

На правах рукописи



Андреев Артём Владимирович

**ФАКТОРЫ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ И РАННЕЕ  
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫХ  
КРОВОИЗЛИЯНИЙ У ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ**

3.1.21. – Педиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2022 г.

Работа выполнена на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

**Харламова Наталья Валерьевна**

**Официальные оппоненты:**

**Зубков Виктор Васильевич** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор института неонатологии и педиатрии.

**Симаходский Анатолий Семенович** – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой детских болезней с курсом неонатологии.

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «11» апреля 2022г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.062.2 (Д208.087.05) на базе ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2).

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

Автореферат разослан «\_\_\_» 2022 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук, доцент

Тыртова Людмила Викторовна

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы**

Внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) остаются частой и клинически значимой проблемой у недоношенных и, особенно, у глубоко недоношенных детей [Пальчик А.Б., 2011; Иванов Д.О., 2013; Leiser L.M., 2019]. Для каждого новорожденного развитие ВЖК в последующем может способствовать возникновению неврологического дефицита [Иова А.С., 2020], а при развитии тяжелых ВЖК (III-IV ст.) нередко приводит к летальному исходу или инвалидности в дальнейшем [Шабалов Н.П., 2019; Володин Н.Н., 2015]. Поэтому прогнозирование развития ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных с перинатальным поражением ЦНС остается одной из важных задач современной перинатологии.

Поиск новых, ранее не изученных, нейромаркеров в крови у новорожденных детей, отражающих повреждение клеток головного мозга и позволяющих определять степень его поражения, является одним из важных направлений в современной неонатологии [Намазова-Баранова Л.С., 2016]. Часть из них хорошо изучена, в том числе у новорожденных детей [Голосная Г.С., 2010; Задворнов А.А., 2017]. Однако имеется ряд нейромаркеров, доказавших свою прогностическую точность в эксперименте, а также в популяции взрослых людей с различной патологией, но не изученных у новорожденных, в т.ч. глубоко недоношенных детей.

### **Степень разработанности темы**

В настоящее время в доступной литературе описано большое количество факторов риска возникновения ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных [Пальчик А.Б. и др., 2012; Иванов Д.О., 2013; Володин Н.Н., 2014; Гузева В.И., 2016], однако, учитывая высокую частоту ВЖК у данной категории пациентов [Иова А.С., 2020], требуют уточнения. Роль длительного воздействия боли, которую испытывают новорожденные в условиях ОРИТН [Студеникин В.М. и др., 2014], также остается неясной и требует подробного изучения.

Известно, что белок нейромодулин (GAP-43) является ключевым регуляторным белком нервных окончаний и играет значимую роль в процессе развития и роста нейронов для формирования сложной топографии межнейрональных связей [Chia P.H., 2013; Holahan M.R., 2015; Cai J., 2012]. Рассматривая механизмы действия GAP-43 на ЦНС, Holahan M.R. (2013) указывает на его роль в процессах роста нейронов и пластичности нервных окончаний. Данные Morita S. (2013) показали, что GAP-43 высоко экспрессируется в незрелых растущих аксональных терминалах с пониженной экспрессией в процессе созревания.

Доказано, что белки-аррестины, являясь адапторными белками, регулируют целый ряд биохимических процессов, действуя, в т.ч., на эндотелиальную NO-синтазу (eNOS),  $\beta$ -адренорецепторы, рецепторы, сопряженные с G-белком [Peterson Y.K., 2017]. Определение уровня  $\beta$ -аррестина-2 в настоящее время применяется в кардиологии для поиска новых лекарственных средств при лечении сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца [Wang X., 2020; Lympertopoulos, 2019]. Данные о роли нейромодулина и  $\beta$ -аррестина-2 в формировании ПП ЦНС (в т.ч. ВЖК) у глубоко недоношенных детей в раннем неонатальном периоде отсутствуют.

**Цель исследования** - изучить факторы риска и обосновать прогнозирование исходов ВЖК у глубоко недоношенных детей в раннем неонатальном периоде.

### **Задачи**

1. Уточнить факторы риска формирования ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных детей в раннем неонатальном периоде;
2. Установить особенности показателей биоэлектрической активности головного мозга (аЭЭГ) у глубоко недоношенных детей различного гестационного возраста с перинатальными поражениями ЦНС в раннем неонатальном периоде;

3. Выявить особенности уровня боли у глубоко недоношенных детей в раннем неонатальном периоде и установить их влияние на формирование ВЖК и ранние исходы;

4. Определить уровни нейромодулина и  $\beta$ -аррестина-2 в крови у глубоко недоношенных новорожденных детей в первые сутки жизни в зависимости от гестационного возраста и наличия ВЖК;

5. Разработать способы прогнозирования исходов ВЖК у глубоко недоношенных детей с перинатальными поражениями ЦНС в раннем неонатальном периоде.

### **Научная новизна**

1. Уточнены факторы риска формирования ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных: принудительные режимы ИВЛ (ОШ=10,0), тяжелая асфиксия при рождении (ОШ=2,776), отсутствие антенатальной профилактики РДС плода (ОШ=2,379) и факторы, снижающие риск их развития – ИВЛ с двойным управлением в течение вдоха (ОШ=0,139), менее инвазивное введение порактанта альфа в дозировке 200 мг/кг (ОШ=0,275), полная антенатальная профилактика глюкокортикоидами (ОШ=0,396).

2. Установлены и систематизированы данные об уровне боли у глубоко недоношенных новорожденных детей с перинатальным поражением ЦНС в раннем неонатальном периоде. Доказана взаимосвязь интенсивности боли в раннем неонатальном периоде с показателями аЭЭГ, физического развития, нейромышечной зрелости к концу неонатального периода.

3. Впервые определены значения нейромодулина и  $\beta$ -аррестина-2 в первые сутки жизни в сыворотке крови глубоко недоношенных новорожденных различного гестационного возраста с ПП ЦНС в зависимости от наличия и степени ВЖК.

4. Впервые установлено значение концентраций нейромодулина и  $\beta$ -аррестина-2 в сыворотке крови у глубоко недоношенных новорожденных при формировании ВЖК.

5. Впервые доказано прогностическое значение высоких концентраций  $\beta$ -аррестина-2 в сыворотке крови для тяжелого неонатального шока у глубоко недоношенных новорожденных с ПП ЦНС.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Наиболее значимыми факторами риска формирования ВЖК являются принудительные режимы ИВЛ (ОШ=10,0), тяжелая асфиксия при рождении (ОШ=2,776), отсутствие антенатальной профилактики РДСН (ОШ=2,379). Факторами, снижающими риск развития ВЖК, являются: ИВЛ с двойным управлением в течение вдоха (ОШ=0,139), менее инвазивное введение порактанта альфа в дозировке 200 мг/кг (ОШ=0,275), полная антенатальная профилактика РДСН глюкокортикоидами (ОШ=0,396).

Проведена оценка болевого синдрома, испытываемого глубоко недоношенными новорожденными в раннем неонатальном периоде. Выявлена связь между средним количеством манипуляций в раннем неонатальном периоде у глубоко недоношенных новорожденных и увеличением окружности головы к 28 суткам жизни ( $r=-0,61$ ;  $p=0,005$ ). Установлено, что количество болезненных манипуляций в раннем неонатальном периоде  $>21$  в сутки у глубоко недоношенных новорожденных, находящихся на респираторной поддержке, является фактором риска снижения прироста окружности головы к 28 суткам жизни (ОШ=3,68 (ДИ 1,12 – 8,36;  $p=0,009$ )).

Установлено значение концентрации нейромодулина в сыворотке крови глубоко недоношенных новорожденных на 1 сутки жизни в зависимости от наличия и степени ВЖК, судорожной активности. Прогностическим критерием для развития ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде является концентрация нейромодулина в сыворотке крови в 1 сутки жизни  $> 0,61$  нг/мл; для развития судорожной активности  $> 1,482$  нг/мл.

Доказано, что повышение концентрации  $\beta$ -аррестина-2 ассоциировано с развитием тяжелого неонатального шока у глубоко недоношенных новорожденных.

В клиническую практику предложены способы прогнозирования развития ВЖК, тяжелого неонатального шока, а также программа для ЭВМ «Прогнозирование развития ВЖК у глубоко недоношенных детей».

### **Методология и методы исследования**

Методология настоящей работы построена на изучении и обобщении литературных данных о развитии ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде, про- и ретроспективном анализе данных, полученных при обследовании 129 глубоко недоношенных новорожденных с ПП ЦНС. В зависимости от наличия ВЖК в раннем неонатальном периоде новорожденные подразделены на две группы. Первую группу (I) составил 81 ребенок с верифицированным ВЖК в раннем неонатальном периоде, в т.ч. ВЖК I степени (n=60), II степени (n=16) и III-IV степени (n=5); вторую (II) – 48 глубоко недоношенных новорожденных с отсутствием ВЖК в раннем неонатальном периоде.

Оценка социально-биологического анамнеза для оценки факторов риска ВЖК проводилась путем выkopировки данных из обменной карты беременной (форма №113/у), истории родов (форма №096/у). Наблюдение за детьми проводилось ежедневно, обследование и лечение детей осуществлялось согласно современным клиническим рекомендациям.

Для исследования использовались: клинические методы; ежедневно проводились оценка уровня боли с помощью модифицированной шкалы боли и дискомфорта у новорожденных EDIN6 [G. Raffaeli et al., 2017] и подсчет количества манипуляций, выполняемых в раннем неонатальном периоде. АЭЭГ выполнялась на 2-3 сутки жизни с помощью аппаратно-программного комплекса «Нейромонитор» с программным обеспечением «НейронСпектр.NET» («Нейрософт», Россия). Определение концентрации нейромодулина и  $\beta$ -аррестина-2 осуществлялось иммуноферментным методом на анализаторе «EL-808» (США) реагентами фирмы «Cloud-Clone Corp» (США) согласно методикам к наборам. Статистическая обработка полученных данных выполнялась с помощью пакета прикладных программ Statistica 13.0 (Statsoft

Ink, США), программы «Microsoft Excel 2010» (Microsoft, США), системы OpenEpi (<http://www.openepi.com>), программы MedCalc v7.4.4.1.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Формирование ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении сопряжено с тяжелой асфиксиею при рождении, отсутствием антенатальной профилактики РДС, принудительными режимами ИВЛ. ИВЛ с двойным управлением в течение вдоха, менее инвазивное введение порактанта альфа, полная антенатальная профилактика глюкокортикоидами – снижают риск их развития.

2. Глубоко недоношенные новорожденные в раннем неонатальном периоде испытывают боль, которая сопровождается нарушениями электрической активности головного мозга. Глубоко недоношенные новорожденные с ВЖК, испытывающие в раннем неонатальном периоде «сильную» боль, демонстрируют задержку нейромышечной зрелости и более низкие показатели их физического развития к концу неонатального периода.

3. У глубоко недоношенных новорожденных с ВЖК отмечается повышение концентрации нейромодулина и снижение концентрации β-аррестина-2 в сыворотке крови в 1 сутки жизни. Критерием прогнозирования развития ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде является концентрация нейромодулина в сыворотке крови в 1 сутки жизни более 0,61 нг/мл; критерием развития судорожной активности – концентрация нейромодулина – более 1,482 нг/мл. Имеется прямая значимая корреляционная взаимосвязь между концентрацией нейромодулина в сыворотке крови в 1 сутки жизни и степенью ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Степень достоверности результатов исследования определяется репрезентативным числом наблюдений и выполненных исследований.

Достоверность результатов исследований подтверждается актом проверки первичного материала от 16.06.2021г.

Основные разделы работы представлены на многочисленных научно-практических конференциях, в том числе с международным участием.

Теоретические положения и практические рекомендации научного исследования используются в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Ив НИИ Мид им. В.Н. Городкова» Минздрава России. Результаты исследования внедрены в работу отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных и выхаживания недоношенных детей ФГБУ «Ив НИИ Мид им. В.Н. Городкова» Минздрава России.

По материалам диссертационной работы опубликовано 20 печатных работ, из них 9 – в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень рекомендуемых ВАК Минобрнауки Российской Федерации, получено 3 патента на изобретение и 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 145 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 2 глав результатов собственного исследования, обсуждения полученных данных, выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 38 отечественных и 154 иностранных источника. Работа иллюстрирована 39 таблицами и 15 рисунками.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Большинство матерей, родивших глубоко недоношенных детей вне зависимости от наличия ВЖК, имели отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, а также различную экстрагенитальную патологию,

осложненное течение беременности и родов. Нами уточнены клинические факторы риска формирования ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных при рождении и в раннем неонатальном периоде (рисунок 1).

ФАКТОРЫ	ОШ	ДИ 95%	p
<b>Факторы, способствующие развитию ВЖК:</b>			
Отсутствие антенатальной профилактики РДС плода	2,379	1,100 – 5,148	0,025
Наличие тяжелой асфиксии при рождении	2,776	1,039 – 7,413	0,018
Принудительная ИВЛ (IMV/IPPV)	10,0	1,114 – 89,76	0,010
<b>Факторы, способствующие снижению развития ВЖК:</b>			
Полная антенатальная профилактика РДС плода	0,396	0,188 – 0,834	0,013
Менее инвазивное введение порактента альфа в дозировке 200 мг/кг	0,275	0,099 – 0,761	0,010
Вентиляция с двойным управлением в течение вдоха	0,139	0,025 – 0,779	0,016

Рисунок 1 – Факторы риска развития ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных

Обследованные новорожденные в группах значимо не различались по ГВ, антропометрическим показателям, варианту физического развития. Оценка состояния по шкале Апгар показала, что большинство новорожденных имели при рождении состояние асфиксии, при этом тяжелую асфиксии чаще имели дети, впоследствии сформировавшие ВЖК (ОШ=2,776 (ДИ 1,039 – 7,413; p=0,018). У всех обследованных новорожденных при рождении были выявлены дыхательные нарушения, при этом оценка по шкале Сильверман детей I группы значимо чаще соответствовала умеренной и тяжелой степени дыхательной недостаточности (6 [5; 6] и 5 [5; 6] баллов, соответственно (p=0,010)), им чаще требовалось назначение дополнительного кислорода при проведении респираторной поддержки в родильном зале, что, соответственно, удлиняло время оказания реанимационной помощи практически в 2 раза: 10 [5; 10] и 5 [5;10] минут (p=0,011).

Новорожденные отличались по способу проведения респираторной терапии (РТ) в ОРИТН: большинство детей без ВЖК, а также новорожденные с ВЖК I степени чаще получали респираторную терапию методами СПАР/BiPhasic + кислородотерапия по сравнению с детьми с ВЖК II и III-IV степени: этим новорожденным чаще требовались инвазивные способы РТ: СПАР/BiPhasic + ИВЛ + кислородотерапия. Проведение традиционной ИВЛ

является значимым фактором риска развития ВЖК II ст. и выше (ОШ=21,59 (ДИ 5,753 – 81,000),  $p=0,001$ ).

При сравнении в группах не выявлено статистически значимых различий в продолжительности СРАР и ИВЛ, а также общей длительности РТ. Однако общая ее продолжительность была значимо меньше у детей без ВЖК в сравнении с подгруппами детей с ВЖК II и III-IV ст. ( $p=0,015$  и  $p=0,041$  соответственно). При корреляционном анализе в группе с верифицированным ВЖК установлены прямые зависимости между степенью ВЖК и продолжительностью ИВЛ ( $r=0,58$ ;  $p<0,001$ ), а также общей длительностью респираторной поддержки ( $r=0,53$ ;  $p<0,001$ ).

По результатам нашего исследования выявлено, что преимущественный паттерн аЭЭГ у глубоко недоношенных новорожденных с перинатальным поражением ЦНС – прерывистый (DNV), минимальная амплитуда тренда, характеризующая функциональную активность нейронов головного мозга, у большинства детей была выше 5 мкВ, при этом в группе детей с ВЖК отмечались статистически значимо меньшие показатели (5,4 [4,6; 5,7] мкВ против 5,6 [5,2; 5,9] мкВ,  $p=0,038$ ). Показатель минимальной амплитуды тренда аЭЭГ коррелировал с ГВ пациентов ( $r=0,56$ ;  $p<0,001$ ), оценкой по шкале NEOMOD ( $r=0,69$ ;  $p<0,001$ ). Клинически значимое снижение минимальной амплитуды тренда аЭЭГ (<5 мкВ) отмечалось у пациентов с ВЖК II-IV степеней ( $p\leq0,018$ ). Судорожная активность, имевшаяся у глубоко недоношенных новорожденных, не выражалась клинически в 75% случаев и была зафиксирована только с помощью аЭЭГ.

Максимальный уровень боли по шкале EDIN6 зафиксирован у детей I группы на 3 сутки жизни. Начиная с 3 суток жизни и до конца раннего неонатального периода, оценка уровня боли была статистически значимо больше у детей I группы ( $p<0,05$ ). К концу раннего неонатального периода отмечается тенденция к снижению уровня боли в обеих группах ( $p=0,003$  и  $p=0,001$  соответственно), а её медиана во II группе на 7 сутки жизни находится на границе диапазона умеренного и минимального уровней боли. Результаты

показали, что общее количество болезненных/стрессовых процедур в течение всего раннего неонатального периода у глубоко недоношенных новорожденных, которые находились на РТ, составило в среднем  $132,1 \pm 5,8$  случаев ( $18,8 \pm 1,6$  за сутки).

Установлено, что количество болезненных манипуляций в раннем неонатальном периоде более 21 в сутки у глубоко недоношенных новорожденных, находящихся на респираторной поддержке, является фактором риска снижения прироста окружности головы к 28 суткам жизни (ОШ=3,68 (ДИ 1,12 – 8,36;  $p=0,009$ )). Выявлена обратная корреляционная связь между средним количеством манипуляций в раннем неонатальном периоде у новорожденных обеих групп и увеличением окружности головы к 28 суткам жизни ( $r= -0,61$ ;  $p=0,005$ ); прямая корреляционная связь между уровнем боли по шкале EDIN6 и МАР, а также  $\text{FiO}_2$  ( $r=0,60$ ;  $p<0,001$  и  $r=0,51$ ;  $p<0,001$  соответственно). У детей, которым при проведении ИВЛ требовалось МАР  $\geq 10$  см вод.ст. (17 (41,5%)), уровень боли составил 9 [8; 9] баллов, что соответствует критериям умеренной боли по шкале EDIN6 и статистически значимо больше ( $p<0,001$ ), чем у детей на ИВЛ с МАР  $<10$  см вод.ст.

Определены уровни нейромодулина (GAP-43) у новорожденных детей в зависимости от ГВ и ВЖК (таблица 1).

Таблица 1 – Концентрация нейромодулина в 1-ые сутки жизни глубоко недоношенных новорожденных, нг/мл

ГВ, недели	Концентрация нейромодулина, нг/мл		
	I группа – ВЖК	II группа – без ВЖК	Достоверность различий, р
<b>Всего (25-31 неделя)</b>	<b>1,469 [1,284; 1,966]</b>	<b>0,541 [0,461; 0,595]</b>	<b>&lt;0,001</b>
25-27 недель	1,373 [1,134; 2,059]	0,593 [0,495; 0,641]	<b>&lt;0,001</b>
28-29 недель	1,981 [1,483; 2,149]	0,498 [0,411; 0,587]	<b>&lt;0,001</b>
30-31 неделя	1,427 [1,179; 1,700]	0,541 [0,437; 0,609]	<b>&lt;0,001</b>

У детей с верифицированным ВЖК концентрация нейромодулина в крови в первые сутки жизни была в 3 раза выше (таблица 1), чем у новорожденных

без ВЖК, что может быть обусловлено повреждением нейронов незрелой мозговой ткани. Также увеличение концентрации GAP-43 может быть обусловлено выходом белка в системный кровоток посредством экзосом [Brian D.D, 2021; J. Volpe, 2017; Wood M.J., 2011]. Данный процесс, вероятно, предшествует развитию ВЖК у таких детей в раннем неонатальном периоде. При возникновении ВЖК под воздействием гемоглобина и ионов железа начинает происходить прямое разрушение нейронов, астроглии и гематоэнцефалического барьера [Горбачев В.И., 2020]. Данные процессы приводят к вторичному повреждению клеток головного мозга, тем самым образуя порочный круг.

Учитывая значимые прямые корреляционные взаимосвязи ( $r=0,771$ ;  $p<0,001$ ) между концентрацией GAP-43 в первые сутки жизни и степенью диагностированного впоследствии ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных, можно предположить, что чем тяжелее ППЦНС, тем больше нейронов повреждено, и тем большее количество нейромодулина выделяется экзосомами в кровь [Шабалина Ю.В., 2017; Wood M.J., 2011]. Также это может свидетельствовать и о внутриутробном повреждении нейронов, снижении концентрации GAP-43 в клетке и последующем прекращении установления адгезивных связей «клетка-клетка» и «клетка-внеклеточный матрикс», снижении инициации внутриклеточных сигналов, необходимых для развития нейронов, синаптической пластиности и регенерации [Blanquie O., 2018; Ditlevsen D.K., 2008].

Выявлено, что самый высокий уровень GAP-43 регистрируется в крови у глубоко недоношенных новорожденных с тяжелыми ВЖК (2,169 [1,703; 2,388] нг/мл) и последующим летальным исходом (1,755 [1,16; 2,22] нг/мл), а также у детей, у которых впоследствии развивались неблагоприятные исходы по критериям FATES HIE Score (0,984 [0,591; 1,525] нг/мл,  $p=0,040$ ). Это может объясняться также значимыми нарушениями в ЦНС, которые сопровождаются массивным повреждением нейронов и выходом нейромодулина из клетки.

При сравнительном анализе концентрации GAP-43 у детей без верифицированных признаков судорожной активности (0,633 [0,521; 1,342] нг/мл) и у новорожденных с ее наличием (наличие паттерна «Вспышка-подавление» по аЭЭГ; 1,981 [1,489; 2,279] нг/мл) выявлены статистически значимые различия ( $p<0,001$ ).

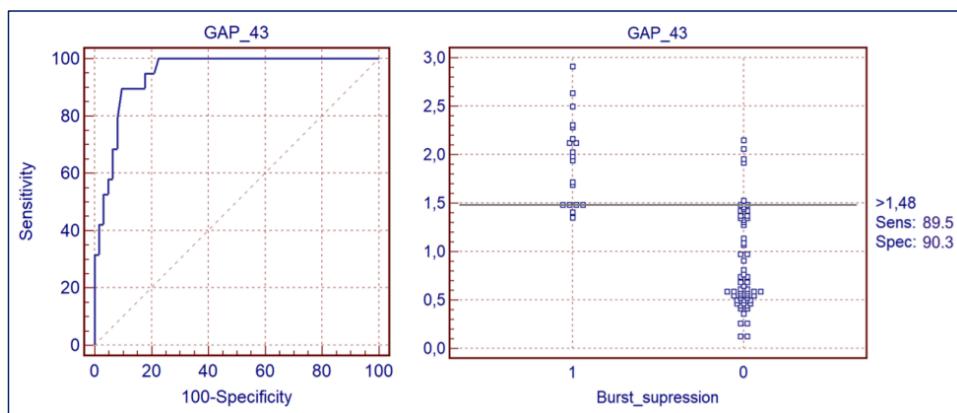


Рисунок 2 – ROC-кривая чувствительности и специфичности и оптимальное пороговое значение концентрации нейромодулина у глубоко недоношенных новорожденных с аЭЭГ-верифицированной судорожной активностью (1) и её отсутствием (0)

По результатам ROC-анализа (рисунок 2) оптимальное пороговое значение концентрации нейромодулина у глубоко недоношенных новорожденных с аЭЭГ-верифицированной судорожной активностью составило 1,48 нг/мл. Способ имеет высокую точность – 90,1%, чувствительность – 89,5% и специфичность – 90,3%, площадь под кривой (AUC) 0,947.

Следовательно, нейромодулин можно считать одним из ранних маркеров ПП ЦНС у недоношенных новорожденных. Его повышенные концентрации в крови характерны для глубоко недоношенных новорожденных с верифицированным ВЖК, подтвержденным по данным аЭЭГ паттерном «Вспышка-подавление».

Исследование уровня  $\beta$ -аррестина-2 показало, что его уровень у детей с ВЖК (0,549 [0,307; 0,972]) был статистически значимо меньше в сравнении с детьми II группы (0,986 [0,883; 1,127]),  $p<0,001$ .

Гемодинамические нарушения в раннем неонатальном периоде в виде артериальной гипотензии, требующей назначения одного инотропного лекарственного средства, диагностировались у 21 (25,9%) глубоко недоношенного новорожденного. Стойкие нарушения гемодинамики, требующие с целью коррекции назначения двух и более инотропных препаратов, у новорожденных I группы встречались в 8 (9,9%) случаях против 3 (6,2%) случаев во II группе ( $p>0,05$ ). На основании значимых корреляционных связей между показателями  $\beta$ -аррестина-2,  $\text{FiO}_2 \text{ max}$  в родильном зале ( $r=0,449$ ;  $p=0,003$ ), уровня боли по шкале EDIN6 ( $r=0,441$ ;  $p=0,006$ ) методом дискриминантного анализа разработан способ прогнозирования развития тяжелого течения неонатального дистрибутивного шока у глубоко недоношенных новорожденных с массой тела при рождении менее 1500 г (патент №2754731). Точность способа – 92,0%, чувствительность – 100% и специфичность – 91,5%.

На основании полученных результатов выдвинуто предложение, что нейромодулин и  $\beta$ -аррестин-2 могут быть использованы как потенциальные биохимические предикторы в прогнозировании развития ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде. Проведен ROC-анализ их значимости в прогнозировании ВЖК и оценка возможности их использования в качестве потенциальных предикторов в прогнозировании ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных.

Уровень нейромодулина в крови являлся статистически значимым в прогнозировании ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде (рисунок 3).

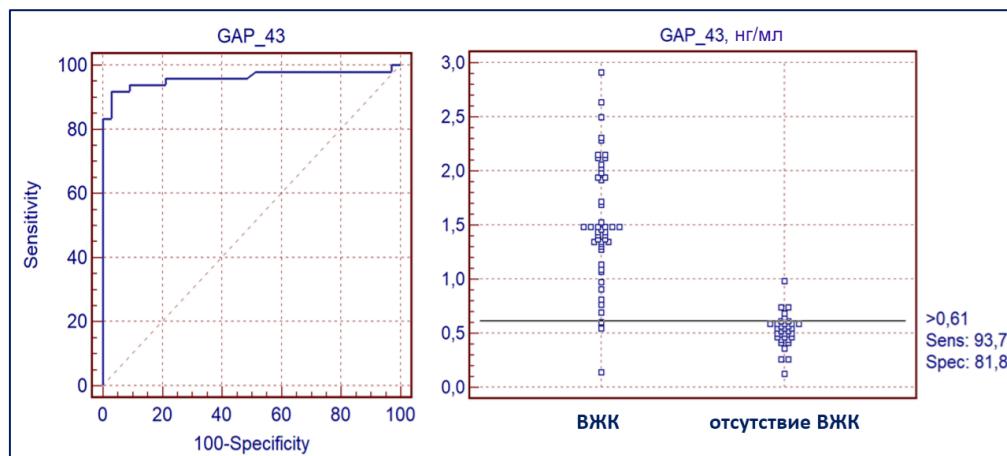


Рисунок 3 – ROC-кривая чувствительности и специфичности и оптимальное пороговое значение концентрации GAP-43 у глубоко недоношенных новорожденных с верифицированным ВЖК и его отсутствием

По координатным точкам кривой было определено пороговое значение GAP-43 0,61 нг/мл, при превышении которого осуществлялся прогноз развития ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных. Прогностическая значимость может быть определена как отличная, согласно шкале экспертной оценки AUC. Получен патент на изобретение «Способ прогнозирования ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных» №2741722.

Обработка данных с использованием дискриминантного анализа позволила уточнить способ прогнозирования ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных и разработать программу для ЭВМ «Прогнозирование развития внутрижелудочных кровоизлияний у глубоко недоношенных детей (нейронная сеть)».

Наблюдение в динамике показало, что к концу неонатального периода у новорожденных I группы (21 [20; 22] балл) отмечалось статистически значимое отставание в нейромышечном и физическом развитии по шкале J. Ballard (II группа – 24 [22; 25] балла,  $p=0,001$ ).

## **Выводы**

1. Факторами риска формирования ВЖК являются: принудительные режимы ИВЛ (ОШ=10,0), тяжелая асфиксия при рождении (ОШ=2,776), отсутствие антенатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома плода (ОШ=2,379); и факторами, снижающими риск развития ВЖК – ИВЛ с двойным управлением в течение вдоха (ОШ=0,139), менее инвазивное введение порактанта альфа в дозировке 200 мг/кг (ОШ=0,275), полная антенатальная профилактика РДС плода глюкокортикоидами (ОШ=0,396).

2. Установлены особенности показателей аЭЭГ у глубоко недоношенных детей различного ГВ с ПП ЦНС в раннем неонатальном периоде: в большинстве случаев (64,2%) преобладает прерывистый паттерн биоэлектрической активности (DNV), у 35,8% – постоянный паттерн нормальной амплитуды CNV. Клинически значимое снижение минимальной амплитуды тренда менее 5 мкВ наблюдается только у детей с верифицированными ВЖК II и III степеней. В 75% случаев судорожная активность у глубоко недоношенных новорожденных клинически не проявляется, а регистрируется только с помощью аЭЭГ.

3. Все глубоко недоношенные новорожденные, получающие лечение в ОРИТН, испытывают боль, интенсивность которой чаще соответствует умеренной, при этом максимальная оценка уровня боли фиксируется у детей, нуждающихся в инвазивной ИВЛ, на 3 сутки жизни. Одним из основных факторов, определяющих интенсивность боли у глубоко недоношенных новорожденных, нуждающихся в респираторной поддержке, является среднее давление в дыхательных путях.

4. Глубоко недоношенные новорожденные с ВЖК, испытывающие в раннем неонатальном периоде «сильную» боль, чаще демонстрируют задержку нейромышечной зрелости и более низкие показатели их физического развития к концу неонатального периода.

5. Определены референтные интервалы нейромодулина и  $\beta$ -аррестина-2 в первые сутки жизни у глубоко недоношенных новорожденных с ПП ЦНС в

зависимости от наличия ВЖК и ГВ. У детей с верифицированным ВЖК концентрация нейромодулина в крови в первые сутки жизни (1,469 [1,284; 1,966] нг/мл) в 3,7 раза выше, чем у новорожденных без ВЖК (0,541 [0,461; 0,595] нг/мл). Установлена прямая значимая корреляционная взаимосвязь между степенью ВЖК и концентрацией нейромодулина в сыворотке крови в 1 сутки жизни.

6. Концентрация нейромодулина и  $\beta$ -аррестина-2 в сыворотке крови являются прогностически значимыми критериями развития ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных.

7. Установлены критерии для прогнозирования судорожной активности у глубоко недоношенных новорожденных с ВЖК в раннем неонатальном периоде: концентрация нейромодулина в сыворотке крови  $> 1,482$  нг/мл.

8. Разработана программа для ЭВМ (нейронная сеть) «Прогнозирование развития внутрижелудочных кровоизлияний у глубоко недоношенных детей» для прогнозирования внутрижелудочных кровоизлияний у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде с точностью 93,1%.

### **Практические рекомендации**

1. С целью снижения случаев развития ВЖК среди глубоко недоношенных новорожденных рекомендовано в лечебной работе отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных использовать управляемые факторы риска формирования ВЖК: отсутствие антенатальной профилактики РДС (ОШ=2,379 (ДИ 1,1 – 5,148),  $p=0,025$ ), принудительные режимы ИВЛ (ОШ=10,0 (ДИ 1,114 – 89,76);  $p=0,010$ ); а также использовать в практике факторы, снижающие риск развития ВЖК – полная антенатальная профилактика глюкокортикоидами (ОШ = 0,396 (ДИ 0,188 – 0,834);  $p=0,013$ ), менее инвазивное введение порактанта альфа в дозировке 200 мг/кг (ОШ=0,275 (ДИ 0,099 – 0,761);  $p=0,010$ ), ИВЛ с двойным управлением в течение вдоха (ОШ=0,139 (ДИ 0,025– 0,779);  $p=0,016$ ).

2. Целесообразно ограничить количество болезненных манипуляций в раннем неонатальном периоде (не более 21 процедуры в сутки) у глубоко недоношенных новорожденных, что снизит риск задержки нейромышечной зрелости и задержки физического развития ребенка к концу неонатального периода.

3. При проведении инвазивной ИВЛ «критической» величиной МАР для появления высокой интенсивности боли является уровень  $\geq 10$  см вод.ст., а у пациентов, которым проводится СРАР-терапия – МАР  $\geq 6,5$  см вод.ст. Величину МАР  $\geq 10$  см вод.ст. при проведении инвазивной ИВЛ и МАР  $\geq 6,5$  см вод.ст. при СРАР-терапии следует считать «критическими» для появления высокой интенсивности боли.

4. Показатели концентрации нейромодулина (0,593 [0,454; 0,683] нг/мл; 0,498 [0,122; 0,685] нг/мл и 0,541 [0,259; 0,989] нг/мл) и  $\beta$ -аррестина-2 (1,041 [0,739; 1,197] нг/мл; 0,925 [0,614; 1,245] нг/мл и 1,017 [0,719; 1,222] нг/мл) у глубоко недоношенных новорожденных с перинатальным поражением ЦНС могут быть использованы как референтные для гестационного возраста (25–27 недель, 28–29 недель и 30–31 неделя соответственно) в 1 сутки жизни.

5. Всем глубоко недоношенным новорожденным рекомендуется определять концентрацию нейромодулина в сыворотке крови на 1 сутки жизни: при его значении  $> 0,61$  нг/мл прогнозируют развитие ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде; при значении  $> 1,482$  нг/мл прогнозируют развитие неонатальных судорог у глубоко недоношенных новорожденных с ПП ЦНС в раннем неонатальном периоде.

6. У глубоко недоношенных новорожденных рекомендуется вычислять индекс  $D = 33,14437 + 15,33889 \times A1 - 0,56505 \times A2 - 1,09329 \times A3 + 2,406192 \times A4$ , где A1 – масса тела новорожденного (кг); A2 – длина новорожденного (см); A3 – срок гестации в полных акушерских неделях; A4 – содержание нейромодулина (нг/мл); 33,14437 – CONSTANT). При «D»  $> 0$  – прогнозируют развитие ВЖК в раннем неонатальном периоде у глубоко

недоношенных детей. Данный способ имеет точность – 90,7%, чувствительность – 91,2% и специфичность – 88,9%.

7. Всем глубоко недоношенным новорожденным с ПП ЦНС и наличием артериальной гипотензии рекомендуется определять концентрацию  $\beta$ -аррестина-2 с целью вычисления прогностического индекса, позволяющего оценить риск развития тяжелого неонатального шока у таких детей (точность – 92,0%, чувствительность – 100% и специфичность – 91,5%).  $D = 0,114328 \times A1 + 0,835339 \times A2 - 2,87503 \times A3 - 2,9615 \times A4 - 31,2001$  ( $A1$  – время первичной реанимации и стабилизации новорожденного в родовом зале, мин.;  $A2$  – максимальная концентрация кислорода в кислородно-воздушной смеси ( $FiO_2$ ) в первые сутки жизни, %;  $A3$  – содержание  $\beta$ -аррестина-2 в периферической венозной крови в первые сутки жизни, нг/мл;  $A4$  – уровень боли по шкале EDIN6 в первые сутки жизни, баллы; 31,2001 – CONSTANT). При « $D$ » больше 0 – прогнозируют развитие тяжелого неонатального шока в раннем неонатальном периоде у глубоко недоношенных детей.

8. Рекомендуется комплексный подход по прогнозированию исходов ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных детей в раннем неонатальном периоде посредством программы для ЭВМ «Прогнозирование развития внутрижелудочных кровоизлияний у глубоко недоношенных детей (нейронная сеть)». Разработанная программа может быть включена в систему непрерывного мониторинга оценки состояния детей в ОРИТН (электронную историю развития новорожденного) и внедрена в неонатальную практику.

#### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Андреев, А.В. Влияние боли на развитие глубоко недоношенных новорожденных / А.В. Андреев, Н.В. Харламова, С.С. Межинский, Н.А. Шилова // **Педиатр.** – 2021. – Т. 12, № 1. – С. 11-19.
2. Андреев, А.В. Факторы риска развития внутрижелудочных кровоизлияний у глубоконедоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом / А.В. Андреев, Н.В. Харламова, Н.А. Шилова, А.А. Песенкина // **Российский вестник перинатологии и педиатрии.** – 2021. – Т. 66, №5. – С. 49-55.
3. Использование амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии у глубоконедоношенных новорожденных / Н.В. Харламова, А.В. Андреев, А.В. Маслюкова, С.С. Межинский, Т.В. Чаша, С.Б. Назаров // **Врач.** – 2018. – Т. 29, №8. – С. 59-63.

4. Андреев, А.В. Проблемы клинической оценки боли у новорожденных детей / А.В. Андреев [и др.] // **Российский вестник перинатологии и педиатрии.** – 2020. – Т. 65, №4. – С. 5-15.
5. Шилова, Н. А. Перинатальная патология и ее исходы к трехлетнему возрасту у глубоконедоношенных детей с дыхательными нарушениями / Н. А. Шилова, А. В. Андреев, Н. В. Харламова // **Вопросы практической педиатрии.** – 2021. – Т. 16, №1. – С. 23-28.
6. Способ прогнозирования внутрижелудочных кровоизлияний у недоношенных новорожденных. Н.В. Харламова, А.В. Андреев, Г.Н. Кузьменко, И.Г. Попова, С.Б. Назаров. **Патент на изобретение № 2741722.**
7. Способ прогнозирования развития внутрижелудочных кровоизлияний у недоношенных новорожденных. Н.В. Харламова, А.В. Андреев, Г.Н. Кузьменко; И.Г. Попова; С.Б. Назаров. **Патент на изобретение № 2741727.**
8. Способ прогнозирования развития тяжелого течения неонатального дистрибутивного шока у глубоко недоношенных новорожденных с массой тела при рождении менее 1500 г. А.В. Андреев, Н.В. Харламова, Г.Н. Кузьменко, И.Г. Попова, С.Б. Назаров, А.А. Песенкина, А.В. Будалова. **Патент на изобретение № 2754731.**
9. Прогнозирование развития внутрижелудочных кровоизлияний у глубоко недоношенных новорожденных (нейронная сеть). Н.В. Харламова, А.В. Андреев, И.Ф. Ясинский, А.В. Будалова, С.Б. Назаров. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2021614986.**
10. Андреев, А.В. Концентрация  $\beta$ -arrestin-2 у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде с артериальной гипотензией / А.В. Андреев, Н.В. Харламова, Г.Н. Кузьменко, И.Г. Попова, А.А. Песенкина, Е.О. Кряжева, В.С. Суханова, Д.А. Танана // В сборнике: Пленум Правления Российской общества акушеров-гинекологов и XIV региональный научно-образовательный форум «Мать и Дитя» Материалы конференции. – Москва, 2021. – С. 102-104.
11. Андреев, А.В. Внутрижелудочные кровоизлияния и их прогнозирование у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде / А.В. Андреев, Н.В. Харламова, А.А. Песенкина // В сборнике: Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека. VII Всероссийская научная конференция студентов и молодых ученых. – Иваново, 2021. – С. 22-24.
12. Андреев, А.В. Оценка биоэлектрической активности головного мозга у глубоко недоношенных новорожденных / Андреев А.В., Харламова Н.В., Филиппов С.Э., Корнилов А.В. // Детская медицина Северо-Запада. – 2018. – Т. 7, №1. – С. 334.
13. Андреев, А.В. Показатели нейромодулина и  $\beta$ -аррестина-2 у глубоко недоношенных новорожденных с перинатальным поражением ЦНС / А.В. Андреев, Н.В. Харламова, А.А. Песенкина, Е.О. Кряжева // ACADEMY. – 2021. – Т. 69, №6. – С. 57-62.
14. Андреев, А.В. Использование шкал при оценке боли у недоношенных новорожденных в отделении реанимации и интенсивной терапии / А.В. Андреев, А.А. Песенкина, Н.В. Харламова // В сборнике: Молодежь, наука, медицина: материалы 65-й Всероссийской межвузовской студенческой научной конференции с международным участием. – Тверь, 2019. – С. 58-62.
15. Андреев, А.В. Патогенез перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных новорожденных / А.В. Андреев, А.А. Песенкина, Н.В. Харламова // В сборнике: Молодежь, наука, медицина: материалы 65-й Всероссийской межвузовской студенческой научной конференции с международным участием / Тверской гос. мед. ун-т; – Тверь, 2019. – С. 63-67.
16. Андреев, А.В. Оценка биоэлектрической активности головного мозга у глубоконедоношенных новорожденных с перинатальным поражением центральной нервной системы в отделении реанимации и интенсивной терапии / А.В. Андреев, Н.В. Харламова // В сборнике: Медико-биологические, клинические и социальные вопросы

- здоровья и патологии человека. Материалы IV Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием XIV областной фестиваль "Молодые ученые - развитию Ивановской области". – Иваново, 2018. – С.195-196.
17. Андреев, А.В. Амплитудно-интегрированная ЭЭГ у глубоконедоношенных новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями II степени / А.В. Андреев, Н.В. Харламова, А.А. Песенкина // В сборнике: Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с неинфекционными заболеваниями и травмами. Материалы VI Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. – Иваново, 2018. – С. 42-44.
  18. Андреев, А.В. Особенности функционального состояния ЦНС у глубоконедоношенных новорожденных с задержкой внутриутробного развития в раннем неонатальном периоде / А.В. Андреев, Н.В. Харламова, А.А. Песенкина // В сборнике: Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с неинфекционными заболеваниями и травмами: материалы VII Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. – Иваново, 2019. – С.27-29.
  19. Андреев, А.В. Характеристика состояния глубоконедоношенных новорожденных, находящихся на ИВЛ, в первые трое суток жизни для прогнозирования внутричерепных кровоизлияний / А.В. Андреев, А.А. Песенкина, Н.В. Харламова // В сборнике: Молодежь – практическому здравоохранению: материалы XIII Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием. – Иваново, 2019. – С.212-15.
  20. Андреев, А.В. Роль нейромодулина в прогнозировании внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде / А.В. Андреев, Н.В. Харламова, Г.Н. Кузьменко, А.А. Песенкина // В сборнике: Академия лабораторной медицины: новейшие достижения: материалы I Всероссийского конгресса с международным участием по фундаментальным проблемам лабораторной диагностики. – Москва, 2021. – С.24-25.

### **Список сокращений и условных обозначений**

- аЭЭГ – амплитудно-интегрированная электроэнцефалография  
 ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние  
 ГВ – гестационный возраст  
 ДИ – доверительный интервал  
 ИВЛ – искусственная вентиляция легких  
 ОРИТН – отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных  
 ОШ – отношение шансов  
 ПП ЦНС – перинатальное поражение центральной нервной системы  
 РДСН – респираторный дистресс-синдром новорожденного  
 РТ – респираторная терапия  
 ЭНМТ – экстремально низкая масса тела  
 $A_{min}$  – минимальная амплитуда тренда аЭЭГ  
 AUC – area under curve  
 CNV – continuos normal voltage  
 CPAP – continuous positive airway pressure  
 DNV – discontinuous normal voltage  
 EDIN6 – Echelle Douleur Inconfort Nouveau-Né, 6  
 FiO<sub>2</sub> – фракционная доля кислорода  
 IMV – intermittent mandatory ventilation  
 MAP – mean airway pressure  
 Neomod – шкала по оценки тяжести состояния новорожденных  
 ROC-анализ (reciever operator characteristic)