статистически значимо сокращает вероятность нахождения на ИВЛ ($p_{\text{Вальда}} < 0,0001$), длительность нуждаемости в ИВЛ, а также в ИВЛ+СРАР ($p_{\text{лог-ранг}} < 0,0001$, $p_{\text{лог-ранг}} = 0,0007$ соответственно). Среди пациентов, которым была проведена ранняя сурфактантная терапия, частота развития ВЧК была статистически значимо меньше ($p_{\text{Фишер}} = 0,0498$).

Рациональная дозировка сурфактанта. Европейский консенсус по терапии РДС 2013 г. рекомендует использование дозировок в 200 мг/кг (порактант альфа). Данные рекомендации справедливы при лечении недоношенных пациентов, родившихся в сроке гестации менее 33 недель. У пациентов с гестационным возрастом при рождении в 33 недели и выше комплекс мероприятий, описанный выше, позволяет ограничиться меньшими дозами сурфактанта, не превышающими 150 мг/кг и существенно снизить стоимость терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Частота развития БЛД в популяции недоношенных новорожденных в Республике Беларусь в последние годы составляет около 17% и не имеет устойчивой тенденции к снижению. БЛД развивается преимущественно у младенцев, родившихся в сроке гестации 29 недель и менее, с массой тела менее 1250 г. В случаях, если недоношенный пациент в раннем неонатальном периоде

страдал РДС и (или) пневмонией и выжил, частота развития БЛД значительно выше (41,2%). При этом совершенствование перинатальных технологий с 2007 г. позволило снизить частоту развития БЛД у таких младенцев с 58,8% до 28,3%, уменьшив также удельный вес тяжелых и среднетяжелых форм БЛД [1, 14, 16, 20, 22, 26, 29].

Частота развития ВЖК III–IV ст. и грубой инвалидизирующей патологии ЦНС (ПВЛ, гидроцефалии) среди данного контингента пациентов превышает 4%. Но среди недоношенных пациентов с РДС и (или) пневмонией частота их развития остается весьма высокой, составляя 48,8% с учетом всех степеней тяжести. На современном этапе патология развивается преимущественно у недоношенных детей, родившихся в сроке гестации 30 недель и ниже, с массой тела менее 1300 г [1, 14, 16, 19, 25, 30, 33, 36, 38, 40, 46, 52].

2. Низкие гестационный возраст и масса тела при рождении являются одними из главных факторов, предрасполагающих к развитию БЛД и ВЖК ($p_{\text{Крускал-Уолис}} < 0,0001$ в обоих случаях). Развитию патологии способствуют роды через естественные родовые пути и низкая оценка по шкале Апгар на первой минуте [1, 3, 9, 11, 14, 25, 26, 29, 30, 33, 34, 36, 37, 40, 42, 46].

В динамике последних лет отмечено некоторое снижение тяжести полиорганной дисфункции у недоношенных пациентов с РДС и (или) пневмонией, оцениваемой по совокупности клинико-метаболических расстройств и требующегося объема лечебных мероприятий [1, 2, 8, 11, 21, 23, 29, 31, 34, 40, 51, 52].

Совершенствование перинатальной помощи, в том числе увеличение частоты оперативного родоразрешения и раннее введение сурфактанта в более высоких дозировках (от 150 мг/кг), позволили снизить тяжесть асфиксии и сопутствующих метаболических расстройств у пациентов с развившейся БЛД, уменьшить длительность нуждаемости в ИВЛ и кислородотерапии, длительность инфузии дофамина. При этом отмечено и снижение максимальных необходимых доз кардиотонического препарата. Улучшение перинатальных технологий привело к улучшению газообменной функции легких, оцениваемой по величине индекса оксигенации ОI. При этом новорожденные в раннем неонатальном периоде стали нуждаться в значимо меньшей инвазивности ИВЛ (ЧД, P_{in}, MAP, % O₂), но БЛД все равно у них развилась [8, 13, 15, 24, 26, 33, 34, 37, 40, 45, 47, 51].

На современном этапе недоношенные пациенты, у которых впоследствии развивается БЛД, в раннем неонатальном периоде отличаются потребностью в статистически значимо более высоких дозах дофамина (Me (25;75%) 7,5 мкг/кг/мин (5,0; 10,0) против 5,0 мкг/кг/мин (0,0; 7,5) соответственно). Также для пациентов с развивающейся БЛД характерна значимо большая длительность нуждаемости в кардиотонической терапии, составляющая 3 суток (2; 5) против 1 суток (0; 3) у детей без БЛД [20, 26, 29].

В современных условиях недоношенные новорожденные с РДС и (или) пневмонией, у которых развиваются ВЧК, после рождения характеризуются более поздним (отсроченным более часа) введением сурфактанта и более тяжелыми нарушениями газообменной функции легких, оцениваемой по величине ОI [25, 30, 36, 51].

Совершенствование перинатальных технологий за последние годы характеризуется более широким применением антенатальной профилактики РДС, увеличением удельного веса оперативного способа родоразрешения, повсеместным внедрением ранней сурфактантной терапии, инвазивным мониторингом артериального давления и более точным контролем газового состава крови при проведении респираторной терапии посредством забора проб артериальной крови. На этом фоне у недоношенных пациентов с РДС и/или пневмонией отмечено снижение частоты развития ВЧК всех степеней тяжести с 58,8% до 41,3%. При этом в структуре ВЧК увеличился удельный вес более легких форм. Эти пациенты стали рождаться с более высокими оценками по шкале Апгар, получать более высокие дозы экзогенного сурфактанта и в более ранние сроки, что привело к улучшению у них показателя ОI. Вследствие этого таким пациентам сразу после рождения потребовались менее инвазивные параметры ИВЛ по ЧД, MAP, % O₂. Следует отметить, что сурфактантная терапия при рассмотрении её изолированно от всего комплекса лечебных мероприятий (время, доза, кратность введения сурфактанта) значимо не влияет на факт развития и степень тяжести ВЧК [3, 6, 8, 13, 14, 16, 19, 30, 48, 49].

3. Традиционные тесты диагностики ССВО у недоношенных новорожденных с РДС и (или) пневмонией, такие как определение содержания лейкоцитов в периферической крови, абсолютное количество нейтрофильных лейкоцитов, нейтрофильный индекс, обладают весьма ограниченной диагностической ценностью с позиций прогнозирования развития БЛД и ВЧК [1, 5, 7, 10, 12, 18, 21, 28, 43].

Информативными диагностическими тестами ССВО у таких пациентов являются содержание провоспалительного цитокина ИЛ-8 и растворимого рецептора 1 ФНО- α p55 в моче в динамике раннего неонатального периода [7, 10, 12, 18, 21, 23, 27, 28, 31, 39, 41, 43, 45].

Уровни ИЛ-8 в моче в первые сутки, превышающие 75 нг/л, сопровождаются значимо более тяжелыми нарушениями газообменной функции легких у недоношенных новорожденных с РДС и (или) пневмонией, оцениваемой по величине ОI. При этом указанные нарушения сохраняются на протяжении всего раннего неонатального периода. Повышение концентрации ИЛ-8 в моче на 2–3 сутки выше 75 нг/л предшествует последующему ухудшению состояния легких на 4–5 сутки [28, 31].

Схожие результаты получены и в отношении растворимого рецептора 1 ФНО- α p55 в моче. Его уровни более 29 пг/л в 1-е сутки статистически значимо сопровождаются более высокими значениями ОI ($p = 0,0001$) на протяжении всего раннего неонатального периода, отражая более выраженные нарушения функции легких. Высокие концентрации данного рецептора на 2–3 сутки указывают на последующее замедление нормализации ОI на 4–5 сутки и даже некоторое ухудшение ситуации — тенденцию к росту ОI [28, 31].

Концентрации растворимого рецептора 1 ФНО- α p55 в моче на 2–3 сутки более 29 пг/л сопровождаются значимо меньшей толерантностью к энтеральной нагрузке на протяжении двух недель после рождения, т. е. более выраженными расстройствами функции ЖКТ [10, 12, 28].

4. Наиболее значимыми перинатальными прогностическими критериями развития БЛД являются следующие.

Выраженные нарушения газообменной функции легких, отражающиеся в высоких значениях показателя ОI в динамике раннего неонатального периода. Недоношенные пациенты с развившейся впоследствии БЛД в первые сутки после рождения имели медиану ОI 6,5, что статистически значимо выше, чем у тех пациентов, у которых БЛД не развилась (4,5). Отсутствие быстрой нормализации ОI на первой неделе жизни также указывает на развитие БЛД в последующем. У пациентов с развившейся впоследствии БЛД весь ранний неонатальный период характеризовался значениями ОI выше 2,5, в то время как у пациентов без БЛД этот показатель со вторых суток жизни был ниже 2,5 и далее ниже 2,0 [28, 29, 31, 32].

В случаях, если недоношенный новорожденный с РДС и (или) пневмонией в раннем неонатальном периоде продолжает нуждаться в ИВЛ более 72 часов, следует констатировать негативный прогноз в плане развития БЛД. Ранний перевод пациента на СРАР не гарантирует отсутствия развития БЛД. Если по прошествии 134 часов после рождения (5,5 суток) сохраняется необходимость в респираторной поддержке в форме ИВЛ или СРАР, вероятность развития БЛД также высока [31].

Тяжесть и длительность сердечно-сосудистой недостаточности в раннем неонатальном периоде позволяет с высокой степенью вероятности прогнозировать развитие БЛД в последующем. Если пациент нуждается в инфузии дофамина в дозах 7 мкг/кг/мин и более, то вероятность развития БЛД составляет 60,6%. С другой стороны, если для коррекции гемодинамических нарушений достаточно меньших доз дофамина, вероятность того, что БЛД не сформируется, составляет 72,0%. При необходимости инфузии дофамина менее 2 суток вероятность отсутствия БЛД в дальнейшем составляет 78,8%. В случаях, когда потребность в кардиотонической поддержке продолжается 4 суток, вероятность

развития БЛД составляет 87,1% и увеличивается при более длительном использовании препарата [25, 31].

На высокую вероятность развития БЛД (75,0%) указывает концентрация растворимого рецептора ФНО- α p55 в моче более 29,9 пг/л, определенная на 2–3 сутки после рождения. Таким пациентам оправдано назначение раннего курса ГКС [25, 31].

Для прогнозирования развития БЛД средней и тяжелой степени наиболее информативно определение содержания в моче ИЛ-8 и p55 на 5–7 сутки после рождения. При концентрациях указанных маркеров соответственно ниже 43,1 нг/л и 38,7 пг/л вероятность отсутствия в последующем таких форм патологии превышает 72,6% и 77,4% с весьма высокой силой предсказанного результата (PV — 100% для обоих маркеров, AUC 0,820 и 0,839 соответственно) [31].

5. Для недоношенных новорожденных, у которых развиваются тяжелые формы ВЖК, с первых суток характерны гипергликемические состояния с уровнем глюкозы выше 6 ммоль/л [25, 30, 40].

Анализ показателей гемостазиограммы, проведенный в течение первых 30 минут после рождения, не выявил статистически значимых различий между недоношенными пациентами, у которых развились ВЖК и без таковых. Это касается таких показателей, как АЧТВ, ПТВ, ТВ, ПТИ, Fi, МНО. Но установлено, что для недоношенных новорожденных снижение уровня тромбоцитов в периферической крови ниже 180×10^9 /л является важным критерием, указывающим на высокий риск развития ВЖК III–IV степени тяжести [30, 31, 45].

Нуждаемость в относительно высоких дозах дофамина сразу после рождения характерна для пациентов, у которых развиваются ВЧК ($8,1 \pm 4,1$ мкг/кг/мин против $6,7 \pm 2,5$ мкг/кг/мин у пациентов без ВЧК), но без статистически значимых различий [28, 33].

В качестве прогностических критериев развития и тяжести церебральных кровоизлияний оправдано использование концентрации в моче ИЛ-8 и p55 в первые 3 суток после рождения. При уровне ИЛ-8 в моче в первые сутки ниже 118,4 нг/л вероятность отсутствия у пациента ВЧК приближается к 80%. Определенная на 2–3 сутки концентрация ИЛ-8 менее 90,5 нг/л позволяет с высокой вероятностью прогнозировать, что развития тяжелых форм церебральных кровоизлияний не будет [25, 31].

6. Среди потенциально управляемых параметров терапии в анте- и перинатальном периоде статистически значимое влияние на результаты лечения недоношенных новорожденных с РДС и/или пневмонией оказали следующие.

Аntenатальная профилактика РДС посредством назначения курса ГКС значительно улучшает газообменную функцию легких недоношенного ребенка в раннем неонатальном периоде, оцениваемую по величине индекса оксигенации OI. Это позволяет сократить длительность кислородотерапии в постнаталь-

ном периоде. После антенатального курса ГКС медиана длительности О₂-терапии составила 6,5 суток (95% ДИ {2,5; 12,0}) против 14,5 суток (95% ДИ {9,0; 20,0}) без профилактики [1, 32, 34, 37, 48, 52].

Борьба с внутриутробными инфекциями. Это в первую очередь удел коллег — акушеров-гинекологов, но результаты наших исследований отражают крайнюю важность данной проблемы. Воспаление последа статистически значимо увеличивает длительность респираторной терапии в режимах ИВЛ+СРАР и количество реинтубаций — безуспешных попыток перевода пациента на самостоятельное дыхание вследствие более тяжелых расстройств газообменной функции легких, оцениваемой по величине ОI. Воспаление последа индуцирует более выраженных ССВО у недоношенных новорожденных, что подтверждается значимо более высокими концентрациями ИЛ-8 и растворимого рецептора ФНО- α p55 в моче уже в первые сутки после рождения. В итоге такие пациенты нуждаются в более длительных курсах антибиотикотерапии, составивших в наших исследованиях Me 38 суток (95% ДИ {32; 44}) против 28 суток (95% ДИ {25; 36}) у детей без воспаления последа. Кроме того, воспаление последа сопровождается более высокими уровнями гипербилирубинемии в постнатальном периоде, составившими $213,9 \pm 56,1$ мкмоль/л против $189,2 \pm 41,4$ мкмоль/л [1, 3, 4, 5, 9, 17, 32, 50].

Оперативное родоразрешение. Кесарево сечение при преждевременных родах увеличивает оценку по шкале Апгар и улучшает течение неонатального периода, снижая частоту развития ВЧК и БЛД. Недоношенные новорожденные с РДС и/или пневмонией, рожденные оперативным путем, характеризовались лучшей газообменной функцией легких, оцениваемой по величине индекса ОI в динамике раннего неонатального периода и, в силу этого, нуждались в меньшей длительности ИВЛ, ИВЛ+СРАР и кислородотерапии. Количество потребовавшихся реинтубаций при оперативном родоразрешении также оказалось значимо ниже. Кесарево сечение не сопровождалось снижением нуждаемости в кардиотонической терапии недоношенных детей, но позволило ограничиться значимо меньшими дозами дофамина при плановом и экстренном кесаревом сечении. Оперативное родоразрешение также позволило сократить длительность антибактериальной терапии недоношенных детей [1, 3, 9, 11, 25, 26, 32, 33, 36, 40, 42, 46].

Срок введения сурфактанта. Раннее введение сурфактанта снижает интенсивность ССВО в постнатальном периоде, а следовательно и тяжесть мультисистемной дисфункции. Концентрация растворимого рецептора ФНО- α p55 в моче на 2–3 сутки после рождения при раннем введении сурфактанта была значимо ниже. При этом такие пациенты нуждались в меньшей длительности ИВЛ, респираторной терапии в смешанных режимах ИВЛ+СРАР, кислородотерапии. Количество вынужденных реинтубаций также было статистически значимо

меньшим. Раннее введение сурфактанта позволило значимо сократить потребность в проведении кардиотонической терапии в послеродовом периоде, а в случае нуждаемости в таковой — уменьшить необходимые дозировки препарата и длительность их инфузии [1, 2, 6, 8, 11, 13, 15, 24, 25, 26, 32, 34, 36, 37, 38, 40, 45, 46, 48, 51, 52].

Доза сурфактанта. Полученные результаты не противоречат Европейскому консенсусу по терапии РДС 2013 года пересмотра в плане предпочтительности более высоких доз препарата, но позволили сделать важное с практической точки зрения заключение. У пациентов с РДС и/или пневмонией, родившихся в сроке гестации 33–34 недели целесообразно ограничиться дозами сурфактанта менее 150 мг/кг. Это сопровождается меньшей тяжестью и длительностью мультисистемной дисфункции, что позволяет статистически значимо сократить сроки лечения в условиях ОИТР и существенно снизить стоимость терапии [32].

7. В процессе выполнения диссертационного исследования были установлены факты, позволяющие оптимизировать оказание медицинской помощи недоношенным новорожденным с респираторной патологией. Научно обоснованные пути модификации лечебно-диагностических мероприятий легли в основу действующих «Клинических протоколов диагностики, реанимации и интенсивной терапии в неонатологии» (утверждены Приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28.01.2011 г. № 81). Разработанная патогенетически обоснованная программа ранней интенсивной терапии недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом и (или) пневмонией оказалась востребованной и реализуемой в условиях действующей в республике системы оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным. Её внедрение позволило улучшить качество оказания медицинской помощи недоношенным пациентам, снизить частоту развития БЛД и ВЧК, а в случае лечения пациентов с гестационным возрастом при рождении от 33 недель также снизить стоимость сурфактантной терапии [32, 35, 44].

Рекомендации по практическому использованию результатов

Комплекс мероприятий по профилактике мультисистемной дисфункции и, соответственно, залог успеха её терапии у недоношенных новорожденных с респираторной патологией должен начинаться задолго до предстоящих родов.

1. В рамках прегравидарной подготовки и ведения беременности особого внимания заслуживает борьба с внутриутробными инфекциями. В случае преждевременного рождения ребенка морфологическое исследование последа на предмет воспалительных изменений позволяет прогнозировать особенности течения постнатального периода [1, 50, 53, 54, 63, 64, 66].

2. Пролонгирование беременности является ключевым фактором снижения тяжести состояния недоношенного ребенка в постнатальном периоде и наибо-

лее действенным способом минимизации частоты развития церебральных кровоизлияний и БЛД [1, 33, 36, 38, 40, 46, 52, 55, 59, 61].

3. Угроза преждевременных родов в сроке гестации 24–34 недели является прямым показанием к проведению курса антенатальной гормональной профилактики РДС. В случаях, если в течение недели после окончания курса профилактики роды не произошли, необходимо еженедельное повторение гормонопрофилактики РДС [1, 61, 65, 69].

4. При возможности выбора тактики ведения преждевременных родов в сроке гестации до 34 недель предпочтение следует отдавать оперативному способу родоразрешения [6, 19, 22, 25, 26, 32, 33, 36].

5. Недоношенным пациентам, нуждающимся в проведении сурфактантной терапии, такая терапия должна быть проведена как можно раньше, в течение первых 2–5 минут после рождения. Показания к незамедлительной интубации трахеи и введению сурфактанта следующие: рождение в сроке гестации до 32 недель включительно; рождение в сроке гестации до 34 недель от матери, страдающей сахарным диабетом, многоплодная беременность, отсутствие антенатальной профилактики РДС или не полный курс [1, 40, 45, 48, 51, 59, 61, 65].

6. Рациональная дозировка сурфактанта позволяет улучшить течение постнатального периода и, в ряде случаев, существенно снизить стоимость лечения. При использовании порактанта альфа у пациентов, рожденных в сроке гестации более 33 недель, рационально использовать дозы, не превышающие 150 мг/кг массы тела. При меньших сроках гестации следует использовать дозы сурфактанта в пределах 200 мг/кг [32].

7. Интенсивная терапия недоношенного пациента после рождения и оказания первичной помощи должна основываться на динамическом мониторинге и анализе прогностических критериев в соответствии с разработанной программой. Такая тактика позволяет снизить тяжесть мультисистемной дисфункции, частоту развития церебральных кровоизлияний и БЛД у данного контингента пациентов [1, 34, 35, 38, 39, 40, 42, 45, 46, 48, 49, 51, 52, 53, 54, 57, 59, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69].

8. Разработанная программа ранней интенсивной терапии недоношенных новорожденных с РДС и (или) пневмонией активно внедряется в педагогический процесс и практическую деятельность учреждений здравоохранения Республики Беларусь (и некоторых других стран) и должна применяться на всех уровнях оказания помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ**Монография**

1. Устинович, Ю.А. Приоритеты в интенсивном выхаживании недоношенных новорожденных / Ю.А. Устинович. – Минск: Альвенто, 2012. – 144 с.

Статьи в рецензируемых журналах

2. Устинович, Ю.А. Опыт сурфактантной терапии РДС новорожденных / Ю.А. Устинович, М.В. Устинович // Рецепт. – 2007. – № 6. – С. 53–56.

3. Междисциплинарный аспект перинатальной гипоксии как основа стабилизации младенческой смертности и профилактики ранней детской инвалидизации / Г.А. Шишко, А.В. Сапотницкий, И.М. Крастелева, Ю.А. Устинович, М.В. Артюшевская // Медицинская панорама. – 2008. – № 8. – С. 37–40.

4. Сапотницкий, А.В. Влияние внутриутробного инфицирования на уровень общего билирубина в раннем неонатальном периоде у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом / А.В. Сапотницкий, М.В. Артюшевская, Ю.А. Устинович // Охрана материнства и детства. – 2009. – № 2. – С. 118–119.

5. Диагностическая значимость маркеров системного воспаления в периоде новорожденности / Г.А. Шишко, И.М. Крастелева, С.Т. Акалович, Ю.А. Устинович, М.В. Артюшевская, С.П. Горетая // Охрана материнства и детства. – 2009. – № 2. – С. 132–134.

6. Устинович, Ю.А. Современные варианты терапии респираторного дистресс-синдрома в неонатологии / Ю.А. Устинович, О.Я. Свирская // Репродуктивное здоровье. – 2009. – № 5. – С. 66–70.

7. Шишко, Г.А. Диагностическая значимость интерлейкина-8 при перинатальной гипоксии и инфекционно-воспалительных заболеваниях у новорожденных / Г.А. Шишко, И.М. Крастелева, Ю.А. Устинович // Медицинский журнал. – 2010. – № 2. – С. 113–116.

8. Устинович, Ю.А. Влияние сверххранной сурфактантной терапии на выживаемость недоношенных новорожденных / Ю.А. Устинович, О.Я. Свирская // Здравоохранение. – 2010. – № 8. – С. 60–62.

9. Асфиксия новорожденного — проблема XXI века (современные аспекты патогенеза, тактика первичной реанимации) / Г.А. Шишко, Ю.А. Устинович, А.В. Сапотницкий, С.П. Горетая, И.М. Крастелева, М.В. Артюшевская // ARS-medica. – 2011. – № 7. – С. 6–17.

10. Перспективы прогнозирования развития и оценки тяжести системного воспалительного ответа у недоношенных новорожденных / И.М. Крастелева, Ю.А. Устинович, Ю.В. Котлинская, Г.А. Шишко // ARS-medica. – 2011. – № 7. – С. 88–93.

11. Свирская, О.Я. Влияние тяжести асфиксии на эффективность респираторной терапии болезни гиалиновых мембран у недоношенных новорожденных / О.Я. Свирская, Ю.А. Устинович // Медицинский журнал. – 2011. – № 4. – С. 102–106.

12. Крастелева, И.М. Роль маркеров системного воспаления в прогнозировании реализации и течения внутриутробного инфицирования / И.М. Крастелева, Ю.А. Устинович, Г.А. Шишко // Охрана материнства и детства. – 2012. – № 1 (19). – С. 94–97.

13. Особенности первичной реанимации недоношенного ребенка / Ю.А. Устинович, А.В. Сапотницкий, И.М. Крастелева, Г.А. Шишко // Медицинский журнал Западного Казахстана. – 2012. – № 1 (33) прил. – С. 167–169.

14. Устинович, Ю.А. Заболеваемость бронхолегочной дисплазией и церебральными кровоизлияниями недоношенных новорожденных с респираторной патологией / Ю.А. Устинович // Медицинский журнал Западного Казахстана. – 2012. – № 1 (33) прил. – С. 169–171.

15. Свирская, О.Я. Влияние тяжести асфиксии на эффективность сурфактантной терапии болезни гиалиновых мембран у недоношенных новорожденных / О.Я. Свирская, Ю.А. Устинович // Медицинская панорама. – 2012. – № 2. – С. 51–53.

16. Устинович, Ю.А. Частота развития церебральных кровоизлияний и бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей с респираторной патологией / Ю.А. Устинович, И.М. Крастелева // Медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 129–132.

17. Взаимосвязь между изменениями в плаценте и асфиксией новорожденных / И.М. Крастелева, Г.А. Шишко, Ю.А. Устинович, О.Н. Ющенко // ARS-medica. – 2012. – № 7. – С. 5–9.

18. Неинвазивная диагностика синдрома системного воспалительного ответа и полиорганной дисфункции у недоношенных новорожденных / Ю.А. Устинович, И.М. Крастелева, Ю.В. Котлинская // Укр. мед. журнал. – 2011. – С. 1–3, 10 мая (электронная публикация). – Режим доступа: <http://www.umj.com.ua/article/12535/neinvazivnaya-diagnostika-sindroma-sistemnogo-vozpалitel'nogo-otveta-i-poliorgannoj-disfunkcii-u-nedonoshennyh-povorozhdennyh>. – Дата доступа: 06.08.2012.

19. Устинович, Ю.А. Динамика частоты и тяжести церебральных кровоизлияний у недоношенных детей в Республике Беларусь / Ю.А. Устинович, Г.А. Шишко // Медицинский журнал Западного Казахстана. – 2012. – № 3 (35). – С. 253.

20. Устинович, Ю.А. Изменения контингента больных бронхолегочной дисплазией в Республике Беларусь / Ю.А. Устинович, А.В. Сапотницкий // Медицинский журнал Западного Казахстана. – 2012. – № 3 (35). – С. 253.

21. Устинович, Ю.А. Возможности оценки тяжести полиорганной дисфункции у недоношенных детей / Ю.А. Устинович, С.Т. Акалович // Медицинский журнал Западного Казахстана. – 2012. – № 3 (35). – С. 254.

22. Устинович, Ю.А. Интенсивная терапия детей, страдающих бронхолегочной дисплазией / Ю.А. Устинович // Медицина. – 2012. – № 3. – С. 34–37.

23. Устинович, Ю.А. Оценка выраженности полиорганной дисфункции у недоношенных детей по уровню растворимого рецептора фактора некроза опухолей- α p55 / Ю.А. Устинович, С.Т. Акалович // Медицинский журнал. – 2012. – № 3. – С. 123–126.

24. Устинович, Ю.А. Роль сурфактантной терапии в первичной реанимации недоношенного ребенка / Ю.А. Устинович, А.В. Сапотницкий, П.М. Лаппо // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2012. – № 5 (23). – С. 575–578.

25. Устинович, Ю.А. Особенности перинатального периода и риск развития церебральных кровоизлияний у недоношенных детей / Ю.А. Устинович, А.В. Сапотницкий // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2013. – № 3 (27). – С. 80–88.

26. Устинович, Ю.А. Тяжесть полиорганной дисфункции и риск развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей / Ю.А. Устинович // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2013. – № 3 (27). – С. 101–108.

27. Устинович, Ю.А. Биомаркеры синдрома системного воспалительного ответа и сепсиса у новорожденных детей / Ю.А. Устинович, А.К. Дигоева // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2013. – № 4 (28). – С. 86–93.

28. Устинович, Ю.А. Роль синдрома системного воспалительного ответа в генезе полиорганной дисфункции у недоношенных детей / Ю.А. Устинович, Г.А. Шишко // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2014. – № 2 (32). – С. 106–114.

29. Устинович, Ю.А. Клиническая манифестация полиорганной дисфункции у недоношенных новорожденных с развившейся бронхолегочной дисплазией / Ю.А. Устинович // Медицинский журнал. – 2014. – № 2 (48). – С. 114–117.

30. Устинович, Ю.А. Клиническая манифестация полиорганной дисфункции у недоношенных новорожденных с церебральными кровоизлияниями / Ю.А. Устинович, А.Н. Витушко, А.А. Устинович // Медицинский журнал. – 2014. – № 2 (48). – С. 118–121.

31. Устинович, Ю.А. Прогностические критерии тяжести полиорганной дисфункции и развития бронхолегочной дисплазии и церебральных кровоизлияний у недоношенных детей / Ю.А. Устинович, И.С. Прудывус // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2014. – № 5 (35). – С. 126–138.

32. Устинович, Ю.А. Возможности оптимизации перинатальной интенсивной терапии недоношенных детей / Ю.А. Устинович, И.С. Прудывус // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2015. – № 1 (37). – С. 106–116.

Материалы съездов и конференций

33. Рожко, Ю.В. Факторы риска перинатального периода по инвалидизации недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 грамм / Ю.В. Рожко, Ю.А. Устинович, Г.А. Шишко // VII съезд акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь: материалы съезда. В 2 т. – Гродно, 2002. – Т. 2. – С. 294–297.

34. Устинович, Ю.А. Некоторые аспекты интенсивной терапии респираторного дистресс-синдрома у недоношенных детей / Ю.А. Устинович, О.Я. Свирская // VII съезд акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь: материалы съезда. В 2 т. – Гродно, 2002. – Т. 2. – С. 307–312.

35. Инфузионная терапия в неонатологии / Г.А. Шишко, Ю.А. Устинович, С.П. Горетая, М.В. Артюшевская // Настоящее и будущее последипломного образования: материалы Респ. науч.-практ. конф., посвящ. 75-летию БелМАПО (Минск, 19–20 окт. 2006 г.). В 2 т. Т. 2 / редколл.: В.И. Жарко [и др.]. – БелМАПО, 2006. – С. 544–547.

36. Перинатальные факторы риска внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом / Г.А. Шишко, Ю.А. Устинович, С.П. Горетая, М.В. Артюшевская // Настоящее и будущее последипломного образования: материалы Респ. науч.-практ. конф., посвящ. 75-летию БелМАПО (Минск, 19–20 окт. 2006 г.). В 2 т. Т. 2 / редколл.: В.И. Жарко [и др.]. – БелМАПО, 2006. – С. 547–549.

37. Устинович, Ю.А. Эффективность сурфактантной терапии при лечении гипоксии у недоношенных новорожденных / Ю.А. Устинович // Здоровая мать — здоровый ребенок: сб. материалов VIII съезда педиатров Республики Беларусь. – Минск, 2006. – С. 458–462.

38. Стабилизация младенческой смертности и снижение инвалидизации — стратегическое направление работы неонатальной службы в обеспечении демографической безопасности / Г.А. Шишко, Ю.А. Устинович, М.В. Артюшевская, С.П. Горетая, С.К. Клецкий, А.В. Сапотницкий // Управление здравоохранением и обеспечение демографической безопасности Республики Беларусь: материалы Респ. науч.-практ. конф. (Минск, 28 июня 2007 г.) / редколл.: В.И. Жарко [и др.]. – Минск: БелМАПО, 2007. – С. 258–261.

39. Диагностическая значимость определения растворимого рецептора фактора некроза опухолей р55 в моче недоношенных новорожденных при оценке тяжести патологического течения раннего неонатального периода / Г.А. Шишко, И.М. Крастелева, С.Т. Акалович, Ю.А. Устинович, М.В. Артюшевская, Н.Н. Войтенко // Современные медицинские технологии, обеспечивающие здоровье матери и ребенка: сб. материалов Респ. науч.-практ. конф. – 2009. – С. 186–189.

40. Основные направления оптимизации лечебно-диагностического процесса в перинатологии и интенсивной терапии в неонатологии / Г.А. Шишко, Ю.А. Устинович, А.В. Сапотницкий, С.П. Горетая, М.В. Артюшевская, И.М. Крастелева // Здоровье для всех: материалы I Междунар. науч.-практ. конф., УО «Полесский государственный университет», Пинск, 21–22 мая 2009 г. / Национальный банк Республики Беларусь [и др.]; редкол.: К.К. Шебеко [и др.]. – Пинск: ПолесГУ, 2009. – С. 106–107.

41. Влияние перинатальной гипоксии на уровень интерлейкина-8 и фактор некроза опухолей у недоношенных новорожденных / Ю.А. Устинович, И.М. Крастелева, Г.А. Шишко, С.Т. Акалович, А.В. Сапотницкий // Современные подходы к продвижению здоровья: материалы III Междунар. науч.-практ. конф. (Гомель, 21 октября 2010 г.) / ред. совет: А.Н. Лызикив [и др.]. – Гомель: ГомГМУ, 2010. – С. 112–114.

42. Показатели кислотно-основного состояния крови в первый час жизни у недоношенных детей с различными оценками по шкале Апгар / Г.А. Шишко, А.В. Сапотницкий, Ю.А. Устинович, М.В. Артюшевская, С.П. Горетая // Современные подходы к продвижению здоровья: материалы III Междунар. науч.-практ. конф. (Гомель, 21 октября 2010 г.) / ред. совет: А.Н. Лызикив [и др.]. – Гомель: ГомГМУ, 2010. – С. 126–128.

43. Возможности оценки системного воспалительного ответа у новорожденных / Ю.А. Устинович, И.М. Крастелева, А.В. Сапотницкий, Г.А. Шишко // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. и материалов науч.-практ. конф., Минск, 24–25 нояб. 2010 г. / редкол.: К.У. Вильчук [и др.]. – Минск: Медисонт, 2010. – С. 304–307.

44. Сапотницкий, А.В. Проблемы оценки тяжести асфиксии у недоношенных детей / А.В. Сапотницкий, Ю.А. Устинович, Г.А. Шишко // Актуальные проблемы педиатрии, детской хирургии и травматологии: материалы Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 50-летию УЗ «ГОДКБ» и 25-летию кафедры педиатрии УО «ГрГМУ» (10–11 ноября 2011 г.) [изд. на CD-дисках] / Н.С. Парамонова (отв. ред.). Электрон. текст. дан. и прогр. (объем 5 Mb). – Гродно: ГрГМУ, 2011. – С. 276–279. – 1 эл. опт. диск (CD-ROM).

45. Перспективы диагностики и лечения мультисистемной дисфункции у недоношенных новорожденных / Ю.А. Устинович, Г.А. Шишко, И.М. Крастелева, А.В. Сапотницкий, С.Т. Акалович // Материалы IX съезда педиатров Республики Беларусь. – Минск, 2011. – С. 275–277.

Тезисы докладов

46. Устинович, Ю.А. Пути предупреждения внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных новорожденных / Ю.А. Устинович, Л.В. Баранова, О.Я. Свирская // Анестезиологическое обеспечение и интенсивная терапия кри-

тических состояний: тез. докл. V съезда анестезиологов-реаниматологов Беларуси. – Минск, 2004. – С. 158.

47. Современные подходы к терапии бронхолегочной дисплазии / Ю.А. Устинович, Г.А. Шишко, А.В. Сапотницкий, С.П. Горетая // Новые технологии в анестезиологии и интенсивной терапии: тез. Докл. VI съезда анестезиологов-реаниматологов. Вып. VI / под ред. Г.В. Илюкевича. – Минск: БелМАПО, 2008. – С. 178–179.

48. Свирская, О.Я. Тактика минимизации осложнений интенсивной терапии недоношенных новорожденных / О.Я. Свирская, Ю.А. Устинович // Актуальные проблемы и современные технологии в анестезиологии и интенсивной терапии: тез. докл. VII съезда анестезиологов-реаниматологов (Минск, 31 мая – 1 июня 2012 г.). Вып. 7. – Минск: Профессиональные издания. – С. 304–307.

49. Витушко, А.Н. Длительность искусственной вентиляции легких у недоношенных новорожденных с тяжелыми и умеренными внутрижелудочковыми кровоизлияниями: тезисы VIII междисциплинарной конференции по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина — здоровый новорожденный» / А.Н. Витушко, Т.В. Гнедько, Ю.А. Устинович // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – СПб., ноябрь 2013, прил. 2. – С. 25–26.

50. Устинович, Ю.А. Особенности течения постнатального периода у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом и воспалением последа / Ю.А. Устинович, И.М. Крастелева // Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания: тез. VI Конгресса педиатров стран СНГ, Минск, 9–10 окт. 2014 г. / Федерация педиатров стран СНГ [и др.]. – Минск, 2014. – С. 151.

51. Устинович, Ю.А. Влияние тактики сурфактантной терапии на течение респираторного дистресс-синдрома у недоношенных детей / Ю.А. Устинович, Г.А. Шишко, О.Я. Свирская // Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания: тез. VI Конгресса педиатров стран СНГ, Минск, 9–10 окт. 2014 г. / Федерация педиатров стран СНГ [и др.]. – Минск, 2014. – С. 152.

52. Устинович, Ю.А. Профилактика респираторного дистресс-синдрома у недоношенных детей и течение постнатального периода / Ю.А. Устинович, Г.А. Шишко // Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания: тез. VI Конгресса педиатров стран СНГ, Минск, 9–10 окт. 2014 г. / Федерация педиатров стран СНГ [и др.]. – Минск, 2014. – С. 152.

Патент

53. Способ определения риска развития инфекционного процесса у недоношенного новорожденного ребенка: пат. 17033 Респ. Беларусь, МПК G 01N 33/50 (2006.01) / И.М. Крастелева, Ю.А. Устинович, С.Т. Акалович, Г.А. Шишко; заявитель ГУО БелМАПО. – № а 20101248; заявл. 2010.08.20; опубл.

2013.04.30 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2013. – № 2. – С. 136.

Инструкция по применению

54. Прогностические критерии реализации риска внутриутробного инфицирования в раннем неонатальном периоде: инструкция по применению № 224–1212: утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 20.12.2012 г. / ГУО «БелМАПО»; Г.А. Шишко, И.М. Крастелева, Ю.А. Устинович, С.Т. Акалович. – Минск, 2012. – 6 с.

Прочие публикации

55. Баранова, Ю.В. Нервно-психическое развитие детей, родившихся недоношенными / Ю.В. Баранова, О.Я. Свирская, Ю.А. Устинович // Немедикаментозные методы лечения в акушерстве, гинекологии и перинатологии: сб. науч.-практ. материалов / под общ. ред. К.И. Малевича. – Минск: БелМАПО, 2000. – С. 52–54.

56. Баранова, Ю.В. Ретроспективный анализ развития недоношенных детей, получавших интенсивную терапию в неонатальном периоде / Ю.В. Баранова, О.Я. Свирская, Ю.А. Устинович // Актуальные проблемы реаниматологии и инфекционной патологии в акушерстве, гинекологии и педиатрии: сб. тр., посвящ. 70-летию Научно-исследовательского института охраны материнства и детства. – Минск: БГМУ, 2001. – С. 19–21.

57. Устинович, Ю.А. Некоторые аспекты респираторной помощи недоношенным новорожденным / Ю.А. Устинович // Актуальные проблемы реаниматологии и инфекционной патологии в акушерстве, гинекологии и педиатрии: сб. тр., посвящ. 70-летию Научно-исследовательского института охраны материнства и детства. – Минск: БГМУ, 2001. – С. 124–128.

58. Шишко, Г.А. Информативность показателей кислотно-основного состояния крови у недоношенных детей с различными оценками по шкале Апгар / Г.А. Шишко, Ю.А. Устинович, А.В. Сапотницкий // БГМУ: 90 лет в авангарде медицинской науки и практики: сб. науч. тр. / Белорус. гос. мед. ун-т / редкол.: А.В. Сикорский [и др.]. – Минск: ГУ РНМБ, 2011. – Т. 1. – С. 142–143.

59. Устинович, А.А. Бронхолегочная дисплазия у новорожденных и детей раннего возраста: учеб.-метод. пособие / А.А. Устинович, Ю.А. Устинович. – Минск: БГМУ, 2003. – 18 с.

60. Инструкция по ранней интенсивной терапии гемодинамических нарушений при гипоксических состояниях у новорожденных / Г.А. Шишко, Н.С. Богданович, О.А. Дерюгина, В.Г. Калюжин, Ю.А. Устинович. – Минск: ДокторДизайн, 2005. – 36 с.

61. Шишко, Г.А. Современные подходы к ранней диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии: учеб.-метод. пособие / Г.А. Шишко, Ю.А. Устинович. – Минск: БелМАПО, 2006. – 31 с.

62. Оценка по шкале Апгар и профилактики гипогликемии и гипербилирубинемии у недоношенных детей: учеб.-метод. пособие / Г.А. Шишко, А.В. Сапотницкий, Ю.А. Устинович, М.В. Артюшевская, С.П. Горетая. – Минск: БелМАПО, 2009. – 16 с.

63. Прогнозирование риска реализации и тяжести течения внутриутробного инфицирования у новорожденных: пособие для врачей / Г.А. Шишко, Ю.А. Устинович, И.М. Крастелева, М.В. Артюшевская, А.В. Сапотницкий. – Минск: Зималетто, 2010. – 20 с.

64. Внутриутробные инфекции: технология оценки риска реализации и тяжести манифестации в раннем неонатальном периоде: учеб.-метод. пособие / Г.А. Шишко, Ю.А. Устинович, И.М. Крастелева, С.Т. Акалович, Т.М. Дорошенко, М.В. Артюшевская, А.В. Сапотницкий. – Минск: БелМАПО, 2011. – 24 с.

65. Устинович, Ю.А. Сверххранящая сурфактантная терапия в неонатологии: учеб.-метод. пособие / Ю.А. Устинович, О.Я. Свирская. – Минск: БелМАПО, 2011. – 24 с.

66. Сепсис новорожденных: учебно-методическое пособие / Г.А. Шишко, В.В. Курек, Ю.А. Устинович, Л.Л. Миронов, И.М. Крастелева, А.В. Сапотницкий, С.П. Горетая, С.Н. Коваль. – Минск: БелМАПО, 2012. – 55 с.

67. Геморрагические расстройства у новорожденных: учеб.-метод. пособие / Г.А. Шишко, Л.Л. Миронов, Ю.А. Устинович, И.М. Крастелева, А.В. Сапотницкий. – Минск: БелМАПО, 2013. – 47 с.

68. Инфузионная терапия в неонатологии: учеб.-метод. пособие / Г.А. Шишко, Е.И. Слобожанина, Ю.А. Устинович, И.М. Крастелева, М.В. Артюшевская, А.И. Пальцева, А.В. Сапотницкий, С.Э. Качан. – Минск: БелМАПО, 2014. – 35 с.

69. Респираторный дистресс-синдром у недоношенных новорожденных: учеб.-метод. пособие / Ю.А. Устинович, Г.А. Шишко, Н.Л. Андреева, О.В. Козлякова, Л.Ч. Недень. – Минск: БелМАПО, 2015. – 25 с.

РЭЗІЮМЭ

Усціновіч Юрый Анатольевіч
Прафілактыка і лячэнне мультысістэмнай дысфункцыі
ў неданошаных нованароджаных з рэспіраторнай паталогіяй

Ключавыя словы: неданошаны нованароджаны, рэспіраторны дыстрэс-сіндром (РДС), поліарганная дысфункцыя, бронхалёгачная дысплазія (БЛД), унутрыжалудачкавыя кровазліцці (УЖК).

Мэта работы: вызначыць ролю перынатальных фактараў, цяжкасці мультысістэмнай дысфункцыі і параметраў інтэнсіўнай тэрапіі ў развіцці бронхалёгачнай дысплазіі і цэрэбральных кровазліццяў у неданошаных нованароджаных з рэспіраторным дыстрэс-сіндромам і пнеўманіяй. Распрацаваць падыходы да аптымізацыі інтэнсіўнай тэрапіі ў неанатальным перыядзе для мінімізацыі патэнцыяльных ускладненняў, якія вядуць да інваліднасці.

Метады даследавання: клінічныя, лабараторныя, інструментальныя, статыстычныя.

Вынікі даследавання і іх навізна. Даказана павышаная частата развіцця БЛД і УЖК сярод неданошаных нованароджаных з РДС і/або пнеўманіяй. Вызначаны найбольш значныя фактары, якія спрыяюць развіццю УЖК і фарміраванню БЛД: нізкі гестацыйны ўзрост, роды праз натуральныя родавыя шляхі, нізкая адзнака па шкале Апгар, адтэрмінаванае ўвядзенне сурфактанта. Інфарматыўнымі дыягнастычнымі тэстамі сіндрому сістэмнага запаленчага адказу (ССЗА) у неданошаных нованароджаных устаноўлены вызначэнне ўтрымання ІЛ-8 і растваральнага рэцэптара ФНП- α р55 у мачы ў дынаміцы ранняга неанатальнага перыяду. Узроўні ІЛ-8 вышэй за 75 нг/л і р55 вышэй за 29,9 пг/л з'яўляюцца прэдыктарамі цяжкіх расстройстваў газаабменнай функцыі лёгкіх і далейшага фарміравання БЛД. Інфузія дафаміну ў дозах 7 мкг/(кг×хв) працягласцю ад 4 сутак і больш у 87,1% выпадкаў суправаджаецца развіццём БЛД. Патэнцыяльна кіравальнымі параметрамі тэрапіі ў перынатальным перыядзе, якія зніжаюць цяжкасць ССЗА, мультысістэмнай дысфункцыі, вызначаны антэнатальная прафілактыка РДС, барацьба з унутрывантробнымі інфекцыямі, роды аператыўным шляхам, ранняе ўвядзенне сурфактанта ў аптымальных дозах. У пацыентаў з гестацыйным узростам ад 33 тыдняў даказана мэтазгоднасць выкарыстання доз менш за 150 мг/кг.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: вынікі мэтазгодна выкарыстоўваць у інтэнсіўнай тэрапіі неданошаных нованароджаных з РДС і/або пнеўманіяй.

Галіна прымянення: неанаталогія, неанатальная інтэнсіўная тэрапія.

РЕЗЮМЕ

Устинович Юрий Анатольевич

Профилактика и лечение мультисистемной дисфункции у недоношенных новорожденных с респираторной патологией

Ключевые слова: недоношенный новорождённый, респираторный дистресс-синдром (РДС), полиорганная дисфункция, бронхолегочная дисплазия (БЛД), внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК).

Цель работы: установить роль перинатальных факторов, тяжести мультисистемной дисфункции и параметров интенсивной терапии в развитии бронхолегочной дисплазии, церебральных кровоизлияний у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом и пневмонией. Определить основные подходы к оптимизации интенсивной терапии в неонатальном периоде с целью минимизации потенциальных инвалидизирующих осложнений.

Методы исследования: клинические, лабораторные, инструментальные, статистические.

Результаты исследования и их новизна. Установлена повышенная частота развития БЛД и ВЖК среди недоношенных новорожденных, страдающих РДС и/или пневмонией. Определены наиболее значимые факторы, предрасполагающие к развитию ВЖК и формированию БЛД: низкий гестационный возраст, роды через естественные родовые пути, низкая оценка по шкале Апгар, отсроченное введение сурфактанта. Информативными диагностическими тестами синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) у недоношенных новорожденных установлены определение содержания ИЛ-8 и растворимого рецептора ФНО- α p55 в моче в динамике раннего неонатального периода. Уровни ИЛ-8 выше 75 нг/л и p55 выше 29,9 пг/л являются предикторами тяжелых расстройств газообменной функции легких и формирования БЛД в последующем. Инфузия дофамина в дозах 7 мкг/(кг×мин) длительностью 4 суток и более в 87,1% случаев сопровождается развитием БЛД. Потенциально управляемыми параметрами терапии в перинатальном периоде, снижающими тяжесть ССВО, мультисистемной дисфункции, определены антенатальная профилактика РДС, борьба с внутриутробными инфекциями, оперативное родоразрешение, раннее введение сурфактанта в оптимальных дозировках. У пациентов с гестационным возрастом от 33 недель доказана целесообразность использования доз менее 150 мг/кг.

Рекомендации по использованию: результаты целесообразно использовать в интенсивной терапии недоношенных новорождённых с РДС и/или пневмонией.

Область применения: неонатология, неонатальная интенсивная терапия.

SUMMARY

Yury Ustsinovich

Prevention and treatment of multisystem dysfunction in preterm infants with respiratory disorders

Keywords: premature newborn, respiratory distress syndrome, multi-organ dysfunction, bronchopulmonary dysplasia, intraventricular hemorrhage.

Objective: to establish the role of perinatal factors, multisystem dysfunction severity and intensive care parameters in bronchopulmonary dysplasia and cerebral hemorrhage in preterm infants with respiratory distress syndrome and pneumonia. Optimization of neonatal intensive care in order to minimize potential disabling complications.

Methods: clinical, laboratory, medical statistics.

Results of the study. Preterm infants with RDS and/or pneumonia have increased incidence of BPD and IVH. Most significant factors contributing to IVH and BPD are low gestational age, vaginal delivery, low Apgar score, delay in surfactant treatment.

Urine IL-8 and soluble TNF- α receptor p55 are informative diagnostic tests for SIRS in premature infants in first 7 days of life. Interleukin 8 above 75 ng per liter and p55 above 29.9 pg per liter predict severe gas exchange disturbances and future BPD. Dopamine starting from 7 $\mu\text{g}/(\text{kg}\times\text{min})$ with duration of infusion of more than 96 hours associated with BPD in 87.1% of cases.

Antenatal steroids, treatment of intrauterine infections, delivery via Cesarean section, early administration of surfactant in optimal doses are potentially modifiable perinatal care parameters reducing severity of SIRS and multisystem dysfunction. Patients with a gestational age of more than 33 weeks require surfactant dose less than 150 mg/kg.

Recommendation for use: results can be used in neonatal intensive care for prevention of bronchopulmonary dysplasia and intraventricular hemorrhages in preterm newborns.

Area of application: neonatology, neonatal intensive care.

Подписано в печать 19.10.16. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».
Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 2,56. Уч.-изд. л. 2,75. Тираж 60 экз. Заказ 691.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.