

Клинические рекомендации
по оказанию медицинской помощи
детям, родившимся в сроках
гестации 22–27 недель

Коллектив авторов:

Д. О. Иванов, О. Г. Капустина, Т. К. Мавропуло, А. И. Оболонский, Д. Н. Сурков

Оглавление

Список сокращений.....	5
Методология.....	6
Введение	9
Заболеваемость новорожденных, родившихся в 22–27 недель беременности.....	10
Терминология	10
Частота рождения детей с низким весом	10
Минимальный возраст жизнеспособности (зона предела жизнеспособности)	10
Смертность и заболеваемость детей с ОНМТ.....	10
Особенности оказания лечебной помощи детям, родившимся в 22–27 недель гестации.....	14
Оказание неотложной и реанимационной помощи новорожденным, родившимся в 22–27 недель	14
Интенсивная и ранняя реабилитационная помощь (II этап выхаживания)	26
Особенности течения инфекционных процессов у новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ	35
Уход, направленный на развитие	52
Состояние здоровья детей, рожденных в 22–27 недель беременности	53
Нарушения роста	54
Поражения центральной нервной системы	54
Нарушения зрения.....	56
Нарушения слуха	57
Синдром внезапной младенческой смерти (СВМС)	58
Апноэ недоношенных	58
Патология дыхательной системы.....	58
Последствия и осложнения НЭК	60
Анемия.....	61
Остеопения недоношенных и стоматологические проблемы.....	61
Другие проблемы [133, 165].....	62
Последующее наблюдение	62
Основные алгоритмы малоинвазивной терапии при выхаживании недоношенных детей.....	62
Минимально инвазивная заместительная сурфактантная терапия	63

Неинвазивная вентиляция.....	64
Гемодинамически значимый артериальный проток. Консервативная терапия закрытия в ранние сроки.....	65
Снижение степени инвазии и частоты катетерассоциированных инфекций при выборе сосудистого доступа для проведения парентерального питания	66
Гипоксически-ишемическая энцефалопатия у новорожденных: современное состояние проблемы	68
Эпидемиология.....	69
Патофизиология.....	69
Клиника	72
Диагностика	73
Лечение	76
Респираторная поддержка	77
Контроль гемодинамики	79
Судороги.....	80
Инфузионная терапия и поддержание метаболизма.....	81
Гипотермия	81
Оптимальные сроки начала гипотермии	82
Фармакологическая нейропротекция	82
Прогноз.....	83
Шкала гипоксически-ишемической энцефалопатии Sarnat для новорожденных (Н. В. Sarnat, М. S. Sarnat (1976) в модификации А. Hill, I. I. Volpe (1994)) [233, 234].....	85
Модифицированная шкала комы Глазго для младенцев и детей (шкала «Глазго — Санкт-Петербург», Иова А. С. с соавт., 2005) [235]	85
Список литературы	86

Список сокращений

АД	—	артериальное давление
аЭЭГ	—	амплитудно-интегрированная электроэнцефалограмма
БЛД	—	бронхолегочная дисплазия
ВЖК	—	внутрижелудочковые кровоизлияния
ВОЗ	—	Всемирная организация здравоохранения
ВПВ	—	верхняя полая вена
ГВ	—	гестационный возраст
ГИЭ	—	гипоксически-ишемическая энцефалопатия
ГЭК	—	гидроксиэтилкрахмал
ГЭРБ	—	гастроэзофагальная рефлюксная болезнь
ДВС	—	диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДМЖП	—	дефект межжелудочковой перегородки
ЖКТ	—	желудочно-кишечный тракт
ИВЛ	—	искусственная вентиляция легких
ИЛ	—	интерлейкин
ИМП	—	инфекция мочевыводящих путей
КТ	—	компьютерная томография
МРТ	—	магнитно-резонансная томография
МР-спектроскопия	—	магнитно-резонансная спектроскопия
НЭК	—	некротический энтероколит
ОАП	—	открытый артериальный проток
ОНМТ	—	очень низкая масса тела
ОРИТН	—	отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
ПВЛ	—	перивентрикулярная лейкомаляция
ПЦР	—	полимеразная цепная реакция
РДС	—	респираторный дистресс-синдром
СВМС	—	синдром внезапной младенческой смерти
СМЖ	—	спинномозговая жидкость
СПК	—	спонтанная перфорация кишечника
СРБ	—	С-реактивный белок
ССВО	—	синдром системного воспалительного ответа
УЗИ	—	ультразвуковое исследование
ЦНС	—	центральная нервная система
ЭНМТ	—	экстремально низкая масса тела
ЭхоКГ	—	эхокардиограмма
ЭЭГ	—	электроэнцефалограмма
[PCO ₂]	—	парциальное напряжение углекислого газа
[PO ₂]	—	парциальное напряжение кислорода
CPAP	—	Continuous Positive Airway Pressure, постоянное положительное давление в дыхательных путях
DWI	—	Diffusion Weighted Imaging, диффузионно-взвешенное изображение
FiO ₂	—	содержание кислорода в дыхательной смеси, выраженное в долях единицы
EONS	—	сепсис с ранним началом
ERC	—	European Resuscitation Council, Европейский совет по реанимации
Ig	—	иммуноглобулин
ILCOR	—	International Liaison Committee on Resuscitation, Международный комитет по реанимации
LONS	—	сепсис с поздним началом
MIST	—	минимально инвазивная сурфактантная терапия
NSE	—	нейрон-специфическая енолаза
PEEP	—	Positive End Expiratory Pressure, положительное давление в конце выдоха
PENK-A	—	проэнкефалин А, proenkephalin A, предшественник нейропептида энкефалина
RI	—	Resistant Index, индекс резистентности
VLONS, LLOS	—	сепсис с очень поздним началом

Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрейновскую библиотеку, базы данных MEDLINE и EMBASE. Глубина поиска составляла 15–60 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов.
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1–2).

Рейтинговая схема для оценки уровней доказательности рекомендаций представлена в таблице 1.

Таблица 1

Рейтинговая схема для оценки уровней доказательств

1++	Метаанализы высокого качества, систематические обзоры РКИ*, или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные метаанализы, систематические обзоры РКИ с низким риском системных ошибок
1–	Метаанализы, систематические обзоры РКИ с высоким риском системных ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2–	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Неаналитические исследования, например описания отдельных клинических случаев, серии случаев
4	Мнение эксперта
* РКИ — рандомизированные контролируемые исследования	

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что, в свою очередь, влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьировать в зависимости от типов исследований и применяемых вопросников, используемых для стандартизации процесса оценки публикаций.

На процессе оценки, несомненно, может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т. е. по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса, привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.

Рейтинговая схема оценки степени обоснованности («силы») рекомендаций представлена в таблице 2.

Таблица 2

Рейтинговая схема оценки силы рекомендаций

A	Не менее одного метаанализа, систематического обзора или РКИ, оцененного как 1++ и непосредственно применимого к целевой популяции; или доказательная база, состоящая преимущественно из исследований, оцененных как 1+, непосредственно применимых к целевой популяции и демонстрирующих одинаковые результаты
B	Доказательная база, включающая исследования, оцененные как 2++, непосредственно применимые к целевой популяции и демонстрирующие одинаковые результаты; или экстраполированные данные исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Доказательная база, включающая исследования, оцененные как 2+, непосредственно применимые к целевой популяции и демонстрирующие одинаковые результаты; или экстраполированные данные исследований, оцененных как 2++
D	Уровень доказательности 3 или 4; или экстраполированные данные исследований, оцененных как 2+

Индикаторы доброкачественной практики Good Practice Points — GPPs):

рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ

При наличии отечественных данных по эффективности затрат на анализируемые вмешательства в рекомендованных для селекции/сбора доказательств базах данных, они

учитывались при принятии решения о возможности рекомендовать их использование в клинической практике.

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались

Методы валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых терапевтов из нескольких регионов РФ (гг. Москва, Санкт-Петербург, Ростов, Краснодар, Нальчик, Московская область, Ленинградская область, Ставрополь, Ярославль, Якутск, Хабаровск, Казань, Челябинск и др.) в отношении доходчивости изложения рекомендаций и оценки важности рекомендаций, как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев, с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка

Предварительные версии были размещены для обсуждения в сети Интернет для того, чтобы широкий круг лиц имел возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций. Дополнения утверждены на заседании Профильной комиссии.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации

Силы рекомендаций (A-D), уровни доказательств (1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4) и индикаторы доброкачественной практики — good practice points (GPPs) приводятся в ходе изложения текста рекомендаций.

Введение

С помощью вогнутых зеркал,
помещенных на солнце,
можно зажечь костер.

Евклид «Катоптрика», 300 г. до н. э.

Tempora mutantur et vi mutamur in ilis. Времена меняются, и мы меняемся вместе с ними. Еще совсем недавно мы не могли себе представить, что выхаживание недоношенных детей, родившихся в сроке гестации 25–27 недель, а тем более 22–24 недели, будет нашей ежедневной практикой. И понятие «живорожденный плод» сменится «глубоконедоношенным новорожденным». Но неонатология имеет и многочисленные другие этические вопросы, впрочем, как и медицина в целом. Например, вечная дилемма кесарева сечения у доношенных детей — защита от возможной асфиксии или отступление от закона жизни, гласящего «дитя должно являться на свет в муках», но радости естественных родов? Что касается выхаживания недоношенных детей, то в 2012 году в России ситуация кардинально изменилась. Вошел в силу Приказ Минздравсоцразвития России «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи» от 27 декабря 2011 г. № 1687 н. И это породило или, вернее, вывело на новый уровень рассмотрения дополнительные вопросы.

Где та тонкая грань, которая отделяет успех борьбы за жизнь младенца весом 500 грамм, но одушевленного и одухотворенного творения милостью Божией, от трагедии семьи, обреченной впоследствии нести всю жизнь бремя ответственности за глубокого инвалида, который улыбается невесть чему и страдает недоступно нам от чего? Некротический энтероколит, бронхолегочная дисплазия, ретинопатия — все болезни «выживших недоношенных». Научный эксперимент? Сверхценность жизни каждого ребенка, появившегося в нашем мире? К сожалению, каждый врач зачастую сам ищет ответ на эти вопросы. Господи, научи отделять зерна от плевел!

Не стали ли зависеть мы в своих решениях от корпораций, производящих препараты для лечения болезней недоношенных? Не породили ли индустрию оборудования, заставляющую ради расширения рынка все больше и больше отодвигать «жизнеспособный гестационный возраст»? Что нас ожидает впереди? Чем обернется все это для нас и наших потомков? Как бы спросить у Того, кто знает все ответы на все вопросы?

Тем не менее авторы полностью согласны с мнением Е. Н. Байбариной (2012): «Современные технологии позволяют выходить детей с ЭНМТ, из выживших большая часть становятся полноценными членами общества».

Показатели статистики страны будут вычисляться в соответствии с показателями всех развитых стран.

Исчезнет возможность фальсификации показателя младенческой смертности за счет «переброса» детей в весовую категорию менее 1000 грамм. Достоверные показатели позволят более объективно проводить работу с регионами по снижению младенческой смертности.

Развитие технологий выхаживания детей с ЭНМТ оказывается полезным и для детей других весовых категорий — позволяет кардинальным образом улучшить результаты выхаживания более зрелых и перспективных новорожденных.

Добавим от себя, возвращаясь к словам Евклида: «... можно зажечь костер». То есть выхаживание глубоконедоношенных детей позволит внедрить в широкую медицинскую практику новые медицинские технологии, понять интимные механизмы функционирования человеческого организма, «двинуться дальше»...

Эта монография может показаться не всегда логичной по смыслу и содержанию. Смешались доношенные и недоношенные дети с, казалось бы, совершенно разными проблемами. Это попытка рассмотреть в сжатых рамках одной книги вопросы, которые волнуют большинство неонатологов, педиатров, акушеров, детских анестезиологов,

неврологов во всем мире. Как предотвратить, или хотя бы уменьшить, повреждение мозга у младенца, которого мать доносила, но что-то произошло не так в процессе родов? Где предел жизнеспособности глубоконедоношенных новорожденных? Что считать «серой зоной»? Когда бороться на пределе физических и душевных сил, а когда — отойти в сторону и просто облегчить страдание?

Вопросов больше, чем ответов. Авторы надеются, что искушенный читатель пойдет дальше них в своем понимании сути и не допустит ошибок, за которые кто-то будет расплачиваться чрезмерно большой ценой...

Заболеваемость новорожденных, родившихся в 22–27 недель беременности

Терминология

Низкий вес при рождении — масса тела ребенка при рождении менее 2500 г. Большинство детей с малой массой тела — это недоношенные дети, родившиеся в сроке 24–30 недель (71,3 %), остальные 28,7 % — это недоношенные и доношенные дети с несоответствием массы тела гестационному возрасту (ГВ) [1, 2].

Очень низкая масса тела (ОНМТ) — масса тела ребенка при рождении менее 1500 г.

Экстремально низкая масса тела (ЭНМТ) — масса тела ребенка при рождении менее 1000 г. Большинство детей с ЭНМТ рождаются до 28 недель ГВ (27 недель и менее).

Частота рождения детей с низким весом

Преждевременно родившиеся дети составляют 3–16 % от всех новорожденных. По данным Госкомстата РФ (2009), частота рождения детей с низкой массой тела в России составляет 4,0–7,3 % по отношению к числу родившихся. По данным Отдела мониторинга здоровья населения, в 2008–2010 гг. частота рождения детей с ЭНМТ в г. Москве составила 0,1–0,3 %, с ОНМТ — 0,8–0,9 %.

В США (2006) низкий вес при рождении был отмечен у 8,3 % новорожденных, ОНМТ — у 1,48 % новорожденных [1, 2]. В европейских странах (2008) от 1,1 до 1,6 % детей рождаются глубоконедоношенными (< 33 недель гестации) [3].

Минимальный возраст жизнеспособности (зона предела жизнеспособности)

Выживаемость новорожденных с ЭНМТ зависит от ГВ и колеблется от 6 % при 22 ГВ до 92 % при 28 неделях ГВ [4]. Младенцы с весом при рождении менее 500 г и ГВ менее 23 недель выживают крайне редко (значительно меньше 10 %), а выживание данного контингента с сохранением здоровья в настоящее время практически невозможно.

По данным разных авторов [2, 5], частота выживания младенцев с весом при рождении более 750 г и ГВ более 26 недель в США составляет более 70 %. Выживание пациентов с весом при рождении 500–750 г и ГВ 23–26 недель (зона предела жизнеспособности) составляет от 30 до 60 %, а заболеваемость выживших детей весьма значительна. Авторы исследования пришли к выводу, что зона предела жизнеспособности у новорожденных соответствует весу при рождении 500–600 г и ГВ 23–24 недели (по другим оценкам — 21–22 недели беременности).

Смертность и заболеваемость детей с ОНМТ

Результаты лечения и выживание младенцев с ОНМТ при рождении варьируют в широком диапазоне и зависят от конкретного медицинского учреждения и исходных

клинических характеристик новорожденных (частота функционирующего артериального протока, персистирующей легочной гипертензии, желудочно-кишечных проблем, надпочечниковой недостаточности и т. д.), характера медицинского обслуживания в различных перинатальных центрах (количество поступивших детей с ЭНМТ, частота медицинских вмешательств: использование высокочастотной искусственной вентиляции легких (ИВЛ), послеродовых стероидов) (табл. 1).

Таблица 1

Смертность маловесных младенцев в различных регионах мира [1, 2, 4, 7, 8, 11]

Год	Страна	Вес/ГВ при рождении	Смертность	Период наблюдения	Авторы
1991–1992	Австралия	< 26 нед.	67 %	–	J. Zeitlin, P. Ancel
1997	Австралия	< 26 нед.	46 %	–	J. Zeitlin, P. Ancel
2005	Австралия	< 26 нед.	57 %	–	J. Zeitlin, P. Ancel
2003	Япония	< 500 г	80 %	До выписки из перинатального центра	S. Kusuda
2003	Япония	1001–1500 г	3 %	До выписки из перинатального центра	S. Kusuda
2005	Япония	< 400 г	53,3 % и 67,7 %	Неонатальная смертность/смертность во время пребывания в ОРИТН	K. Itabashi, T. Horiuchi et al.
2005	Япония	500–599 г	22,2 % и 27,7 %	Неонатальная смертность/смертность во время пребывания в ОРИТН	K. Itabashi, T. Horiuchi et al.
2005	Япония	600–699 г	16,8 % и 22,2 %	Неонатальная смертность/смертность во время пребывания в ОРИТН	K. Itabashi, T. Horiuchi et al.
2005	Япония	700–799 г	9,4 % и 12,7 %	Неонатальная смертность/смертность во время пребывания в ОРИТН	K. Itabashi, T. Horiuchi et al.
2005	Япония	800–899 г	6,3 % и 9,1 %	Неонатальная смертность/смертность во время пребывания в ОРИТН	K. Itabashi, T. Horiuchi et al.
2005	Япония	900–999 г	3,9 % и 5,3 %	Неонатальная смертность/смертность во время пребывания в ОРИТН	K. Itabashi, T. Horiuchi et al.
2001	Россия	< 1000 г	95 % (70 % в роддоме, 25 % в стационарах и на дому)	До года	Т. Г. Демьянова
2001	Россия	1001–1500	85 % (60 % в роддоме, 25 % в стационарах и на дому)	До года	Т. Г. Демьянова
2006	США	22–25 нед. ГВ	49 % (61 % умерли или были инвалидами и 73 % умерли или имели нарушения в состоянии здоровья)	До 18–22 мес	S. Subramanian, T. Rosencrantz
2007	США	22 нед. ГВ	94 % (инвалидность 100 %)	До выписки из перинатального центра	B. J. Stoll et al.
2007	США	28 нед. ГВ	8 % (инвалидность 43 %)	До выписки из	B. J. Stoll et al.

				перинатального центра	
--	--	--	--	-----------------------	--

У новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ возрастает вероятность смерти, когда они рождаются вне стационаров III уровня. Кроме того, увеличивается заболеваемость этих детей при рождении вне больниц III уровня, возрастает частота тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) и перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ) [4, 6].

Результаты различных исследований показывают увеличение выживаемости недоношенных детей с ЭНМТ на протяжении 1980-х и в начале 1990-х. Данные последнего десятилетия, однако, говорят о замедлении роста выживаемости или отсутствии динамики показателей, начиная с конца 1990-х [4, 7, 8].

Наиболее значимые факторы, которые определяют благоприятный исход, кроме ГВ, — женский пол ребенка, применение родовых кортикостероидов, одноплодная беременность, вес при рождении (увеличение с шагом в 100 г увеличивает шансы благоприятного исхода) [2, 7, 9].

Смертность детей с ЭНМТ при использовании современных технологий интенсивной терапии (например, использование сурфактантов) уменьшилась, однако количество выживших младенцев с тяжелыми последствиями, такими как хронические заболевания легких, когнитивные задержки, церебральный паралич, нейросенсорный дефицит (например, глухота и слепота) не уменьшается (табл. 2). Хотя улучшение неврологических результатов было зарегистрировано в нескольких небольших исследованиях, такое улучшение не было замечено в глобальном масштабе [4, 7, 8, 10].

Таблица 2

Показатели состояния здоровья детей с ОНМТ/ЭНМТ [15, 16, 17, 20, 21, 25]

Показатель	Страна	Год	Оценка показателя	ОНМТ/ЭНМТ	Автор
Средняя продолжительность госпитализации выживших	США	2007	97 дней	ОНМТ	B. J. Stoll et al.
Средняя продолжительность госпитализации умерших	США	2007	29 дней	ОНМТ	B. J. Stoll et al.
Средний постменструальный возраст/ вес при выписке	США	2007	42 нед./ 2591 ± 849 г	ОНМТ	B. J. Stoll et al.
Потребность в интубации и ИВЛ	Япония	2003	56 %	ОНМТ	S. Kusuda
	США	2006	83 %	ЭНМТ	S. Subramanian, T. Rosencrantz
Введение сурфактанта	Япония	2003	54 %	ОНМТ	S. Kusuda
РДС	США	2007	93 %	ОНМТ	B. J. Stoll et al.
Кортикостероиды постнатально для лечения или профилактики БЛД	Япония	2003	18 %	ОНМТ	S. Kusuda
Применение высокочастотной ИВЛ	Япония	2003	29 %	ОНМТ	S. Kusuda
БЛД	Франция	1997	12 %	ОНМТ	B. Larroque et al.
	Япония	2003	28–33 %	ОНМТ	S. Kusuda
	США	2007	68 %	ЭНМТ	B. J. Stoll et al.

Показатель	Страна	Год	Оценка показателя	ОНМТ/ЭНМТ	Автор
ВЖК	Франция	1997	23 %	ОНМТ	B. Larroque et al.
	Япония	2003	13 % (из них у 7 % ВЖК III и IV ст.)	ОНМТ	S. Kusuda
	США	2007	16 %	ЭНМТ	B. J. Stoll et al.
ПВЛ	Франция	1997	4 %	ОНМТ	B. Larroque et al.
Открытый артериальный проток	Япония	2003	27 % (у 92 % проводилось лекарственное, у 6 % закрытие оперативное)	ОНМТ	S. Kusuda
	США	2007	46 %		B. J. Stoll et al.
Бактериальный сепсис	Япония	2003	8 %	ОНМТ	S. Kusuda
	США	2007	36 %	ЭНМТ	B. J. Stoll et al.
НЭК	Франция	1997	3 %	ОНМТ	B. Larroque et al.
	Япония	2003	1 %	ОНМТ	S. Kusuda
	США	2007	11 %	ЭНМТ	B. J. Stoll et al.
Желудочно-кишечная перфорация	Япония	2003	3 %	ОНМТ	S. Kusuda
Ретинопатия	США	2006	Более 50 % (неопределенный статус при выписке)	ЭНМТ	S. Subramanian, T. Rosenkrantz
Потеря слуха	США	2006	Постоянная потеря слуха у 3,1 %, глубокая потеря у 1,9 %	ЭНМТ	S. Subramanian, T. Rosenkrantz
Детский церебральный паралич	Австралия	1991–1993	11 %	ЭНМТ < 26 нед.	B. J. Stoll et al.
	Австралия	1997	12,1 %	ЭНМТ < 26 нед.	B. J. Stoll et al.
	Австралия	2005	9,8 %	ЭНМТ < 26 нед.	B. J. Stoll et al.
	Канада	1993	5,97 %	ЭНМТ 24–30 нед.	M. J. Vincer et al.
	Канада	2002	11,29 %	ЭНМТ 24–30 нед.	M. J. Vincer et al.
	Франция	1997	9 %	ОНМТ	B. Larroque et al.
Инвалидность	Франция	1997	49 %	ЭНМТ 24–28 нед.	B. Larroque et al.
	Франция	1997	36 %	ОНМТ 29–32 нед.	B. Larroque et al.
Тяжелая инвалидность	Австралия	1991–1993	7,8	ЭНМТ < 26 нед.	J. Zeitlin,

Показатель	Страна	Год	Оценка показателя	ОНМТ/ЭНМТ	Автор
					P. Ancel
	Австралия	1997	15,4 %	ЭНМТ < 26 нед.	J. Zeitlin, P. Ancel
	Австралия	2005	3,7 %	ЭНМТ < 26 нед.	J. Zeitlin, P. Ancel
Необходимость специальной реабилитации в возрасте 5 лет	Франция	1997	42 %	ЭНМТ 24–28 нед.	B. Larroque et al.
	Франция	1997	31 %	ОНМТ 29–32 нед.	B. Larroque et al.

По данным исследований, проведенных в Финляндии, не было выявлено существенных изменений в уровнях смертности между детьми с ЭНМТ, родившимися в 1996–1997 гг. в сравнении с 1999–2000 гг., однако частота осложнений, в том числе респираторный дистресс-синдром (РДС), ВЖК, тяжелые хронические заболевания легких и сепсис, увеличилась. Исследования, проведенные в Японии, показали, что уровень хронических заболеваний легких у детей с ЭНМТ в 2000 году увеличился по сравнению с 1995 годом. Согласно данным 3-летних многоцентровых исследований новорожденных, в Японии количество детей ЭНМТ с церебральным параличом увеличилось с 12,0 % в 1990 году до 16,3 % в 2000 году [11].

В исследовании Zayek M. M., Trimm R. F. (2011) сравнивались результаты наблюдения за новорожденными детьми с ЭНМТ и ГВ 22–26 нед. (выживаемость и неблагоприятные неврологические исходы в скорректированном возрасте 18–24 мес, N = 841) в два периода наблюдения: первый — с января 1998 года по июнь 2003 года; второй — с июля 2003 года по декабрь 2008 года [13]. При этом регистрировалось увеличение выживаемости у младенцев, рожденных в ГВ 22 недели, с 20 до 40 %. В то же время снижение неблагоприятных неврологических последствий (с 54 до 28 %) и тяжелого неврологического дефицита (с 35 до 8 %) произошло у младенцев, рожденных в ГВ 23–24 недели.

По нашему мнению, необходимы дополнительные исследования выживаемости и долгосрочной инвалидности среди детей с ЭНМТ для оценки эффективности перинатальной помощи, решения ряда организационных и, самое главное, морально-этических проблем. Ведь главным источником «морального бедствия» неонатологов является не обеспокоенность по поводу денег или ресурсов, затраченных на выхаживание детей с ЭНМТ, а чувство вины перед семьями выживших детей с тяжелыми неврологическими последствиями [11].

Особенности оказания лечебной помощи детям, родившимся в 22–27 недель гестации

Оказание неотложной и реанимационной помощи новорожденным, родившимся в 22–27 недель

Прежде чем перейти к рассмотрению вопросов, связанных с оказанием непосредственно неотложной и реанимационной помощи экстремально недоношенным новорожденным, стоит ответить на сакраментальный вопрос “what for?”. Или «а зачем мы все это делаем?» и «что, из того что мы делаем, нужно делать на самом деле?». Для начала следует понять, какую основную цель мы преследуем своими действиями и насколько эта цель достижима? Собственно, главная цель всей системы здравоохранения — это

достижение здоровья каждым индивидуумом и обществом в целом. Согласно уставу ВОЗ «здоровье — это не отсутствие болезни как таковой или физических недостатков, а состояние полного физического, душевного и социального благополучия». В случае с недоношенными новорожденными 22–27 недель гестации достижимость этой цели и, как говорил классик, «цена вопроса» остаются темой открытых дискуссий.

С недоношенными новорожденными, родившимися с массой тела менее 400 грамм, все более или менее понятно. Это единичные случаи проверки технологий, утверждения имиджа крупных госпиталей и т. д. Данные, приведенные Bell E. F. и Zumbach D. K. (2010), свидетельствуют о том, что с 1936 по 2010 гг. в мире зафиксировано всего 110 случаев выживания таких детей, львиная доля из которых приходится на конец 1990-х в США (до 80 %). Однако учитывались дети с 216/7 до 34 недель и массой тела от 260 до 397 грамм, т. е. в некоторой части следует говорить о выживании детей с массой тела низкой к ГВ, а не о собственно экстремально недоношенных менее 25 недель гестации. Тем не менее авторы пишут о том, что, несмотря на ограниченность данных о долговременном катамнезе, «многие пациенты имели продолжающиеся проблемы со здоровьем и обучением, большинство отставало в весе и росте от своих сверстников» [14].

Обсуждая детей 22–27 недель ГВ, по мнению большинства авторов, следует все-таки разделить эту группу на две: 22–24 и 25–27 недель гестации. Bode M. M. с соавт. (2009) сравнили результаты лечения 138 младенцев менее 30 недель гестации в 1985–1986 гг. и 187 новорожденных в 2005–2006 гг. [15] (табл. 3).

Таблица 3

Результаты выживания у недоношенных новорожденных, которые находились на стационарном лечении (Bode M. M. et al., 2009) [15]

Гестационный возраст, неделя	1985–1986 гг.		2005–2006 гг.	
	Всего	Выжили	Всего	Выжили
23	5	0 (0 %)	5	1 (20 %)
24	12	7 (58 %)	12	11 (92 %)
25	12	10 (83 %)	20	18 (90 %)
26	17	12 (71 %)	19	19 (100 %)
27	19	17 (89 %)	31	28 (90 %)
28	23	19 (83 %)	43	42 (98 %)
29	20	19 (95 %)	29	29 (100 %)
30	30	29 (97 %)	28	26 (93 %)
Всего	138	113 (82 %)	187	174 (93 %)

При этом частота РДС, несмотря на появление сурфактантов, повысилась с 51 до 66 %, количество детей, потребовавших ИВЛ, вообще не изменилось (по 79 % в обеих группах), а заболеваемость бронхолегочной дисплазией (БЛД) выросла почти в 1,6 раза — с 35 до 56 % (количество детей, выписанных домой на кислородотерапии, удвоилось — с 16 до 32 %).

Аналогичные данные приводят Stoelhorst G. M. с соавт. (2005), сравнившие результаты лечения 102 новорожденных менее 32 недель в 1983 году со 133 младенцами, пролеченными в 1996–1997 гг. [16].

Вермонт-Оксфордская сеть в 2010 году опубликовала данные по 6198 недоношенным массой 401–1000 грамм из 33 медицинских центров США за предшествующие 24 месяца. За период наблюдения умерли 88 младенцев (1,4 %),

еще у 34 % новорожденных констатирована глубокая инвалидность, ассоциированная, прежде всего, с тяжелыми ПВЛ и ВЖК [17]. Еще более категоричны результаты анализа летальности и заболеваемости у 9575 недоношенных 22–28 недель гестации и массой 401–1500 грамм (Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, США (2010) [18]):

- Выжили в 22 нед. 6 % детей, инвалидность составила 100 %.
- Выжили в 28 нед. 92 % детей, инвалидность составила 43 %.

Всего:

- 93 % имели РДС, из которых 50 % требовали проведения ИВЛ;
- 46 % — открытый артериальный проток (ОАП) (из которых 71 % получали индометацин, 13 % ибупрофен и 27 % были оперированы);
- 16 % имели ВЖК 3–4 ст.;
- 11 % — НЭК;
- 36 % — поздний неонатальный сепсис;
- 68 % — БЛД.

Из 6866 обследованных у 59 % диагностирована ретролентальная фиброплазия (96 % при гестации 22 нед. и 32 % при гестации 28 нед.)

Средние сроки нахождения в стационаре: 84 к/д (от 141 к/д при ГВ 22 нед. до 63 при 28 нед.).

“Million Dollar Baby”

По данным Centers for Disease Control and Prevention (CDC), в США (2009) рождалось около 550 тыс. недоношенных в год, или каждый восьмой ребенок. Стоимость лечения 1 недоношенного превышает таковую у доношенного в 10 раз. Расходы на лечение 1 недоношенного массой менее 800 грамм достигают в течение 1-го года 1,2 млн долл. Ежегодные затраты экономики США на недоношенных составляют 26 млрд долл.

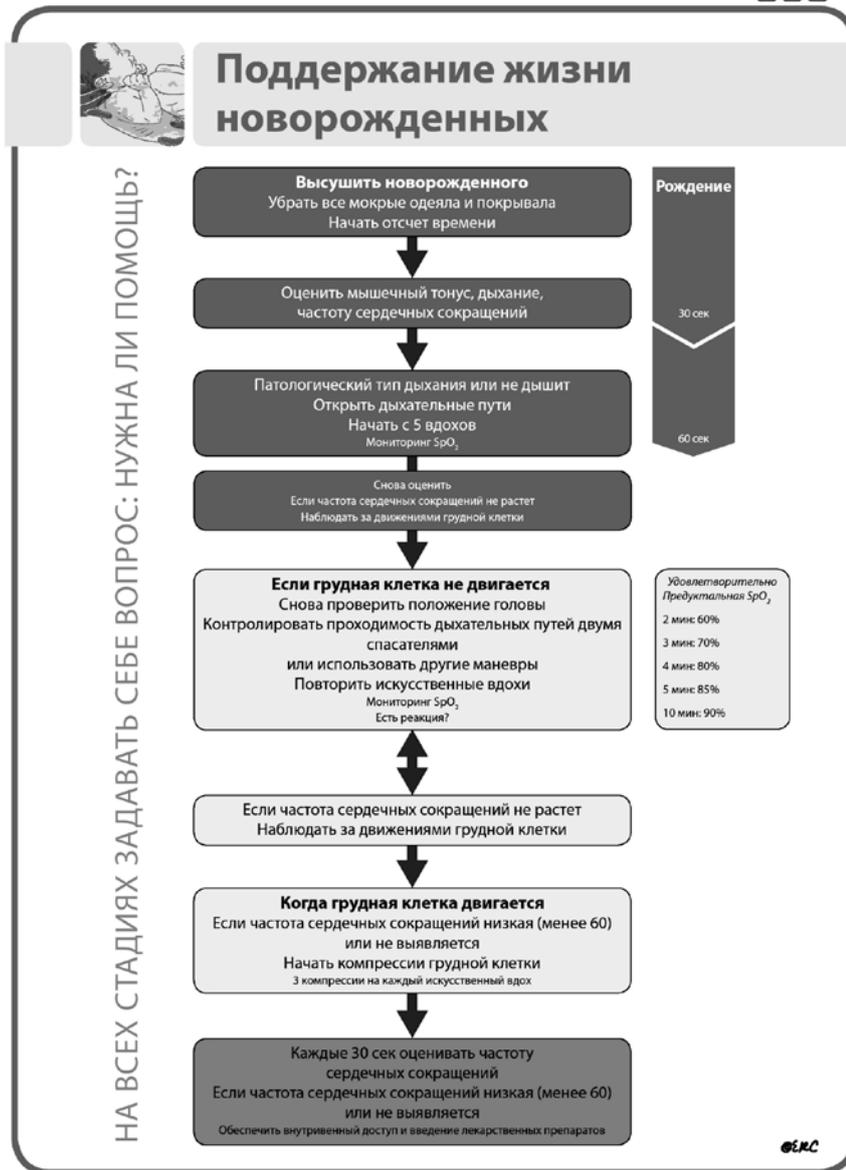
На основе этих данных в ряде стран ЕС в 2007 году была введена поправка к рекомендациям по реанимации новорожденных в редакции: «Не применять активных методов реанимации при рождении новорожденных менее 25 недель гестации. В этих случаях придерживаться выжидательной тактики, используя стандартные подходы к лечению и выхаживанию недоношенных детей».

Рассматривая особенности реанимации недоношенных менее 28 недель гестации, нужно сосредоточиться на следующих моментах, которые не противоречат основным стандартам 2010 года American Academy of Pediatrics/American Heart Association, ILCOR и European Resuscitation Council, но требуют некоторых уточнений:

1. Использование во время реанимации кислорода/воздуха, целевые величины сатурации.
2. Обеспечение теплового режима.
3. Применение сурфактанта, профилактика БЛД.
4. Интубация и ИВЛ или неинвазивная респираторная поддержка.
5. Гемодинамическая поддержка, волемиическая ресусцитация, поддержание нормотензии, применение инотропов/вазопрессоров и т. д.
6. Профилактика тяжелых ВЖК.
7. Профилактика раннего неонатального сепсиса, НЭК.

Вначале остановимся на общих принципах реанимации новорожденных в родильном зале. В октябре 2010 г. вышли совместные рекомендации европейских и американских обществ по реанимации, которые в большей части подтвердили предыдущие, опубликованные в 2005 г., но с некоторыми изменениями и дополнениями (ILCOR, 2010; ERC, 2010; АНА, 2010) [19, 20].

Алгоритм действий в родильном зале приведен на рисунке 1.



www.erc.edu | info@erc.edu
Опубликовано в октябре 2010 European Resuscitation Council Secretariat vzw, One Eikenstraat 661, 2650 Edegem, Belgium
номер продукта: Poster_10_NLS_01_01_RUS Авторские права: European Resuscitation Council

Рис. 1. Алгоритм действий в родильном зале

Из существенных отличий от рекомендаций 2005 г. в отношении недоношенных детей нужно выделить следующие:

1. У активных детей без дыхательных расстройств рекомендовано пережимать пуповину примерно через 1 мин после рождения.
2. У недоношенных детей менее 32 недель гестации нормальные уровни сатурации могут отличаться от доношенных, поэтому следует использовать воздух или кислородо-воздушные смеси под контролем пульсоксиметрии.
3. Недоношенные дети менее 28 недель гестации должны быть сразу после рождения завернуты в пищевую пленку без предварительного обсушивания. Пленку не следует снимать до помещения в кювез и достижения целевой температуры тела. Температура воздуха в родильном зале должна быть не менее 26 °С.
4. Рекомендованное соотношение частоты компрессий грудной клетки и ИВЛ составляет 3 : 1.
5. Не рекомендовано отсасывать меконий из носа и рта еще не родившегося ребенка. В случае рождения ребенка с атонией и дыхательными расстройствами показана

- аспирация содержимого ротоглотки и при необходимости интубация трахеи с ее быстрой санацией.
6. При необходимости введения адреналина внутривенная доза должна составлять 10–30 мкг/кг, эндотрахеальная — 50–100 мкг/кг, что соответствует по ожидаемому эффекту 1 мкг/кг внутривенно.
 7. Для определения правильности положения эндотрахеальной трубки рекомендовано определение концентрации CO₂ в конце выдоха во выдыхаемой смеси.
Теперь перейдем к рассмотрению особенностей реанимации у глубоко недоношенных детей.

Кислород или воздух? Целевые величины сатурации у недоношенных?

В последнее время появилось большое количество работ, посвященных применению во время реанимации в родильном зале воздуха в качестве начального шага при необходимости проведения ИВЛ. Если в рекомендациях 2005 г. говорилось о возможности применения воздуха, но рекомендовалось использовать 100 % кислород, то за истекшие 7 лет в большом количестве исследований была доказана эффективность использования «бедных» кислородо-воздушных смесей для реанимации недоношенных под контролем целевой сатурации кислородом крови [21–25]. В таблице 4 приведены уровни сатурации в зависимости от времени после рождения у условно здоровых недоношенных (авторы настаивают на термине «условно здоровые», поскольку здоровыми могут быть доношенные новорожденные, **недоношенность в любом случае — не норма**).

Таблица 4

Сравнение величины SpO₂ от 1-й до 10-й минуты после рождения у недоношенных и доношенных новорожденных (Dawson J. A. et al., 2010) [30]

Время после рождения	SpO ₂ , медиана (IQR), %			P
	Недоношенные	Доношенные	Все дети	
1 мин	62 (47–72)	68 (60–77)	66 (55–75)	< 0,001
2 мин	68 (58–78)	76 (65–84)	73 (63–82)	< 0,001
3 мин	76 (67–83)	81 (71–90)	78 (69–88)	< 0,001
4 мин	81 (72–88)	88 (78–94)	85 (76–93)	< 0,001
5 мин	86 (80–92)	92 (83–96)	89 (82–95)	< 0,001
6 мин	90 (81–95)	94 (86–97)	92 (85–96)	< 0,001
7 мин	92 (85–95)	95 (90–97)	94 (88–97)	< 0,001
8 мин	92 (87–96)	96 (92–98)	95 (90–98)	< 0,001
9 мин	93 (87–96)	97 (94–98)	95 (92–98)	< 0,001
10 мин	94 (91–97)	97 (94–98)	96 (92–98)	< 0,001
Недоношенные < 37 недель, доношенные > 37 недель гестации				

Были также проведены множественные проспективные рандомизированные исследования о влиянии использования кислорода сразу после рождения и применения целевых величин сатурации 86–88 % (некоторые авторы даже рекомендовали 82–86 %)

на развитие ретинопатии недоношенных и БЛД у выживших глубоконедоношенных новорожденных [26–29]. Все результаты однозначно говорили об одном и том же: допустима гипоксемия. При использовании низких целевых величин сатурации уменьшается оксидативный стресс, снижается процент ретинопатии недоношенных и БЛД, хотя применение «бедных» кислородных смесей (FiO_2 30 %) предпочтительнее у недоношенных, чем атмосферный воздух (Vento M. et al., 2008) [31].

Но. После целого ряда публикаций, которые доказывали необходимость использования низких величин SpO_2 у недоношенных, в 2011 году «холодным душем» оказалась короткая статья в New England Journal of Medicine [32]. Следуя рекомендациям Комитета по анализу данных, исследование Benefits of Oxygen Saturation Targeting (BOOST II), проводившееся в Великобритании и Австралии и сравнивавшее результаты лечения недоношенных < 28 недель гестации при использовании целевых величин SpO_2 в коридорах 85–89 % и 91–95 %, **было досрочно прекращено из соображений безопасности**. Несмотря на снижение заболеваемости ретинопатией недоношенных и БЛД, в постменструальном возрасте 36 недель в группе младенцев с целевой сатурацией 85–89 % выявлен значительно более высокий уровень летальности по сравнению с группой, имевших $SpO_2 = 91–95$ % (21,8 % против 13,3 %; $r = 1,65$; 99,73 % CI; $P < 0,001$) [123]. Похожие данные опубликованы в конце 2010 г. по результатам Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments (SUPPORT) (19,9 % против 16,2 %; $r = 1,27$; 95 % CI; $P = 0,04$) [19, 33, 34]. **Вывод исследователей: целевой коридор SpO_2 85–89 % не может быть рекомендован для новорожденных < 28 недель гестации.**

Для сравнения. Имеется много предпосылок к применению кортикостероидов для лечения и предупреждения отека мозга. Вера врачей в кортикостероиды была настолько велика, что понадобилось несколько исследований I класса для изучения их эффективности при черепно-мозговой травме (Braakman R. et al., 1983; Cooper P. R. et al., 1979; Gianotta S. L. et al., 1984; Saul T. G. et al., 1981). Во всех проведенных работах было показано, что отрицательные эффекты кортикостероидов нивелируют все их возможные положительные воздействия. Несмотря на убедительные результаты, по данным различных опросов, от 14 до 64 % травматологических центров в Великобритании и США продолжали использовать кортикостероиды при повреждениях мозга. Для окончательного решения этого вопроса было предпринято беспрецедентное по своим масштабам рандомизированное проспективное исследование I класса, посвященное сверххранному применению кортикостероидов при черепно-мозговой травме (CRASH trial collaborators, 2004). В исследовании приняло участие 239 госпиталей в 49 странах. Предполагалось обследовать около 20 000 больных. Исследование пришлось в мае 2004 года прервать после того, как были проанализированы результаты лечения 10 008 больных. Летальность к концу 2-й недели после травмы в основной группе составила 21,1 %, тогда как в контрольной группе — только 17,9 % ($r = 1,18$; 95 % CI; $p = 0,001$). В настоящее время кортикостероиды у пациентов с черепно-мозговой травмой рутинно не применяются [35].

По нашему мнению, истина, как всегда, лежит где-то посередине. Очевидно, что у ЭНМТ нельзя повсеместно использовать 100 % кислород и вообще смеси с высокой FiO_2 . Кстати говоря, даже у взрослых безопасными считается применение FiO_2 менее 40 %. Для недоношенных новорожденных следует говорить о безопасной концентрации кислорода ≤ 30 %. Однако продолжающаяся гипоксия обладает для них не меньшим повреждающим действием. Поэтому цель респираторной терапии у недоношенных 22–27 недель гестации — поддержание SpO_2 в коридоре 91–95 % такими методами, чтобы FiO_2 не превышала 30 %. Хотя, выбирая между потенциальным вредом (кратковременного) повышения FiO_2 и десатурацией, следует отдать предпочтение достижению физиологических параметров оксигенации.

Обеспечение теплового режима

Как уже было сказано ранее, сразу после рождения недоношенный новорожденный должен быть помещен на предварительно прогретую до 37 °C открытую реанимационную

систему или инкубатор-трансформер, желательнее с верхним и нижним подогревом, с сервоконтролем теплового режима и двойными стенками. Можно пользоваться сразу инкубаторами закрытого типа, но следует помнить, что при необходимости большого количества манипуляций доступ персонала к новорожденному будет в этом случае затруднен. Температура воздуха в помещении должна быть не менее 26 °С, лучше 28 °С. Новорожденный должен быть сразу завернут по шею в пищевую пленку или помещен в мешок из пищевого пластика. Но. Из всех доступных руководств американского и европейского происхождения по первичной реанимации новорожденных [19, 20] только American Heart Association (АНА) уточняет, что это должна быть именно полиэтиленовая пленка. Остальные говорят об «a food-grade plastic wrap or bag», или о «пленке или мешке из пищевого пластика». Однако подавляющее большинство производителей выпускают пищевые пленки из поливинилхлорида, существенно отличающегося по своим физическим характеристикам от полиэтилена. Личное дело каждого, что выбрать в конкретной ситуации, но опыт авторов склоняет весы в пользу именно пленок из поливинилхлорида, а не полиэтиленовых пакетов.

Сурфактант — панацея от РДС и БЛД?

Интубировать всех?

Положения, например, приказа Минздрава Украины от 21.08.2008 № 484 или рекомендации многих стран ЕС о помощи новорожденным с дыхательными расстройствами, основанные на данных современной доказательной медицины, однозначно требуют профилактического введения препаратов сурфактанта всем недоношенным новорожденным < 28 недель гестации в первые 15 мин после рождения.

Однако это означает, что должны быть интубированы 100 % новорожденных 22–27 недель гестации! У части из них возможно применение методики InSurE (Intubation Surfactant Extubation, т. е. интубация — сурфактант — экстубация) и последующая неинвазивная респираторная поддержка методом nCPAP (Nasal Continuous Positive Airway Pressure, т. е. самостоятельное дыхание под постоянным положительным давлением или через назальные канюли) или SNIPPV (Synchronized Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation, т. е. синхронизированная назальная перемежающаяся вентиляция под положительным давлением). У остальных — традиционная вентиляция через эндотрахеальную трубку. Казалось бы, все логично.

Тем не менее вернемся к данным Vode M. M. с соавт. (2009) и др. (см. выше) [15]. За 20 лет эры применения сурфактанта количество детей с РДС не только не уменьшилось, но возросло! Количество недоношенных, требовавших проведения ИВЛ, не изменилось, а заболеваемость БЛД увеличилась в 1,6 раза! Умножив мировые или европейские данные статистики по рождаемости недоношенных детей < 28 недель гестации на стоимость, например, препарата Curosurf в 840 долл. США за 1 флакон, получаем цифру, сопоставимую с годовым бюджетом маленькой, но очень независимой страны.

В последние несколько лет проведен ряд исследований, которые не подтвердили преимуществ профилактического введения сурфактанта детям с ЭНМТ перед ранним использованием nCPAP или SNIPPV. В свою очередь, результаты исследований говорят, что на фоне проведения nCPAP, равно как и после применения метода InSurE, до 30–35 % недоношенных новорожденных все равно требовали в последующем интубации, проведения традиционной ИВЛ и отсроченного или повторного введения сурфактанта [36–39].

Исходя из сказанного выше, возникает закономерный вопрос: а нужно ли введение сурфактанта всем глубоконедоношенным детям? Ведь альвеолярная стадия развития легких начинается после 32-й недели гестации, а синтез такой фракции сурфактанта, как SP-A (Surface Protein A, т. е. поверхностный белок А-типа) — только после 28-й недели?

Ответ: да. Но не всем и не всегда. Сурфактантная терапия, как и любой другой метод лечения, имеет четкие показания и противопоказания. Отсутствие показаний — главное противопоказание.

Вернемся к РДС. Существует множество определений и классификаций РДС. В частности, Vermont Oxford Neonatal Network определяет наличие РДС в любом случае, если у новорожденного не достигается PaO_2 50 мм рт. ст. на атмосферном воздухе, имеется центральный цианоз, или для достижения PaO_2 50 мм рт. ст. необходима любая дотация кислорода. Существуют общепринятые шкалы Downes (табл. 5), Silverman (табл. 6) и ВОЗ (табл. 7) степени тяжести дыхательных расстройств у новорожденных.

Таблица 5

Клиническая оценка тяжести дыхательных расстройств Downes (1970)

Признаки	Баллы		
	0	1	2
Частота дыхания в 1 мин	60	60–80	> 80 или эпизоды апноэ
Центральный цианоз	Нет	При дыхании воздухом	При дыхании 40%-м кислородом
Ретракции	Нет	Незначительные	Умеренные или значительные
Стон на выдохе	Нет	Слышно при аускультации	Слышно без аускультации
Аускультация* (во время крика)	Дыхание хорошо выслушивается	Дыхание ослабленное	Дыхание еле слышно

* — качество звука на высоте вдоха при аускультации по среднеподмышечной линии. 1–3 балла — легкие дыхательные расстройства, 4–6 баллов — умеренные дыхательные расстройства, ≥ 7 баллов — тяжелые дыхательные расстройства

Таблица 6

Клиническая оценка тяжести дыхательных расстройств Silverman-Anderson (1956)

Признаки	Баллы		
	0	1	2
Верхняя часть грудной клетки	Двигается синхронно с животом	Отставание от движений живота или незначительное западание	Западает, а живот поднимается
Ретракции межреберных промежутков	Нет	Еле заметное втяжение межреберных промежутков на вдохе	Значительное втяжение межреберных промежутков на вдохе
Ретракции мечеобразного отростка	Нет	Еле заметное западание мечеобразного отростка	Значительное западание мечеобразного отростка
Раздувание крыльев носа	Нет	Минимальное	Значительное
Стон на выдохе	Нет	Слышно при аускультации	Слышно без аускультации

1–3 балла — легкие дыхательные расстройства, 4–6 баллов — умеренные дыхательные расстройства, ≥ 7 баллов — тяжелые дыхательные расстройства

Таблица 7

Классификация тяжести дыхательных расстройств ВОЗ (2003)

Частота дыхания	Стоны на выдохе или ретракции	Классификация
Более 90 за 1 мин	Присутствуют	Тяжелые
	Отсутствуют	Умеренные
60–90 за 1 мин	Присутствуют	

	Отсутствуют	Легкие
--	-------------	--------

Можно пользоваться любой из приведенных шкал. Главное — пользоваться и принимать решения, исходя из определенной степени тяжести дыхательных расстройств, не «на глазок».

Подытожим. Не у всех недоношенных новорожденных обязательно развивается РДС, но при гестации 22–27 недель это происходит часто. Не все недоношенные < 28 недель гестации требуют профилактического введения сурфактанта. Не все недоношенные, у которых развился РДС, требуют обязательной интубации, проведения ИВЛ и лечебного введения сурфактантов, иногда достаточно nCPAP или любой другой неинвазивной респираторной поддержки [40–42]. Вероятно, в большинстве случаев можно придерживаться следующей достаточно простой тактики:

1. Нормальная сатурация для недоношенного ребенка < 28 недель гестации через 5 минут после рождения 91–95 %. Если этого не происходит при дыхании атмосферным воздухом, или достигается избыточной работой дыхания — это РДС.
2. Если у недоношенного ребенка < 28 недель гестации нет дыхательных расстройств, ему все равно необходим постоянный респираторный мониторинг, хотя бы пульсоксиметрия, в идеале — капнометрия и анализ газов крови (можно даже капиллярной). Не исключено, что у него могут развиваться дыхательные расстройства в отсроченном периоде.
3. Если у недоношенного ребенка < 28 недель гестации установлен диагноз даже легких дыхательных расстройств, ему необходимо начать неинвазивную респираторную поддержку в виде nCPAP 5–6 см H₂O или SNIPPV.
4. Если у недоношенного ребенка < 28 недель гестации имеется умеренный или тяжелый РДС, а также любая зависимость от кислорода > 30 %, в том числе на фоне проведения nCPAP или SNIPPV, ему показана интубация трахеи и перевод на традиционную ИВЛ.
5. Если у недоношенного ребенка < 28 недель гестации произведена интубация трахеи — ему в любом случае показано введение сурфактанта в лечебной дозе.

Что касается профилактики БЛД, то это, прежде всего, профилактика собственно невынашивания беременности, внутриутробных инфекций (на первом месте — хориоамниониты) и скрининг беременных на наследственные коллагенозы. И только потом — сурфактанты, неинвазивная респираторная терапия, выбор методов и подбор режимов ИВЛ, лечение раннего неонатального сепсиса, фармакологическое и хирургическое закрытие персистирующего боталлова протока.

Гемодинамика

Существуют 4 основных вида кардиоваскулярных расстройств у новорожденных в раннем неонатальном периоде (Crisp S., Rainbow J., 2007):

1. Шум в сердце.
2. Центральный цианоз.
3. Острая сердечная недостаточность.
4. Шок.

Наиболее часто шум в сердце в первые сутки после рождения, особенно у недоношенных новорожденных, характерен для функционирующего ductus arteriosus.

При сочетании с респираторным дистрессом необходима госпитализация в специализированное отделение реанимации и интенсивной терапии. Рекомендованы следующие мероприятия:

1. Пульсоксиметрия. При цианозе — исключить персистирующую легочную гипертензию новорожденных.
2. Рентгенограмма органов грудной полости для исключения легочной патологии.

3. ЭхоКГ + доплерография (парастернальный доступ по короткой оси левого желудочка).
4. Нейросонография + доплерография средней и/или передней мозговой артерии (выраженная разница скорости систолического и диастолического компонента, реверсирующий диастолический поток).
5. До исключения диагноза — ограничить объемную скорость инфузии.
6. При наличии гемодинамически значимого протока — индометацин: первая доза — 0,2 мг/кг, вторая и третья — по 0,1 мг/кг через 12–24 ч.

Большая часть цианотических врожденных пороков сердца должна быть диагностирована антенатально. Цианоз может развиваться сразу после рождения или спустя некоторое время. *Поскольку значительная часть пороков синего типа являются дуктус-зависимыми, проведение гипероксического теста может усугубить тяжесть состояния!*

Манифестация цианоза в первые 24–48 часов после рождения:

- Транспозиция магистральных сосудов.
- Стеноз или атрезия легочной артерии (\pm ДМЖП).
- Атрезия трикуспидального клапана.
- Аномалия Эбштейна.
- Обструктивный тотальный аномальный дренаж легочных вен.

Манифестация цианоза позднее 48 часов после рождения:

- Тетрада Фалло.
- AV-канал (типично для болезни Дауна).
- Общий артериальный ствол.
- Тотальный аномальный дренаж легочных вен.

При невозможности или трудностях топической диагностики врожденного порока необходимо (особенно при раннем возникновении цианоза) провести тест с простагландином E1. Если при введении алпростадилла (вазапростан, алпростан) в дозе 0,01–0,05 мкг/кг/мин степень цианоза уменьшается (SaO_2 80–85 % и выше), порок является дуктус-зависимым и возможно оперативное лечение в ургентно-отсроченном порядке. Если при введении алпростадилла степень цианоза не уменьшается и исключена легочная патология \pm персистирующая легочная гипертензия новорожденных, ребенок должен быть прооперирован в течение ближайших часов в связи с высоким риском смерти.

Острая сердечная недостаточность — это клинический синдром, проявляющийся уменьшением сердечного выброса, гипоперфузией тканей, повышением давления в легочных капиллярах и застойными явлениями в тканях.

Низкий системный кровоток характерен в первые 24 часа после рождения для очень недоношенных детей (и для более зрелых детей с тяжелыми респираторными проблемами), и это состояние не всегда сопровождается низким кровяным давлением. Причины низкого системного кровотока сложны, но могут быть связаны с нарушением адаптации к высокому внеутробному системному (и иногда легочному) сосудистому сопротивлению. После первого дня у детей, имеющих гипотензию, более вероятно наличие нормального или высокого системного кровотока, отражающего вазодилатацию. Эмпирически инотропы, снижающие постнагрузку (такие как добутамин), вероятно, более показаны в переходный период, в то время как инотропы с более выраженным вазоконстрикторным действием (такие как дофамин) могут быть полезны позже.

Оценка состояния гемодинамики у конкретного ребенка требует как определения артериального давления (АД), так и эхокардиографического измерения системного кровотока. Акценты исследования в этой области необходимо сместить с простой констатации изменений физиологических переменных на изучение факторов, улучшающих клинические исходы.

Рекомендации в отношении гемодинамической поддержки у недоношенных новорожденных с острой сердечной недостаточностью

1. Обеспечить адекватное пульсовое давление за счет волемической нагрузки кристаллоидами 10–20 мл/кг. У недоношенных новорожденных можно ориентироваться на приблизительную норму: среднее АД \geq ГВ в неделях.
2. Коррекция ацидоза. Цель: pH \geq 7,25–7,28.
3. Коррекция уровня кальция в сыворотке крови. Цель: $[Ca^{2+}] \geq$ 1,2 ммоль/л.
4. Коррекция острой анемии. Цель: Ht \geq 0,35–0,40.
5. Исключить:
 - некардиогенные виды шока;
 - пневмоторакс;
 - тампонаду сердца;
 - «злокачественный» артериальный проток;
 - продолжающееся кровотечение.
6. Диагностика неонатальной суправентрикулярной тахикардии.
7. Дифференциальная диагностика врожденных пороков сердца.

Профилактика тяжелых ВЖК

В настоящее время тяжелые ВЖК 3–4-й степени остаются одной из ведущих причин смертности и тяжелой неврологической инвалидности у недоношенных новорожденных < 28 недель гестации [15, 17, 43]. В таблице 8 приведены основные факторы риска развития ВЖК у новорожденных детей.

Таблица 8

Неонатальные факторы риска в патогенезе ВЖК (Ballabh P., 2010) [43]

Основной механизм патогенеза	Предполагаемый механизм	Факторы риска
Нарушения мозгового кровотока	Флюктуирующий мозговой кровоток	Гипоксия Гиперкапния Тяжелый ацидоз Несинхронность с работой респиратора Тяжелый РДС Patent ductus arteriosus (ОАП) Частые аспирации из трахеи Быстрая инфузия NaHCO ₃
	Высокое мозговое венозное давление	Пневмоторакс Высокое давление респиратора Затяжные роды
	Ненормальное АД	Гипотензия Гипертензия Сепсис Дегидратация
	Пассивная зависимость мозгового кровотока от АД	Экстремально низкая масса тела при рождении (< 1000 г) Клиническая нестабильность течения РДС, сепсиса, др.
Склонность сосудов герминального матрикса к повреждениям	Нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера при воспалении	Гипоксически-ишемический инсульт Сепсис
Нарушения функций тромбоцитарного и коагуляционного звеньев	Недостаточность гемостаза	Тромбоцитопения ДВС-синдром

Фактически стабилизация гемодинамики, своевременное закрытие персистирующего артериального протока, «мягкая» респираторная поддержка, а также бережная инфузионная терапия в сочетании с лечебно-охранительным режимом и обеспечением непрерывной тепловой цепочки являются основными неспецифическими направлениями предупреждения как тяжелых ВЖК, так и ПВЛ, раннего неонатального сепсиса, некротического энтероколита (НЭК) и целого ряда других патологических состояний, специфичных для глубоконедоношенных детей.

Подводя итоги вышесказанному, можно привести свод основных неотложных состояний у недоношенных новорожденных по правилу ABCDE [44] (табл. 9).

Таблица 9

Систематический подход к оценке тяжести состояния у новорожденных (Turner N. G., 2011) [44]

Airway (воздухоносные пути)
Открыты, частичная или возможная обструкция
Breathing (дыхание)
Работа дыхания
Частота дыхания
Втяжения
Работа вспомогательной мускулатуры, игра крыльев носа
Стридор, одышка, стон
Гаспинг
Эффективность дыхания
Движения грудной клетки
Аускультация
Пульсоксиметрия
Признаки дыхательной недостаточности
Тахикардия или брадикардия
Цианоз или бледность
Возбуждение, позже угнетение и кома
Circulation (кровообращение)
Параметры гемодинамики
Частота сердечных сокращений
Наполнение пульса
Время заполнения капилляров, симптом «бледного пятна»
Артериальное давление
Симптомы шока или сердечной недостаточности
Тахипноэ
Бледность
Холодные конечности, мраморность
Возбуждение, позже угнетение и кома
Ритм галопа, шум в сердце
Увеличение печени
Disability (неврологические расстройства)
Неврологические признаки
Уровень сознания
Нарушения фотореакции, мидриаз
Нарушения положения тела и движений
Системные признаки неврологических расстройств
Аномальный ритм и частота дыхания
Аритмии, снижение АД
Exposure (прочее)
Температура тела

Интенсивная и ранняя реабилитационная помощь (II этап выхаживания)

Особенности оценки гестационного возраста и физического развития новорожденных с ЭНМТ

Оценку ГВ недоношенного новорожденного осуществляют с учетом антенатальных данных и результатов постнатальной оценки по шкале Баллард. Оценку по шкале Баллард проводят в первые 12 часов жизни ребенка после стабилизации его клинического состояния. Шкала Баллард содержит 12 признаков, шесть из которых характеризуют физическую зрелость, остальные шесть — нервно-мышечную зрелость. Сумма баллов состоит из результатов оценки каждого из признаков, определяет ГВ ребенка в пределах 20–44 нед. Если невозможно объективно оценить нервно-мышечную зрелость (ребенок получает седативные препараты или находится на ИВЛ), результат оценки физической зрелости умножают на 2 и определяют ГВ ребенка по таблице оценки зрелости. Точность определения возраста по шкале Баллард как здорового, так и больного ребенка может колебаться в пределах 2 недель гестации. Погрешность может быть больше при рождении ребенка в сроке гестации менее 28 недель, поэтому эту шкалу затруднительно использовать для оценки ГВ экстремально недоношенных новорожденных [45].

Далее с помощью нормативных перцентильных кривых определяют соответствие антропометрических показателей новорожденного (массы тела, длины тела и окружности головы) ГВ. Результатом такого определения может быть вывод о том, что новорожденный ребенок слишком велик для ГВ (> 90-го перцентиля); соответствует сроку гестации (от 10-го до 90-го перцентиля) или показатели его физического развития недостаточны для ГВ (< 10-го перцентиля).

Одной из важнейших клинических проблем, характеризующих детей с ОНМТ и ЭНМТ, является высокая частота задержки постнатального развития, которая может развиваться почти у 90 % детей до достижения 36–38 недель постконцептуального возраста. Максимальная потеря массы отмечается на первой неделе жизни (выведение излишка внесосудистой жидкости, белково-энергетический дефицит, наличие заболеваний). Она не должна превышать 15 %. Большинство детей восстанавливают массу тела до 14–21-го дня жизни. Для обеспечения нормальных показателей физического развития новорожденных с ОНМТ ежесуточное увеличение массы тела после восстановления физиологической потери и обеспечения достаточной энергетической потребности должно превышать 15 г/кг/сут, длины тела — 0,9 см/нед., а окружности головы — 0,5 см/нед. Обязательно следует учитывать, что показатели постнатального роста у детей с ЭНМТ отличаются от показателей внутриутробного роста плода (рис. 2).

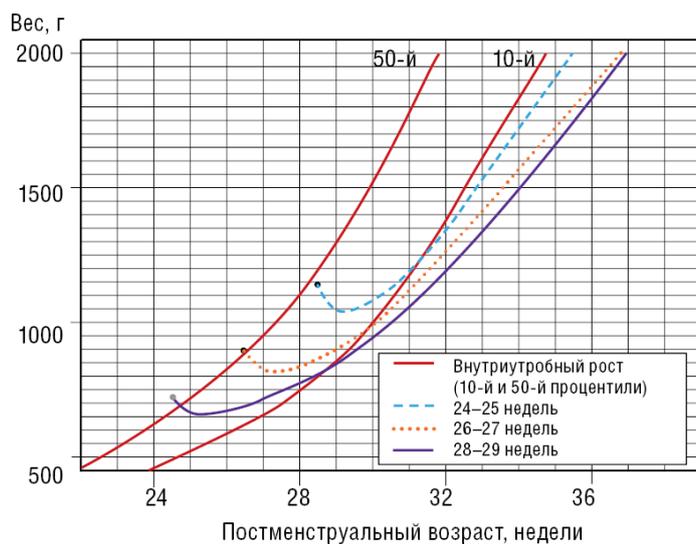


Рис. 2. Динамика массы тела у детей с ЭНМТ

Для оценки динамики антропометрических показателей рекомендуют использовать нормативные показатели (предложены различные варианты для новорожденных с ЭНМТ, нет однозначных рекомендаций) (рис. 3) [46–49].

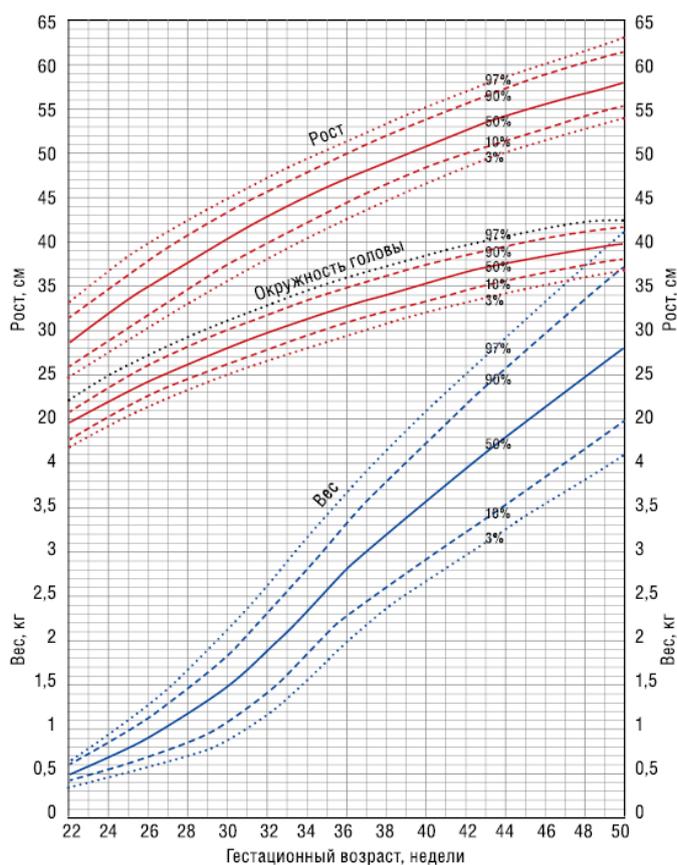


Рис. 3. Динамика антропометрических показателей недоношенных детей

Обеспечение ухода и охранительного режима

Уход за кожей

Роговой слой, который в значительной мере определяет барьерные свойства кожи, у младенца до 27 недель гестации развит очень слабо. Экстремально недоношенные новорожденные могут иметь лишь 2–3 клеточных слоя эпидермиса. Относительной структурно-функциональной зрелости эпидермиса плода достигает в среднем к 32 неделям гестации. Постнатально под влиянием воздействия факторов внешней среды процесс

созревания кожи у новорожденных с ЭНМТ происходит гораздо быстрее и занимает около 2 недель, но может продолжаться и более длительно. Травматизация эпидермиса, легко возникающая в первые дни жизни, сопряжена с высоким риском инфицирования, поэтому любую манипуляцию, затрагивающую кожу новорожденного с ЭНМТ, следует критически оценивать с учетом соотношения риска и пользы.

С целью защиты кожи от травматизации и предотвращения неощутимых потерь жидкости используются полупроницаемые полиуретановые мембраны, которые накладываются на кожу детей с ЭНМТ вскоре после рождения. Прозрачные пластыри (Opsite, Tegaderm) можно использовать для закрепления внутривенных катетеров, для защиты кожи, склонной к опрелостям. По возможности следует ограничить применение пластыря и клейких средств, используемых для укрепления датчиков; не использовать растворители для снятия датчика; удалять пластырь ватным шариком, смоченным водой. Можно использовать под пластыри основу типа Hydrocol или другие гидроколлоидные наклейки.

В европейских странах для ухода за кожей глубоконедоношенного ребенка распространено наружное применение смягчающих средств на основе ланолина или вазелина после начальной стабилизации состояния пациента, постановки венозной и артериальной линий, крепления датчиков. Регулярную обработку проводят в первые 10–14 дней жизни, пока кожный покров ребенка особенно раним. Доказано, что при этом происходит уменьшение потерь воды через кожу, снижается риск дерматита, колонизации кожи бактериями или грибами. Однако есть исследования, содержащие информацию о повышении риска системного кандидоза при применении мазей, содержащих вазелин, повышении риска стафилококковой инфекции при применении местных смягчающих средств [50–52].

Контроль неощутимых потерь жидкости

Профилактика неощутимых потерь жидкости — достаточная влажность в кувезе, достаточное увлажнение дыхательной смеси, учет увеличения неощутимых потерь при проведении фототерапии, использовании лучистого тепла.

Открытая реанимационная система удваивает черезкожные потери воды. Использование пластиковых щитков может уменьшить потери жидкости на 30–50 %. Пластиковые «одеяла» могут уменьшить потери на 2/3. Препараты для увлажнения кожи выходят из широкого употребления из-за риска инфицирования.

В первую неделю следует поддерживать относительную влажность воздуха на уровне 90–100 %, что обеспечивается работой встроенного в инкубатор увлажнителя или путем подачи согретого увлажненного воздуха под полиэтиленовый тент, натянутый над ребенком, находящимся в открытой системе. Увлажнение позволяет уменьшить теплотери с испарением; снизить потребности в жидкости; снизить частоту электролитных нарушений [53].

Жидкости и электролиты

Мониторинг показателей водно-электролитного баланса должен включать ежедневное (а иногда и два раза в день) измерение массы тела, строгую запись потребления и выделения жидкости, более частый, чем у зрелых новорожденных, контроль уровня электролитов (риск быстрого развития анемии вследствие многочисленных заборов крови!).

По сравнению с доношенными новорожденными, дети с ЭНМТ имеют относительно большее количество общей и внеклеточной жидкости. В первые дни после рождения (после становления диуреза) теряется до 10–20 % веса, потери могут быть большими при использовании лучистого тепла, фототерапии. При этом возможно развитие гипернатриемической дегидратации. Коррекция гипернатриемии у таких детей состоит в дотации гипотонической жидкости и, возможно, потребует введения до 200–250 мл/кг/сут жидкости для поддержания адекватной гидратации. Потери воды могут быть уменьшены путем использования инкубаторов с двойными стенками.

Гипонатриемия в первые дни жизни может быть связана с избытком свободной воды (гипонатриемия разведения), что требует ограничения жидкости и, возможно, дотации натрия. Задержка жидкости может привести к усугублению проявлений таких заболеваний, как ОАП, ВЖК, бронхолегочная дисплазия.

Вообще изменение уровня натрия сыворотки крови у недоношенных детей чаще обусловлено изменением соотношения общей жидкости и натрия (потери или задержка «свободной» жидкости).

Дети с ЭНМТ склонны к резкому снижению почечной функции (из-за снижения скорости клубочковой фильтрации) и снижению способности поглощать бикарбонат. Незрелые почечные каналцы имеют низкую способность секреции калия и других ионов, неспособность концентрировать мочу. Кроме того, уровень креатинина сыворотки у детей с ЭНМТ повышен, по крайней мере, первые 48 часов жизни, он не отражает истинной картины функции почек в течение первых нескольких дней после рождения.

Дети с ЭНМТ склонны к развитию неолигурической гиперкалиемии (уровень калия сыворотки больше 6,5 ммоль/л), которая может привести к нарушениям сердечного ритма и смерти [53, 54].

Стратегия нутритивной поддержки новорожденных с ЭНМТ

Новорожденные с ЭНМТ часто демонстрируют отставание темпов набора массы и роста, обусловленное наличием заболеваний, недостаточным получением калорий и белка.

Начало энтерального кормления часто задерживается из-за риска развития НЭК. Для улучшения нутритивного обеспечения новорожденных с ЭНМТ была разработана концепция «агрессивного» питания. Цель «агрессивного» питания — избежать переходного периода ограниченного питания ребенка сразу после рождения и обеспечить ему такие условия, которые бы соответствовали внутриутробным. Реализация этих принципов начинается сразу после рождения ребенка с помощью парентерального питания [55, 56].

Парентеральное питание у новорожденных с ЭНМТ [55–61]

Потребность в жидкости у детей с массой менее 750 г в возрасте 1–2 дня — 100–200 мл, 3–7 дней — 150–200 мл, 8–30 дней — 120–180 мл; с массой более 750 г в возрасте 1–2 дня — 80–150 мл, 3–7 дней — 100–150 мл, 8–30 дней — 120–180 мл — при условии отсутствия ОАП, зависимости от жестких режимов вентиляции и т. д., риска развития БЛД и НЭК, когда рекомендуется рестриктивная стратегия введения жидкости, направленная на предотвращение патологических прибавок массы тела (более 1 % в сутки).

Потребность в энергии. Для обеспечения нормального роста детей с ЭНМТ необходимо поступление 125–130 ккал/кг/сут и 3,5–4 г/кг/сут белка. Дети, находящиеся на парентеральном питании также должны получать не менее 130 ккал/кг/сут. При проведении полного парентерального питания иногда сложно обеспечить коллаж = 100 ккал/кг/сут в первую неделю жизни. При этом необходимо учитывать, что энергетическая потребность основного обмена — 55 ккал/кг/сут.

Потребность в аминокислотах. Поскольку эти дети теряют не менее 1,2 г/кг/сут эндогенных белков, они требуют введения, по крайней мере, такого количества аминокислот для поддержания гомеостаза. Концепция «агрессивного» питания предлагает стартовую дозу аминокислот с 2,0–3,0 г/кг/сут в 1-й день жизни, увеличивая по 0,5 г/кг/сут белка до 4,5 г/кг/сут.

Углеводы. Начинают введение глюкозы с метаболической скоростью 4–6 мг/кг/мин и ежедневно увеличивают дозу на 2 мг/кг до достижения 12–14 мг/кг/мин, определяя уровень гликемии.

Липиды. Используют 20%-е жировые эмульсии, доза может варьироваться 1–4 г/кг/сут. В соответствии с концепцией «агрессивного» питания инфузию жировых эмульсий начинают в первые 24 часа жизни с дозы 0,5–1,0 г/кг/сут, увеличивают

ежедневно на 0,5 г/кг/сут до 3–4 г/кг/сут. Важным представляется состав жировых эмульсий. В последнее время многими экспертами предлагается замена жировых эмульсий на основе соевого масла на переработанный рыбий жир из-за особенностей набора жирных кислот, прежде всего, ненасыщенных кислот семейств ω -3 и ω -6.

Озабоченность по поводу инфекции и гипербилирубинемии часто приводит к задержке начала введения липидов.

Электролиты. Потребность в натрии (2–4 ммоль/кг/сут) может возрастать до 6–8 ммоль/кг/сут. Натрий вводят со 2-х суток. Калий вводят со 2–3-х сут жизни (при условии стабильного диуреза) в дозе 1–2 ммоль/кг/сут (потребность может возрастать). Дети с ЭНМТ имеют более высокую потребность в кальции (150–400 мг/кг/сут, вводят с первых суток) и фосфоре (31 мг/кг/сут). Магний назначают в дозе 0,3–0,4 мэкв/кг/сут.

Необходимы микроэлементы, такие как железо, йод, цинк, медь, селен, фтор. Хром, молибден, марганец, кобальт должны дотироваться при длительном парентеральном питании. Некоторые центры дотируют L-карнитин.

Поскольку проводимую инфузионную терапию у глубоко недоношенных детей с ЭНМТ фактически необходимо расценивать как полное парентеральное питание с первых суток жизни, возможно использование различных типов катетеров [58].

Типы сосудистого доступа на этапе специализированных неонатальных отделений:

- Пупочный артериальный катетер. Катетер выбора для взятия крови на исследование кислотно-щелочного состояния и мониторинга АД у детей с момента рождения до 1-й недели жизни в условиях ОРИТН. Возможные осложнения — снижение перфузии в нижних конечностях и желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), могут развиваться некроз тканей, воздушная эмболия, быстрая и большая кровопотеря при негерметичности систем проводников. Все пупочные артериальные катетеры должны быть подсоединены к монитору измерения прямого АД. Конец катетера должен находиться в аорте на уровне LIII–LIV. Местонахождение катетера должно быть подтверждено рентгеновским снимком. Для введения лекарственных средств не используется. Обязательно постоянное введение гепарина на физиологическом растворе (в 1 мл — 1 Ед.) со скоростью 0,5–1 мл/ч.
- Периферический артериальный катетер применяется у пациентов ОРИТН при невозможности катетеризации пупочной артерии. Используется для взятия пробы на газовый состав крови. Может использоваться для мониторинга АД. Осложнения — снижение перфузии в вовлеченной конечности, опасность кровотечения. Все периферические артериальные катетеры должны быть подключены к монитору прямого измерения АД. В периферический артериальный катетер нельзя вводить лекарства и глюкозу, кроме указанного выше раствора гепарина в 0,9%-м NaCl.
- Катетеризация пупочной вены силиконовыми или полиуретановыми катетерами с высоким стоянием в нижней полой вене на уровне диафрагмы. Катетер выбора для забора крови и инфузии растворов в течение первой недели жизни. Осложнения такие же, как при катетеризации пупочной артерии, но риск снижения перфузии нижних конечностей меньше. Существует риск развития портальной гипертензии. Возможна экстравазация. Местонахождение катетера обязательно подтверждается рентгенологически и при УЗИ. Нет лимита концентрации глюкозы, в центральный катетер можно производить инфузию дофамина, растворов для парентерального питания, жировых эмульсий. Согласно рекомендации CDC (Center for Disease Control and prevention) 2011 года [116], при отсутствии инфекции, тромбоза и других осложнений пупочный катетер может находиться в вене до 1 месяца без необходимости его рутинной замены.

- Периферический чрезкожный венозный катетер используется для введения лекарств и парентерального питания, инфузии жировых эмульсий и растворов глюкозы менее 12,5 %, растворов аминокислот менее 2 %, растворов кальция менее 400 мг/100 мл, для переливания препаратов крови (осложнения — инфильтрат, флебит, нарушение проходимости катетера, экстравазация).
- Центральный венозный катетер через периферический чрезкожный доступ (PICC line, peripheral inserted central catheter). Не может быть использован для переливания крови или кровезаменителей. Не рекомендуется также использовать для взятия крови на анализы. Осложнения — сердечные аритмии, венозный застой катетеризированной конечности, нарушение проходимости катетера. Конец катетера должен находиться в верхней полой вене (ВПВ) у входа в правое предсердие, если катетер поставлен с верхних конечностей или с вен головы; в нижней полой вене на уровне диафрагмы, если катетер поставлен с ноги. Место постановки должно быть подтверждено рентгеноконтрастным исследованием. Нет лимита концентрации глюкозы, в центральный катетер можно производить инфузию дофамина, в/в растворов для парентерального питания, жировых эмульсий. Может использоваться до 1,5–2 месяцев при отсутствии признаков воспаления [116].
- Катетеризация центральных вен (подключичные, бедренные) по Сельдингеру чревата большим количеством сопутствующих осложнений (пневмо- и гидроторакс, пневмо- и гидроперикард, синдромами тромбоза ВПВ и др.), т. е. расценивается как крайне инвазивная агрессивная манипуляция и у глубококонедоношенных с ОНМТ практически не применяется [116].

Использование гепарина для поддержки функционирования сосудистых катетеров

Введение гепарина (стандартного гепарина или нефракционированного гепарина) в жидкости для внутривенной инфузии может быть использовано для профилактики тромбоза и окклюзии катетера. Применение гепарина у новорожденных, с одной стороны, действительно может увеличить продолжительность функционирования венозных катетеров, но, с другой стороны, может привести к ряду осложнений, особенно у детей с ЭНМТ. Представленные на сегодняшний день результаты исследований достаточно противоречивы (табл. 10) [55–64].

Гепарин при использовании венозных катетеров у новорожденных

Больше выгоды, чем риска	Больше риска, чем выгоды
<ul style="list-style-type: none"> • Стратегии предотвращения тромбоза и окклюзии венозных катетеров, описанные в большинстве руководств по интенсивной терапии в неонатологии, включают использование гепарина. • Согласно рекомендациям NeoFax 2010 для поддержания функционирования периферического или центрального венозного катетера необходимо 0,5–1 Ед. гепарина на 1 мл внутривенного раствора. • Непрерывная инфузия по сравнению с прерывистой промывкой эффективнее для сохранения функции катетера [62]. Гепаринизация жидкости для промывки мертвого пространства катетера без гепаринизации инфузата не эффективна. Чреваты осложнениями промывания «мертвого пространства» катетера после отбора проб крови глюкозой, физиологическим раствором (колебания уровня глюкозы, натрия особенно у недоношенных детей) [57]. • Хотя данные метаанализа исследований применения гепарина не были представлены ввиду их разнородности, результаты отдельных работ говорят о том, что профилактическое введение гепарина при использовании периферических и центральных венозных катетеров способствует поддержанию их проходимости и увеличению продолжительности функционирования без увеличения количества осложнений. Результаты этих систематических обзоров поддерживают рекомендацию профилактического применения гепарина для венозных катетеров у новорожденных в дозе 0,5 Ед./кг/час или 0,25 Ед./мл (0,1–0,5 Ед. на мл инфузата) [55, 56, 58, 60, 61, 63]. • Авторы считают, что низкие дозы гепарина, возможно, предотвращают развитие неблагоприятных событий (кровотечения, ухудшения общего состояния) у новорожденных с центральными венозными катетерами, установленными через периферический чрезкожный доступ. Исследование эффективности применения гепарина в дозе 0,5 Ед./кг у новорожденных с центральными венозными линиями показало пятикратное уменьшение числа случаев необходимости замены катетеров из-за окклюзии (но не из-за экстравазации, подозреваемого сепсиса или риска формирования сгустка рядом с кончиком катетера) [60–62]. При введении гепарина проходимость венозных катетеров была в среднем на 7,4 часа дольше, однако общее количество случаев необходимости смены катетера не уменьшилось [63]. • В целом проведенные исследования [55, 56, 58, 61, 63] не предоставили убедительных доказательств увеличения числа <i>возможных побочных эффектов применения гепарина</i>: <ul style="list-style-type: none"> • Коагуляционные нарушения. Не было существенных различий между группами с использованием и без использования гепарина. • Гепарин-индуцированная тромбоцитопения. Не доказана у пациентов, получавших гепарин в течение более 5 дней. • Внутричерепное или ВЖК. Не было существенных различий между группами наблюдения. • Согласно имеющимся рекомендациям при проведении полного парентерального питания у детей рекомендуется дотация гепарина в дозе 0,5–1,0 Ед./кг для уменьшения риска тромбоза, инфекции и триглицеридемии [65]. 	<ul style="list-style-type: none"> • Применение гепарина, даже в низких дозах, может иметь ряд побочных эффектов. Согласно данным, представленным в NeoFax (2010), приблизительно у 1% новорожденных, получавших гепарин, возникала гепарин-индуцированная тромбоцитопения. Антитромбоцитарные антитела на фоне терапии гепарином обнаруживались у половины новорожденных с тромбоцитопенией. Хотя тромбоцитопения у большинства пациентов исчезала самостоятельно до прекращения лечения гепарином, была зафиксирована высокая частота тромбоза аорты, подтвержденного данными ультразвукового исследования. Описаны кровотечения со смертельным исходом у детей, <ul style="list-style-type: none"> • которым вводился гепарин в ошибочно большой концентрации. Длительное использование гепарина в терапевтических дозах может приводить к остеопорозу. • Новорожденные уникальны по своей чувствительности и резистентности к гепарину (меньше эффективность из-за низкой концентрации антитромбина III в плазме, замедленное выделение через почки, выше клиренс), кроме того, они имеют более высокую склонность к развитию внутричерепных кровоизлияний. Гепарин противопоказан детям при наличии внутричерепного кровоизлияния, кровотечения из ЖКТ и тромбоцитопении (ниже 50 000/мм³). • Несмотря на то, что существует доказательная база эффективности непрерывного введения гепарина в дозе 0,5 Ед. на 1 мл вводимой жидкости (для поддержания проходимости артериального катетера), нет никаких доказательств снижения риска тромбоза или артериальной окклюзии. • Неопределенным является влияние такого лечения на риск развития ВЖК. Есть сообщения о корреляции между общим количеством введенного гепарина и частотой ВЖК у недоношенных весом до 1,5 кг в первую неделю жизни. Несмотря на редкость побочных эффектов гепарина, склонность новорожденных детей к геморрагическим проявлениям и зачастую непредсказуемость развития таких осложнений ограничивают возможности рутинного использования гепарина [57]. • Результаты изучения использования гепарина в виде непрерывной инфузии (0,5 МЕ/мл) при введении через периферический венозный катетер у новорожденных весом более 1000 г при длительности внутривенной инфузии более 5 дней не доказали его эффективность. В целом проведенные исследования [55, 56, 58, 61, 63] не предоставили убедительных доказательств эффективности применения гепарина при использовании периферических венозных катетеров по различным критериям: <ul style="list-style-type: none"> • Длительность использования первого катетера. Ввиду гетерогенности применяемых в различных исследованиях доз гепарина, его концентрации, размера катетеров, способов промывки катетеров, было принято решение не сообщать сводный показатель эффективности применения гепарина. • Окклюзия катетера. Не найдено статистически значимых различий в группах новорожденных с использованием и без использования гепарина. • Флебит или тромбофлебит. Не найдено статистически значимых различий. • Катетер-ассоциированный сепсис. Нет достоверных данных исследования. • Согласно рекомендациям «Antithrombotic Therapy in Neonates and Children: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines» не рекомендуется использование рутинной системной тромбопрофилактики у детей с центральными венозными линиями (уровень доказательности 1B).

Гипогликемия, гипергликемия

Дети с крайне низким весом тела при рождении имеют трудности в поддержании нормального уровня глюкозы после рождения. Поскольку симптомы гипогликемии (повышенная возбудимость, судороги, вялость, одышка, плохой аппетит) могут клинически не проявляться у недоношенных детей, зачастую гипогликемия может быть обнаружена только при лабораторном обследовании. Для недоношенных детей, по мнению большинства исследователей, критериями гипогликемии являются уровни 2,0 ммоль/л (36 мг %) в первые 2–3 часа жизни и менее 2,5 ммоль/л (45 мг %) между 4 и 24 часами жизни.

Имеются две тактики при начале парентерального введения глюкозы для коррекции гипогликемией у новорожденных. Раствор глюкозы начинают вводить из расчета 0,4–0,8 г/кг (2–4 мл 20 %-го или 4–8 мл 10 %-го, что предпочтительнее, раствора глюкозы на кг массы тела) со скоростью не более 1,0 мл в минуту в течение 5 минут. Затем переходят на постоянную внутривенную инфузию глюкозы со скоростью 2,4–4,6 мл/кг/час (4–8 мг/кг/мин) 10%-м раствором глюкозы. Концентрация глюкозы крови должна быть определена через 30 минут после начала терапии. Или применяется постоянная инфузия глюкозы (декстрозы) из расчета 6–8 мг/кг/мин.

Гипергликемией считают уровень глюкозы более 6,5 ммоль/л натощак и более 8,9 ммоль/л в любое время. Клиника гипергликемических состояний варьирует от типичной для сахарного диабета с полиурией, вялым сосанием, убылью массы тела, дегидратацией и ацидозом до бессимптомной. Нарушения могут сохраняться до 3-й недели жизни, дифференциальный диагноз с сахарным диабетом возможен только к концу 1-го месяца. Методы коррекции гипергликемии — уменьшение скорости введения глюкозы до 2–3 мг/кг/мин или переход на инфузию физиологического раствора. Если в течение 1 часа гипергликемия будет сохраняться, целесообразно назначить простой инсулин (в/в 0,01–0,1 Ед/кг/час). Инфузии инсулина предотвращают гипергликемию, но увеличивают частоту гипогликемии и риск смерти детей до 28 дней. Рекомендации по скорости введения глюкозы требуют дальнейшего исследования. Обзор доказательств не поддерживает регулярное использование инсулина для предотвращения гипергликемии у новорожденных с ЭНМТ [53, 66].

Энтеральное питание у новорожденных с ЭНМТ [67–72]

Начало. Клинические исследования показали, что дети с ЭНМТ при раннем начале энтерального кормления имеют меньший уровень заболеваемости и раньше достигают полного объема питания. Не доказана связь между возрастом начала, скоростью расширения объема кормления и частотой НЭК.

Условия начала энтерального питания у детей с ЭНМТ: нормальное АД; $pH > 7,30$; менее 2 эпизодов десатурации за час, или $SpO_2 < 80 \%$; оценка по Апгар на 5-й минуте ≥ 5 ; прошло 12 часов после последнего введения сурфактанта или индометацина (?), извлечен артериальный пупочный катетер (?), $FiO_2 < 0,3$, нормальные данные клинического исследования ЖКТ, нет крови в кале.

Субстрат кормления. Грудное молоко лучший выбор для энтерального питания, имеет защитный эффект против НЭК (снижение частоты НЭК в 3 раза). В период «догоняющего роста» ребенка с ЭНМТ грудное молоко не обеспечивает достаточный калораж, потребности в белке, натрии, кальции, фосфоре, железе, витаминах. Эти недостатки компенсируются дополнением грудного молока обогатителем (фортификатором), который содержит белок и микроэлементы. Обогачитель показан детям с массой менее 1500 г и ГВ менее 32 недель после 14 дней жизни (возможные осложнения — повышение осмолярности, бактериальное загрязнение).

В случае, если использование грудного молока для вскармливания недоношенного ребенка по каким-либо причинам невозможно, рекомендуется использование специализированных смесей для вскармливания недоношенных и маловесных детей. В настоящее время отдается предпочтение готовым стерильным жидким

специализированным смесям для недоношенных. Преимущества этих продуктов заключаются в стерильности, постоянстве состава и осмолярности, а также в значительно более низком уровне контаминации по сравнению с сухими смесями. Немаловажным является также тот факт, что использование готовых жидких смесей для недоношенных приводит к экономии времени и трудозатрат персонала на приготовление.

Очень важным является также вопрос о содержании энергии и основных нутриентов, в частности белка, в специализированных продуктах для недоношенных. Остается до конца не решенным вопрос о преимуществах использования смесей на основе гидролизованного белка у недоношенных детей или специализированных смесей на основе цельного белка. В современных международных рекомендациях по энтеральному питанию детей, родившихся раньше срока (ESPGAN 2010 и др.), вопрос о преимуществах цельного или гидролизованного белка в питании недоношенных не рассматривается. Большинство специализированных продуктов для недоношенных детей с хорошо изученной клинической эффективностью производится из цельного белка. На рынке РФ в настоящее время представлены только готовые жидкие специализированные продукты для недоношенных, произведенные на основе цельного белка (Similac Особая Забота Протеин Плюс, Nutrilon Pre 0 жидкий). Содержание белка в этих продуктах соответствует потребностям детей с ОНМТ и ЭНМТ 4,0–4,5 г/кг/сутки.

Если ребенок плохо переносит смесь на основе цельного белка или в случае развития у недоношенного ребенка аллергии к белку коровьего молока следует применять низкоосмолярные, низко- или безлактозные полностью расщепленные аминокислотные смеси (Neocate infant, Sineal и др.). Такие смеси позволяют полноценно и в наиболее ранние сроки обеспечить необходимое минимальное трофическое питание без традиционных осложнений со стороны кишечника. Устойчивое энтеральное питание аминокислотными смесями в дальнейшем предполагает переход на глубокие гидролизаты белка (Alfare, Pepti-Junior, Pregestimil, Nutramigen, Humana-NA, Frisoper, др.) и в конечном итоге на специальные смеси с низкой осмолярностью и высоким калоражем либо на низколактозные смеси при лактозной недостаточности (Al-110, Portagen, Nutrilon низколактозный, Humana-HN, Humana-HN + MCT, др.).

Раннее и успешное начало энтеральных кормлений позволяет существенно уменьшить частоту НЭК и сепсиса [27], быстрее снижает зависимость от полного парентерального питания и уменьшает таким образом длительность использования центрального венозного катетера. Все в целом существенно снижает риск возникновения и развития инфекционных осложнений у недоношенных новорожденных.

Согласно данным исследований, не обнаружено каких-либо преимуществ смесей-гидролизатов в сравнении с грудным молоком (нет достаточных доказательств, чтобы рекомендовать регулярное использование этих смесей).

Минимальное трофическое питание (1 мл/кг/ч или 10–24 мл/кг/сут каждые 2–4 часа, разово 0,1–1,0 мл) может начинаться в 1–5-й день жизни.

Расширение объема кормления. Данные исследований показали, что сроки введения и скорость расширения энтерального питания могут быть модифицируемыми факторами риска развития НЭК. Наиболее частые рекомендации расширения объема — 10–20 мл/кг/сут при наличии клинической стабильности и минимальных остатков в желудке.

Кормление болюсное или непрерывное зондовое? Доказательная база отсутствует. Болюсное кормление более физиологично, однако некоторые дети с ЭНМТ его не переносят.

Признаки непереносимости кормлений:

- Выявление застоя в желудке (рекомендации разные: более 2,0 мл у детей с весом менее 750 г, до 3,0 мл при весе более 750 г; более 30–50 % от ранее введенного объема?). По нашему мнению, остаточный объем в желудке (по причине гастродуоденальной гипомоторики, дуодено-гастрального рефлюкса, гипомоторики толстой кишки) — это норма в первые 2 недели жизни у ребенка с ЭНМТ. Остаточный объем может иметь желтый или зеленый цвет и не является

маркером или предиктором НЭК (за исключением случаев наличия других признаков НЭК).

- Примесь желчи (дискутабельно у детей с ЭНМТ).
- Вздутие живота, контурирующие петли кишечника (дискутабельно при проведении СРАР).
- Рвота.
- Ухудшение общего состояния (увеличение количества апноэ и эпизодов брадикардии).
- Кровь в кале.

При отсутствии указанных клинических признаков возможно введение дуоденального или еюнального зонда с последующим непрерывным введением глубокогидролизированных или аминокислотных смесей.

Особенности течения инфекционных процессов у новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ

Некротический энтероколит и спонтанная перфорация кишечника у детей с ЭНМТ

Согласно определениям, некротический энтероколит [70, 73–75]:

- «болезнь выживших недоношенных» (НЭК заболевает от 2 до 7 % недоношенных детей, поступающих в ОРИТН по поводу различных патологических состояний);
- неспецифическое воспалительное заболевание, вызываемое инфекционными агентами на фоне незрелости механизмов местной защиты и/или гипоксически-ишемического повреждения слизистой кишечника, склонное к генерализации с развитием системной воспалительной реакции;
- «острый некротический кишечный синдром неясной этиологии».

Заболеваемость и летальность при НЭК напрямую связана с ГВ при рождении. 90–93 % заболевших — недоношенные дети. Частота развития НЭК у новорожденных с ОНМТ составляет 5–10 %. Частота развития НЭК у новорожденных с ЭНМТ — 11 %, из них у 5–10 % развивается перфоративная стадия НЭК. Летальность у недоношенных детей составляет 10–50 %: при первой стадии — до 20 %, при развитии третьей стадии — 54–67 % (62,5–100 % у детей с ЭНМТ) [70, 73–75].

Факторы риска развития НЭК [73, 76–79]: плацентарная недостаточность, вагинальные инфекции матери, вызванные условно-патогенной микрофлорой, незрелость сосудистой системы кишечной стенки, асфиксия, ишемия и реперфузия кишечника, особенно на фоне гемодинамически значимого ОАП, катетеры артерии пуповины, врожденные пороки сердца, использование индометацина, инотропных препаратов, метилксантинов, витамина Е, заменное переливание крови через пупочную вену, заместительные гемотрансфузии, быстрое наращивание объема кормлений, использование гиперосмолярных смесей и лекарств, использование H₂-блокаторов для снижения кислотности желудочного сока.

Инфекционный фактор также играет роль в развитии НЭК [70, 73, 75, 77–79]:

- Имеет значение нарушение биоценоза в целом (наличие полирезистентной госпитальной флоры, отсутствие анаэробных бифидо- и лактобактерий). Необоснованная эмпирическая антибактериальная терапия увеличивает риск НЭК псевдомембранозного колита.
- При выявлении некроза кишки длиной более 1,0 см или многочисленных областей некроза чаще выделяется *Enterobacteriaceae peritonitis*.
- При центральной кишечной перфорации (зона повреждения менее 1,0 см с нормальной тканью окружения) у новорожденных с ЭНМТ выделяется коагулазонегативный стафилококк и разновидности *Candida peritonitis*.

Средний возраст манифестации НЭК определяется постконцептуальным возрастом: 20–21-й день жизни для младенцев, рожденных в ГВ меньше чем 30 недель,

13–14-й день для детей, рожденных в ГВ 31–33 недели, 5–6-й день для младенцев, рожденных после ГВ 34 недели. Средний возраст развития перфорации у детей с ЭНМТ — 26 дней [70, 73–75].

Начальные проявления НЭК малоспецифичны [70, 73–75]:

- местные проявления — непереносимость кормлений, застой в желудке, вздутие живота (увеличение окружности живота), напряжение передней брюшной стенки, ослабление перистальтики, эритема брюшной стенки, кровь в каловых массах, изменение характера стула, видимые (пальпируемые) кишечные петли;
- системные проявления — одышка, летаргия, ухудшение периферического кровообращения, шок, геморрагический синдром;
- лабораторные проявления — гипонатриемия (проявление «капиллярной утечки»), метаболический ацидоз (ассоциируется с плохой тканевой перфузией, сепсисом и некрозом кишечника), тромбоцитопения, лейкопения или лейкоцитоз, нейтропения, удлинение протромбинового времени, снижение уровня фибриногена, увеличение уровня продуктов деградации фибрина.

Исследуется роль повышения внутрибрюшного давления (ВБД) как предиктора и одного из звеньев патогенеза развития НЭК. Повышение ВБД, измеренного трансвезикально, более 6 мм рт. ст. должно вызывать настороженность в отношении НЭК. Внутрибрюшная гипертензия более 12 мм рт. ст. ассоциируется с 3-й стадией НЭК по Bell [80].

Клинико-рентгенологические стадии заболевания выделяют согласно классификации Bell или Walsh, Kliegman. Подозрение на НЭК — показание к рентгенологическому обследованию (оптимально в прямой и левой боковой проекции). Рентгенологические признаки НЭК: расширение кишечных петель (у 55–100 % больных), снижение газонаполнения и асимметричное расположение кишечных петель, пневматоз кишечной стенки (у 19–98 %), газ в портальной системе (у 61 % при тотальном поражении), пневмоперитонеум (у 12–30 %), жидкость в брюшной полости (у 11 %), вздутие живота при отсутствии газонаполнения кишечных петель, переполненные газом петли кишечника в центре брюшной полости, разделение кишечных петель, персистирующая дилатация кишечных петель, наличие неподвижной (статичной) петли, токсическая дилатация толстой кишки, расширение желудка. Абсолютные рентгенологические признаки необратимой стадии НЭК: статичная, «стабильная» петля кишки на рентгенограммах, сделанных с интервалом в 6–12 часов, обширный пневматоз кишечника, газ в воротной вене, асцит, пневмоперитонеум. Рентгенологические исследования могут иметь низкую чувствительность (особенно у детей с ЭНМТ, не получавших энтерального питания) в отношении выявления пневматоза, газа в портальной системе, перфорации кишечника [70, 73–75].

Течение НЭК у новорожденных с ЭНМТ имеет ряд особенностей [70, 73–77]:

- Отсроченные проявления, возможно, на фоне достижения полного объема энтерального питания (одна из причин — несостоятельность механизма постпрандиального усиления кровотока кишечной стенки).
- Высокий риск развития НЭК у детей с ОАП (и на фоне лечения индометацином, и при необходимости хирургического закрытия).
- Высокий риск развития НЭК в течение 48 часов после переливания эритроцитарной массы (период «постпереливания»).
- Возможен вариант подострого течения (первые симптомы появляются на 12–45-е сутки жизни, заболевание развивается медленно, имеет рецидивирующий характер, могут формироваться осложнения (постНЭК-стеноз) после длительного периода маломанифестных проявлений).
- Первичная манифестация неспецифических системных признаков (апноэ и брадикардия, вялость и нестабильность температуры) на фоне мало выраженных местных проявлений.

- Возможен вариант «мгновенного развития» с манифестными системными проявлениями: патологические апноэ, требующие перевода ребенка на ИВЛ, гемодинамические нарушения и шок, коагулопатия потребления.
- Наличие обтурационной формы НЭК. Этот вариант НЭК характерен для детей с ЭНМТ в возрасте 7–14 суток, начавших уже получать энтеральное питание. Он обусловлен гипоперистальтикой кишки, ферментативной недостаточностью и обтурацией кишечной трубки вязкими кишечными массами. При этом относительно благополучный ребенок начинает срыгивать, у него вздувается живот, а в брюшной полости пальпируются жгуты кишечных петель. Хотя и имеют место симптомы непроходимости, подтверждающиеся клинически и рентгенологически, но нет других более грозных рентгенологических симптомов (пневматоз, асцит, газ в воротной вене, «стабильная» петля кишки), нет признаков интоксикации, а в лабораторных показателях отсутствуют данные за быстрое нарастание воспалительных изменений, тромбоцитопении, нарушений коагуляции. Если консервативная терапия (режим декомпрессии кишечника) не эффективна, то возникнет «пролежень» кишечной стенки и перфорация.
- У детей, получавших индометацин, дексаметазон, имеющих проявления системного кандидоза и сепсиса, вызванного коагулазонегативным стафилококком, возможно развитие спонтанной кишечной перфорации (СПК).

Стратегия предотвращения НЭК включает в себя [67, 70, 73–83]:

- дородовое применение кортикостероидов,
- использование грудного молока, минимального трофического кормления,
- медленное расширение энтерального кормления,
- раннее фармакологическое закрытие гемодинамически значимого ОАП,
- использование стандартизованных схем кормления, применение добавок аргинина,
- селективную деконтаминацию кишечника до начала кормления у новорожденных из групп риска (аминогликозидов, метронидазола, ванкомицина, нистатина),
- применение пероральных антибиотиков (данные исследований показывают, что профилактический прием антибиотиков внутрь (аминогликозидов или ванкомицина) может снизить заболеваемость НЭК у младенцев с ОНМТ, однако будет способствовать формированию устойчивых госпитальных штаммов),
- применение иммуноглобулинов,
- стандартные практики инфекционного контроля.

Неоднозначными являются рекомендации по использованию пробиотиков у детей с ЭНМТ. Пробиотики могут снижать частоту НЭК, но не снижают летальность при НЭК. Показана более высокая частота сепсиса среди детей, получающих пробиотики, особенно с массой тела при рождении менее 750 г [81].

Стратегия лечения НЭК включает в себя отмену энтерального питания, парентеральное питание, декомпрессию желудка, антибактериальную терапию, респираторную и гемодинамическую поддержку, динамическое наблюдение хирурга. У новорожденных с ЭНМТ при наличии хирургической стадии НЭК показано проведение перитонеального дренажа. Хотя большинство пациентов в конечном итоге потребует лапаротомии, начальный перитонеальный дренаж может позволить стабилизировать состояние ребенка. Имеются также данные о том, что 5–7-суточный перитонеальный диализ 2,5%-й глюкозой до операции улучшает прогноз при НЭК у недоношенных с ЭНМТ [70, 73–75].

Дифференциальный диагноз НЭК у детей с ЭНМТ необходимо проводить с другими состояниями, которые сопровождаются нарушением моторно-эвакуаторной функции ЖКТ: динамическая кишечная непроходимость на фоне сепсиса, мекониевый илеус, гастроэзофагальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), болезнь Гиршпрунга, инфекционный энтероколит, непереносимость белков молока, гипоперистальтика кишечника, СПК. У детей с ОНМТ ротавирусная и аденовирусная инфекции могут иметь проявления, сходные с течением НЭК (слизь, кровь в кале, вздутие живота, отсутствие

секреторной диареи из-за незрелости ЖКТ). ГЭРБ проявляется ретроградным движением содержимого желудка в пищевод. Ее симптомы неспецифичны — раздражительность, плохой набор веса, эзофагит, кровавая рвота, дыхательные расстройства, в том числе апноэ, брадикардия, рвота, рецидивирующие пневмонии (при проведении дополнительных исследований ГЭРБ подтверждается у 63 % детей с ОНМТ с подобной симптоматикой) [70, 73–75, 82, 83].

Спонтанная перфорация кишечника — отдельная нозологическая форма, отличная от III стадии НЭК. Перфорация происходит в области тонкого кишечника (обычно подвздошной кишки) без признаков некроза. СПК обычно развивается у детей с ЭНМТ (669 ± 52 г), низким ГВ ($24,4 \pm 0,8$ недели). СПК диагностируется в возрасте $9,5 \pm 3,5$ дня (диапазон 4–14 дней жизни). СПК у новорожденных с ЭНМТ (≤ 1000 г) часто ассоциирована с грибковой инфекцией и сепсисом, вызванным коагулазонегативным стафилококком. Другие факторы риска — постнатальное применение стероидов и индометацина, врожденный дефект мышечного слоя кишечной стенки.

Частота СПК составляет 5,0–8,4 % у новорожденных с ЭНМТ (2–3 % у детей с ОНМТ).

Клинические симптомы и лабораторные данные, как правило, менее манифестные, чем при НЭК. Симптомы малоспецифичны (вздутие живота имело место у 81 % детей с СПК, цианоз передней брюшной стенки — у 69 %, остаточный объем пищи в желудке — у 37 %, системная гипотония — у 62 %, метаболический ацидоз — у 43 %, тромбоцитопения — у 56 %).

У всех детей с развившейся СПК рентгенограммы брюшной полости были патологическими, у 62 % новорожденных имелся «свободный газ» в брюшной полости. Дети с развившейся впоследствии СПК чаще зависели от введения дофамина, имели ВЖК III и IV степени и ПВЛ.

Обращаем внимание, что наличие цианоза брюшной стенки и «свободного газа» в брюшной полости — показания для диагностического парацентеза брюшной полости [81, 82].

Сепсис

Частота развития сепсиса у новорожденных обратно пропорциональна весу при рождении и ГВ. Она составляет около 0,1 % у доношенных новорожденных. До 20 % у новорожденных с ОНМТ при рождении имеют проявления системной инфекции во время пребывания в ОРИТН. С уменьшением массы тела при рождении возрастает риск развития сепсиса. Проявления септического процесса имеют 10 % детей с массой тела при рождении 1000–1500 г, 35 % детей с массой тела при рождении 1000 г и 50 % детей с весом при рождении 750 г [84].

Летальные исходы при сепсисе составляют 13–15 % от всех детей, умерших в неонатальный период. У детей с ЭНМТ летальность в 5–10 раз выше, чем у доношенных, и составляет от 25 до 65 %. Сепсис является причиной смерти у половины умерших на второй неделе жизни детей с ОНМТ [85].

Сепсис у новорожденных с ОНМТ классифицируют как:

- сепсис с ранним началом (EONS) — до 72 часов жизни;
- поздним началом (LONS) — после 3 дней;
- очень поздним началом (VLONS, LLOS) — через 60 дней после рождения.

Основные возбудители сепсиса представлены в таблице 11 [84, 86, 87].

Таблица 11

Возбудители бактериального и грибкового сепсиса у младенцев с ОНМТ (NICHD Neonatal Network Survey, 1998–2000)

Микроорганизмы	EONS		LONS	
	Количество инфекций	Летальность,	Количество инфекций	Летальнос

	(% от общего числа пациентов) n = 5447	%	(% от общего числа пациентов) n = 6215	ть, %
Грамположительные бактерии	31 (36,9)	26	922 (70,2)	11,2
Стрептококк группы В	9 (10,7)	–	30 (2,3)	21,9
<i>Streptococcus viridans</i>	3 (3,6)	–	–	–
Другие стрептококки	4 (4,8)	–	–	–
<i>Listeria monocytogenes</i>	2 (2,4)	–	–	–
<i>Coagulase-negative Staphylococcus</i>	9 (10,7)	–	629 (47,9)	9,1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (1,2)	–	103 (7,8)	17,2
<i>Enterococcus species</i>	–	–	43 (3,3)	–
Другие	3 (3,6)	–	117 (8,9)	–
Грамотрицательные бактерии	51 (60,7)	41	231 (17,6)	36,2
<i>Escherichia coli</i>	37 (44,0)	–	64 (4,9)	34,0
<i>Haemophilus influenzae</i>	7 (8,3)	–	–	–
<i>Citrobacter</i>	2 (2,4)	–	–	–
<i>Bacteroides</i>	2 (2,4)	–	–	–
<i>Klebsiella</i>	1 (1,2)	–	52 (4,0)	22,6
<i>Pseudomonas</i>	–	–	35 (2,7)	74,4
<i>Enterobacter</i>	–	–	33 (2,5)	26,8
<i>Serratia</i>	–	–	29 (2,2)	35,9
Другие	2 (2,4)	–	18 (1,4)	–
Грибы	2 (2,4)	–	160 (12,2)	31,8
<i>Candida albicans</i>	2 (2,4)	–	76 (5,8)	43,9
<i>Candida parapsilosis</i>	–	–	54 (4,1)	15,9
Другие	–	–	30 (2,3)	–
Приведены данные 5447 пациентов с EONS и 6215 пациентов с LONS				

Учитывая широкое использование антибиотиков во время преждевременных родов, частота клинических проявлений сепсиса (симптомы и патологические лабораторные результаты) без роста культур крови значительно выше, чем регистрация положительных культур крови. В 80 % случаев эмпирическая антибактериальная терапия назначается без микробиологического подтверждения [87].

Данные исследований Национального института здоровья ребенка и человеческого развития (NICHD, США) с 1998 по 2000 годы показали, что 1,5 % новорожденных с ОНМТ имели сепсис с ранним началом и подтверждением посева крови. Развитие сепсиса с подтверждением посева крови после 3 сут жизни регистрировалось у 21 % детей с

ОНМТ (у детей с ГВ 25 недель — до 46 %). Другие исследователи показали аналогичные данные — от 11 до 30 % [84, 87, 88].

Частота сепсиса с очень поздним началом составляет около 1 % (группа риска — дети, требующие длительной интенсивной терапии). Почти у 40 % новорожденных с весом при рождении 750 г отмечаются два и более эпизода микробиологически подтвержденного сепсиса [84, 86]. EONS обычно развивается вследствие вертикального распространения инфекции из родовых путей в амниотическую жидкость. LONS развивается вследствие вертикального и горизонтального распространения инфекции.

Восприимчивость недоношенных детей к генерализованному инфекционному процессу обусловлена многими факторами [84, 89, 90]:

- незрелость кожи и эпителиальных барьеров (2–6-элементный роговой слой в сравнении с 16-элементным слоем у доношенных детей и тонкий слой кератина);
- большие неощутимые потери воды через кожу и необходимость увлажнения, что способствует росту микроорганизмов;
- травмы кожи при интенсивных вмешательствах;
- колонизация кожи *Candida*, большая тропность *Candida* и стрептококка группы В к эпителиальным клеткам кожи и ротовой полости (в сравнении с доношенными детьми);
- использование зондов и внутрисосудистых катетеров, эндотрахеальных трубок, жидкостей для парентерального питания (содействующих колонизации);
- травма эндотелия сосудов внутрисосудистыми катетерами, гиперосмолярными растворами;
- травма слизистой ЖКТ гиперосмолярными питательными средами и лекарствами в условиях незрелости слизистой и ее низкой барьерной функции, низкой кислотности желудочного содержимого, незрелости перистальтики, низкого уровня секреторного IgA, снижения числа интраэпителиальных лимфоцитов;
- применение антибиотиков широкого спектра действия, что способствует росту резистентных бактерий и грибов;
- снижение продукции ИЛ-1, ИЛ-8, γ -интерферона, TNF- α , G-CSF, снижение уровня комплемента, низкие уровни IgM, IgA;
- снижение количества и функциональных возможностей нейтрофилов, моноцитов, низкая бактерицидность фагоцитов;
- передача материнских IgG большей частью после 32 недель беременности;
- снижение производства антител незрелыми лимфоцитами, низкое содержание Т-хелперов, «наивные» Т-хелперы новорожденных, склонность к дифференцировке в направлении Т-хелперов фенотипа 2, продуцирующих цитокины ИЛ-4, ИЛ-13 (повышенная чувствительность к инфекции);
- низкая экспрессия CD21 (ответственного за устойчивость к полисахаридным детерминантам) на неонатальных В-лимфоцитах, то есть повышенная чувствительность к инфекциям, вызванным инкапсулированными бактериями;
- экзогенные факторы риска, связанные с интенсивной терапией:
- жировые эмульсии снижают хемотаксис лейкоцитов у новорожденных (?),
- повышенный риск сепсиса при родовом использовании кортикостероидов (?),
- повышенный риск позднего сепсиса при послеродовой системной кортикостероидной терапии (доказано),
- применение антагонистов H₂-гистаминорецепторов ассоциировано с усилением роста микроорганизмов на зондах для энтерального кормления у недоношенных новорожденных,
- применение индометацина связано с нарушением функции нейтрофилов у недоношенных детей,
- применение витамина Е может быть связано с повышенным риском развития сепсиса у новорожденных с ОНМТ,

- частое использование антибиотиков широкого спектра действия, в частности цефалоспоринов третьего поколения, у недоношенных детей изменяет кишечную среду, колонизацию бактериями и грибами.

Очаговые инфекции

Локальные инфекции кожи, мочевыводящих путей, легких, центральной нервной системы и ЖКТ у недоношенных детей могут развиваться с или без положительной культуры крови.

Инфекция мочевыводящих путей (ИМП) — бактериальный рост не менее 100 КОЕ/мл из образцов, полученных при надлобковой пункции мочевого пузыря, или по крайней мере 10 000 КОЕ/мл при стерильной катетеризации мочевого пузыря после 72 часов жизни (моча стерильна в первые 48–72 ч жизни). Существует высокий риск восходящей инфекции и сепсиса. Клинические проявления ИМП и сепсиса похожи. При обследовании детей с ЭНМТ и подозрением на сепсис заболеваемость ИМП составила 12,2 % (и 5,7 % у детей с массой тела при рождении от 1000 до 1500 г). В этом исследовании пузырно-мочеточниковый рефлюкс выявлялся у 14 % детей с ОНМТ и ИМП [91].

Выделение культуры микроорганизмов из спинномозговой жидкости (СМЖ) рассматривается как свидетельство менингита у недоношенных детей, независимо от показателей цитоза. Диагностика менингита по показателям цитоза является проблематичной у младенцев с ОНМТ на фоне антибактериальной терапии и при наличии крови в ликворе [92].

Пневмония остается трудной для диагностики у недоношенных детей. У интубированных младенцев с ЭНМТ клинические и рентгенологические симптомы пневмонии и бронхолегочной дисплазии сходны. Данные посева (бактериологического обследования) эндотрахеальной трубки не являются специфическими [93].

НЭК диагностируется на основании использования критериев Bell (клинические, рентгенологические, лабораторные данные). Еще раз обратим внимание (см. выше), что рентгенологические исследования могут иметь низкую чувствительность (особенно у детей с ЭНМТ, не получавших энтерального питания) в отношении выявления пневматоза, газа в портальной системе, перфорации кишечника [94].

Определение сепсиса

Сепсис новорожденных — ациклическое заболевание (т. е. без лечения приводящее к смерти), в основе которого лежит системный воспалительный ответ иммунокомпromисного организма на бактериальную, как правило условно-патогенную (чаще госпитальную), инфекцию, приводящий к генерализованному повреждению эндотелия сосудистого русла, стойким нарушениям микроциркуляции, интоксикации, расстройствам гемостаза с обязательным ДВС-синдромом и дальнейшей полиорганной недостаточностью.

Классификация сепсиса у детей и взрослых включает четыре категории: синдром системного воспалительного ответа (ССВО), сепсис, септический шок и тяжелый сепсис [84, 95]. У новорожденных детей может использоваться категория «шкала риска сепсиса новорожденных», включающая понятия «клинического сепсиса», сепсиса с развившимся инфекционным шоком. Обращаем внимание, что, по нашему мнению, у новорожденных надо выделять следующие клинические и лабораторные критерии ССВО.

Клинические критерии ССВО:

1. Расстройство температурного гомеостаза (гипер- ($> 38,0\text{ }^{\circ}\text{C}$) или гипотермия ($< 36,0\text{ }^{\circ}\text{C}$)).
2. Одышка или тахипное более 60 в 1 минуту.
3. Тахикардия (> 160 сокращений в 1 мин) или брадикардия (< 100 сокращений в 1 мин).
4. Утрата коммуникабельности, анорексия, синдром угнетения и/или судороги.
5. Олигурия на фоне адекватной инфузионной терапии (диурез менее 1 мл/кг/час).

Лабораторные признаки ССВО:

1. Внезапно возникший тяжелый метаболический лактат-ацидоз с гипокапнией (последнее при отсутствии поражения легких).
2. Лейкоцитоз или лейкопения с нейтрофилезом или нейтропенией.
3. Регенераторный или регенераторно-дегенеративный сдвиг лейкоцитарной формулы.
4. Токсическая зернистость нейтрофилов.
5. Тромбоцитопения.
6. Анемия.
7. Внезапно возникшее укорочение или удлинение активированного частичного тромбопластинового или протромбинового времени.
8. Повышение уровня С-реактивного протеина или других острофазовых белков.
9. Бактериемия.
10. Гипергликемия более 6,5 ммоль/л (натощак) или более 11,0 ммоль/л на фоне адекватной инфузионной терапии (6–8 мг/кг/мин глюкозы).
11. Гиперкалиемия более 7,0 ммоль/л.
12. СОЭ более 10 мм/час.

По нашему глубокому убеждению, исключительно большое значение имеет наличие у ребенка «факторов риска» развития тяжелой перинатальной патологии. К наиболее существенным анте- и интранатальным факторам высокого риска развития неонатального сепсиса необходимо отнести:

1. Клинические бактериальные инфекционные процессы у матери непосредственно до родов и в родах.
2. Хронические очаги инфекции, аутоиммунные заболевания и эндокринопатии у матери.
3. Обнаружение у матери в родовых путях стрептококка группы В или его антигенов.
4. Бактериальный вагиноз у матери.
5. Многочисленные аборт в анамнезе. Гестоз у матери, продолжавшийся > 4 недель.
6. Безводный промежуток более 24 часов.
7. Рождение ребенка с ОНМТ.
8. Патология, потребовавшая реанимационных пособий и/или длительного воздержания от энтерального питания.
9. Хирургические операции, особенно с обширным травмированием тканей.
10. Врожденные пороки развития с поврежденными кожными покровами, ожоги.
11. Болезнь гиалиновых мембран и отек легких.
12. Респираторный дистресс у доношенного новорожденного, не улучшающийся или ухудшающийся на фоне 6-часовой рациональной ИВЛ.
13. Многодневные катетеризации пупочной и центральных вен, дефицитное питание.
14. Внутриутробные инфекции.
15. Наследственные иммунодефициты, наличие пороков развития или более 5 стигм эмбриогенеза. Смерть предыдущих детей в семье от инфекций до 3 месяцев жизни.
16. Длительные и массивные курсы антибактериальной терапии у новорожденных. Использование схем деэскалационной антибиотикотерапии в первую неделю жизни.

С нашей точки зрения, сепсис необходимо диагностировать у ребенка, имеющего факторы «высокого риска», а также четыре клинических + четыре лабораторных признака ССВО инфекционного генеза. Если у ребенка имелся клинически очевидный инфекционный очаг, то для диагностики сепсиса достаточно четырех клинических и трех лабораторных признаков ССВО инфекционного генеза. Является ли изложенный подход к трактовке и диагностике сепсиса «истиной в последней инстанции»? Конечно, нет. Согласно многочисленным зарубежным данным, да и нашим исследованиям, в отделениях интенсивной терапии новорожденных лишь примерно у 20 % больных ССВО имеется инфекционный генез. ССВО у младенцев может быть обусловлен тяжелой асфиксией (особенно сочетанной анте- и интранатальной) и кровопотерями, родовой травмой и нетравматическими внутричерепными кровоизлияниями, врожденной вирусной инфекцией и т. д. Значит, сепсис — диагноз исключения всей той патологии, которая вызывает ССВО, и подтверждения инфекционной природы ССВО.

Из клинических признаков для новорожденных с сепсисом диагностически значимы следующие симптомы:

- ЦНС: угнетение, возбуждение, судороги.
- Органы дыхания: тахипноэ, апноэ, втяжение уступчивых мест грудной клетки.
- Сердечно-сосудистая система: тахи-/брадикардия, гипо-/гипертензия, глухость сердечных тонов, нитевидный пульс.
- Кожа: бледность, серый/желтушный оттенок, сыпь, отечность, склерема, мраморность, цианоз, некроз, симптом «белого пятна».
- ЖКТ: отказ от сосания, парез кишечника, диарея, патологическая потеря массы, гепатоспленомегалия.
- Мочевыделительная система: олиго-/анурия.
- Система гемостаза: кровоточивость, тромбозы.

«Золотым стандартом» для диагностики сепсиса у новорожденных остается бактериологическое исследование («посев крови»), хотя во многих случаях культуры крови отрицательны в условиях клинических проявлений септицемии и даже при подтвержденных патологоанатомически бактериальных или грибковых инфекциях [84].

По данным патологоанатомического исследования 1999 детей с ЭНМТ, инфекция считалась главной причиной смерти у 56 из 111, в то время как сепсис не был диагностирован микробиологически до смерти у 61 % из обследованных новорожденных. Вероятные причины ложноотрицательных «посевов»: назначение антибиотиков матери до родов, получение антибиотиков ребенком, малый объем крови для исследования (менее 0,5 мл крови) [84].

Улучшить диагностику сепсиса возможно при использовании дополнительных лабораторных тестов, приведенных в таблице 12 [84, 89, 90].

Таблица 12

Лабораторные тесты в диагностике сепсиса [84, 83, 90]

Анализ	Показатели
Исследования общего анализа крови	Чаще лейкопения
	Соотношение между молодыми формами и всеми нейтрофилами более 0,16–0,2 (у 75 % больных)
	Тромбоцитопения (< 80 000–100 000, поздний признак)
Биохимический анализ крови	Последовательное определение уровня С-реактивного белка (СРБ) имеет более высокую чувствительность и отрицательную прогностическую ценность в сравнении с гематологическими показателями. Концентрация СРБ в крови увеличивается у 50–90 % больных сепсисом
	У новорожденных с ОНМТ при однократном выявлении уровня СРБ более 1 мг/дл сепсис выявляется у 48–63 % детей, при повторном выявлении (исследование в 24–48 ч после появления симптомов) — у 84–90 %
	Нормальные значения СРБ при серийных пробах исключают инфекцию у недоношенных новорожденных с неспецифическими симптомами и отрицательными посевами крови
	Чувствительность серийного тестирования СРБ ниже при грамположительной бактериемии, чем при грамотрицательной
	У недоношенных новорожденных наличие дистресса плода, РДС, гипербилирубинемии, ВЖК может приводить к повышению уровня СРБ, и поэтому уровень СРБ не должен быть единственным показанием для начала или прекращения антибактериальной терапии
	Не исключено, что сочетанное определение сывороточных маркеров, таких как СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8 и прокальцитонин, может оказаться полезным дополнением для выявления неонатального сепсиса в будущем
	Определение прокальцитонина плазмы крови у новорожденных малоинформативно в первые 24–48 часов жизни, в дальнейшем — он один из маркеров системного воспалительного ответа

Некультуральные микробиологические методы	Выявление антигенов в моче и спинномозговой жидкости (ложноположительные результаты до 30 %)
	Использование ПЦР для выявления бактериемии и фунгемии (высокая отрицательная прогностическая ценность, но возможность ложноположительных результатов вследствие загрязнения)

Особенности инфекций, вызванных различными возбудителями, у новорожденных с ОНМТ [83] представлены в таблице 13.

Таблица 13

Особенности инфекций, вызванных различными возбудителями, у новорожденных с ОНМТ

Возбудитель	Особенности
<i>Streptococcus agalactiae</i> или GBS (стрептококки группы B)	Недоношенные дети более восприимчивы к инфекции, вызванной GBS (риск развития позднего сепсиса увеличивается с коэффициентом 1,34 (95 % CI, 1,15 до 1,56) на каждую неделю снижения ГВ менее 34)
	Инфекция может распространяться вертикальным и горизонтальным путем. Патогенность GBS обусловлена рядом факторов, в том числе липотейхоевой кислотой, толстой полисахаридной капсулой, капсульной сиаловой кислотой и ферментом C5a-азой, тормозящей накопление нейтрофилов в очаге инфекции. GBS-колонизация половых органов и нижних отделов ЖКТ наблюдается у 15–40 % беременных женщин. Примерно у 1 % колонизированных доношенных детей развивается EONS. Большая восприимчивость к инфекции у недоношенных детей обусловлена низким уровнем материнских антител, проникающих через плаценту в третьем триместре беременности. Другие факторы риска: длительный безводный период, материнская лихорадка в родах выше 38 °С, ИМП у матери, вызванная GBS во время беременности и родов
Золотистый стафилококк	Заболевание чаще ассоциируется с внутрибольничной инфекцией. Развиваются поражения кожи, абсцессы, эндокардит, септический артрит, остеомиелит, пневмония, менингит, бактериемия/сепсис. <i>S. aureus</i> является одним из наиболее распространенных этиологических агентов инфекций вентрикулоперитонеальных шунтов у недоношенных детей с постгеморрагической гидроцефалией
	При пневмонии у недоношенных детей <i>S. aureus</i> является наиболее вероятной причиной пневмоторакса и эмпиемы
	При стафилококковых менингитах могут развиваться абсцессы мозга. Вызванный золотистым стафилококком эндокардит может протекать при отсутствии клинических признаков (необходимо проведение скринирующей эхокардиографии у недоношенных детей с выделенным <i>S. aureus</i>)
	У недоношенных новорожденных были зарегистрированы заболевания, ассоциированные с токсинами золотистого стафилококка: стафилококковый синдром обожженной кожи, синдром токсического шока (лихорадка, гипотензия, полиорганная дисфункция, диффузная макулярная сыпь, десквамация кожи, шок), экзантемы (экзантема, тромбоцитопения в первую неделю жизни)
Коагулазонегативные стафилококки (CoNS)	Этиологические агенты большинства внутрибольничных инфекций у недоношенных новорожденных (группа риска новорожденные с внутрисосудистыми катетерами). Способность CoNS производить слизь и биопленки связана с увеличением вирулентности у недоношенных детей
	Слизь, производимая стафилококками, ингибирует проникновение флуконазола в смешанные грибковые и бактериальные биопленки и, наоборот, кандиды защищают стафилококки от действия ванкомицина (большое количество сочетанных грибково-стафилококковых инфекций у детей с ОНМТ)
	Сепсис имеет подострое течение с летаргией, апноэ, непереносимостью пищи. Интерпретация

Возбудитель	Особенности
	данных однократного микробиологического исследования затруднена — загрязнение или истинная бактериемия? Необходимо исследование уровня СРБ. CoNS иногда выделяют из ликвора септических недоношенных новорожденных без плеоцитоза. CoNS одна из причин инфекций при вентрикулоперитонеальном шунтировании у детей с ОНМТ, причина эндокардитов, НЭК
Энтерококки	<i>Enterococcus faecalis</i> и <i>E. faecium</i> являются причиной сепсиса у недоношенных новорожденных. Участились случаи выделения энтерококков, резистентных к ванкомицину, у детей с ЭНМТ, длительно находящихся в отделениях интенсивной терапии и длительно имеющих центральный венозный доступ
Стрептококки групп А, С, D, G	Редкие возбудители сепсиса у недоношенных новорожденных
	У недоношенных детей, в сравнении с доношенными, более вероятным является развитие стрептококковой пневмонии в первые 48 часов жизни, менингита
<i>Listeria monocytogenes</i>	Заболеваемость сепсисом у новорожденных составляет около 13 на 100 000, подавляющее большинство случаев — перинатальная передача, возможна внутрибольничная трансмиссия. Клинические признаки тяжелого сепсиса могут быть диагностированы непосредственно после родов
<i>Enterobacteriaceae</i>	Возбудители внутрибольничных инфекций. Описаны случаи распространения инфекции с развитием сепсиса и менингита у недоношенных новорожденных через загрязненную сухую детскую смесь
<i>Citrobacter</i>	<i>C. koseri</i> несет ответственность за менее чем 5 % случаев сепсиса у недоношенных детей с ОНМТ (со склонностью к развитию инфекций ЦНС, церебральных абсцессов и некрозов). Вертикальная передача может привести к развитию тяжелого сепсиса при рождении или в первые дни жизни
<i>Pseudomonas</i>	Одни из наиболее распространенных грамотрицательных микроорганизмов, вызывающих внутрибольничный сепсис в отделениях интенсивной терапии. Хорошо развиваются во «влажных» средах. 10 % медицинских сестер и 5 % врачей в отделениях интенсивной терапии имеют на руках культуры <i>Pseudomonas</i>
	Проявления инфекции у детей с ОНМТ: пневмония, конъюнктивит, гангренозный процесс, бактериемия, менингит, абсцесс мозга
	<i>Pseudomonas</i> обуславливает самую высокую смертность от позднего сепсиса новорожденных (погибают 50–75 % больных)
Гемофильная инфекция	Передается вертикально от матери к ребенку во время родов и является причиной 8,3 % раннего сепсиса у недоношенных детей. Развитие сепсиса скоротечно, манифестация напоминает течение тяжелого РДС. Летальность достигает 90 %
Анаэробы: <i>Bacteroides</i> <i>Clostridium</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Propionibacterium</i> <i>Veillonella</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Eubacterium</i>	Имеются два различных «сценария» развития анаэробного сепсиса. Развитие в течение первых 2 дней жизни часто связано с хориоамнионитом. При втором «сценарии» анаэробный поздний сепсис у недоношенных детей ассоциирован с патологией кишечника (НЭК, интестинальная перфорация). Важно рассматривать возможность анаэробной инфекции у недоношенных новорожденных с НЭК
Бактериемия и фунгемиа	В 4 % случаев положительных культур крови у детей с ОНМТ выделяются несколько микроорганизмов. В большинстве случаев смешанные виды сепсиса развиваются у детей с ОНМТ при наличии центральных венозных катетеров, абдоминальных хирургических вмешательств, НЭК. Одновременная бактериемия и кандидемия связана с эндокардитом у новорожденных
	Меры профилактики смешанной инфекции у детей с ОНМТ: минимизация использования центральных венозных катетеров, контроль правильного положения (нахождение в нижней

Возбудитель	Особенности
	полой вене, а не в сердце), быстрое удаление катетера, когда он не является необходимым или когда развивается фунгемиа или бактериемиа

Особенности течения грибковых инфекций у новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ

С увеличением выживания детей с ЭНМТ заболеваемость и смертность вследствие инвазивной грибковой инфекции растет среди пациентов отделений интенсивной терапии [84–86]. Пребывание в ОРИТ способствует колонизации и распространению грибов, так как многие дети имеют центральные сосудистые катетеры, подвергаются воздействию антибиотиков широкого спектра действия и нуждаются в парентеральном питании.

Подавляющее большинство грибковых инфекций у недоношенных новорожденных обусловлено различными видами *Candida*, менее часто — *Malassezia* и другими грибами. *Candida* является оппортунистическим патогеном. Основным фактором предрасположенности младенцев с ОНМТ к колонизации и инвазивной инфекции является тропность видов *Candida* к коже, слизистым оболочкам, поверхности катетеров, синантропных организмов. При повреждении кожи или слизистых оболочек в условиях сниженной иммунной защиты *Candida* может распространяться по кровотоку. Смертность от инфекции *Candida* может быть обусловлена развитием инфекционно-септического шока из-за стимуляции повышенного синтеза эндотоксин-подобных веществ, гемолизина, пирогенов. Наконец, в силу своей тропности к тканям *Candida* могут формировать микроабсцессы, которые трудно санировать [84, 95–100]. У младенцев с ОНМТ *Candida albicans* обуславливает 50–97 % случаев грибковой колонизации и около 50 % случаев генерализованной грибковой инфекции. По сравнению с другими видами *Candida*, *C. albicans* лучше проникает через сосудистый эндотелий.

C. parapsilosis является вторым наиболее распространенным видом (13–83 % грибковой колонизации и, возможно, при первоначальной колонизации ЖКТ 26–34 % случаев генерализации грибковой инфекции). Данная инфекция ассоциирована с наличием центральных венозных катетеров, применением препаратов блокаторов H₂-рецепторов и цефалоспоринов. *C. parapsilosis* способна образовывать биопленки на катетерах и может заражать глюкозосодержащие среды парентерального питания. В отличие от *C. albicans* распространение *C. parapsilosis* мало зависимо от иммунитета хозяина.

C. glabrata считается менее патогенной, чем другие виды *Candida*. Фактором, способствующим увеличению случаев инфекции *C. glabrata* у недоношенных новорожденных, может быть противогрибковое лечение генитального кандидоза во время беременности (формирование азолустойчивых *C. glabrata*, которые могут колонизировать недоношенных детей после разрыва околоплодных оболочек или во время естественных родов). У детей с ОНМТ инфекция *C. glabrata* ответственна за поражение ЖКТ.

C. tropicalis является все более частой причиной генерализации инфекционного процесса у новорожденных с ОНМТ. Факторы риска — поражение слизистой ЖКТ, антибактериальная терапия, нейтропения, применение парентерального питания.

Предрасполагает к развитию грибковой инфекции [84, 95–100]:

1. Состояние иммунной системы детей с ОНМТ (нейтропения и снижение функции нейтрофилов, низкий уровень цитокинов и комплемента С3, низкая функциональная активность макрофагов).
2. Высокий риск вертикальной передачи грибковой инфекции (хориоамнионит, вызванный *Candida*, является редким событием, чаще заражение происходит, когда ребенок проходит через родовые пути, посредством кожного контакта или аспирации) и горизонтальной (руки медперсонала, сосудистые, мочевые катетеры, дыхательная аппаратура, среды инфузионной терапии).

Грибковые колонизации кожи, дыхательных путей, ЖКТ встречаются у 10 % доношенных детей и у 26,7–62,5 % младенцев с ОНМТ в первые недели жизни. Кожа и ЖКТ являются наиболее распространенными местами грибковой колонизации у новорожденных с ОНМТ. У младенцев с ОНМТ распространенность грибковой колонизации кожи составляет примерно 13 %, у детей с ЭНМТ — 48 % [84, 95–100].

Виды грибов рода *Candida* производят протеазы, воздействующие литически на тонкий слой кератина, а также фосфолипазы, влияющие на липидные мембраны. В связи с повышенной проницаемостью незрелой кожи недоношенных, глюкоза может диффундировать к поверхности эпителия, способствуя росту грибов *Candida*. Максимальный риск грибкового поражения кожи у детей с ОНМТ — первые 2 недели жизни [84, 101]. Частота ректальной грибковой колонизации у младенцев с ОНМТ составляет 19,2–63 % (пик до 28-го дня жизни). Риск прямой транслокации через стенку кишечника зависит от количества дрожжевых микроорганизмов, состояния слизистой (наличия ишемии кишечника, НЭК, спонтанная перфорация и т. д.) и состояния местной иммунной системы ЖКТ. Нормальная бактериальная флора угнетает рост грибов рода *Candida* [84, 102].

Наличие эндотрахеальной трубки, необходимость санации дыхательных путей предрасполагают к грибковой колонизации и инфекции дыхательных путей у интубированных младенцев с ОНМТ. Эндотрахеальная грибковая колонизация имеется у 8,3–11 % интубированных детей с ОНМТ и 42 % детей с ЭНМТ. При наличии грибковой колонизации других локусов у 33,3 и 70 % соответственно. Эндотрахеальная колонизация повышает риск грибкового сепсиса (ОР = 5,9; 95 %; CI, 1,34 до 26) [84, 103].

Врожденный кандидоз у недоношенных детей может проявляться изолированными инфекциями кожи или системными грибковыми заболеваниями. Летальность у недоношенных с системным заболеванием без специфической терапии составляет 50–70 %. Чаще всего дети с ОНМТ имеют проявления пневмонии (у умерших в течение первых часов после рождения выявлялись признаки диффузного пневмонита с обнаружением кандид в дыхательных путях, среднем ухе, желудке, пищеводе), распространенного дерматита с поверхностными эрозиями и десквамацией [84, 96–101].

Тяжелые постнатальные грибковые поражения кожи (эритематозные высыпания, папулезно-пустулезные, эксфолиация) и слизистых оболочек развиваются у недоношенных детей, как правило, на второй и третьей недели жизни. Факторы риска развития у детей с ОНМТ тяжелых инфекционных процессов: вагинальные роды, послеродовые стероиды, гипергликемия. Инвазивные грибковые дерматиты у детей с ОНМТ имеют высокие темпы распространения в кровоток. Заболеваемость грибковыми инфекциями кожи и слизистых оболочек у детей с ЭНМТ составляет до 32 %, тяжелыми инфекциями кожи и слизистых оболочек (инвазивные грибковые дерматиты) до 6 %. Распространение инфекции в кровоток происходит у 70 % новорожденных [84, 97–104].

Генерализованная грибковая инфекция (грибковый сепсис) развивается приблизительно в 12 % случаев позднего сепсиса у детей с ОНМТ. В большинстве центров заболеваемость грибковым сепсисом среди младенцев с ОНМТ составляет от 2 до 6,8 %, с ЭНМТ — около 10 % (от 3 % в 28 недель ГВ до 28 % при 23 неделях ГВ). Заболеваемость грибковым сепсисом у недоношенных возросла за последние два десятилетия, что, вероятно, связано с выживанием глубоконедоношенных детей, подвергавшихся длительной агрессивной терапии. Факторы риска — низкий ГВ, низкая масса тела при рождении, использование цефалоспоринов и карбапенемов, многолокусная грибковая колонизация, наличие сосудистых катетеров (тропность грибов к образовавшимся тромбам сосудистых катетеров), среды для парентерального питания, гипергликемия. Грибы рода *Candida* способны к образованию биопленки на поверхности катетера, ограждающей микроорганизмы от противогрибковых препаратов и иммунного ответа хозяина. По этой причине удаление центрального сосудистого катетера является рекомендованной процедурой для любого недоношенного новорожденного с доказанной кандидемией. Грибковый сепсис у новорожденных с ОНМТ может привести к развитию инсулинорезистентности и гипергликемии, поэтому высокие сывороточные уровни

глюкозы могут быть вторичными по отношению к сепсису. Кроме того, сама гипергликемия является фактором риска развития грибкового распространения [84, 97–104].

Возраст манифестации генерализованной грибковой инфекции (грибкового сепсиса) у недоношенных детей в ОРИТН широко варьирует: от первой недели жизни до 6-месячного возраста (в среднем у детей с ОНМТ — 15–33-й день жизни, у детей с ЭНМТ — 1–76-й день жизни) [84, 105]. Клинические симптомы грибкового сепсиса являются аналогичными симптомам бактериального сепсиса у новорожденных с ОНМТ. Например, тромбоцитопения менее $100\ 000\ \text{мм}^3$ отмечается у 84 % детей при грибковом сепсисе в сравнении с 75 % при грамотрицательном бактериальном сепсисе и у 48 % при грамположительном бактериальном сепсисе [84, 105, 106]. Кандидозная инфекция может вызвать эндокардит, эндофтальмит, дерматит, перитонит, остеомиелит и септический артрит, грибковые абсцессы в ЦНС, почках, печени, селезенке, коже, кишечнике и брюшине. У 28 % детей с ЭНМТ при грибковом сепсисе или менингите выявляли грибковые абсцессы центральной нервной системы [84, 105, 106].

Эндокардит и инфицированные сосудистые тромбы. Кандидозный эндокардит обнаруживается в 5,5–15,2 % случаев грибкового сепсиса и связан с более высокой смертностью. Главные факторы риска — центральные сосудистые катетеры и инфицированные сосудистые тромбы [84, 106].

Эндофтальмит и ретинопатия недоношенных. Тяжелая грибковая глазная патология может развиваться у детей с ЭНМТ и грибковым сепсисом. Эндофтальмит начинается как хориоретинальное поражение, распространяющееся постепенно в стекловидное тело. Поражение стекловидного тела трудно распознать у глубоконедоношенных детей в первые недели жизни. Даже при отсутствии видимых абсцессов сетчатки или хориоретинита, есть доказательства того, что кандидозный сепсис может предрасполагать младенцев с ЭНМТ к развитию тяжелой ретинопатии. Так, установлено, что среди детей 28-недельного ГВ ретинопатия развивалась у 52 % детей с кандидемией по сравнению с 24 % детей без кандидемии ($p = 0,008$). Отслойка сетчатки диагностировалась у недоношенных данного ГВ в 2,5 раза чаще при наличии кандидемии [84, 107].

У недоношенных с ЭНМТ независимыми факторами риска необходимости проведения лазерной терапии при ретинопатии являются ГВ, длительность оксигенотерапии, послеродовая терапия дексаметазоном, грибковый сепсис (OR, 8,2; 95 % ДИ от 2,0 до 33,0). Ранний и частый скрининг патологии сетчатки рекомендуется детям с ЭНМТ и кандидемией [108].

Мочевыделительная система и грибковая инфекция. Заболеваемость грибковыми ИМП у новорожденных с ОНМТ составляет 2,4 % (6 % у детей с ЭНМТ). При наличии грибкового сепсиса 58,3 % новорожденных имели проявления ИМП. У 36,6 % детей с ГВ 26 недель и кандидурией выявляли почечные абсцессы (ультразвуковое исследование). Формирование почечных грибковых абсцессов может привести к развитию острой почечной недостаточности и отдаленной заболеваемости у недоношенных новорожденных (стойкие гиперэхогенные очаги в почечной ткани, кальцификаты, гидронефроз) [84, 107]. У недоношенных с кандидурией динамическое УЗ-исследование почек должно выполняться во время течения инфекционного процесса, а также по окончании специфического противогрибкового лечения.

Грибковая инфекция ЦНС у детей с ОНМТ может привести к развитию менингита (заболеваемость 1,6–3,0 %), венитрикулита или формированию абсцесса. При наличии грибкового сепсиса у детей с ОНМТ частота выявления менингита — 22–36 %. Микробиологическое исследование СМЖ имеет важное значение для диагностики грибковых менингитов у детей с ОНМТ. Изменения цитоза и уровня белка ликвора были выявлены только у 25–50 % детей с микробиологически подтвержденным кандидозным менингитом. Чаще выявлялся низкий уровень глюкозы ликвора.

Грибковые абсцессы центральной нервной системы микроскопические, их нелегко обнаружить с помощью УЗИ или компьютерной томографии. Доказана связь между

инвазивной грибковой инфекцией и развитием ПВЛ у недоношенных детей. Эти данные свидетельствуют о необходимости проведения нейровизуализации у всех детей с грибковым сепсисом, независимо от результатов исследования спинномозговой жидкости [84, 109].

Летальность от всех причин среди детей с ОНМТ, у которых развивался грибковый сепсис, как сообщается в ряде исследований, находится в диапазоне от 28 до 32 % (37–40 % для детей с ЭНМТ) по сравнению с 7–9 % летальностью у детей с ОНМТ, не имеющих инфекции во время их пребывания в отделении интенсивной терапии. 48 % смертей происходят в первые 72 часа [84–86].

Лечение генерализованной грибковой инфекции (кандидозного сепсиса)

Противогрибковые препараты. Для терапии инвазивного кандидоза Европейское общество по клинической микробиологии и инфекционным болезням (ESCMID) рекомендует препараты амфотерицина В, флуконазол и эхинокандины [124].

Согласно рекомендациям ESCMID, амфотерицина В дезоксихолат у новорожденных применяется в дозе 1 мг/кг/сутки (уровень рекомендаций В-II). Данная рекомендация основывается на относительно ограниченных клинических данных по инвазивному кандидозу и гематогенному кандидозному менингоэнцефалиту (ГКМЭ), а также на данных фармакокинетических исследований. В опубликованных источниках нет информации по оптимальному режиму дозирования амфотерицина В дезоксихолата при ГКМЭ в клинических условиях, хотя препарат был эффективен в доклинической модели ГКМЭ [124].

Липосомальный амфотерицин В в дозе 2,5–7 мг/кг/сутки также может быть использован для лечения инвазивного кандидоза у новорожденных (уровень рекомендаций В-II). Несмотря на отсутствие данных по оптимальному режиму дозирования, в доклинической модели ГКМЭ было показано, что липосомальный амфотерицин В проникает в ЦНС и обладает противогрибковой активностью в головном мозге [124].

Липидный комплекс амфотерицина В в дозе 2,5–5 мг/кг/сутки внутривенно рассматривается как альтернатива для липосомального амфотерицина В и для амфотерицина В дезоксихолата (уровень рекомендаций С-II). Имеются данные по эффективности и популяционной фармакокинетике липидного комплекса амфотерицина В у новорожденных. Доклинические данные позволяют также предположить, что липидный комплекс амфотерицина В может быть эффективен при ГКМЭ.

По сравнению с флуконазолом и эхинокандинами препараты амфотерицина В отличаются более высокой токсичностью [124].

Несмотря на то, что имеется относительно небольшое число исследований, в которых изучали эффективность и безопасность флуконазола у новорожденных, флуконазол в дозе 12 мг/кг (нагрузочная доза 25 мг/кг) рекомендован для лечения инвазивного кандидоза у новорожденных, которые ранее не получали этот препарат (уровень рекомендаций В-II). В отчетах нет доступных доклинических или клинических данных, которые необходимы для подготовки окончательной схемы терапии ГКМЭ. Потенциальные ограничения включают относительно узкий спектр противогрибковой активности флуконазола по сравнению с другими противогрибковыми средствами, а также наличие фунгистатического (в отличие от фунгицидного) противогрибкового действия [124].

В отделениях интенсивной терапии для лечения инвазивного кандидоза все чаще используются эхинокандины. Из всех эхинокандинов, зарегистрированных на территории Российской Федерации, только микафунгин зарегистрирован для применению у новорожденных.

Согласно рекомендациям ESCMID, микафунгин рекомендован в дозе 4–10 мг/кг/сутки (уровень рекомендаций В-II). Эта рекомендация была основана на исследовании фармакокинетики и фармакодинамики препарата и детальных фармакокинетических исследованиях. Микафунгин в дозе около 4 мг/кг обеспечивал

значения площади под фармакокинетической кривой концентрация–время активного вещества, соответствующие наблюдаемым у взрослых. При ГКМЭ рекомендуется использовать более высокие дозы препарата (например, 10 мг/кг), так как степень проникновения микафунгина в ЦНС зависит от дозы [124]. В российской инструкции по медицинскому применению микафунгин рекомендуется детям, в том числе новорожденным, в дозе 2–4 мг/кг.

Каспофунгин зарегистрирован для применения у детей, начиная с 3 месяцев. Данные о применении препарата у новорожденных ограничены. Рекомендуемая доза каспофунгина для новорожденных (25 мг/м²/сутки) основана на исследовании, согласно результатам которого такая доза обеспечивала достижение площади под фармакокинетической кривой концентрация–время, сопоставимой с наблюдаемой у взрослых. По мнению экспертов, несмотря на то, что клиническая эффективность этой дозы была показана у небольшого числа больных, доказательств адекватности лечения препаратом ГКМЭ у новорожденных не достаточно. Эксперты ESCMID присвоили уровень рекомендации для применения каспофунгина С-II [124].

Анидулафунгин не зарегистрирован для применения в детской практике. Способы дозирования препарата у новорожденных не разработаны, и требуются дальнейшие клинические исследования с надлежащим изучением фармакокинетики. В связи с отсутствием таких исследований, группой экспертов ESCMID не оценивалась возможность использования анидулафунгина у новорожденных [124].

В дополнение к лечению противогрибковыми препаратами у недоношенных с кандидемией должны быть удалены центральные сосудистые катетеры. Новые центральные катетеры не должны ставиться до устранения инфекции (две или более отрицательные культуры крови) [103, 105].

Стратегии по профилактике грибковых инфекций:

- предотвращение горизонтальной трансмиссии *Candida* при мытье рук и использовании перчаток;
- пероральное применение нистатина и миконазола, а также их местное использование не могут предотвратить развитие грибкового сепсиса у недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ;
- в настоящее время профилактически у недоношенных новорожденных с ЭНМТ используется флуконазол (у интубированных детей или имеющих центральный венозный катетер) с первых пяти дней жизни (за исключением детей с печеночной дисфункцией).

Режимы дозирования:

- 3 мг/кг массы тела внутривенно капельно два раза в неделю или перорально;
- внутривенно в дозе 3 мг/кг с различными интервалами (каждый 3-й день в течение 2 недель, через день 2 недели и ежедневно в течение 2 недель). 6 недель во время использования внутривенного доступа.

Имеются исследования, в которых показано, что указанные дозы и прерывистое использование флуконазола могут предотвратить развитие устойчивости возбудителей [103, 105, 110].

Неврологическая заболеваемость

Неврологическая заболеваемость недоношенных новорожденных может быть обусловлена развитием раннего и позднего неонатального сепсиса. Инфекция околоплодных вод часто приводит к «перепроизводству» воспалительных цитокинов, оказывающих цитотоксическое воздействие. Доказана связь между наличием хориоамнионита, сепсиса и ПВЛ у новорожденных с ОНМТ. Доказан более высокий уровень тяжелых ВЖК и ПВЛ у детей с ОНМТ и развитием раннего сепсиса (32 и 12 % соответственно; OR 3,2; 95 % ДИ от 1,9 до 5,5). Сепсис был связан с повышенным риском развития церебрального паралича у детей с ГВ менее 32 недель (OR 3,6; 95 % ДИ от 1,8 до 7,4). Исследование младенцев с ЭНМТ доказало связь сепсиса с глухотой (ОШ 3,15; 95 %

СИ, 1,05 до 9,4). Менингит связан с худшим неврологическим исходом у недоношенных детей в сравнении с доношенными: умеренная или тяжелая инвалидность после перенесенного в неонатальном периоде менингита была обнаружена у 12 % детей с весом при рождении 2500 г, у 31 % — с массой тела при рождении 1500–2499 г, и у 44 % — с весом при рождении 1500 г [117]. При наличии инфекции околоплодных вод до родов может развиваться воспалительная реакция плода (повышение уровней сывороточных цитокинов, включая ИЛ-6, ИЛ-1 и фактор некроза опухоли), что является пусковым моментом развития септического шока при рождении, а в последующем — долгосрочных легочных и неврологических заболеваний [118].

Особенности лечения бактериального сепсиса у недоношенных новорожденных [72]:

1. Поскольку дети с ОНМТ часто имеют факторы риска развития сепсиса (материнский хориоамнионит, длительный безводный период и т. д.), клинические признаки возможного сепсиса (дыхательные расстройства), большинство из них нуждается в проведении эмпирической антибактериальной терапии до получения результатов посева крови. Эмпирическая антибактериальная терапия раннего сепсиса проводится полусинтетическими пенициллинами и аминогликозидами. В случае подозреваемого грамотрицательного сепсиса, при менингите — добавление цефалоспоринов широкого спектра. Из карбапенемов при менингите лучше эффективность и переносимость у меропенема. Однако, несмотря на то что меропенем активно применяется в США, его использование в России и Украине у новорожденных ограничено. При эмпирическом лечении сепсиса после 3–7-дневного возраста комбинация полусинтетических пенициллинов и аминогликозидов может обеспечить достаточный первоначальный «охват» потенциальных возбудителей, однако наличие флоры, устойчивой к β -лактамам антибиотикам (коагулазонегативные стафилококки), заставляет многие неонатальные центры использовать ванкомицин. Тем не менее показано, что ограничение использования ванкомицина при выделении культур коагулазонегативных стафилококков не приводит к повышенной заболеваемости и смертности у недоношенных детей [119].
2. Данные микробиологического мониторинга ОРПН должны использоваться в качестве ориентира выбора антибиотика.
3. При выборе лечения позднего сепсиса внимание следует уделить возможности наличия *Pseudomonas*, а в случае отрицательных данных стандартного микробиологического скрининга — наличие кандид и вируса простого герпеса. Эти инфекционные агенты становятся все более распространенными среди недоношенных детей и связаны с очень высокой заболеваемостью и смертностью.
4. У новорожденных с перфорацией кишечника включение антибактериальных препаратов, воздействующих на анаэробную флору, может быть уместным во время ожидания результатов бактериологического исследования («посева») крови и перитонеальной жидкости.
5. Продолжительность лечения антибиотиками может сильно варьировать. Эмпирическое использование антибиотиков может длиться 48 часов до получения отрицательных данных микробиологического исследования и при отсутствии других клинических доказательств инфекции.
6. Помимо антибактериальной терапии у детей с ОНМТ при развитии септического процесса потребуется поддержка центральной гемодинамики (АД и прежде всего сердечного выброса) с использованием волемической ресусцитации, препаратов крови, вазопрессоров. Дети с ОНМТ могут потребовать короткого курса кортикостероидов (гидрокортизона сукцинат) для повышения АД, хотя краткосрочные или долгосрочные результаты такого воздействия не были установлены [120].
7. Использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора может снизить смертность при сепсисе, сопровождающемся нейтропенией (как у доношенных, так

и у недоношенных) (OR, 0,34, 95 % CI, 0,12 до 0,92), но не у новорожденных с нормальным уровнем нейтрофилов [121]. Раннее профилактическое применение гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора корректирует нейтропению, но не уменьшает частоту сепсиса и не улучшает выживание и краткосрочные результаты у глубоконедоношенных новорожденных.

8. Иммуноглобулины для внутривенного введения обеспечивают лишь 3%-е снижение риска сепсиса и 4%-е снижение риска иной серьезной инфекции у недоношенных младенцев [122].
9. Еще один вопрос — улучшает ли удаление центральных сосудистых катетеров у младенцев с ЭНМТ исход при сепсисе? Предполагают, что это необходимо при кандидемии. Данные менее убедительны при бактериемии. При повторных положительных бактериальных посевах, несмотря на соответствующую антибиотикотерапию и отсутствие других источников инфекции, центральные сосудистые катетеры могут быть заражены и должны быть сняты на это время [72].
10. Кормление грудным молоком, контакт «кожа к коже» между матерью и младенцем снижают риск развития сепсиса и НЭК у недоношенных детей [72].
11. Лучшие практики профилактики внутрибольничных инфекций включают меры по улучшению гигиены рук персонала и ухода за кожей пациентов, минимальные сроки ИВЛ и центрального венозного доступа, использование бактериальных фильтров. Профилактические стратегии включают применение родовых стероидов, раннее начало энтерального питания, кормление грудным молоком, энтеральный прием препаратов иммуноглобулинов, использование пребиотиков (олигосахариды) и пробиотиков (*Lactobacillus* и *Bifidobacterium*) [72, 96].

Уход, направленный на развитие

В последние годы все больше внимания уделяют профилактике отдаленных нейросенсорных, когнитивных и поведенческих нарушений у детей с ЭНМТ на ранних этапах выхаживания. Проводится оценка боли и глубины седации по стандартным шкалам Comfort Pain Scale, UMSS и Ramsey Sedation Scale, что учитывает жизненные параметры, метаболические характеристики (стрессовые гормоны, уровень сахара в крови, кислотно-щелочной баланс, анализ газов крови), мимику, мышечный тонус, положение тела, плач. Профилактические мероприятия включают ранний контакт с матерью, уменьшение болевых ощущений; снижение сенсорной нагрузки (свет, шум); развивающий уход; неинвазивный мониторинг [53, 72, 111–115].

Ценной методикой выхаживания детей с ЭНМТ может быть использование метода «мать-кенгуру» (формирование психоэмоциональной связи, увеличение частоты грудного вскармливания, снижение риска нозокомиальных инфекций, обеспечение оптимальной температурной среды).

Дискутируется вопрос о пользе или вреде тактильной стимуляции для ребенка с ЭНМТ. Известно, что любая манипуляция сопровождается кратковременной гипоксией, эпизоды которой имеют кумулятивный эффект. Признано повреждающее действие избыточных манипуляций в первые 2–3 недели жизни. Вместе с этим доказано положительное влияние тактильной стимуляции на развитие нервной системы, показатели физического развития. Оптимальным является индивидуальный подход в отношении каждого ребенка с ЭНМТ (NIDCAP — неонатальный индивидуальный развивающий уход). Перед каждым вмешательством (осмотр ребенка, забор крови и т. д.) необходимо принять решение о целесообразности его проведения, согласовать с биологическим ритмом сон-бодрствование. В отношении таких манипуляций, как отсасывание слизи из верхних дыхательных путей, взвешивание, положение в кювезе правилом должен быть индивидуальный подход [53, 72, 111–115].

Признаны повреждающими влияние яркого света и постоянного шума, особенно интенсивного. Яркое освещение имеет отрицательный эффект на течение ретинопатии

недоношенных детей с ЭНМТ. Выявлены также поведенческие нарушения у детей, находящихся при ярком освещении. Уменьшение освещенности возможно при применении накидок-экранов на кувезы, индивидуальных осветительных приборов, при стабильном состоянии ребенка — уменьшение уровня света в палате на 12 часов ежедневно.

Повышенный уровень шума может не только потенцировать повреждающий эффект ототоксических препаратов, но также может провоцировать приступы бронхоспазма. Рекомендации по снижению уровня шума — не допускать громких звуков около инкубаторов и кроваток, ввести «тихие часы», вести наблюдение за ответными реакциями ребенка на звуковые раздражители и при негативной реакции — убрать раздражающий источник шума, избегать мониторов и аппаратуры, поставленных сверху на инкубатор, контролировать уровень шума и вибрации инкубатора.

Позиционная поддержка. За счет незрелости нейромоторной функции у детей с ЭНМТ отсутствует физиологическое флексорное положение, возникающее в утробе матери под действием силы гравитации околоплодных вод. Внедрение метода раннего вмешательства (позиционной поддержки) создает условия успокоения младенца, повышает физиологическую стабильность, способствует увеличению массы тела за счет уменьшения энергетических расходов, улучшает мышечный тонус. Позиционная поддержка используется для недоношенных младенцев с пониженным мышечным тонусом и для детей из группы риска по развитию неврологических осложнений (изменять положение детей каждые 2–3 часа; уложить ребенка комфортно, уютно, с помощью валика из пеленки; положить валик из пеленки под бедра для препятствия отведения ног; использовать водяную или воздушную подушку под голову для предупреждения пролежней и изменения формы черепа; поддерживать валиками подошвы ног, чтобы предупредить растяжение голеностопного сустава; приподнять изголовье кровати после кормления для снижения давления полного желудка на диафрагму и облегчения дыхания; рекомендовать родителям держать на руках стабильного ребенка, даже если он находится на ИВЛ; привлекать родителей к уходу за ребенком). Одно из положений позиционной поддержки — метод «гнезда». Метод «гнезда» обеспечивает физиологическое флексорное положение ребенка и может использоваться при нахождении ребенка в кювезе.

Таким образом, обобщенные рекомендации по лечебно-охранительному режиму выглядят следующим образом:

1. Необходимо избегать громких и резких звуков, соблюдать тишину в палате. Рекомендуются монотонные низкочастотные тоны.
2. Затемнение палаты, кювеза.
3. Все манипуляции (взвешивание, санация, пункции и др.) только по показаниям — отказ от плановых манипуляций.
4. Местные обезболивающие препараты — при пункции, катетеризации периферических вен — крем EMLA (Eutectic Mixture of Local Anesthetics).
5. Глюкоза 20 % по 2–3 капли в рот при беспокойстве.
6. Укладка в «гнездо», использование при возможности метода «кенгуру».
7. Раннее сосание.
8. Высокочастотная осцилляционная ИВЛ, вспомогательная ИВЛ с «жесткими» параметрами только на фоне седации: морфин (нагрузочная доза 150 мкг/кг в 1-й час, затем поддержание 10–20 мкг/кг/час внутривенно) и аналоги.

Состояние здоровья детей, рожденных в 22–27 недель беременности

В 2003 году были опубликованы данные о расходах на выхаживание новорожденных с ЭНМТ в течение первых 2 лет жизни [125, 126]. Принимались во внимание расходы на повторную госпитализацию, амбулаторное лечение, реабилитацию, дополнительные расходы на ежедневный уход и так далее. Стоимость

медицинской помощи выжившим младенцам с ЭНМТ составила в среднем 104 635 евро (около 125 562 долларов США). Для сравнения — средняя стоимость медицинской помощи здоровым доношенным детям — 3135 евро (около 3762 долларов США). Наличие тяжелой инвалидности у ребенка с ЭНМТ обуславливало 68-кратное увеличение расходов и 33-кратное увеличение при умеренной инвалидности.

По мере развития технологий затраты продолжают расти. Некоторые из выживших детей с ЭНМТ будут требовать пожизненной государственной помощи [125, 127]. Кроме того, необходимо принимать во внимание тяжелые эмоциональные и финансовые трудности семьи, возникшие при рождении ребенка с ЭНМТ.

Инвалидность могут иметь 20–30 % детей, родившихся с весом 700–1000, и 30–50 % детей, рожденных на пределе жизнеспособности (менее 25 недель беременности). У многих детей инвалидность обусловлена поражением нескольких систем (тяжелые поражения зрения, слуха, детский церебральный паралич, задержка умственного развития).

Дети с ЭНМТ после выписки из неонатальных отделений нуждаются в более частой повторной госпитализации, чем доношенные дети (22–56 % детей с ЭНМТ госпитализируются в течение первого года жизни, 37–72 % — в течение первых двух лет, 58 % повторно госпитализируются в первые 18 месяцев жизни). Повторные госпитализации связаны с заболеваниями дыхательных путей, необходимостью хирургического лечения грыж или гидроцеле, проведения ликворшунтирующих операций, необходимостью лазерной терапии ретинопатии, лечения острого гастроэнтерита, судорог, инфекций мочевыводящих путей [125–127].

Нарушения роста

Как правило, дети с ЭНМТ плохо растут в раннем детстве, и часто эта проблема сохраняется в дальнейшем. Показано, что к 5 годам дефицит массы имеют 30 %, а роста — 50 % детей, родившихся до 30-й недели гестации. К 8–9 годам еще около 20 % отстают по росту. Периоды «вытягивания» в данной группе детей начинаются на 1–2 года позднее [128–133]. У детей, родившихся с массой тела менее 800 грамм к 3 годам длина тела и окружность головы была ниже 5-го перцентиля, а масса тела — около 10-го перцентиля [131].

Наиболее часто нарушения роста (задержка темпов роста) выявляется у детей с кардиореспираторными проблемами, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, патологией ЦНС (нарушение глотания), анемией, синдромом короткой кишки, другими хроническими заболеваниями.

Уменьшение размеров окружности головы (менее третьего перцентиля) ассоциируется с нарушением когнитивной функции в школьном возрасте (по сравнению с детьми, имевшими нормальный рост головы в первые два года жизни, дети с замедленным увеличением окружности головы имели индекс ментального развития значительно ниже) [130].

Поражения центральной нервной системы

Ниже мы представили современные данные о гипоксически-ишемической энцефалопатии у доношенных детей. Читатель, без сомнения, увидит, что даже в вопросах, касающихся патогенеза и лечения этой нозологической формы, доношенные и недоношенные дети существенно отличаются.

Неблагоприятные исходы поражений ЦНС у детей с ЭНМТ, прежде всего, обусловлены наличием ПВЛ, ВЖК III–IV степени, вентрикуломегалии, хирургической стадии НЭК, хронических заболеваний легких с необходимостью постнатального приема стероидов, внутрибольничных инфекций, ретинопатии недоношенных.

Наиболее тяжелые последствия формируются у 20–30 % выживших — умственная отсталость, детский церебральный паралич, эпилепсия, прогрессирующая гидроцефалия, нейросенсорные аномалии (визуальные или слуховые нарушения). Частота их остается

относительно постоянной, несмотря на улучшение выживаемости недоношенных детей с ЭНМТ [133]. Детский церебральный паралич диагностируют у 10–20 % детей с ЭНМТ, чаще спастическую форму [133–135].

У новорожденного, родившегося с ЭНМТ, с одной стороны, не завершены процессы нейронного созревания, миграции, синаптогенеза и миелинизации, которые должны происходить в третьем триместре беременности, меньше площадь поверхности коры, с другой стороны, на незрелый мозг воздействуют гипоксия, гипоперфузия, кровоизлияния.

ПВЛ — повреждение белого вещества мозга, которое может привести к серьезным двигательным и когнитивным нарушениям у выживших новорожденных с ЭНМТ. Причины развития ПВЛ — эпизоды колебания мозгового кровотока вследствие системной артериальной гипертензии или гипотонии, периоды гипокарбии, наличие хориоамнионита у беременной. МРТ мозга у 5–26 % новорожденных с ЭНМТ (в сравнении с 1–5 % детей с ОНМТ) выявляет кистозную фазу ПВЛ (наиболее уязвимо теменно-затылочное белое вещество). 50 % детей с кистозной ПВЛ имеют проявления церебрального паралича в школьном возрасте. Кисты чаще появляются до 3-й недели жизни, но у детей с ЭНМТ они могут развиваться позднее. При ПВЛ II степени у недоношенных, родившихся на сроке гестации 24–30 недель, кисты в половине случаев визуализировались вне первого месяца жизни и исчезали до 40 недель постконцептуального возраста. Единственной находкой у таких детей в 40 недель постконцептуального возраста была умеренная дилатация желудочков, однако дети впоследствии имели визуальный и когнитивный дефицит, спастическую диплегию или квадриплегию [134].

Внутрижелудочковое кровоизлияние — кровоизлияние в мозг, которое начинается в перивентрикулярном субэпендимальном зародышевом матриксе и может прогрессировать в желудочковую систему. Частота и тяжесть ВЖК обратно пропорциональны ГВ. Дети с ЭНМТ имеют высокий риск ВЖК из-за уязвимости зародышевого матрикса и отсутствия защитной ауторегуляции мозгового кровотока. Любое событие, приводящее к нарушению сосудистой ауторегуляции, может вызвать ВЖК, в том числе гипоксия, ишемия, изменение объема циркулирующей крови, пневмоторакс. Клинические проявления могут быть бессимптомными, иметь симптоматику (одышка, анемия, ацидоз, изменения мышечного тонуса, судороги) или быть катастрофическими. Большинство ВЖК диагностируется в течение первых 72 часов жизни.

ВЖК III–IV степени развиваются у 11 % новорожденных с ЭНМТ, 44 % из них в дальнейшем имеют проявления церебрального паралича. До 40 % новорожденных с ВЖК III степени имеют значительные когнитивные нарушения. 90 % детей с ВЖК IV степени имеют грубые неврологические расстройства. Дети с ВЖК II степени, как правило, не имеют грубых неврологических последствий, но у них выявляются в последующем нарушения развития коры больших полушарий головного мозга [136].

Использование родовых стероидов позволяет уменьшить частоту ВЖК. Раннее профилактическое назначение индометацина может снизить частоту ВЖК III и IV степени, однако негативно влияет на функцию почек и тромбоцитов, при этом не доказано улучшение показателей психомоторного развития. Прогрессирующая вентрикуломегалия может потребовать хирургического лечения.

Эффективная профилактика ВЖК: предупреждение преждевременных родов, рождение детей с ЭНМТ в центрах III уровня, что позволяет избежать их дальнейшей межгоспитальной транспортировки, адекватная сердечно-легочная реанимация, своевременная коррекция гипоксии, гипокарбии, гиперкарбии, изменений среднего АД (событий, которые могут влиять на мозговой кровоток). Показано, что именно стабильность мозгового кровотока, а не его абсолютная величина, избегание феномена «пилы» предупреждает развитие ранних тяжелых ВЖК.

Серьезным осложнением у детей с ЭНМТ является мозжечковое кровоизлияние. По данным патоморфологических исследований, оно встречается у 15–25 % младенцев с низким весом при рождении (летальность в группе до 14 %). Трудности клинической

диагностики данной патологии ограничивают получение информации о частоте, топографии и факторах риска мозжечковых кровоизлияний [137].

10 % детей с интенсивным преходящим повышением эхогенности мозговой ткани (длительностью более 7 дней) в перивентрикулярной области по данным УЗИ имеют в дальнейшем проявления спастической диплегии, при стойком повышении эхогенности риск увеличивается [138].

В первые годы жизни низкие показатели когнитивного развития были зарегистрированы у 20–42 % детей, рожденных с ЭНМТ [139]. В школьном возрасте дети, имевшие ЭНМТ при рождении, имеют в 9 раз чаще снижение показателя IQ менее 70, чем родившиеся доношенными [140].

Прогрессирующая гидроцефалия, требующая шунтирования, зарегистрирована у 4 % 18-месячных младенцев, имевших ЭНМТ. Судороги отмечались у 20 % новорожденных с низкой массой при рождении. У 5 % детей, родившихся с ЭНМТ, в возрасте 18 месяцев сохранялись судорожные проявления. Около 8 % подростков с зарегистрированной ЭНМТ при рождении нуждаются в противосудорожной терапии [141].

60–70 % детей, имевших ЭНМТ, имеют проблемы усвоения школьной программы, 20 % из них должны обучаться в условиях спецшкол [141].

К пяти годам некоторые дети, родившиеся с ЭНМТ, демонстрируют «дефицит исполнительского поведения»: трудности при планировании действий, выборе их последовательности, дефицит рабочей памяти и внимания. У них ниже показатели восприятия устной речи, восприятия и обработки информации, выше отвлекаемость (13–23 % имеют проявления синдрома дефицита внимания и гиперактивности). Даже при показателях IQ в пределах нормы (больше чем 85 пунктов) почти половина детей с ЭНМТ не имеет способностей к обучению в одной или нескольких областях (чаще арифметика, чтение, правописание, визуально-пространственное и зрительно-моторное восприятие, трудности освоения навыков мелкой моторики). Около половины детей с ЭНМТ (по сравнению с 5–9 % общей популяции) имеют нарушения координации движений [142].

В 18-месячном возрасте около 40 % детей, родившихся с ЭНМТ, имеют задержку речи. В возрасте 12–15 лет 10,8 % детей, имевших ЭНМТ при рождении, имеют нарушения речи [139].

Как правило, дети, родившиеся с ЭНМТ, имеют ряд поведенческих особенностей, которые могут сохраняться в школьном возрасте и юности [143]:

- измененная реакция на боль;
- застенчивость, недооценка своих способностей, затрудненная социальная адаптация (возможно вследствие нейромоторных задержек);
- депрессия, тревожность, изменения пищевого поведения.

Юноши, родившиеся с ЭНМТ, реже получают высшее образование, чем их сверстники с нормальным весом при рождении. Работающие юноши, родившиеся с ЭНМТ, имеют заработки на 27 % ниже, чем их коллеги с нормальным весом при рождении [144].

Нарушения зрения

Развившаяся слепота была зарегистрирована у 1,0–7,0 % младенцев, имевших ЭНМТ при рождении [133, 145–148]. Основная причина развития слепоты — ретинопатия недоношенных.

Ретинопатия недоношенных — патология незрелой, не полностью васкуляризированной сетчатки с нарушением роста кровеносных сосудов, что может привести к отслоению сетчатки и слепоте. Развитие тяжелой ретинопатии является не только следствием степени недоношенности и воздействия кислорода, но и других многочисленных пре-, интра- и неонатальных факторов риска (поэтому необходим скрининг на наличие ретинопатии у всех недоношенных детей). Ретинопатия занимает

одно из главных мест в структуре детской инвалидности по зрению и выявляется у 9–47 % выживших недоношенных детей, а среди новорожденных с ЭНМТ — у 59–90 % младенцев. У детей с массой тела менее 800 г при рождении частота ретинопатии достигает более 90 %. Из них у 5–7 % развивается слепота. Поздние осложнения — дегенерация сетчатки, нарушения рефракции (особенно миопия и миопический астигматизм), косоглазие, амблиопия, глаукома, катаракта, микрофтальм, кератопатия [133, 145–148].

Первые признаки ретинопатии появляются на 4–6-й неделе жизни (начало I стадии — 32–34-я недели постконцептуального возраста). Пик развития заболевания достигается за 3–4 недели от начала до III стадии ретинопатии. Прогрессирование от II стадии до III (стадия фиброзно-сосудистой пролиферации) может произойти за несколько дней. При дальнейшем прогрессировании заболевания развиваются IV–V стадии — неполной и полной отслойки сетчатки. Чем более тяжелая стадия заболевания в активной фазе, тем вероятнее развитие тяжелых остаточных изменений в рубцовой фазе.

Учитывая высокую частоту патологии, в ряде центров и стран принята схема офтальмологического мониторинга:

- офтальмологический осмотр всех недоношенных на 32-й неделе постконцептуального возраста (на 4–6-й неделе после рождения);
- повторные осмотры до полной васкуляризации периферических отделов сетчатки с интервалами 1 раз в 2 недели;
- при возникновении ретинопатии осмотры проводятся 1 раз в неделю до спонтанного полного регресса или до развития пороговой стадии ретинопатии (уровень тяжести, при котором риск ослепнуть составляет 50 %, необходимо лечение — проведение лазерной или криотерапии);
- после выписки из стационара дальнейшее диспансерное наблюдение офтальмологом детей из группы риска ретинопатии до полной васкуляризации сетчатки;
- длительность наблюдения детей с ретинопатией должна составлять не менее 12 месяцев.

Однако дети с наличием ретинопатии в анамнезе имеют риск отслойки сетчатки и потери зрения и после 2-летнего возраста. Более 40 % детей с ЭНМТ имеют в пятилетнем возрасте проблемы со зрением [133, 145–148]:

- косоглазие у 12 % детей 18-месячного возраста;
- амблиопия у 26 % недоношенных детей с ретинопатией;
- близорукость у 8–12 % детей (у 85 % детей с ретинопатией).

Нарушения слуха

В общей популяции новорожденных частота патологии слуха составляет 0,1–0,2 %, среди пациентов отделений интенсивной терапии — 0,7–1,5 %. В большинстве случаев это умеренные транзиторные проблемы, обусловленные выпотом в среднем ухе. У детей с ОНМТ преходящее снижение слуха выявляли в 7,8–9 % случаев, постоянную потерю у 2 %. У 1,5–9 % детей с ЭНМТ в дальнейшем потребовалось использование слухового аппарата [133, 149, 150].

У 47,6 % детей, родившихся с ОНМТ, в 8-летнем возрасте выявлялись проблемы восприятия слуховой информации. Риск потери слуха у детей с ЭНМТ значительно выше, чем у более зрелых новорожденных. Это обусловлено не столько незрелостью, но, как правило, наличием других факторов риска: необходимость проведения интенсивной агрессивной терапии более 5 суток (ИВЛ, применение ототоксических препаратов (аминогликозиды, гликопептиды, петлевые диуретики), гипербилирубинемия, замененные переливания крови, индуцированная шумом потеря слуха, наличие внутриутробных инфекций (цитомегаловирус, краснуха, сифилис, токсоплазмоз), бактериальный и вирусный менингит, асфиксия, ВЖК, внутричерепная родовая травма, семейная отягощенность по потере слуха, нейродегенеративные заболевания и т. д.).

Скрининг слуха у новорожденных детей чаще выполняется с использованием отоакустической эмиссии. У 20–30 % новорожденных в отделениях интенсивной терапии имеется выпот в среднем ухе, что обуславливает отрицательные результаты обследования. Отоакустическая эмиссия выявляет несостоятельность внешних волосковых клеток в улитке, но не выявляет патологии внутренних волосковых клеток, слухового нерва, восходящих путей ствола мозга. Поэтому необходимо проведение регистрации слуховых вызванных потенциалов.

Из-за высокой распространенности патологии слухового нерва у новорожденных в отделениях интенсивной терапии, скрининг слуха у пациентов этих отделений требует проведения и отоакустической эмиссии, и слуховых вызванных потенциалов. Скрининг проводится до 1 месяца скорректированного возраста, дальнейшие обследования — в соответствии с рекомендациями отоларинголога (в 6–9 мес, в 1,5 года) и обязательно при наличии жалоб родителей [133, 149–151].

Синдром внезапной младенческой смерти (СВМС)

Младенцы с массой тела при рождении менее 1500 граммов имеют гораздо больше шансов умереть от СВМС [152, 153], чем доношенные дети. Недошенность и низкий вес при рождении — доказанные факторы риска развития СВМС (у детей с весом при рождении менее 2500 риск СВМС в пять раз выше, с весом менее 1500 г — в восемнадцать раз выше, чем у доношенных детей). Для доношенных детей наибольший риск развития СВМС — возраст 3–4 месяца, у недоношенных пик СВМС — более 43 недель постконцептуального возраста [133].

Апноэ недоношенных

Апноэ недоношенных определяется как прекращение дыхательной деятельности более чем на 20 секунд, с или без брадикардии или цианоза. Эпизод апноэ считается клинически значимым, если длится более 20 секунд и/или сопровождается брадикардией, цианозом или десатурацией. Частота апноэ обратно коррелирует с ГВ и весом. Апноэ регистрируется у 90 % детей, которые родились с весом менее 1000 грамм.

Апноэ может вызываться угнетением дыхательного центра (центральное апноэ), может быть обструктивным (когда оно вызвано препятствием дыханию, при этом не обнаруживается движение воздуха через нос, несмотря на видимые дыхательные движения) или смешанным (комбинация центрального и обструктивного апноэ). Кроме того, появление эпизодов апноэ может быть вызвано гипоксией, сепсисом, гипогликемией, неврологическими повреждениями, судорогами, гипо- или гипертермией. Апноэ диагностируют клинически и их можно обнаружить, используя кардиореспираторные мониторы и пульсоксиметрию. Лечение апноэ включает использование постоянного положительного давления через носовые канюли (NCPAP) и применение медикаментов типа теофиллина или кофеина-цитрата.

Недоношенные с высоким риском апноэ могут быть выписаны домой с монитором апноэ (в этом нуждаются 40 % детей, родившихся с массой меньше 750 грамм). Однако эффективность использования домашних мониторов апноэ является спорной. Эпизоды апноэ могут сохраняться до постконцептуального возраста 40 недель и дольше (до 43 недель). Апноэ, похоже, не связаны с увеличением частоты синдрома внезапной смерти [2, 154].

Патология дыхательной системы

Наиболее распространенными респираторными заболеваниями у детей с ЭНМТ являются хронические заболевания легких (БЛД), инфекции верхних и нижних дыхательных путей, а также средний отит. Могут длительно выявляться хрипы, кашель, ретракции и стридор в покое и/или удлинение фазы выдоха. Иногда дети, родившиеся

с ЭНМТ, до юношеского возраста имеют снижение толерантности к физической нагрузке [133, 155, 156].

В течение последних десятилетий улучшение выживаемости детей с ЭНМТ сопровождалось значительным увеличением частоты БЛД и/или хронических заболеваний легких в популяции недоношенных новорожденных. В последнее время количество тяжелых форм хронических заболеваний легких в целом существенно снижается, что связано с изменениями стратегии оксигенотерапии и респираторной поддержки, применением антенатальных курсов кортикостероидов и экзогенных сурфактантов. Незрелость по-прежнему остается основным фактором риска развития хронических заболеваний легких.

Частота регистрации БЛД (20–60 %) сильно зависит от подходов к его диагностике. БЛД определяется как потребность в дотации дополнительного кислорода в 36 недель постконцептуального возраста. У детей с ГВ менее 32 недель БЛД легкой степени диагностируют при потребности в применении кислорода в постнатальном возрасте 28 дней, но не более 36 недель постконцептуального возраста; БЛД средней степени — при потребности в применении кислорода более 28 дней и FiO_2 менее 30 % в 36 недель постконцептуального возраста; БЛД тяжелой степени — при потребности в дополнительном кислороде более 28 дней при FiO_2 более 30 % и/или ИВЛ/СРАР в 36 недель постконцептуального возраста. Стойкая гипертрофия правого желудочка, сохраняющаяся легочная гипертензия и кислородозависимость — предикторы неблагоприятного прогноза.

Дети с тяжелой БЛД имеют высокий риск заболеваемости и смертности в течение первых 2 лет жизни. Повторная госпитализация из-за легочной патологии наиболее часта в этот период. К возрасту 6–9 лет отмечается постепенное снижение частоты симптомов БЛД, однако изменения легочной ткани, диагностируемые при проведении кардиотокографии и коррелирующие с проявлениями легочной дисфункции (увеличение реактивности дыхательных путей), сохраняются и во взрослом возрасте [157–159].

У детей, заболевших БЛД, высокая восприимчивость к респираторным инфекциям в первые 2 года жизни. Заражение респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией может привести к тяжелому заболеванию и даже смерти (профилактика — ежемесячные инъекции антител RSV с ноября по март недоношенным детям, выписанным из отделений интенсивной терапии) [157].

Дети, заболевшие БЛД, имеют задержку роста (в 18–22 месяца скорректированного возраста аномальный рост имеют 50–60 % детей с БЛД по причине нарушений легочной функции, повторных инфекций, необходимости приема диуретиков). Младенцы с БЛД имеют высокий риск формирования неврологических расстройств. Риск развития детского церебрального паралича, нарушений интеллектуального развития у детей выше более чем в два раза при тяжелой БЛД в сравнении с легкой формой заболевания. Часто дети, заболевшие БЛД, одновременно имеют проявления иных заболеваний (послеродовой инфекции и/или сепсиса, ПВЛ, тяжелых ВЖК, вентрикуломегалии, нарушений слуха, тяжелой ретинопатии недоношенных), приводящих к неблагоприятным исходам [133, 155, 156, 160, 161].

Методы профилактики БЛД обусловлены ее многофакторной этиологией: пренатальная стероидная терапия, предупреждение преждевременных родов и хориоамнионита, использование препаратов сурфактантов, оптимальные схемы оксигенации, вентиляции (более широкое использование СРАР) и инфузионной терапии, тщательный мониторинг потребления жидкости, разумное использование диуретиков, раннее оптимальное нутритивное обеспечение, лечение раннего неонатального сепсиса, фармакологическое и хирургическое закрытие персистирующего боталлова протока. Не доказана эффективность использования высокочастотной вентиляции, закиси азота, а также антиоксидантов (кроме витаминов) [156, 160–162].

В популяции выживших детей с ЭНМТ отмечается формирование «новой» формы БЛД. Это были критически незрелые дети, которые после начальной фазы с незначительной потребностью в респираторной поддержке и оксигенотерапии (а иногда

и совсем без значительных дыхательных расстройств), после 7–10 суток жизни начинают демонстрировать прогрессирующее ухудшение легочной функции и нарастание потребности в кислороде. Патология развивается, несмотря на терапию сурфактантом и менее агрессивную ИВЛ. Реже развиваются бронхообструктивные синдромы и легочная гипертензия (эпизоды цианоза). Рентгенологически выявляется диффузное затемнение, минимальная кистозная эмфизема или перераздувание легких. При этом кислородная зависимость сохраняется и медленно разрешается. Некоторые дети с БЛД остаются зависимыми от кислорода после 2 лет жизни [133, 155, 156, 158, 159].

Последствия и осложнения НЭК

У 10–33 % перенесших НЭК детей, родившихся с ЭНМТ, могут развиваться стриктуры/стеноз кишечника (развитие рубцовой ткани в зоне ишемии кишечной стенки без предыдущей перфорации, чаще поражаются левые отделы толстой кишки). Проявления частичной обструкции кишечника (стойкие остаточные объемы в желудке, вздутие живота, рвота с желчью) обычно манифестируют через 2–8 недель после острого эпизода НЭК [69, 133, 162].

В случае тяжелых форм НЭК могут потребоваться множественные операции для удаления всех пострадавших некротических областей и проведения реанастомоза кишечника (как правило, между резекцией и реанастомозом проходит не менее 6 недель) [69, 133, 162].

У 25 % детей с хирургической резекцией кишечника развивается «синдром короткой кишки». Синдром короткой кишки — это синдром мальабсорбции, развившийся в результате удаления чрезмерной или критической части тонкой кишки (симптомы самые выраженные у детей, которые либо потеряли большую часть тонкой кишки, либо — часть, которая включает илеоцекальный клапан). При наличии анатомических или функциональных потерь более 50 % тонкой кишки у ребенка имеются признаки диареи, возможны обезвоживание, критические потери электролитов, рвота, вздутие живота, гастроэзофагеальный рефлюкс, отсутствие набора массы тела, поражение печени, инфекционные проявления. Рост кишки может длиться до 2 лет. В течение этого времени поддержание адекватного состояния питания имеет важное значение для роста и развития ребенка. Это достигается за счет парентерального питания; регуляции желудочной секреции, а также контроля за избыточным бактериальным ростом. Требуется восполнение потерь натрия, калия, хлоридов, бикарбонатов, цинка, магния, селена. Дети, которые никогда не смогут кормиться энтерально, могут быть кандидатами на трансплантацию органов. Основными причинами смерти у детей с синдромом короткой тонкой кишки, нуждающихся в парентеральном питании, являются катетер-ассоциированный сепсис и печеночная недостаточность [69, 133, 162].

Некоторые дети с синдромом короткой кишки для улучшения пищевой толерантности, уменьшения вздутия живота и диареи могут потребовать длительного (недели, месяцы в зависимости от длины сохраненного кишечника) проведения непрерывного зондового кормления (показания — потери через стому более 20 мл/кг/сут или объем стула более 40–50 мл/кг/сут). Им необходимы дотации жирорастворимых витаминов, железа, фолиевой кислоты, магния, кальция и витамина В12. Если ребенок не в состоянии перейти к адекватному питанию и требует проведения непрерывного зондового питания более трех месяцев, рекомендована постановка гастростомы [69, 133, 162].

В случае резекции подвздошной кишки с неповрежденной толстой кишкой, снижение реабсорбции желчных солей может привести к секреторной диарее. Осторожное использование холестирамина может помочь в связывании желчных кислот и увеличить всасывание жиров, однако при этом увеличивается риск метаболических заболеваний костей и запоров.

Синдром «бактериального роста в тонком кишечнике» проявляется увеличением объема стула, наличием водянистой диареи, вздутием живота, рвотой. Факторы риска

развития данного синдрома: нарушения моторики кишечника вследствие резекции, холестаза, лечение антибиотиками, длительное отсутствие энтерального питания. Способствуют восстановлению функции ЖКТ кормление грудным молоком, применение пробиотиков, пребиотиков. При отсутствии грудного молока и наличии обширных резекций кишечника — использование безлактозных смесей — гидролизатов белка со среднецепочечными триглицеридами (среднецепочечные триглицериды диффундируют в портальную систему, не требуя эмульгирования желчью и липазы для переваривания) [69, 133, 162].

Одним из осложнений НЭК является синдром холестаза. Факторы риска развития холестаза: резекция кишечника (холестаз имеется у 30–60 % детей с синдромом короткой кишки), длительное парентеральное питание, развитие бактериальной и грибковой инфекции. Расширение энтерального питания может предотвратить холестаз. Урсодезоксихолевая кислота может быть использована для лечения холестатического поражения печени. При длительном холестазе требуется дотация жирорастворимых витаминов А, D, E [69, 133, 162].

Анемия

У детей, родившихся с ЭНМТ, имеется много причин для развития тяжелых форм ранних и поздних анемий: потери крови (прежде всего в связи с необходимостью многочисленных лабораторных анализов), снижение периода жизни эритроцитов у недоношенных детей, недостаток эритропоэтина, фолиевой кислоты, витамина B12, витамина E, железа.

Лечение анемии у недоношенных зачастую требует трансфузии эритроцитарной массы. Применение рекомбинантного эритропоэтина и препаратов железа не предотвращает необходимость переливания эритроцитарной массы в первые несколько недель жизни. Младенцы с экстремально низким весом при рождении обычно получают по крайней мере одну трансфузию во время пребывания в ОРИТН. Трансфузия после первых недель жизни требуется при признаках (клинических и лабораторных) тяжелой анемии. Имеющаяся информация о риске развития НЭК в течение 48 часов после переливания эритроцитарной массы у бессимптомных недоношенных детей свидетельствует о необходимости отказа от практики рутинного переливания [2, 133, 148].

Сообщается о том, что 18 % младенцев с ЭНМТ до 12 месяцев постконцептуального возраста имеют проявления дефицита железа без анемии [164].

Остеопения недоношенных и стоматологические проблемы

Основной причиной остеопении недоношенных является недостаточное потребление кальция и фосфора. Максимальное накопление кальция и фосфора плодом происходит в последнем триместре беременности. Недостаток кальция и фосфора может усугубляться длительным парентеральным питанием, неадекватным использованием смесей детского питания (например, использование соевых смесей, отсутствие использования обогатителей грудного молока), применением кортикостероидов и мочегонных средств, отсутствием адекватной дотации витамина D. Остеопения недоношенных клинически манифестирует в возрасте 6–12 недель. На рентгенограммах выявляют признаки метафизарных изменений, переломов. Клинически может проявиться задержкой роста, патологическими переломами, краниотабесом, гипоплазией зубной эмали.

Гипоплазия зубной эмали имеется у 2/3 детей, родившихся с ОНМТ. Факторы риска — дефицит кальция и фосфора, длительная интубация в неонатальном периоде [133].

Другие проблемы [133, 165]

Использование катетеров пупочной артерии в отделении интенсивной терапии связано с повышенным риском развития тромбозов, спазмов сосудов, а иногда и вторичной гипертензии у детей.

Гипертрофия правого желудочка сердца может быть осложнением тяжелой БЛД и легочной гипертензии. Системная гипертензия наблюдается у младенцев и детей раннего возраста с хроническими заболеваниями легких.

Дети, родившиеся с ОНМТ, имеют повышенный риск развития аутизма, артериальной гипертензии и сахарного диабета в позднем подростковом возрасте, а также высокий риск кардиоваскулярных событий (инфаркты, инсульты) в зрелом возрасте.

Доказано наличие связи между крайней степенью незрелости и риском развития гепатобластом (до 0,5 % среди младенцев с ЭНМТ).

Возможны возникновения осложнений интубации, таких как подсвязочный стеноз, трахеомаляция, паралич голосовых связок, гранулемы гортани.

Нефрокальциноз у новорожденных с низким весом при рождении может быть дополнительным фактором риска нарушения функции почек в возрасте 7,5 лет. Недоношенность сама по себе — фактор риска артериальной гипертензии, гипоплазии почек и нарушения функции дистальных канальцев нефронов. Наличие же нефрокальциноза у данного контингента практически гарантированно приводит в дальнейшем к артериальной гипертензии и почечной недостаточности.

Последующее наблюдение

Практически все дети с ЭНМТ при рождении требуют после выписки из неонатальных отделений последующего клинико-неврологического, лабораторного, инструментального мониторинга для контроля динамики имевшихся нарушений и своевременного выявления тех проблем, которые не были очевидными во время пребывания в больнице. Такие дети зачастую должны продолжать лечение после выписки из больницы. Цель дальнейшего наблюдения — раннее выявление инвалидности, лечение осложнений, консультации родителей, а также обеспечение обратной связи для неонатологов, педиатров, акушеров-гинекологов, неврологов. Чрезвычайно важными являются динамические оценки двигательного, когнитивного развития, зрения и слуха.

Проблемы послестационарного ведения детей, рожденных с ЭНМТ, многочисленны, многопрофильны и специфичны. Их эффективное решение возможно в условиях специальных центров наблюдения (созданных на базе отделений реабилитации детей с перинатальной патологией при многопрофильных детских больницах, куда в случае необходимости могут быть госпитализированы пациенты).

Вместо заключения, исключительно для помощи в практической деятельности, в Приложении 1 мы приводим разработанные нами на основе собственных и литературных данных алгоритмы помощи детям, родившимся с ОНМТ и ЭНМТ.

Основные алгоритмы малоинвазивной терапии при выхаживании недоношенных детей

С развитием технологий выхаживания и лечения глубоконедоношенных новорожденных особое внимание уделяется малоинвазивным и неинвазивным методам терапии. Первоначальная задача повысить выживаемость у глубоконедоношенных новорожденных трансформировалась в повышение качества жизни и уменьшение инвалидности у выживших младенцев. Задача достичь цели с минимальными потерями и максимальным результатом вынуждает искать новые перспективные пути повышения качества лечения и снижения агрессивности лечебных мероприятий. На современном этапе наиболее приоритетным направлением в выхаживании недоношенных является поиск и внедрение в широкую практику методик, снижающих инвазивность проводимой терапии.

Минимально инвазивная заместительная сурфактантная терапия

Постоянный поиск дифференцированного подхода к лечению РДС у недоношенных привел к широкому распространению в Европе и США методов InSurE и в последнее время MIST [175].

InSurE (Intubation — Surfactant — Extubation) предполагает интубацию — введение сурфактанта — непродолжительную ИВЛ и последующую экстубацию трахеи в первые 15–20 минут после рождения. Данный метод применяется во многих неонатальных клиниках и позволяет снизить количество дней респираторной терапии, уменьшить баро- и волюмотравму у недоношенных с СДР. InSurE предполагает инвазивное вмешательство, связанное с интубацией трахеи [171, 174].

MIST (минимально инвазивная сурфактантная терапия) является логическим развитием InSurE в направлении наиболее индивидуализированного подхода к выбору тактики оказания помощи в родильном зале недоношенным новорожденным с дыхательными расстройствами. Сразу после рождения недоношенному ребенку 2 минуты проводится неинвазивная вентиляция NeoPuFF через лицевую маску, при необходимости ребенок переводится на СРАР-терапию [179]. На фоне проведения назально-фарингеального СРАР под прямой ларингоскопией в трахею вводится тонкий желудочный зонд или сосудистый катетер 16G (рис. 4), через который проводится эндотрахеальное болюсное введение сурфактанта. Затем зонд или катетер извлекается и продолжается СРАР-терапия [176, 177].

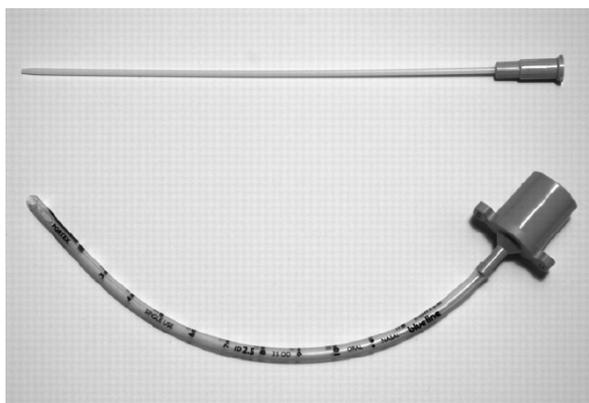


Рис. 4. Катетер для MIST-терапии (Dargaville P. A. et al., 2011) [205]

На рисунке представлен сосудистый катетер 16 G, через который возможно введение сурфактанта при MIST терапии. Катетер имеет наружный диаметр 1,7 мм. Он имеет полужесткую структуру, позволяющую ввести его непосредственно в голосовую щель без использования дополнительных проводников. Внизу для сравнения приведена эндотрахеальная трубка с просветом 2,5 мм, имеющая наружный диаметр 3,5 мм

При нарастании дыхательных расстройств, несмотря на проведение nCPAP, а также невозможности быстрого и безопасного введения сурфактанта в трахею через голосовую щель, возможна трансформация в MIST с интубацией: назофарингеальная трубка, через которую проводилось nCPAP, продвигается глубже, и ею же выполняется интубация трахеи. Сурфактант вводится эндотрахеально (100–200 мг/кг) через укороченный желудочный зонд, заведенный в эндотрахеальную трубку. При необходимости возможно повторное введение сурфактанта через 6–8 часов.

Таким образом, уже к 5-й минуте жизни необходимо определиться, сохраняются ли у новорожденного дыхательные расстройства, либо он нуждается в терапии MIST или InSurE с последующей ИВЛ, nCPAP или без. В любом случае ребенок к 10-й минуте должен быть респираторно стабилен. Подобная тактика позволяет уменьшить количество интубаций и предупредить использование без необходимости сурфактанта у недоношенных новорожденных с минимальными дыхательными расстройствами [180].

При этом стирается граница между профилактическим и лечебным введением сурфактанта, поскольку последнее основывается не на формализованных показаниях (прежде всего ГВ), а на клинической оценке степени тяжести дыхательных расстройств у каждого конкретного ребенка. Эффективность MIST-терапии представлена в таблице 14.

Таблица 14

Сравнительный анализ применения MIST-терапии у недоношенных новорожденных (Dargaville P. A. et al., 2011) [205]

Группы	MIST	Контроль	MIST	Контроль
Гестационный возраст, нед. количество детей в группе	25–28 n = 11	25–28 n = 29	29–34 n = 14	29–34 n = 144
Интубированы < 72 часов	3 (27 %)	17 (59 %)	0 (0 %)	22 (15 %)
Сурфактант после интубации	1 (9 %)	16 (59 %)	0 (0 %)	23 (16 %)
Интубированы в любом сроке	6 (55 %)	20 (69 %)	0 (0 %)	23 (16 %)
Пневмоторакс	1 (9 %)	6 (21 %)	0 (0 %)	26 (18 %)
Терапия ОАП индометацином	5 (45 %)	11 (38 %)	1 (7 %)	7 (4,9 %)
БЛД у выживших	3/10 (30 %)	4/26 (15 %)	0 (0 %)	1/142 (0,7 %)
ВЖК (всего)	2 (18 %)	7 (24 %)	1 (7 %)	11 (7,6 %)
ВЖК 3–4 ст.	0 (0 %)	3 (10 %)	0 (0 %)	4 (2,8 %)
Ретинопатия > 2 стадии	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (0,7 %)
Умерло	1 (9 %)	3 (10 %)	0 (0 %)	2 (1,4 %)

Неинвазивная вентиляция

В течение последних лет наметились устойчивые тенденции при проведении искусственной вентиляции легких у новорожденных:

1. Практически полный отказ от нетриггированной вентиляции с максимальным акцентом на сохранение спонтанного дыхания пациента.
2. Особое внимание к предупреждению повреждения легких из-за нерационального выбора параметров ИВЛ.
3. Временный отказ от стремления к нормализации газообмена и других показателей гомеостаза в пользу так называемых стресс-норм («пермиссивная гиперкапния» и др.) [168].
4. Применение неинвазивной вентиляции вместо традиционной СРАР-терапии [168, 169].

Раннее применение неинвазивной вентиляции у младенцев ≤ 1250 г способствует снижению смертности и частоты БЛД (43 % vs 67 %) [169]. Стратегии неинвазивной вентиляции с использованием постоянного положительного давления в дыхательных путях (Nasal Continuous Positive Airway Pressure, nCPAP) и перемежающаяся назальная вентиляция с положительным давлением (Nasal Intermittent Positive-Pressure Ventilation, NIPPV) позволяют существенно снизить частоту осложнений респираторной терапии у детей с ЭНМТ при рождении [168, 171]. Синхронизированная перемежающаяся назальная вентиляция (Synchronized Nasal Intermittent Positive-Pressure Ventilation, SNIPPV) представляет собой методику неинвазивной дыхательной поддержки, когда комбинируется СРАР с периодическими триггированными аппаратными вдохами. Изначально SNIPPV применялась как метод лечения апноэ недоношенных. Использование SNIPPV снижает количество реинтубаций в сравнении с высокопоточной назальной

респираторной поддержкой с положительным давлением в дыхательных путях (Hi-Flow CPAP) [168, 193].

Профилактика и лечение БЛД на ранних этапах

Респираторный дистресс-синдром (РДС) и его последствия, в частности БЛД, являются наиболее частыми вариантами поражения органов дыхания у недоношенных новорожденных. Несмотря на широкое применение стероидов в дородовом периоде и заместительную терапию сурфактантами при РДС, в США с 1985–1989 гг. по 2005–2006 гг. число БЛД выросло в 1,6 раза, не произошло существенного снижения инвалидности. Сроки лечения в ОРИТН сократились в среднем с 66 до 54 дней. Количество детей, выписанных домой на кислородотерапии удвоилось с 16 до 32 % [15].

Профилактика и более раннее начало лечения БЛД предполагает:

1. Диагноз БЛД выставляется уже со 2-й недели жизни, что дает возможность начинать комплексное лечение, а степень тяжести БЛД определяется по достижении 36 недель постконцептуального возраста [170].
2. Применение ингаляционных стероидов со 2-й недели жизни, в частности, если ребенок еще на ИВЛ [66, 170].
3. Ступенчатый курс дексаметазона для более ранней экстубации (0,075 мг/кг каждые 12 часов — 3 дня, затем 0,05 мг/кг каждые 12 часов — 3 дня, затем по 0,025 мг/кг каждые 12 часов — 2 дня и по 0,01 мг/кг каждые 12 часов — еще 2 дня). Необходимо отметить, что не доказана эффективность дексаметазона при лечении БЛД, но он успешно используется для отлучения детей от ИВЛ [188].
4. Ограничение объема вводимой жидкости (40–50 мл/кг/сутки в первые 3 суток жизни и не более 100–120 на 140-е сутки жизни) [181].
5. Мочегонные средства: спиролактон, фуросемид (после 2-й недели жизни) [167]. Подобная тактика не снижает распространенности собственно БЛД, но позволяет снизить количество детей, заболевших тяжелыми формами с 18 до 11 % [188].
6. Раннее закрытие гемодинамически значимого артериального протока [181].

Гемодинамически значимый артериальный проток.

Консервативная терапия закрытия в ранние сроки

55–65 % новорожденных с массой тела менее 1500 грамм, требующих вентиляционной поддержки, имеют гемодинамически значимый ОАП [165, 181]. Гемодинамически значимый ОАП увеличивает риск развития БЛД у недоношенных < 32 недель гестации. Процент развития БЛД у младенцев с массой тела при рождении < 750 г, у которых гемодинамически значимый ОАП после неудачной медикаментозной терапии был закрыт хирургическим клиппированием, был почти в 3 раза выше по сравнению с теми детьми, которые получали только медикаментозную терапию закрытия ОАП. Младенцы с первичным хирургическим клиппированием имели риск БЛД в > 2 раза выше, чем те, которые получали лишь медикаментозную терапию закрытия ОАП ингибиторами циклоксигеназы (индометацин или ибупрофен). Применение медикаментозной терапии не влияло на риск развития БЛД при многовариантном анализе. Авторы исследования Madan J. C. et al. (2006) пришли к выводу, что у младенцев с весом < 1000 г, имевших гемодинамически значимый ОАП и пролеченных с помощью раннего или позднего хирургического клиппирования, выше риск неблагоприятных краткосрочных и долгосрочных результатов по сравнению с детьми, которые лечились только ингибиторами циклоксигеназы [22].

Не выявлено значительных различий между фармакологическим и хирургическим закрытием ОАП в отношении смертности, частоты БЛД, ВЖК и сепсиса у недоношенных (Korbmayer B. et al. 2004) [183]. Не выявлено преимуществ ибупрофен/индометацин (Teixeira L. S., McNamara P. J., 2006) [189].

Резюмируя все вышеперечисленное: основная тенденция в терапии закрытия гемодинамически значимого ОАП — закрыть проток как можно раньше и, по возможности, медикаментозно.

Нами предлагается следующий алгоритм:

1. Рутинное доплерографическое ЭхоКГ-исследование всех недоношенных в первые сутки жизни [166].
2. Если обнаружен ОАП, необходимо определить его гемодинамическую значимость. Критерии гемодинамически значимого ОАП [185, 189]:
 - системная гипоперфузия (гипотензия, лактат-ацидоз, олигурия, ПВЛ, НЭК, сепсис);
 - ОАП > 1,5 мм через 30 часов после рождения;
 - кровоток в ВПВ < 40 мл/кг/мин (коррелирует с высоким риском ВЖК);
 - отношение размера ЛП/Ао > 1,5 и легочного кровотока к системному Qp/Qs > 1,5;
 - низкий кровоток в передней мозговой артерии и/или нисходящей аорте с RI > 0,90 и/или появление ретроградного кровотока в диастолу.
3. Медикаментозное контролируемое закрытие гемодинамически значимого ОАП:
 - ЭхоКГ + доплер-контроль в динамике в первые 2–3 суток жизни;
 - ограничение инфузии до 20–40 мл/кг/сут [181, 184];
 - добутамин 5–20 мкг/кг/мин под контролем кровотока в передней мозговой артерии и/или в ВПВ [181, 184];
 - индометацин — 3 дозы по 0,1 мг/кг, затем при неэффективности — 3 дозы по 0,2 мг/кг с паузами по 12 ч; после эхокардиографического контроля при необходимости лечение продолжить дальше с повышением дозы: 0,4 мг/кг 2 раза каждые 12 ч, дальше 0,6 мг/кг 2 раза каждые 12 ч, при необходимости до 1 мг/кг под контролем ЭхоКГ [167];
 - при неэффективности индометацина — ибупрофен в стартовой дозе 10 мг/кг, далее по 5 мг/кг каждые 24 ч [173, 182, 184];
 - мочегонные препараты: спиронолактон, фуросемид [181, 184];
 - при ОАП > 3,0–3,5 мм у недоношенных < 1000 г — хирургическое закрытие на 7–10-е сутки жизни;
 - при ОАП 1,5–2,5 мм и отсутствии НЭК, сепсиса, положительной респираторной динамике — выжидательная тактика до 14–15 суток, возможен второй курс индометацина 0,4–0,6–1,0 мг/кг до 7 сут или ибупрофена [173, 187].

Таким образом, современные тенденции в терапии гемодинамически значимого ОАП следующие:

1. Оптимально гемодинамически значимый проток у глубоконедоношенных новорожденных должен быть закрыт в первые 7 суток жизни.
2. Если медикаментозная терапия гемодинамически значимого ОАП не эффективна, показано клипирование протока на 7–10-е сутки жизни.
3. Современные терапевтические стратегии позволяют снизить необходимость хирургического закрытия до 2–3 % от общего числа гемодинамически значимого ОАП у глубоконедоношенных новорожденных с ОНМТ [181, 182, 186].

Снижение степени инвазии и частоты катетерассоциированных инфекций при выборе сосудистого доступа для проведения парентерального питания

Максимально раннее энтеральное питание

На современном этапе стремление к проведению раннего трофического питания может быть реализовано следующими способами:

- А) При наличии у матери материнского молока, а также при отсутствии у матери острых и несанированных хронических очагов инфекции — минимальное

трофическое питание материнским молоком. В дальнейшем при достаточно устойчивом энтеральном питании в материнское молоко добавляются фортификаторы.

- Б) При отсутствии возможности кормить материнским молоком в настоящее время на смену глубоким гидролизатам приходят низкоосмолярные, низко- или безлактозные полностью расщепленные аминокислотные смеси (Neocate infant, Sineale и др.). Такие смеси позволяют полноценно и в наиболее ранние сроки обеспечить необходимое минимальное трофическое питание без традиционных осложнений со стороны кишечника. Устойчивое энтеральное питание аминокислотными смесями в дальнейшем предполагает переход на глубокие гидролизаты белка (Alfare, Pepti-Junior, Pregestimil, Nutramigen, Humana-NA, Frisorer, др.) и в конечном итоге на специальные смеси с низкой осмолярностью и высоким калоражем, либо на низколактозные смеси при лактозной недостаточности (Al-110, Portagen, Nutrilon низколактозный, Humana-HN, Humana-HN + МСТ, др.).

Раннее и успешное начало энтеральных кормлений позволяет существенно уменьшить частоту НЭЖ и сепсиса [178], быстрее снижает зависимость от полного парентерального питания и уменьшает, таким образом, длительность использования центрального венозного катетера. Все в целом существенно снижает риск возникновения и развития инфекционных осложнений у недоношенных новорожденных.

Проводимую инфузионную терапию у глубоконедоношенных детей с ОНМТ фактически необходимо расценивать как полное парентеральное питание с первых суток жизни. Для проведения полноценного парентерального питания, а также для введения инотропов (допмин, добутамин) в высоких дозах (10 мкг/кг/мин и выше) очевидна необходимость катетеризации центральной вены в первые сутки жизни [167]. Рассмотрим возможные варианты катетеризации центральных вен:

- А) Катетеризация пупочной вены силиконовыми или полиуретановыми катетерами с высоким стоянием в нижней полой вене (на уровне диафрагмы — при УЗИ и рентген-контроле). Использование пупочных катетеров зачастую осложняется явлениями пареза кишечника, при постановке высокая вероятность катетеризации печеночной вены. Согласно рекомендации CDC (Center for Disease Control and prevention) 2011 года [187] при отсутствии инфекции, тромбоза и др. осложнений пупочный катетер может находиться в вене до 1 месяца без необходимости его рутинной замены.
- Б) Катетеризация PICC lines (peripheral inserted central catheter) — с первых суток жизни — обеспечение центрального венозного доступа в асептических условиях под общей анестезией путем катетеризации верхней и нижней полой вены силиконовым или полиуретановым катетером 24G (2F) через периферическую вену. PICC line может стоять 1,5–2 месяца без признаков воспаления, пригоден для проведения полноценного парентерального питания и введения вазоактивных препаратов. Ограничения: непригодны для трансфузии препаратов крови и забора проб крови на анализы [187].
- В) Катетеризация центральных вен (подключичные, бедренные) по Сельдингеру чревата большим количеством сопутствующих осложнений (пневмо- и гидроторакс, пневмо- и гидроперикард, синдромами тромбоза ВПВ и др.), т. е. расценивается как крайне инвазивная агрессивная манипуляция и у глубоконедоношенных с ОНМТ практически не применяется. Постановка PICC line наименее травматична, наименьшее количество осложнений (при УЗИ и рентген-контроле нахождения катетера) [187].

Парентеральное питание проводится с обеспечением максимального калоража до 120–150 ккал/кг/сут [167, 191]:

1. Углеводы, начиная с 5–6 мг/кг/сут, с первых суток жизни под контролем уровня гликемии, глюкозурии и кетонурии [29].

2. Аминокислоты с первых суток жизни, начиная с 2,0–3,0 г/кг/сут в 1-й день жизни и увеличивая по 0,5 г/кг/сут белка до 4,5 г/кг/сут.
3. Жиры со 2-го дня жизни, 0,5 г/кг/сут, увеличивают ежедневно на 0,5 г/кг/сут до 3–4 г/кг/сут.

Лечебно-охранительный режим. Седация и обезболивание. Создание и поддержание зоны комфорта

Проводится оценка боли и глубины седации по стандартным шкалам Comfort Pain Scale, UMSS и Ramsey Sedation Scale, что учитывает жизненные параметры, метаболические параметры (стрессовые гормоны, уровень сахара в крови, кислотно-щелочной баланс, анализ газов крови), мимику, мышечный тонус, положение тела, плач.

Создание и поддержание зоны комфорта [167]:

1. Избегать громких и резких звуков, соблюдение тишины в палате. Рекомендуются монотонные низкочастотные тоны.
2. Затемнение палаты, кювета.
3. Все манипуляции (взвешивание, санация, пункции и др.) только по показаниям — отказ от плановых манипуляций.
4. Местные обезболивающие препараты — при пункции, катетеризации периферических вен — крем EMLA (Eutectic Mixture of Local Anesthetics).
5. Глюкоза 20 % по 2–3 капли в рот при беспокойстве.
6. Укладка в «гнездо», использование при возможности метода «кенгуру».
7. Раннее сосание.
8. Высокочастотная осцилляционная ИВЛ, вспомогательная ИВЛ с «жесткими» параметрами только на фоне седации: морфин (нагрузочная доза 150 мкг/кг в 1-й час, затем поддержание 10–20 мкг/кг/час внутривенно) и аналоги.

Применение и внедрение в широкую практику современных неинвазивных технологий позволит не только повысить выживаемость среди глубоко недоношенных новорожденных, но и улучшить качество жизни, уменьшить количество осложнений неонатального периода, снизить количество тяжелых форм БЛД, энтероколита, сепсиса, уменьшить проявления неврологического дефицита среди данной группы младенцев.

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия у новорожденных: современное состояние проблемы

Проблема повреждения головного мозга, связанная с гипоксией-ишемией, по-прежнему актуальна в неонатальной интенсивной терапии в связи с высоким процентом летальных исходов, частым развитием детского церебрального паралича и другими тяжелыми неврологическими расстройствами у детей, приводящими в последующем к стойкой инвалидизации.

Наиболее часто в перинатальном периоде у доношенных новорожденных возникают повреждения в результате недостаточного поступления кислорода в ткани головного мозга, связанные как со снижением содержания кислорода в артериальной крови (гипоксемией), так и с уменьшением мозгового кровотока (ишемией), в конечном итоге результирующими в виде гипоксии ткани мозга [194].

Церебральная тканевая гипоксия по времени возникновения может быть антенатальной, интранатальной и сочетанной [194]. Общепринятым в перинатальной медицине стал собирательный термин «гипоксически-ишемическая энцефалопатия» (ГИЭ) [195]. Эти повреждения являются наиболее распространенными среди всей перинатальной патологии нервной системы, включающими в себя как антенатальную гипоксию-ишемию мозга, когда симптомы гипоксически-ишемического повреждения развились еще до момента рождения ребенка, так и интранатальную асфиксию, а также комбинацию этих факторов.

Общепринятого определения асфиксии новорожденного пока не существует. Однако в литературе используется собирательное понятие, подразумевающее, что

асфиксия новорожденных — клинический синдром, проявляющийся в первые минуты жизни затруднением или полным отсутствием дыхания, угнетением безусловной и нервно-рефлекторной деятельности и острой сердечно-сосудистой недостаточностью [194–196].

Эпидемиология

В России и Украине внутриутробная гипоксия и асфиксия в родах являются наиболее распространенными патологическими состояниями и диагностируются у 10 % новорожденных [197]. В Соединенных Штатах Америки и в большинстве технологически развитых стран частота ГИЭ составляет 3–4 % у живорожденных [194, 195]. Согласно данным ВОЗ, ГИЭ является одной из 20 ведущих причин развития инвалидности во всех возрастных группах и занимает пятое место среди причин смерти детей в возрасте до 5 лет [196]. Так, в структуре детской инвалидности поражения нервной системы составляют около 50 %, при этом у 70–80 % детей они обусловлены перинатальными факторами [194–196].

К сожалению, в Украине основной удельный вес в структуре перинатальных поражений ЦНС до сих пор составляют дети, рожденные в срок и после срока, в отличие от мирового опыта — где большинство среди инвалидов с детства относится к глубоконедоношенным детям [197].

При тяжелой ГИЭ смертность достигает 25–50 %. Большинство случаев смерти приходится на первую неделю жизни и связаны с развитием полиорганной недостаточности. Некоторые дети с тяжелыми формами неврологической инвалидности умирают в младенчестве от аспирационной пневмонии или системных инфекций [194–196].

Отдаленные исходы и осложнения зависят от тяжести перенесенной ГИЭ. До 80 % детей, выживающих после тяжелой ГИЭ, страдают впоследствии серьезными неврологическими расстройствами [198, 199].

У 10–20 % развиваются умеренно тяжелые неврологические нарушения, и только 10 % являются здоровыми [194]. Среди детей, выживших после ГИЭ средней тяжести, 30–50 % могут иметь тяжелые отдаленные последствия и 10–20 % имеют незначительные неврологические заболевания. Дети с легкой ГИЭ, как правило, не имеют в дальнейшем серьезных осложнений со стороны ЦНС [194, 200].

Даже при отсутствии очевидного неврологического дефицита в периоде новорожденности, впоследствии могут выявляться отдаленные функциональные расстройства [201, 202].

В когортном исследовании школьников, перенесших в анамнезе ГИЭ средней тяжести, 15–20 % из них имели значительные трудности в обучении, даже при отсутствии явных признаков повреждения головного мозга. Таким образом, все дети, перенесшие умеренную или тяжелую ГИЭ, должны наблюдаться неврологом и углубленно обследоваться как в неонатальном периоде, так и в школьном возрасте [203–205].

Патофизиология

Одним из важнейших механизмов развития ГИЭ являются нарушения мозгового кровотока.

Перинатальные причины, приводящие к ГИЭ, связаны с нарушениями фетоплацентарного кровотока, доставкой и обеспечением кислородом. Все эти причины ведут к гипотензии, метаболическому ацидозу и ишемии у плода [206].

Wadawi N. с соавт. (1997, 1998) указывают, что среди факторов, препятствующих развитию ГИЭ, фактически можно выделить всего два: физиологические роды в срок и elective кесарево сечение [207, 208]. Однако изучение акушерско-гинекологического анамнеза свидетельствует о том, что идеальные беременность и роды встречаются крайне редко [209]. Таким образом, действенной профилактики ГИЭ на сегодняшний день не существует.

Использование во время родов таких маркеров, как фетальный мониторинг, сердечного ритма является скудным предиктором неонатальных результатов и долгосрочного риска развития детского церебрального паралича [210].

Гипоксия и ишемия мозга, связанные как с системной гипоксемией, так и снижением мозгового кровотока, — это основные патологические процессы, приводящие к ГИЭ [211–213]. В этом отношении ГИЭ сходна с инсультом у взрослых, за исключением того, что у новорожденных преобладают другие причины, и патология более обобщена. Причем прогностически ишемическое повреждение хуже, чем гипоксические изменения [214].

Первоначальной компенсаторной реакцией после перенесенной гипоксии-ишемии является увеличение мозгового кровотока и системного транспорта кислорода в ответ на гипоксию (снижение парциального напряжения кислорода $[PO_2]$) и гиперкапнию (увеличение парциального напряжения углекислого газа $[PCO_2]$), сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо и увеличение отдачи O_2 в тканях. Это сопровождается перераспределением сердечного выброса к жизненно важным органам — головному мозгу, сердцу и железам внутренней секреции (в том числе надпочечникам). В течение этой ранней стадии АД повышается за счет увеличения продукции адреналина.

У взрослых в нормальных условиях мозговой кровоток поддерживается на постоянном уровне, несмотря на широкий разброс величин среднего АД, который может колебаться от 60 до 100 мм рт. ст. Это явление известно как церебральная ауторегуляция, помогающая сохранить церебральную перфузию. Данные у плода и новорожденного свидетельствуют о том, что мозговой кровоток остается стабильным в гораздо более узком диапазоне среднего АД, который у здоровых доношенных новорожденных составляет 10–20 мм рт. ст. (по сравнению с коридором 40 мм рт. ст. у взрослых, как отмечалось выше) [194, 215–217].

Тем не менее точные верхние и нижние пределы значений АД, выше и ниже которых происходит потеря церебральной ауторегуляции, остаются для новорожденных неизвестными.

Из вышеизложенного следует, что сохранность ауторегуляции кровотока — это признак нормальной работы мозга как у взрослых, так и у новорожденных (рис. 5). У новорожденных, перенесших мозговую катастрофу, мозговой кровоток может стать пассивно зависимым от АД (феномен “pressure-passive cerebral blood flow”). При продолжающейся длительной ишемии наступает истощение компенсаторных механизмов. И артериальную гипертензию сменяет гипотензия, приводящая к уменьшению церебральной перфузии, снижению мозгового кровотока до критических уровней и еще большему ишемическому повреждению головного мозга и внутриклеточному энергодефициту [194–196].

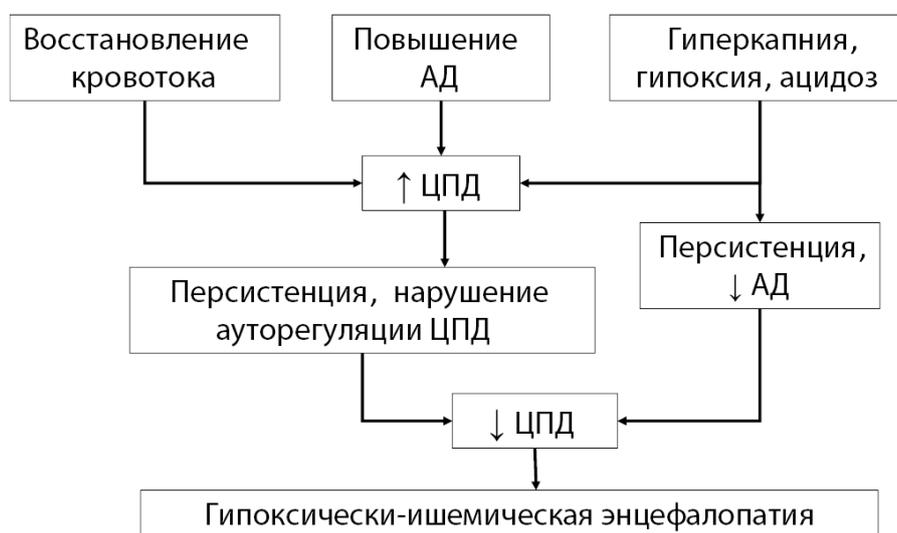


Рис. 5. Изменения церебральной перфузии при ГИЭ (Zanelli et al., 2012) [194]

В ответ на перенесенную асфиксию или ишемию у новорожденного происходит первоначальное перераспределение кровотока к жизненно важным органам, прежде всего головному мозгу. При длительном гипоксическом обкрадывании и истощении компенсаторных механизмов мозговой кровоток падает, что приводит к вторичному ишемическому повреждению головного мозга

Последствия острой ишемии и степень ее повреждающего воздействия определяются тяжестью и длительностью снижения мозгового кровотока. При снижении уровня кровотока на 20–30 % возникает первая реакция в виде торможения белкового синтеза. Дальнейшее снижение кровотока до 50 % от нормальной величины сопровождается активацией анаэробного гликолиза, увеличением в плазме крови лактата, развитием лактат-ацидоза и тяжелыми нарушениями энергетического обмена. Если недостаточность мозгового кровотока носит транзиторный характер и его восстановление компенсируется за счет коллатерального кровообращения, наступает «постишемическая реперфузия» [218, 219].

В этих условиях поступление обогащенной кислородом крови в участки, перенесшие ранее ишемию, приводит к активации процессов свободнорадикального окисления, сопровождающегося накоплением токсических продуктов и возбуждающих аминокислот (глутамат, N-метил-D-аспарагиновая кислота и др.). В итоге каскада патологических процессов, инициированных тканевой гипоксией-ишемией в очагах повреждения под действием цитокинов развивается воспалительная реакция нейроглии, что и обуславливает дальнейшее вторичное повреждение паренхимы мозга, длительность которого может варьировать от нескольких часов до нескольких недель [218–220].

После первоначального энергодифицита вследствие ишемического повреждения церебральный метаболизм может временно восстановиться на фоне реперфузии, в последующем ухудшаясь в фазу вторичного энергодифицита. Эта новая фаза гибели нейронов, которая начинается у взрослых примерно через 6–24 часа после начала повреждения, характеризуется митохондриальной дисфункцией и инициированием каскада апоптоза (рис. 6). Этот этап был назван «фаза отсроченного нейронального повреждения» [221].



Рис. 6. Патофизиология гипоксически-ишемического повреждения головного мозга в развивающемся мозге (A. Zanelli et al., 2012) [194]

На начальном этапе энергодифицита глутамат-опосредованная эксайтотоксичность и Na^+/K^+ -зависимая АТФ-азная недостаточность приводят к некрозу и гибели клеток мозга. После транзиторного восстановления церебрального энергетического метаболизма наступает стадия вторичного апоптоза, приводящего к нейрональной смерти

Время начала «отсроченной фазы» для плода и новорожденного точно неизвестно, но, вероятно, наступает не позже первых 24–48 часов после перенесенной гипоксии-

ишемии. У младенцев длительность этого этапа связывают с неблагоприятными неврологическими исходами к 1 году и 4 годам после перенесенной ишемии [222]. Дополнительные факторы, влияющие на исходы, включают: нутритивный статус мозга (прежде всего, гипо-/гипергликемию) [223], тяжелую внутриутробную задержку роста, другую сопутствующую отягощающую патологию или дефекты развития головного мозга, а также такой нозологически независимый признак, как частота и тяжесть судорог, проявляющихся в раннем постнатальном периоде (в течение первых 24–72 часов жизни) [224–229].

Клиника

Клинические признаки ГИЭ являются неспецифическими. Диагностику необходимо проводить с осторожностью и только после тщательного изучения анамнеза, клинических и лабораторных данных. ГИЭ дифференцируют с врожденными пороками развития, родовыми травмами, наследственными нарушениями обмена веществ, чаще аминокислотного генеза, нейроинфекциями.

Диагноз ГИЭ может быть установлен сразу после рождения ребенка при наличии признаков перенесенной тяжелой интранатальной асфиксии [230, 231]:

1. Глубокий метаболический или смешанный ацидоз ($\text{pH} < 7,0$) в артериальной пуповинной крови.
2. Оценка по шкале Апгар 0–3 балла на 5-й минуте.
3. Неврологические нарушения у новорожденного (например, судороги, кома, мышечная гипотония).
4. Полиорганная недостаточность (острая дыхательная, сердечная, почечно-печеночная недостаточность, парез кишечника, ДВС и т. д.).

Необходимо отметить, что полностью полагаться на оценку по Апгар не стоит, так как эта шкала имеет свои недостатки, хотя обычно низкая оценка на 1-й и 5-й минутах используется как индикатор ГИЭ и последующих осложнений [194–196]. Следует упомянуть, что оценка по Апгар изначально была предложена как руководство по оказанию первичной помощи новорожденному. Это своего рода сортировка больных: обратить внимание, перевести в палату интенсивной терапии, заподозрить развитие ГИЭ.

Однако даже если убедительные признаки асфиксии в родах отсутствуют, возможно развитие ГИЭ, в том числе тяжелой, как следствия антенатальной или смешанной церебральной гипоксии. В этом случае следует оценивать признаки и степень тяжести ГИЭ в первые 6 часов после рождения или, как минимум, в первые 24 часа жизни.

Система оценки степени тяжести ГИЭ, предложенная Н. В. Sarnat и М. S. Sarnat в 1976 г. — первая и наиболее употребляемая за рубежом [232].

Ее модификация по Hill & Volpe (1994) часто оказывается полезной при классификации степени энцефалопатии [132, 133]. Этапы I, II, III коррелируют с легкой, среднетяжелой и тяжелой энцефалопатией [194–196, 230].

Однако оценка по Sarnat действенна только для определения степени тяжести самой ГИЭ. Для оценки уровня сознания в динамике можно и удобно использовать модифицированную шкалу комы Глазго (GCS) для младенцев и детей (Шкала «Глазго — Санкт-Петербург», Иова А. С. с соавт., 2005 г.) [234].

ГИЭ является наиболее частой причиной развития неонатальных судорог. Как правило, они начинаются спустя 12–24 часов после рождения и устойчивы к действию антиконвульсантов. Раннее начало судорог у новорожденного ассоциируется со степенью тяжести повреждения головного мозга. Вместе с тем количество дней с продолжающимися судорогами коррелирует с последующей неврологической дисфункцией [235].

Новорожденные не могут иметь генерализованных клонических судорог из-за незрелости нейронных путей, соединяющих полушария мозга. Чаще отмечаются фокальные клонические судороги. Неонатальные судороги ассоциируются с высоким риском смертности и инвалидизации, включая церебральный паралич, умственную

отсталость и эпилепсию. Не следует забывать и о так называемых субтильных судорогах, которые тоже являются частью ГИЭ. По данным Mizrahi E. M., Kellaway P. (1987), субтильные судороги — это моторные автоматизмы, они же являются паттерном спинальных движений при отсутствии торможения из поврежденных структур мозга [236].

Субтильные проявления неонатальных судорог подтверждаются на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) и включают: апноэ, тоническую девиацию глаз, устойчивое открытие глаз, медленное, ритмичное высовывание языка, боксерские, велодвижения и плавательные движения. Отсутствие записей субтильных судорог на ЭЭГ не исключает патологии ЦНС, поскольку у новорожденных с ГИЭ часто отмечаются автоматизмы без судорог, регистрируемых на ЭЭГ [237].

Диагностика

Для того чтобы подтвердить или исключить диагноз ГИЭ не существует патогномоничных признаков, поэтому необходима комплексная оценка на основании данных анамнеза, физического и неврологического обследования, лабораторных данных и методов нейровизуализации.

Лабораторные данные включают в себя следующее:

- Лактат крови $> 4\text{--}5$ ммоль/л (при норме до 2,2 ммоль/л) (в первые 24 часа после перенесенной гипоксии) [238, 239].
- Повышение количества нормобластов (через 24 часа после перенесенной гипоксии).
- Повышение количества лимфоцитов (через 25 минут после перенесенной гипоксии).
- Снижение количества тромбоцитов (через 20–28 часов после перенесенной гипоксии) [209, 210].

Da Silva и Hemneber (2000) указали на значимость таких параметров, как дефицит оснований и уровень лактата в крови в качестве прогностических признаков неврологических нарушений после перенесенной интранатальной асфиксии у новорожденного на 30-й мин после родов. Уровень лактата меньше 5 ммоль/л и/или дефицит оснований менее 10 ммоль/л не приводили к неврологическим осложнениям. Повышение лактата более 9 ммоль/л прогностически было связано с умеренной или тяжелой энцефалопатией с чувствительностью до 84 % и специфичностью до 67 % [240].

В настоящее время ишемию-гипоксию мозга рассматривают как сложное сочетание нейрохимических процессов. Поэтому дополнительные сведения дают такие маркеры повреждения головного мозга, как белок S-100, нейрон-специфическая енолаза (NSE), креатинфосфокиназа изофермент ВВ (КФК ВВ). Ранние исследования S-100 и NSE полезны как для мониторинга, так и для определения прогноза [241–243]. Недавно опубликованы данные об использовании у взрослых, перенесших инсульт, нового маркера церебральной ишемии — предшественника нейропептида энкефалина (проэнкефалин А, proenkephalin A, PENK-A) [244]. Однако применение его при ГИЭ у новорожденных пока не изучено.

Вспомогательными информативными методами исследования являются методы нейровизуализации.

Хотя нейросонография по-прежнему играет важную роль при обследовании доношенного ребенка с ГИЭ, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга является методом выбора для получения более подробной и точной информации [245–247]. Компьютерная томография (КТ) должна быть выполнена в случае подозрения на кровоизлияния и переломы костей черепа. Ранняя диагностика может помочь в тактике своевременного нейрохирургического лечения. Тем не менее опыт показывает, что даже одно сканирование КТ подвергает ребенка высокой лучевой нагрузке [248].

В связи с этим данные МРТ в настоящее время в значительной степени вытеснили КТ головы в оценке новорожденных с ГИЭ. МРТ рекомендована для всех доношенных детей с ГИЭ и наличием судорог [249–251].

Использование диффузионно-взвешенного изображения (Diffusion Weighted Imaging, DWI) значительно улучшает возможность ранней структурной диагностики повреждений мозга в первые 24–48 часов [245]. При проведении DWI проявления ишемического повреждения выявляются уже через 5–10 минут после перенесенного эпизода ишемии и визуализируются в течение двух недель.

В последнее время довольно широко начали применяться специализированные методики магнитно-резонансной визуализации. К ним относятся: диффузионно-тензорная МРТ (Diffusion Tensor Imaging, DTI), позволяющая исследовать различные регионы мозга на наличие нейронной дегенерации и демиелинизации, с построением в последующем трактографии, прежде всего, областей мозолистого тела (corpus callosum), наружной капсулы (capsula externa), расположенного в поясной извилине cingulum и базальных ганглиев.

Исследование однородности магнитного поля или изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости (Susceptibility Weighted Imaging, SWI) — это специальный сбор данных и обработка изображений, использующиеся для повышения вероятности обнаружения инсультов и кровоизлияний.

Исследование меченых спинов артериальных сосудов (Arterial Spin Labelling, ASL) является методом магнитно-резонансного изучения перфузии для количественного измерения мозгового кровотока. Данная методика основана на инверсии спинов протонов в молекулах воды артериальной крови с помощью пространственно-селективных радиочастотных импульсов, в результате чего спины крови оказываются «помеченными». Она позволяет получить адекватную картину кровотока головного мозга пациента без необходимости введения внутривенных инъекций и контрастного вещества.

Магнитно-резонансная спектроскопия (МР-спектро-скопия) обеспечивает биохимический анализ «скомпроментированной анаэробной» церебральной ткани, так как она выявляет изменения концентрации лактата, холина, креатина, N-ацетиласпартата (N-acetylaspartate, NAA) и глутамина [251, 252]. Повышение концентрации лактата и снижение NAA являются характерными находками у младенцев с поздними неврологическими осложнениями. Zarifi и др. (2002) показали, что соотношение лактат/холин, равное 1, является показателем более чем 95%-й вероятности неблагоприятного неврологического исхода, тогда как отсутствие лактата предсказывает нормальный исход [253, 254].

Vargovich и др. (2010) обнаружили, что МР-спектро-скопия, проведенная в первые 24 часа после рождения, более чувствительна к тяжести гипоксически-ишемического повреждения мозга, чем диффузионно-взвешенная МРТ, которая может выявить повреждение, но не всегда позволяет оценить его степень [255, 256].

К сожалению, круглосуточное применение МРТ часто бывает затруднено из-за сочетания таких факторов, как необходимость в наличии МР-подготовленного оборудования для проведения интенсивной терапии во время исследования (аппарат ИВЛ, монитор, дозаторы) и ограниченный доступ к МРТ в небольших учреждениях.

Нейросонография дает возможность удобного, неинвазивного, относительно недорогого скринингового исследования церебральной гемодинамики нестабильного новорожденного в режиме реального времени. Исследование также предполагает отсутствие радиационного воздействия и необходимое количество повторений. Проведение УЗИ очень помогает при поступлении ребенка. Этот метод является чувствительным для определения геморрагий, ПВЛ, ВЖК и гидроцефалии. Доплеровское исследование сосудов является неотъемлемой частью скринингового обследования и обеспечивает незаменимой информацией в отношении церебральной перфузии [257–261].

Наиболее информативно проводить оценку кровотока в передних мозговых артериях, что связано с особенностями водораздела сосудов головного мозга

новорожденного. Помимо скоростей мозгового кровотока магистральных артерий, важна оценка индекса резистентности (Resistant Index, RI) [262, 263].

Наличие сниженного RI является критерием нарушения церебральной ауторегуляции. Динамика RI в передней мозговой артерии совпадает с клиническими фазами течения отека мозга. Однако длительная асфиксия с последующим развитием внутричерепного кровоизлияния или диффузного церебрального отека и потерей антеградного диастолического кровотока приводит к повышению RI, что также является показателем плохого исхода.

Нейросонография тем не менее является оператор-зависимым методом, и менее чувствительна к структурным аномалиям конвекситальных поверхностей мозга и ствола головного мозга [259, 264].

Согласно гистологическим данным, характерные повреждения после гипоксии-ишемии преимущественно затрагивают определенные зоны мозга с повышенной чувствительностью в неонатальном периоде: базальные ганглии, таламус, участки коры головного мозга, прилегающие к центральной извилине. Причем повреждения коры отмечаются у 35–85 % доношенных новорожденных с ГИЭ. Олигодендроглия является чувствительной к гипоксии-ишемии структурой, в частности к эксайтотоксичности свободных радикалов. Повреждение белого вещества мозга может отмечаться в отсроченном периоде и являться причиной снижения способности к обучению и расстройств памяти у детей с ГИЭ. Первичными локализациями ишемического повреждения в головном мозге доношенного новорожденного являются зоны водораздела между передней и средней церебральными артериями и между средней и задней церебральными артериями, а также кора и субкортикальное вещество в парасагиттальных отделах [265, 266]. Парасагиттальные повреждения специфичны для доношенных новорожденных и, как правило, являются следствием ишемии, только 25 % из них связаны с геморрагическими проявлениями. Все эти характерные изменения можно увидеть на нейросонографии. Расположение и степень тяжести поражения в головном мозге коррелируют с клиническими симптомами, такими как нарушение сознания, судороги, гипотония, глазодвигательные, вестибулярные нарушения и невозможность энтеральных кормлений [194, 267, 268].

Традиционная многоканальная ЭЭГ является неотъемлемой частью оценки детей с диагнозом ГИЭ. Она является ценным инструментом для оценки степени тяжести, диагностирования субклинических судорог и для предсказания прогноза [269, 270]. Особенно это важно для детей, находящихся на вспомогательной вентиляции, требующих седации или медикаментозной плегии. Необходимо обратить внимание, что большие дозы противосудорожных препаратов могут повлиять на результаты ЭЭГ. Ранняя ЭЭГ имеет большое значение не только для оценки степени энцефалопатии и наличия судорог, но может также способствовать формированию раннего прогноза, особенно при проведении серийных исследований [271].

Изменение результатов ЭЭГ в течение первой недели в сочетании с улучшением клинического состояния может помочь в предсказании долгосрочного исхода, и наоборот, отсутствие динамики ЭЭГ за неделю — плохой прогностический признак [271, 272].

В соответствии с последними исследованиями сочетание следующих ЭЭГ-признаков: наличие судорожной активности, снижение базовой амплитуды < 30 мкВ, периоды супрессии ритма (Interburst Interval, IBI) длительностью > 30 секунд и отсутствие цикличности сна и бодрствования, сохраняющиеся через 48 часов после перенесенного эпизода гипоксии-ишемии, — подтверждает серьезное повреждение мозга и является вероятным предиктором неблагоприятного исхода [273].

Согласно данным некоторых исследований, одноканальная амплитудно-интегрированная электроэнцефалограмма (аЭЭГ), проводимая в течение нескольких часов после рождения, также может существенно помочь в оценке тяжести повреждения головного мозга у ребенка с ГИЭ [274, 275, 276].

Изменения отмечаются у детей как при тяжелой, так и при умеренной ГИЭ. Кроме того, аЭЭГ в настоящее время используется в качестве одного из критериев начала лечебной гипотермии в раннем постасфиктическом периоде [277, 278].

Хотя нормальные значения аЭЭГ не обязательно означают, что мозг является «здоровым», тяжелые или среднетяжелые нарушения на аЭЭГ могут свидетельствовать о повреждении головного мозга и неблагоприятном исходе. Тем не менее быстрое регрессирование (в пределах 24 часов) аномальных результатов аЭЭГ связывают с благоприятным исходом у 60 % детей. Наконец, в метаанализе 8 исследований R. T. Spitzmiller (2007) и B. Hallberg (2010) пришли к выводу, что аЭЭГ может предсказать неблагоприятный исход с чувствительностью до 91 % [279, 280]. Следует обратить внимание, что необходима значительная подготовка для проведения надлежащей трактовки и выводов в отношении интерпретации аЭЭГ.

Кроме методов нейровизуализации, существует неинвазивный метод транскраниальной параинфракрасной церебральной оксиметрии, так называемое измерение региональной сатурации головного мозга. Принцип метода основан на детекции изменений параинфракрасного излучения, прошедшего через ткани мозга. Данные церебральной оксиметрии отражают rSO_2 , то есть региональное насыщение кислородом головного мозга, включающее смешанную величину артериальной, венозной и тканевой сатурации. Метод обеспечивает круглосуточное и непрерывное мониторинговое наблюдение за состоянием региональной сатурации мозга кислородом [281].

У взрослых пациентов используется инвазивный метод определения насыщения гемоглобина кислородом в яремной вене SjO_2 , что позволяет проводить дифференциальный диагноз ишемии и гиперемии головного мозга, а также оценивать соотношение доставки и потребления кислорода головным мозгом. Однако у новорожденных этот метод имеет целый ряд значительных ограничений в связи с высокой инвазивностью, а также возможностью получения артефактных данных [282].

Проведение скрининга слуха (отоакустическая эмиссия) в настоящее время является обязательным у новорожденных с ГИЭ. Проверка слуха необходима из-за роста заболеваемости глухотой среди детей с ГИЭ, требовавших вспомогательной вентиляции легких [194, 283]. Также необходимо оценивать и состояние сетчатки глаза [194, 283].

Несмотря на то, что новорожденные с нетяжелой формой ГИЭ обычно полностью восстанавливаются, все же до 20 % детей с тяжелой ГИЭ умирают в неонатальном периоде, а еще другие 25 % впоследствии имеют стойкие неврологические отклонения [284].

Лечение

Исходя из вышеизложенного, следует и набор терапевтических мероприятий, направленных на первоначальную реанимацию и стабилизацию состояния, основной целью которых является протекция дыхания и кровообращения. Зная основные принципы перинатальной ишемии и гипоксемии, не следует рано экстубировать новорожденного после проведения реанимационных мероприятий, поскольку в первые сутки жизни у такого младенца наступает «фаза отсроченного нейронального повреждения» (рис. 6).

Доказан тот факт, что существует так называемое короткое терапевтическое окно в течение первых 6 часов, на протяжении которых лечебные вмешательства наиболее эффективны в отношении уменьшения тяжести вторичного повреждения головного мозга. Хотя эти вмешательства ограничены и являются главным образом поддерживающими, все же важно быстро и точно идентифицировать новорожденных с гипоксически-ишемическим повреждением головного мозга для оптимизации лечения [285, 286, 287].

После первоначальной реанимации и стабилизации лечение ГИЭ во многом сводится к поддержке витальных функций, и особое внимание уделяется вентиляции и перфузии, тщательному управлению жидкостной нагрузкой, избеганию колебаний глюкозы, предотвращению гипертермии и лечению судорог [288, 289]. Стратегией

вмешательства и основной целью является предупреждение дальнейшего повреждения мозга у таких детей [290].

Общепринятые методики согласно объединенным рекомендациям Программы неонатальной реанимации Американской педиатрической ассоциации и международного комитета по реанимации (International Liaison Committee on Resuscitation, ILCOR), а также Европейского совета по реанимации (European Resuscitation Council, ERC) (2010):

- Гипотермия 33–35 °С на протяжении 72 часов.
- Искусственная вентиляция легких.
- Волевическая поддержка и контроль АД и сердечного выброса (инотропы, вазопрессоры).
- Контроль уровня глюкозы.
- Противосудорожная терапия (барбитураты, бензодиазепины, вальпроаты) [291, 292].

Большое внимание в настоящее время уделяется сравнению возможности использования при реанимации в родильном зале воздуха как альтернативы 100%-му кислороду. Несколько клинических исследований показали, что вентиляция воздухом новорожденных с перенесенной перинатальной гипоксией является столь же эффективной, как и вентиляция 100%-м кислородом. Кроме того, дети, реанимируемые с применением воздуха, имеют более низкий уровень циркулирующих маркеров оксидантного стресса. С учетом этих ограничений Международный комитет по реанимации (ILCOR) рекомендует использовать при реанимации новорожденных кислород с концентрацией между 21–100 % под контролем сатурации преддверной крови [292].

Существует концепция повреждения мозга, в основе которой лежит разграничение факторов, приведших к повреждению мозга, на первичные (непосредственно связанные с травмой, гипоксией, ишемией или их сочетанием) и вторичные (реперфузионные нарушения, развивающиеся в мозге в отсроченном периоде после перенесенного первичного повреждения) [293]. Поскольку ребенок, поступающий в отделение интенсивной терапии в анамнезе, как правило, уже перенес реанимационные мероприятия, то врач-интенсивист сталкивается с вторичным повреждением головного мозга, пострадавшего вследствие действия анте- или интранатальных факторов, или их комбинации. Патологические процессы в головном мозге не заканчиваются, а только начинаются. Вторичные повреждения приводят к развитию и углублению гипоксии, ишемии и отека мозга.

Достаточно широко применяется понятие церебральной реанимации в нейрореаниматологии у взрослых и детей старшего возраста [293, 294]. Внимание врачей-интенсивистов привлекают первые сутки, а если быть более точным, то первые 6 часов с момента повреждения головного мозга и эффективность проводимой нейрореанимации в этот период. Мониторинг жизненно важных функций организма у новорожденных является общепризнанным условием проведения рациональной интенсивной терапии. По нашему мнению, учитывая, что патогенез повреждения головного мозга при ГИЭ у новорожденных сходен с ишемическим инсультом у взрослых, то и принципы диагностики и терапевтическая тактика могут быть подобны. Согласно современным представлениям для головного мозга необходимо, прежде всего, поддержание соответствия между потребностями в кислороде и питательных веществах и возможностями их доставки [194–196].

Респираторная поддержка

Необходимо подчеркнуть, что всем детям с тяжелой и выраженной ГИЭ необходимо проведение вентиляционной поддержки с первых часов жизни. Хотя экспериментальные данные, полученные на животных, свидетельствуют о том, что у пермиссивной гиперкапнии может быть нейропротекторное действие, однако подобные

доказательные клинические исследования у детей не проводились, и такая тактика не может быть рекомендована к использованию у доношенных новорожденных [295, 296].

ИВЛ является одной из наиболее важных первичных терапевтических мер для обеспечения успешного исхода. Респираторную поддержку необходимо применять у всех новорожденных, как только диагностированы дыхательные расстройства или отмечалась низкая оценка по Апгар — 3 балла и ниже на 1-й минуте, оценка по Sarnat 3 или оценка по модифицированной шкале комы Глазго ниже 9 баллов [297, 298].

Также особое внимание следует уделить новорожденным, которые имеют оценку по Sarnat, соответствующую не только тяжелой, но и умеренной ГИЭ. Эти младенцы могут иметь расстройства дыхания по типу апноэ или тахипноэ на фоне поражения ствола мозга или дыхательного центра. Следовательно, им также показано проведение вспомогательной ИВЛ не только при наличии явной дыхательной недостаточности, но и при нарастании неврологических расстройств. Причем проведение респираторной поддержки в виде СРАР у доношенных новорожденных с ГИЭ согласно ряду исследований себя не оправдало [299].

Вспомогательная ИВЛ является наиболее эффективным методом влияния на системный транспорт кислорода. Следовательно, целесообразным является определение таких параметров и режимов вентиляции, при которых церебральное перфузионное давление у новорожденных с тяжелым гипоксическим поражением ЦНС будет поддерживаться в пределах, предупреждающих или уменьшающих вторичные повреждения головного мозга.

Таким образом, роль механической вентиляции сводится к поддержанию газов крови и кислотно-щелочного состояния в физиологическом диапазоне и предотвращению гипоксии, гипероксии, гиперкапнии и гипокапнии. Гипокапния, в частности, может привести к тяжелой гипоперфузии головного мозга и клеточному алкалозу и связана с плохими неврологическими исходами [298, 299]. Гипоксемия недопустима из-за возможного усиления гипоксически-ишемического повреждения, а гипероксии необходимо избегать для снижения продукции свободных радикалов и потенцирования церебрального повреждения [300, 301].

Стратегия вентиляции у новорожденных с асфиксией и ГИЭ, но при отсутствии острого респираторного дистресса или персистирующей легочной гипертензии, направлена на поддержание газов артериальной крови в нормальных пределах (рН 7,35–7,45, PaO₂ 60–90 мм рт. ст.,

PaCO₂ 35–45 мм рт. ст.). Необходимо избегать гиповентиляции и гипервентиляции из-за зависимости церебрального кровотока от PaCO₂ [296, 298, 301, 302].

Если спонтанные респираторные усилия отсутствуют или являются минимальными (из-за наличия энцефалопатии или применения высоких доз антиконвульсантов), обычно уместны режимы с частотой вентиляции 30–45 в минуту и низким пиковым давлением (12–15 см водн. ст.), физиологическим РЕЕР (5 см водн. ст.) и FiO₂ для поддержания целевой сатурации в коридоре 93–96 % [301, 302].

Респираторное лечение у младенцев с наличием легочного повреждения — острым РДС, персистирующей легочной гипертензией вследствие асфиксии и/или мекониальной аспирации, — основывается на подходах к лечению соответствующего легочного состояния. Основная задача — поддержание нормокапнии с адекватной оксигенацией, следовательно, подходы с использованием гипервентиляции, алкалоза или пермиссивной гиперкапнии недопустимы при лечении новорожденных с сопутствующей ГИЭ [301, 303].

Необходимость применения экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЕСМО) ассоциируется с клинически тяжелыми легочными повреждениями у доношенных новорожденных [301–303].

Достаточно эффективными при сочетании повреждения мозга и развития острого РДС являются так называемые «гибридные» режимы — это режим контролируемого объема, регулируемого давлением (Pressure Regulated Volume Control — PRVC), и режим вентиляции, основанный на электрической активности диафрагмы (Neurally

Adjusted Ventilatory Assist — NAVA). Однако применение этих режимов возможно только при наличии стойкого самостоятельного респираторного паттерна [302, 304].

Контроль гемодинамики

Интранатальный период и первые 24 часа после рождения представляют собой период особенной циркуляторной ранимости для доношенных новорожденных. Известно, что такие факторы, как низкое АД, низкий системный кровоток и низкий церебральный кровоток усугубляют повреждение головного мозга и сопровождаются неблагоприятными неврологическими исходами. Изыскания в этой области главным образом сфокусированы на церебральной ауторегуляции или способности циркуляции поддерживать мозговой кровоток, как только АД падает ниже критического значения [305, 306].

Исследования показывают, что необходимо поддерживать среднее АД выше 35–40 мм рт. ст., чтобы избежать снижения перфузии головного мозга. Гипотензия присуща всем детям с тяжелой ГИЭ и связана с дисфункцией миокарда, синдромом капиллярной утечки и гиповолемией. Поэтому основной целью гемодинамической поддержки является волевическая реанимация, контроль АД и сердечного выброса инотропами и вазопрессорами [306–308].

Поскольку у новорожденных после перенесенной гипоксии-ишемии может наблюдаться низкое системное сосудистое сопротивление с наличием гипотензии или без нее, дополнительно сопровождаясь плохой миокардиальной сократимостью, добутамин является наиболее эффективной терапией первой линии. При отсутствии ответа в качестве второй линии используется допмин и/или адреналин. Причем не рекомендуется ранняя отмена инотропной поддержки, поскольку диастолическая дисфункция миокарда, по данным исследователей, может возвратиться к норме в течение 3 дней после рождения, в то время как систолическая дисфункция нуждается в восстановлении, по крайней мере, до 7 дней [305, 309].

У доношенных новорожденных, требующих инотропной поддержки, необходимо проведение эхокардиографии (ЭхоКГ). Это позволяет в режиме реального времени определить сократительную способность миокарда, сердечный выброс и наличие открытых фетальных коммуникаций, если таковые имеются [302]. Эхокардиография дает возможность получения быстрых и своевременных измерений сердечного выброса как левого, так и правого желудочков по методу Доплера с оценкой кровотока в ВПВ, легочной артерии, оценкой функционирования ОАП. Необходимо с осторожностью интерпретировать данные выброса желудочков сердца при наличии внутрисердечного и дуктального шунтирования (особенно в первый день жизни). Использование кровотока в ВПВ дает возможность истинной оценки системного кровотока, несложной при измерении и имеющей прогностический потенциал в отношении неблагоприятных исходов [305, 310, 311].

Доказанным является тот факт, что миокард новорожденных имеет ограниченную способность отвечать на повышение постнагрузки. Результатом является низкий кровоток ко всем органам (не только к головному мозгу) на фоне проведения вентиляции с положительным давлением, особенно когда это осложняется большим дуктальным шунтированием (что нередко в ранние часы после рождения) [312]. Частота право-левого дуктального шунтирования, отражающего тяжесть легочной гипертензии, значительно повышена у новорожденных с наличием РДС [313].

У новорожденных с высокой потребностью в O₂ и вентиляционной поддержке, с наличием или без легочной гипертензии часто развивается синдром низкого сердечного выброса [301, 303].

Таким образом, при оценке гемодинамики у новорожденных АД не может использоваться в качестве единственного критерия сохранности сердечной функции. Мониторирование АД широко практикуется у критически больных новорожденных, но это лишь не прямой индикатор сердечного выброса, так как он также зависит от системного сосудистого сопротивления.

Исходя из вышесказанного, терапевтические вмешательства у новорожденных с низким сердечным выбросом сводятся к объемной экспансии, применению инотропов, таких как добутамин, дофамин и адреналин, и «инодилататоров», таких как милринон, допексамин, иломедин [311].

С точки зрения значительного кратковременного повышения кровотока в ВПВ приемлемо использование волемической нагрузки (физиологический раствор 10–20 мл/кг). Коллоиды в виде гидроксипроксиэтилкрахмалов (ГЭК) у новорожденных применяются редко или вообще не применяются из-за отсутствия опыта и данных доказательной медицины. Хотя на сегодняшний день применение ГЭК у новорожденных становится более популярным.

Известно, что гипоксия и ишемия нарушают церебральную ауторегуляцию. Концепция потери церебральной ауторегуляции и параллельного снижения системного кровотока достаточно не изучалась. Возможно, что и то, и другое происходит у одного и того же ребенка в различные временные отрезки. Потеря ауторегуляции предполагает небольшой выбор терапевтических воздействий, за исключением того, что многие клиницисты уже делают, пытаются поддерживать высокий уровень АД [315].

Еще одной проблемой является то, что в литературе существует больше убедительных данных о взаимосвязи у новорожденных низкого уровня pCO_2 и церебрального кровотока, нежели в отношении влияния снижения АД на церебральную перфузию [316, 317]. Поэтому защита церебральной циркуляции у доношенных — это нечто значительно большее, чем лечение одной из физиологических переменных в виде АД.

Некоторые исследования церебрального кровотока с использованием клиренса ксенона или параинфракрасной спектроскопии (Near-Infrared Spectroscopy, NIRS) показали отсутствие перекрестных или динамических взаимосвязей между церебральным кровотоком и АД [318]. Другими исследованиями была показана их взаимосвязь, однако ее наличие было отмечено не у всех доношенных детей с ГИЭ. Эти исследования свидетельствуют о том, что существует подгруппа детей, у которых ауторегуляция нарушена, и которые, таким образом, составляют группу высокого риска в отношении повреждений головного мозга. Все еще не ясно, является ли нарушенная ауторегуляция первичной проблемой или она представляет собой промежуточный феномен, связанный с другими повреждениями. В этих исследованиях обращает на себя внимание недостаточное количество информации об изменениях со стороны сердечно-сосудистой системы [319].

Судороги

ГИЭ является наиболее распространенной причиной судорог в неонатальном периоде. Необходимо раннее лечение судорог и, насколько возможно, их полное подавление. Даже бессимптомные судороги (которые регистрируются только на ЭЭГ) могут усугублять повреждение головного мозга и увеличивать риск последующего развития эпилепсии [320–322]. Судороги могут также приводить к нарушению вентиляции, оксигенации и перфузии. Поэтому наличие судорог у новорожденного предполагает не только антиконвульсантную терапию, но и, как правило, обеспечение респираторной и гемодинамической поддержки. Стандартная терапия для лечения новорожденных с судорогами включает антиконвульсанты — фенobarбитал, фенитоин и бензодиазепины. Фенobarбитал является стандартным препаратом первой линии для терапии судорог. Как было показано, он эффективен лишь у 29–50 % детей [323–325]. Фенитоин эффективен только у 15 % младенцев. Бензодиазепины, особенно лоразепам, вальпроаты, леветирацетам могут использоваться в качестве дополнительной терапии [326, 327].

Ряд работ посвящен изучению фармакокинетики и безопасности буметанида для лечения неонатальных судорог. Буметанид является мочегонным препаратом, безопасен для новорожденных и обладает минимальными побочными эффектами. Исследования,

проведенные в последнее время, показали противосудорожную эффективность применения буметанида в комбинации с фенobarбиталом [328].

Другие антиконвульсанты: за и против. Результаты применения лидокаина у новорожденных противоречивы. Лидокаин не используется в качестве первой линии противосудорожных препаратов. Согласно Кокрейновскому обзору (2004) у младенцев, получавших лидокаин, выше относительный риск смерти, также возможно развитие аритмии и препарат результативен только в 30–50 % [329]. Однако существуют данные и в пользу дополнительной антиконвульсантной эффективности лидокаина [330].

Применение барбитуратов, как будет указано ниже, ограничено у новорожденных из-за их выраженного отрицательного влияния на сердечный выброс [331, 332].

Инфузионная терапия и поддержание метаболизма

Объем и состав инфузионной терапии у таких детей индивидуальны и подбираются на основании клинического течения ГИЭ, динамики веса, мочевыделения, а также определения концентрации электролитов в сыворотке крови и исследования почечной функции. Из-за возможного развития острого тубулярного некроза и синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона этим новорожденным рекомендуется ограничить введение жидкости до восстановления функции почек [333].

Должен быть также обеспечен гомеостаз глюкозы [334]. Необходимо избегать гипогликемии и гипергликемии, поскольку оба состояния могут усилить повреждения головного мозга, причем особенно гипогликемия [223, 335]. В ретроспективном исследовании Salhab и др. (2004) показали, что исходная гипогликемия (< 2,2 ммоль/л) связана с последующими неблагоприятными неврологическими исходами [336].

В большинстве случаев (особенно при средней тяжести и тяжелой ГИЭ) новорожденным ограничивается энтеральное питание в течение первых 3 дней жизни либо до общего уровня готовности и улучшения сознания [337].

Итак, основными элементами лечения больных с ГИЭ являются: предоставление стандартной интенсивной поддерживающей терапии, коррекция метаболического ацидоза, тщательный мониторинг уровня глюкозы, электролитов, состояния жидкости и контроль судорог.

Как было показано Laptook A. et al. (2008), гипертермия связана с повышенным риском неблагоприятных исходов у новорожденных с умеренной и тяжелой ГИЭ. При исследовании отдаленных результатов риск смерти или инвалидности увеличивался в 3,6–4 раза при повышении температуры кожи или пищевода на каждый 1 °C [338].

Гипотермия

В последнее время доказанной при тяжелой и выраженной ГИЭ считается лечебная роль гипотермии. Обширные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что умеренная гипотермия (на 3–4 °C ниже базового уровня температуры), применяющаяся в течение нескольких часов (оптимально в течение первых 6 ч.) после перенесенной гипоксии/ишемии, обладает нейропротекторным эффектом, не оказывая, впрочем, существенного влияния на уровень летальности при ГИЭ [339, 340]. Механизмы нейропротекции при проведении гипотермии не до конца изучены. Возможно, они включают в себя: (1) снижение скорости метаболизма; (2) уменьшение высвобождения эксайтотоксичных транмиттеров; (3) сокращение трансмембранного потока ионов, прежде всего кальция; (4) торможение апоптоза — следствия ГИЭ, а также (5) уменьшение сосудистой проницаемости, отека и нарушения целостности гематоэнцефалического барьера [341, 342]. Клиническая оценка терапевтической гипотермии у новорожденных от умеренной до тяжелой ГИЭ была оценена в 7 больших рандомизированных контролируемых исследованиях [343–350]. Лечебная гипотермия, начинающаяся в первые 6 часов с момента рождения и применяющаяся в течение 72 часов, является перспективной для терапии новорожденных как со среднетяжелой, так и с тяжелой формой ГИЭ [339, 340]. Причем прогностически дети с проявлениями

умеренной ГИЭ, прошедшие курс гипотермии, имеют более благоприятные исходы — у большинства из них нет стойких неврологических дефектов [351, 352].

Сам метод лечебной гипотермии считается безопасным, однако существует ряд проблем, связанных как с переохлаждением и его побочными эффектами, так и с периодом нагревания. К ним относятся нарушения коагуляции, функции лейкоцитов, развитие тромбоцитопении, легочной гипертензии, нарастание метаболического ацидоза и нарушения сердечного ритма, а также местные изменения кожи и подкожно-жировой клетчатки в виде склеремы и холодových некрозов [346, 347, 353].

Оптимальные сроки начала гипотермии

Экспериментальные данные убедительно свидетельствуют, что чем раньше, тем лучше. Охлаждение должно начинаться рано, в течение первых 6 часов после повреждения. Отчеты о целесообразности и безопасности охлаждения при транспортировке показывают, что начало гипотермии вдали от крупных центров возможно только при условии наличия обученного медицинского персонала и возможности тщательного мониторинга витальных функций [339, 354, 355]. С другой стороны, благоприятный исход может оказаться невозможным, если охлаждение начинается позднее 6 часов после перенесенной гипоксии-ишемии. Текущие исследования Национального института детского здоровья и развития человека (США) изучают оценку эффективности отсроченной терапевтической гипотермии у детей с развивающейся постгипоксической энцефалопатией, находящихся в специализированных центрах, в интервале 6–24 часов жизни. Чем больше тяжесть начального повреждения, тем дольше продолжительность гипотермии, необходимой для нейропротекции. Оптимальная продолжительность охлаждения мозга новорожденных не установлена [356].

Сравнение методов проведения гипотермии, а именно селективной краниocereбральной и общей гипотермии, не выявило преимуществ одного метода перед другим [340, 353, 357]. Кроме того, сомнительна, собственно, селективность краниocereбральной гипотермии, поскольку, во-первых, контроль осуществляется измерением температуры в прямой кишке или пищеводе, а во-вторых, разъединить церебральный кровоток с системным не представляется возможным даже теоретически.

Лечебная гипотермия должна проводиться в региональных центрах по строгим протоколам. Дальнейшая реализация концепции центров гипотермии требует тщательного и непрерывного совершенствования, чтобы избежать таких осложнений, как переохлаждение [358]. По нашему мнению, все дети, у которых проводилась терапевтическая гипотермия, должны быть внесены в лечебный регистр. Целесообразна организация катamnестического наблюдения за всеми детьми, которые проходят лечебную гипотермию, путем долгосрочного наблюдения. Эти итоги имеют решающее значение для текущей оценки эффективности этой терапии.

В последнее время появился ряд публикаций о возможности использования так называемой пассивной гипотермии, или гипотермии “no heating” [359]. К ее недостаткам относится относительно худшая управляемость температурным профилем по сравнению с аппаратными методами, к преимуществам — простота использования, дешевизна и практически полное отсутствие таких осложнений, как коагулопатии, склерема и холодные подкожные некрозы.

Фармакологическая нейропротекция

Без рассмотрения потенциальных нейропротекторных стратегий обзор не будет полным [360, 361].

К перспективным направлениям относятся следующие.

Профилактика барбитуратами. В небольшом рандомизированном исследовании детям с тяжелой ГИЭ высокие дозы фенобарбитала (40 мг/кг) были даны за 1 час. У детей, которые получали препарат, судороги выявлялись реже (9 из 15), чем у младенцев группы контроля (14 из 16). У исследуемых детей в 3-летнем возрасте также реже выявлялся

($p = 0,003$) клинически значимый неврологический дефицит (4 из 15), чем у детей группы контроля (13 из 16) [360, 362].

Однако в другом исследовании проводилось введение тиопентала за 2 часа в нагрузочной дозе (30 мг/кг) и продолжено в более низкой дозе в течение 24 часов. Это не повлияло на частоту судорог у новорожденных, и к 12 месяцам не отмечалось никаких существенных неврологических, когнитивных или двигательных различий между группами исследования и контроля [331]. С другой стороны, гипотензия была чаще выявлена у детей, получавших тиопентал (88 % против 60 %, $p < 0,005$). Эти результаты свидетельствуют, что тиопентал, по-видимому, не обладает церебральным «щадящим» действием, но может вызывать артериальную гипотензию и отрицательно влияет на сердечный выброс [332].

Применение эритропозтинов. В недавно проведенном исследовании малые дозы эритропозтина (300–500 ЕД/кг) у детей с умеренной и тяжелой ГИЭ назначали в течение 2 недель, начиная с первых 48 часов жизни. Анализ подгрупп показал, что терапия эритропозтинами у детей с ГИЭ снизила частоту смерти в 2 раза и развитие среднетяжелой и тяжелой инвалидности в возрасте до 18 месяцев (43,8 % против 24,6 %; $P < 0,05$) [363].

Использование аллопуринола у новорожденных с ГИЭ было отмечено незначительным увеличением выживаемости и улучшением мозгового кровотока в небольшой группе детей, при лечении которых применяли этот поглотитель свободных радикалов, как показано в исследовании van Bel F. et al. [364].

Применение антагониста эксайтотоксичных аминокислот (Excitatory Amino Acid, ЕАА) — МК-801 — показало обнадеживающие результаты у подопытных животных и в ограниченном количестве испытаний на взрослых добровольцах. Однако назначение этого препарата может иметь серьезные сердечно-сосудистые осложнения [365].

Согласно последним данным, ранее представлявшиеся многообещающими исследования с цитиколином не принесли ожидаемого эффекта у взрослых больных с ишемическим инсультом [365]. Таким образом, ни один из вышеперечисленных нейропротективных препаратов пока не дал желаемых результатов. Доказавшие свой нейропротективный эффект у взрослых после черепно-мозговых травм и ишемических инсультов пропофол и субнаркозные дозы кетамина у новорожденных не исследованы или вообще запрещены к применению в ряде стран.

По данным некоторых исследователей, перспективным представляется использование ультраселективного агониста альфа₂-адренорецепторов дексмететомидина ввиду того, что он разрешен в периоде новорожденности, в том числе и для длительной седативной терапии, не имеет отрицательного воздействия на гемодинамику, не вызывает привыкания и синдрома отмены. Однако контролируемых рандомизированных исследований в отношении прямого нейропротективного эффекта дексмететомидина у новорожденных на сегодняшний момент нет [366, 367].

Прогноз

Точный прогноз в отношении долгосрочных осложнений довольно труден, хотя обобщенные клинические, лабораторные и диагностические данные могут быть использованы как предикторы исходов [369–371].

Следующие критерии показали свою значимость в интерпретации возможных результатов:

- Отсутствие спонтанных дыхательных усилий в течение 20–30 минут после рождения почти всегда ассоциируется со смертью [372].
- Наличие ранних судорог: риск плохого неврологического результата существенно выше у таких детей, в особенности, если приступы возникают часто и трудно контролируемы [373].

- Сочетание судорог, сохраняющихся в первые 7–10 дней жизни, с нарушениями мышечного тонуса и позы (гипотония, ригидность, слабость) обычно указывают на неблагоприятный прогноз [373].
- Положительная динамика ЭЭГ в течение 7 дней при установившейся нормальной фоновой активности является хорошим прогностическим признаком [268, 374].
- Стойкие нарушения или невозможность начала энтеральных кормлений, которые обычно связаны с дискоординацией сосания и глотания, также предполагают значительные повреждения ЦНС [209].
- Маленький прирост окружности головы в первый год жизни является чувствительным симптомом и предиктором более высокой частоты неврологических дефицитов [209].

Следует отметить, что использование лечебной гипотермии изменяет прогностическое значение клинической оценки у детей с ГИЭ, ее воздействие на прогнозирование результатов все еще изучается [369, 375–377].

Другие ранние предикторы неврологических исходов после перенесенной гипоксии-ишемии в настоящее время активно исследуются. Первичные результаты исследований таких биомаркеров, как белок S-100 и нейрон-специфическая энлаза, как уже было сказано ранее, могут быть полезны в выявлении детей с тяжелым повреждением головного мозга. Эти же показатели могут подтверждать необходимость проведения таким детям специфического лечения [378].

Итак, резюмируя вышесказанное, все новорожденные, перенесшие мозговую катастрофу, требуют повышенного внимания и нуждаются в дополнительном наблюдении, особенно в течение первых суток жизни. Исходя из понимания патогенеза ГИЭ, основные направления поддерживающей терапии у доношенных новорожденных, перенесших гипоксию-ишемию, включают в себя обеспечение адекватной вентиляции, избежание гипотензии, поддержание оптимального метаболического статуса, включая глюкозу крови, водный и энергетический статус, контроль судорог и уменьшение отека мозга. Причем все эти направления в комплексе ведут к минимизации повреждения головного мозга, а использование какого-либо направления в отдельности не ведет к желаемому результату нейропротекции.

Использование лечебной гипотермии после проведения реанимации в родильном зале в настоящее время рекомендовано Международным комитетом по реанимации (International Liaison Committee on Resuscitation, ILCOR), а также Европейским советом по реанимации (European Resuscitation Council, ERC) (2010) у всех доношенных новорожденных.

Отбор детей в группу проведения гипотермии не должен основываться только на оценке по шкале Апгар, необходимо включать новорожденных с оценкой по Sarnat II и III степени.

Доношенные новорожденные с признаками среднетяжелой и тяжелой ГИЭ должны находиться на продленной вентиляции независимо от того, имеется ли легочная патология или только дыхательные нарушения центрального генеза. При лечении таких больных в критическом состоянии должен быть применен терапевтический алгоритм, основанный на концепции поддержания адекватного соотношения доставка/потребление кислорода, а не на стремлении поддержать АД на нормальном уровне.

Как было указано ранее, пристальное внимание должно быть уделено не только новорожденным, имеющим оценку по Sarnat III, но и младенцам с оценкой по Sarnat II. Поэтому оценка по системе Sarnat должна проводиться в первые 6 часов жизни новорожденного, или хотя бы в первые 24 часа после перенесенного эпизода гипоксии-ишемии.

Шкала гипоксически-ишемической энцефалопатии Sarnat для новорожденных (Н. В. Sarnat, М. S. Sarnat (1976) в модификации А. Hill, I. I. Volpe (1994)) [233, 234]

Умеренная ГИЭ — Sarnat I степени

- Гипервозбудимость
- Широко открытые глаза
- Не спит
- Гиперестезия
- Судороги отсутствуют
- Клиника обычно проходит в течение ≤ 24 часов

Тяжелая ГИЭ — Sarnat II степени

- Сопор
- Снижение тонуса мышц конечностей и/или туловища
- Сниженные рефлексы черепно-мозговых нервов (зрачки/сосание/глотание)
- Возможны клинически диагностируемые судороги

Выраженная ГИЭ — Sarnat III степени

- Кома
- Угнетение дыхания/апноэ
- Отсутствие реакции на раздражители (возможно сохранение спинальных рефлексов в ответ на боль)
- Плегия конечностей, атония мышц туловища (отсутствие движений)
- Угнетение или отсутствие рефлексов черепно-мозговых нервов (зрачки/сосание/глотание)
- Угнетение сухожильных рефлексов
- Глубокие изменения на ЭЭГ (снижение уровня ЭЭГ-сигнала \pm судороги)

Модифицированная шкала комы Глазго для младенцев и детей (шкала «Глазго — Санкт-Петербург», Иова А. С. с соавт., 2005) [235]

Баллы	Младенец/ребенок раннего возраста
Открывание глаз	
4	Спонтанное
3	На речь
2	На боль
1	Отсутствие ответа
Вербальные реакции	
5	Ребенок улыбается, поведение адекватное
4	Возбудимый, плачет
3	Плачет, орет при боли
2	Стонет, хрипит
1	Отсутствие ответа
Моторные реакции	
6	Спонтанные

Баллы	Младенец/ребенок раннего возраста
5	Одергивает руку на прикосновение
4	Реагирует на боль
3	Флексия (декортикация)
2	Экстензия (децеребрация)
1	Отсутствие ответа
Интерпретация	
15 баллов	сознание ясное
13–14	оглушение
9–12	сопор
4–8	кома
3	смерть мозга

Список литературы

1. Демьянова Т. Г., Григорьянц Л. Я., Авдеева Т. Г., Румянцев А. Г. Наблюдение за глубоко недоношенными детьми на первом году жизни. М.: Медпрактика, 2006. 148 с.
2. Subramanian S., Rosencrantz T. Extremely Low Birth Weight Infant. 2011. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/979717-overview#showall> (дата доступа: 15.12.2012).
3. Larroque B. et al. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study // *Lancet*. 2008. Vol. 371. P. 813–820.
4. Kusuda S. et al. Morbidity and Mortality of Infants with Very Low Birth Weight in Japan: Center Variation // *Pediatrics*. 2006. Vol. 118. P. 1130–1138.
5. Singh J. et al. Resuscitation in the «gray zone» of viability: determining physician preferences and predicting infant outcomes // *Pediatrics*. 2007. Vol. 120, N 3. P. 519–526.
6. Van Reempts P. et al. Characteristics of neonatal units that care for very preterm infants in Europe: results from the MOSAIC study // *Pediatrics*. 2007. Vol. 120, N 4. P. e815–e825.
7. Stoll B. J. et al. Neonatal Outcomes of Extremely Preterm Infants from the NICHD Neonatal Research Network // *Pediatrics*. 2010. Vol. 126, N 3. P. 443–456.
8. Zeitlin J., Ancel P.-I. Interpreting data on the health outcomes of extremely preterm babies // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed*. 2011. URL: <http://fn.bmj.com/content/early/2011/03/10/adc.2010.202168.extract> (дата доступа: 15.12.2012).
9. Tyson J. E. et al. Intensive care for extreme prematurity — moving beyond gestational age // *N. Engl. J. Med*. 2008. Vol. 358, N 16. P. 1672–1681.
10. Meadow W., Lantos J. Moral Reflections on Neonatal Intensive care // *Pediatrics*. 2009. Vol. 123, N. 2. P. 595–597.
11. Itabashi K., Horiuchi T., Kusuda S. et al. Mortality Rates for Extremely Low Birth Weight Infants Born in Japan in 2005 // *Pediatrics*. 2009. Vol. 123, N 2.
12. Vincer M. J. et al. Increasing Prevalence of Cerebral Palsy Among Very Preterm Infants: A Population-Based Study // *Pediatrics*. 2006. Vol. 118. P. 1621–1626.
13. Zayek M. M., Trimm R. F., Charles R. H. et al. The Limit of Viability: A Single Regional Unit's Experience // *Arch Pediatr Adolesc ed*. 2011. Vol. 165, N 2. P. 126–133.
14. Bell E. F., Zumbach D. K. The tiniest babies: a registry of survivors with birth weight less than 400 grams // *Pediatrics*. 2010. Vol. 127. P. 58–61.
15. Bode M. M., D'Eugenio D. B., Forsyth N. et al. Outcomes of extreme prematurity. A prospective comparison of 2 regional cohorts born 20 years apart // *Pediatrics*. 2009. Vol. 124. P. 866–874.
16. Stoelhorst G. M., Rijken M., Martens S. E. et al. Changes in neonatology: comparison of two cohorts of very preterm infants (gestational age < 32 weeks): the Project On Preterm and Small for Gestational Age Infants 1983 and the Leiden Follow-Up Project on Prematurity 1996–1997 // *Pediatrics*. 2005. Vol. 115. P. 396–405.
17. Merciera C. E., Dunnd M. S., Ferrellic K. R., Howardb D. B., Solla R. F. and the Vermont Oxford Network ELBW Infant Follow-Up Study Group. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants from the Vermont Oxford Network: 1998–2003 // *Neonatology*. 2010. Vol. 97. P. 329–338.

18. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network // *Pediatrics*. 2010. Vol. 126. P. 443–455.
19. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2010 // *Resuscitation*. 2010. Vol. 81. P. 1219–1276.
20. Neonatal resuscitation: 2010 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations // *Circulation*. 2010. Vol. 122. P. 516–538.
21. Dawson J. A., Kamlin C. O., Wong C. et al. Oxygen saturation and heart rate during delivery room resuscitation of infants < 30 weeks' gestation with air or 100 % oxygen // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal*. 2009. Vol. 94. P. 87–91.
22. Escrig R., Arruza L., Izquierdo I. et al. Achievement of targeted saturation values in extremely low gestational age neonates resuscitated with low or high oxygen concentrations: a prospective, randomized trial // *Pediatrics*. 2008. Vol. 121. P. 875–881.
23. Rabi Y. Oxygen and resuscitation of the preterm infant // *NeoReviews*. 2010. Vol. 11. P. 130–138.
24. Rabi Y., Nettel-Aguirre A., Singhal N. Room air versus oxygen administration during resuscitation of preterm infants (ROAR Study) // Meeting of Pediatric Academic Societies. Hawaii. 2008. EPAS 2008 (5127.5).
25. Wang C. L., Anderson C., Leone T. A. et al. Resuscitation of preterm neonates by using room air or 100 % oxygen // *Pediatrics*. 2008. Vol. 121. P. 1083–1089.
26. Askie L. M., Brocklehurst P., Darlow B. A. et al. NeOProm: Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis Collaboration study protocol // *BMC Pediatr*. 2011. Vol. 11. P. 6.
27. Johnston E. D., Boyle B., Juszczak E. et al. Oxygen targeting in preterm infants using the Masimo SET Radical pulse oximeter // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed*. 2011. March 6 (Epub ahead of print).
28. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants // *N. Engl. J. Med*. 2010. Vol. 362. P. 1959–1969.
29. Vento M., Moro M., Escrig R. Preterm resuscitation with low oxygen causes less oxidative stress, inflammation, and chronic lung disease // *Pediatrics*. 2009. Vol. 124. P. 439–449.
30. Dawson J. A., Kamlin C. O., Vento M. et al. Defining the reference range for oxygen saturation for infants after birth // *Pediatrics*. 2010. Vol. 125. P. 1340–1347.
31. Vento M., Aguar M., Leone T. A. et al. Using intensive care technology in the delivery room: a new concept for the resuscitation of extremely preterm neonates // *Pediatrics*. 2008. Vol. 122. P. 1113–1116.
32. Stenson B., Brocklehurst P., Tarnow-Mordi W. Increased 36-week survival with high oxygen saturation target in extremely preterm infants // *N. Engl. J. Med*. 2011. Vol. 364. P. 1680–1682.
33. Sola A. Oxygen for the preterm newborn: one infant at a time // *Pediatrics*. 2008. Vol. 121. P. 1257.
34. Tarnow-Mordi W. O., Darlow B., Doyle L. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants // *N. Engl. J. Med*. 2010. Vol. 363. P. 1285–1285.
35. Царенко С. В. Нейрореаниматология. Интенсивная терапия черепно-мозговой травмы. М.: Медицина. 2004. 657 с.
36. Engle W. A., American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Surfactant-replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate // *Pediatrics*. 2008. Vol. 121, N 2. P. 419–432.
37. Sandri F., Plavka R., Ancora G. et al. Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants // *Pediatrics*. 2010. Vol. 125. P. 1402–1409.
38. Soll R. F., Morley C. J. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2001. CD000510.
39. Stevens T. P., Harrington E. W., Blennow M., Soll R. F. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2007. CD003063.
40. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome // *J. Perinat. Med*. 2007. Vol. 35. P. 175–186.
41. Finer N. N., Waldemar A. C., Shahnaz D. et al. Delivery room continuous positive airway pressure/positive end-expiratory pressure in extremely low birth weight infants: a feasibility trial // *Pediatrics*. 2004. Vol. 114, N 3. P. 651–657.
42. Thomson M., IFDAS study group. Early nasal continuous positive airway pressure with prophylactic surfactant in infants at risk for RDS: the IFDAS multi-centre randomized trial // *Pediatr. Res*. 2002. Vol. 51. P. 379.
43. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease // *Pediatr. Res*. 2010. Vol. 67. P. 1–8.
44. Turner N. G. Recent developments in neonatal and pediatric emergencies // *Eur. J. Anaesthesiol*. 2011. Vol. 28. P. 471–477.
45. Ballard J. L., Khoury J. C., Weding K. et al. New Ballard Score expanded to include extremely premature infants // *J. Pediatr*. 1991. Vol. 119. P. 417–423.
46. Alexander G. R., Himes J. H., Kaufman R. B. et al. United States national reference for fetal growth // *Obstet. Gynecol*. 1996. Vol. 87. P. 163–168.
47. Geoffrey W. F., Doyle L. W., Callanan C. et al. Very low birth weight and growth into adolescence // *Arch Pediatr Adolesc. Med*. 2000. Vol. 154. P. 778–784.

48. Ehrenkranz R. A., Younes N., Lemons J. A. et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants // *Pediatrics*. 1999. Vol. 104. P. 280–289.
49. Fenton T. R. New growth chart for preterm babies: Babson and on schedule Benda updated with the latest data and a new format for *BMC Pediatr*. 2003; 3:3.
50. Campbell J. R., Zaccaria E., Baker C. J. Systemic candidiasis in extremely low birth weight infants receiving topical petrolatum ointment for skin care: a case- control study // *Pediatrics*. 2000. Vol. 105. P. 1041–1045.
51. Lane A. T., S. S. Drost. Effects of repeated application of emollient cream to premature neonates' skin // *Pediatrics*. 1993. Vol. 92. P. 415–419.
52. Larson E., Silberger M., Jakob K. et al. Assessment of alternative hand hygiene regimens to improve skin health among neonatal intensive care unit nurses // *Heart Lung*. 2000. Vol. 29. P. 136–142.
53. Посібник з неонатології: Пер. з англ./Джон Клоерті, Енн Старк (Ред.). К.: Фонд допомоги дітям Чорнобиля, 2002. 637 с.
54. Шабалов Н. П. Неонатология: Учебн. пособие: В 2 т. Т. I. 3-е изд., испр. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 608 с.: ил.
55. Shah P., Shah V. Continuous heparin infusion to prevent thrombosis and catheter occlusion in neonates with peripherally placed percutaneous central venous catheters // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008. Issue 2. Art. No.: CD002772. DOI: 10.1002/14651858.CD002772.pub3.
56. Shah P. S., Ng E., Sinha A. K. Heparin for prolonging peripheral intravenous catheter use in neonates // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005. Issue 4. Art. No.: CD002774. DOI: 10.1002/14651858.CD002774.pub2.
57. Barrington K. J. Umbilical artery catheters in the newborn: effects of heparin // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007. Issue 4. Art. No.: CD000507. DOI: 10.1002/14651858.CD000507.
58. Batler-O'Hara M., DiGrazio W., D'Angio K. T. et al. Randomized Trial Comparing Long-term and Short-term Use of Umbilical Venous Catheters in Premature Infants With Birth Weights of Less Than 1251 Grams // *Pediatrics*. 2006. Vol. 118, N 1. P. e25–e35.
59. Monagle P. et al. Antithrombotic Therapy in Neonates and Children: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) // *Chest*. 2008. Vol. 133. P. 887S–968S.
60. Prakesh S., Shah P. et al. A Randomized, Controlled Trial of Heparin Versus Placebo Infusion to Prolong the Usability of Peripherally Placed Percutaneous Central Venous Catheters (PCVCs) in Neonates: The HIP (Heparin Infusion for PCVC) Study // *Pediatrics*. 2007. Vol. 119. P. 284–291.
61. Shah P., Shah V. Continuous heparin infusion to prevent thrombosis and catheter occlusion in neonates with peripherally placed percutaneous central venous catheters // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007. Issue 4. Art. No.: CD002772. DOI: 10.1002/14651858.CD002772.pub2.
62. Flint A., McIntosh D., Davies M. W. Continuous infusion versus intermittent flushing to prevent loss of function of peripheral intravenous catheters used for drug administration in newborn infants. CD004593. DOI: 10.1002/14651858.CD004593.pub2.
63. Klenner A. F., Fusch C., Rakow A. et al. Benefit and risk of heparin for maintaining peripheral venous catheters in neonates: a placebo-controlled trial // *Journal of Pediatrics*. 2003. Vol. 143. P. 741–745.
64. Ramasethu D. Management of Vascular Thrombosis and Spasm in the Newborn // *Neo-Reviews*. 2005. Vol. 6. P. e298–e311.
65. Acra S. A., Rollins C. Principles and Guidelines for Parenteral nutrition in Children // *Pediatric Annals*. 1999. Vol. 28, N 2.
66. Иванов Д. О. Нарушения обмена глюкозы у новорожденных детей. СПб.: «Изд-во Н-Л», 2011. 100 с.
67. Chauhan M., Henderson G., McGuire W. Enteral feeding for very low birth weight infants: reducing the risk of necrotizing enterocolitis // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008. Vol. 93. P. F162–F166.
68. Kenton A. B., Fernandes C. J., Berseth C. L. Gastric Residuals in Prediction of Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants // *Pediatrics*. 2004. Vol. 113, N 6. P. 1848–1849.
69. Perks P., Abad-Jorge A. Nutritional Management of the Infant with Necrotizing Enterocolitis // *Practical gastroenterology*. 2008. P. 46–60.
70. Pietz J. et al. Prevention of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A 20-Year Experience // *Pediatrics*. 2007. Vol. 119, N 1.
71. Ziegler E. E., Thureen P. J., Carlson S. J. Aggressive nutrition of the very low birth weight infant // *Clin. Perinatol*. 2002. Vol. 29, N 2. P. 225–244.
72. Клінічна настанова з неонатології «Забезпечення лікувально-профілактичної допомоги дітям з гестаційним віком менше ніж 32 тижні та масою тіла менше ніж 1500 г». Програма «Здоров'я матері та дитини». Україна — Швейцарія, 2007.
73. Hällströma M., Koivistob A., Janasa M. et al. Laboratory parameters predictive of developing necrotizing enterocolitis in infants born before 33 weeks of gestation // *Journal of Pediatric Surgery*. 2006. Vol. 41, N 4. P. 792–798.
74. Hunter C. J., Podd B., Ford H. R., Camerini V. Evidence vs. experience in neonatal practices in necrotizing enterocolitis // *J. Perinatol*. 2008. Vol. 28, N 1. P. S9–S13.
75. Neu J., Walker W. A. Necrotizing Enterocolitis // *N. Engl. J. Med*. 2011. Vol. 364. P. 255–264.

76. Blau J., Calo J. M., Dozor D. et al. Transfusion-Related Acute Gut Injury: Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Neonates after Packed Red Blood Cell Transfusion // *J. Pediatr.* 2011. Vol. 158. P. 403–409.
77. Ragouilliaux C. J. et al. Maternal factors in extremely low birth weight infants who develop spontaneous intestinal perforation // *Pediatrics.* 2007. Vol. 120, N 6. P. e1458–e1464.
78. Cotten C. M. et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants // *Pediatrics.* 2009. Vol. 123, N 1. P. 58–66.
79. Nankervis C. A., Giannone P. J., Reber K. M. The Neonatal Intestinal Vasculature: Contributing Factors to Necrotizing Enterocolitis // *Seminars in Perinatology.* 2008. Vol. 32, N 2. P. 83–91.
80. Sukhotnik I., Riskin A., Bader D. et al. Possible importance of increased intra-abdominal pressure for the development of necrotizing enterocolitis // *Eur. J. Pediatr. Surg.* 2009. Vol. 19, N 5. P. 307–310.
81. Alfaleh K., Bassler D. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants // *Cochrane Database Syst Rev.* 2008. N 1. CD005496.
82. Attridge J. T., Herman A. C., Gurka M. J. et al. Discharge outcomes of extremely low birth weight infants with spontaneous intestinal perforations // *SOJ Perinatol.* 2006. Vol. 26, N 1. P. 49.
83. Attridge J. T., Clark R., Walker M. W., Gordon P. New insights into spontaneous intestinal perforation using a national data set: (1) SIP is associated with early indomethacin exposure // *Journal of Perinatology.* 2006. Vol. 26. P. 93–99.
84. Kaufman D., Fairchild K. D. Clinical Microbiology of Bacterial and Fungal Sepsis in Very-Low-Birth-Weight Infants // *Clinical microbiology reviews.* 2004. Vol. 17, N 3. P. 638–680.
85. Stoll B. J., Hansen N. Infections in VLBW infants: studies from the NICHD Neonatal Research Network // *Semin. Perinatol.* 2003. Vol. 27. P. 293–301.
86. Stoll B. J., Hansen N., Fanaroff A. A. et al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 347. P. 240–247.
87. Stoll B. J., Hansen N., Fanaroff A. A. et al. Late-onset sepsis in very low birthweight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network // *Pediatrics.* 2002. Vol. 110. P. 285–291.
88. Brodie S. B., Sands K. E., Gray J. E. et al. Occurrence of nosocomial bloodstream infections in six neonatal intensive care units // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2000. Vol. 19. P. 56–65.
89. Carr R. et al. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor administered as prophylaxis for reduction of sepsis in extremely preterm, small for gestational age neonates (the PROGRAMS trial): a single-blind, multicentre, randomised controlled trial // *Lancet.* 2009. Vol. 373, N 9659. P. 226–233.
90. Massaro Pourcyrus et al. C-Reactive Protein in the Diagnosis, Management, and Prognosis of Neonatal Necrotizing Enterocolitis // *Pediatrics.* 2005. Vol. 116. P. 1064–1069.
91. Eliakim A., Dolfin T., Korzets Z. et al. Urinary tract infection in premature infants: the role of imaging studies and prophylactic therapy // *J. Perinatol.* 1997. Vol. 17. P. 305–308.
92. Doctor B. A., Newman N., Minich N. M. et al. Clinical outcomes of neonatal meningitis in very-low birthweight infants // *Clin. Pediatr.* 2001. Vol. 40. P. 473–480.
93. Cordero L., Ayers L. W., Miller R. R. et al. Surveillance of ventilator-associated pneumonia in very-low-birth-weight infants // *Am. J. Infect. Control.* 2002. Vol. 30. P. 32–39.
94. Tam A. L., Camberos A., Applebaum H. Surgical decision making in necrotizing enterocolitis and focal intestinal perforation: predictive value of radiologic findings // *J. Pediatr. Surg.* 2002. Vol. 37. P. 1688–1691.
95. Levy M. M., Fink M. P., Marshall J. C. et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference // *Intensive Care Med.* 2003. Vol. 29. P. 530–538. Syst. Rev. CD001239.
96. Berseth C. L., Bisquera J. A., Paje V. U. Prolonging small feeding volumes early in life decreases the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants // *Pediatrics.* 2003. Vol. 111. P. 529–534.
97. Marodi L., Johnston R. B. Developmental immunology // *Fetal and neonatal physiology* / R. A. Polin, W. W. Fox, S. H. Abman (ed.). Philadelphia: The W. B. Saunders Co. 2004. P. 1487–1489.
98. Hostetter M. K. Linkage of adhesion, morphogenesis, and virulence in *Candida albicans* // *J. Lab. Clin. Med.* 1998. Vol. 132. P. 258–263.
99. Healy C. M. et al. Fluconazole prophylaxis in extremely low birth weight neonates reduces invasive candidiasis mortality rates without emergence of fluconazole-resistant *Candida* species // *Pediatrics.* 2008. Vol. 121, N 4. P. 703–710.
100. Saiman L., Ludington E., Pfaller M. et al. Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2000. Vol. 19. P. 319–324.
101. Saiman L., Ludington E., Dawson J. D. et al. Risk factors for *Candida* species colonization of neonatal intensive care unit patients // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2001. Vol. 20. P. 1119–1124.
102. Pfaller M. A. Nosocomial candidiasis: emerging species, reservoirs, — and modes of transmission // *Clin. Infect. Dis.* 1996. Vol. 22, Suppl. 2. P. S89–S94.
103. Huang Y. C., Li C. C., Lin T. Y. et al. Association of fungal colonization and invasive disease in very low birth weight infants // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1998. Vol. 17. P. 819–822.
104. Kicklighter S. D., Springer S. C., Cox T. et al. Fluconazole for prophylaxis against candidal rectal colonization in the very low birth weight infant // *Pediatrics.* 2001. Vol. 107. P. 293–298.

105. Kaufman D., Boyle R., Hazen K.C. et al. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants // *N. Eng. J. Med.* 2001. Vol. 345. P. 1660–1666.
106. Rowen J. L., Atkins J. T., Levy M. L. et al. 2004 Invasive fungal dermatitis in the or 1000-gram neonate // *Pediatrics.* 1995. Vol. 17, N 95. P. 682–687.
107. Juster-Reicher A., Leibovitz E., Linder N. et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) in the treatment of neonatal candidiasis in very low birth weight infants // *Infection.* 2000. Vol. 28. P. 223–226.
108. Guida J. D., Kunig A. M., Leef K. H. et al. Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates: is there an organism-specific response? // *Pediatrics.* 2003. Vol. 111. P. 1411–1415.
109. Noyola D. E., Bohra L., Paysse E. A. et al. Association of candidemia and retinopathy of prematurity in very low birthweight infants // *Ophthalmology.* 2002. Vol. 109. P. 80–84.
110. Haroon Parupia M. F., Dhanireddy R. Association of postnatal dexamethasone use and fungal sepsis in the development of severe retinopathy of prematurity and progression to laser therapy in extremely low-birthweight infants // *J. Perinatol.* 2001. Vol. 21. P. 242–247.
111. Browne J. V. New Perspectives on Premature Infants and Their Parents // *Zero to Three.* 2003. Vol. 11. P. 4–12.
112. NICU Developmental protocol. Neonatology Protocol Book, 2004. P. 241–242.
113. Karlsson H. Skin-to-skin care: heat balance // *Arch. Dis. Child.* 1996. Vol. 75. P. F130–F132.
114. Symington A. P. J. Developmental care for promoting development and preventing morbidity in preterm infants // *Cochrane Review.* 2003.
115. White-Traut R. C., Nelson M. N., Silvestry J. M. Developmental Patterns of Physiological Response to a Multisensory Intervention in Extremely Premature and High-Risk Infants // *JOGNN.* 2002. Vol. 33, N 2. P. 266–276.
116. O'Grady N. P., Alexander M. R., Lillian A., Burns L. A. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Center for Disease Control and prevention, USA, 2011.
117. Holt D. E., Halket S., de Louvois J., Harvey D. Neonatal meningitis in England and Wales: 10 years on // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal.* Ed. 2001. Vol. 84. P. F85–F89.
118. Goncalves L. F., Chaiworapongsa T., Romero R. Intrauterine infection and prematurity // *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* 2002. Vol. 8. P. 3–13.
119. Karlowicz M. G., Buescher E. S., Surka A. E. Fulminant late-onset sepsis in a neonatal intensive care unit, 1988–1997, and the impact of avoiding empiric vancomycin therapy // *Pediatrics.* 2000. Vol. 106. P. 1387–1390.
120. Watterberg K. L. Adrenal insufficiency and cardiac dysfunction in the preterm infant // *Pediatr. Res.* 2002. Vol. 51. P. 422–424.
121. Carr R., Modi N., Dore C. G-CSF and GM-CSF for treating or preventing neonatal infections // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003. CD003066.
122. Ohlsson A., Lacy J. B. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates // *Cochrane Database.* 2001.
123. BOOST-II UK (Benefits of Oxygen Saturation Targeting) Trial. Protocol and handbook. Oxford, England: National Perinatal Epidemiology Unit, February 2011. (<https://www.npeu.ox.ac.uk/files/downloads/boost/BOOSTII-Protocol.pdf>).
124. Hope W. W., Castagnola E., Groll A. H. et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by Candida spp. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (Suppl. 7): 38–52
125. Tommiska V., Tuominen R., Fellman V. Economic costs of care in extremely low birthweight infants during the first 2 years of life // *Pediatr. Crit. Care. Med.* 2003. Vol. 4, N 2. P. 157–163.
126. Russell R. B., Green N. S., Steiner C. A. et al. Cost of hospitalization for preterm and low birth weight infants in the United States // *Pediatrics.* 2007. Vol. 120, N 1. P. e1–e9.
127. Steichen J. J., Vohr F., Dusick A. et al. Resource utilization and health outcome in extremely low birthweight (ELBW) infants // *Pediatr. Res.* (abstract). 1998. Vol. 43. P. 213.
128. Doyle L. W., Casalaz D. Outcome at 14 years of extremely low birthweight infants: a regional study // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal.* 2001. Vol. 85. P. F159–F164.
129. Doyle L. W. Growth and respiratory health in adolescence of the extremely low birth weight survivor // *Clinics in Perinatol.* 2000. Vol. 27, N 2. P. 431–432.
130. Cheong J. L. Y. et al. Head growth in preterm infants: correlation with magnetic resonance imaging and neurodevelopmental outcome // *Pediatrics.* 2008. Vol. 121, N 6. P. e1534–e1540.
131. Kilbride H. W., Daily D. K., Claflin K. et al. Improved survival and neurodevelopmental outcome for infants less than 801 grams birthweight // *Am. J. Perinatol.* 1990. Vol. 7. P. 160–165.
132. Stathis S. L., O'Callaghan M., Harvey J. et al. Head circumference in ELBW babies is associated with learning difficulties and cognition but not ADHD in the school-aged child // *Dev. Med. Child. Neurol.* 1999. Vol. 46, N 6. P. 375–380.
133. TeKolste K., Bragg J., Wendel S. eds. Critical Elements of Care for the Low Birth Weight Neonatal Intensive Care Unit (NICU) Graduate (CEC-LBW) // *ELBW Supplement to CEC-LBW.* 2004. URL: <http://www.medicalhome.org/4Download/cec/elbw.pdf> (дата доступа: 15.12.2012).
134. Volpe J. J. Cerebral white matter injury of the premature infant — more common than you think // *Pediatrics.* 2003. Vol. 112, N 1. P. 176–180.

135. Salkorpi T., Rautio T., Sajaniemi N. et al. Neurological development up to the age of four years of extremely low birthweight infants born in Southern Finland in 1991–94 // *Acta Paediatr.* 2001. Vol. 90, N 2. P. 218–221.
136. Ment L. R., Schneider K. C., Ainley M. A. et al. Adaptive mechanisms of developing brain: the neuroradiologic assessment of the preterm infant // *Clin. in Perinatol.* 2000. Vol. 27, N 2. P. 303–323.
137. Limperopoulos C. et al. Cerebellar Hemorrhage in the Preterm Infant: Ultrasonographic Findings and Risk Factors // *Pediatrics.* 2005. Vol. 116. P. 717–724.
138. De Vries L. S., Rademaker K. J., Groenendaal F. et al. Correlation between neonatal cranial ultrasound, MRI in infancy and neurodevelopmental outcome in infants with a large intraventricular haemorrhage with or without unilateral parenchymal involvement // *Neuropediatrics.* 1998. Vol. 29. P. 180–188.
139. Robertson C. M., Howarth T. M., Bork D. L., Dinu I. A. Permanent bilateral sensory and neural hearing loss of children after neonatal intensive care because of extreme prematurity: a thirty-year study // *Pediatrics.* 2009. Vol. 123, N 5. P. e797–e807.
140. Wilson-Costello D., Friedman H., Minich N. et al. Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birth weight infants in 2000–2002 // *Pediatrics.* 2007. Vol. 119, N 1. P. 37–45.
141. Lemons J. A., Bauer C. R., Oh W. et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network // *Pediatrics.* 2001. Vol. 107, N 1. P. E1.
142. Hack M., Taylor H. G., Drotar D. et al. Chronic conditions, functional limitations, and special health care needs of school-aged children born with extremely low-birth-weight in the 1990s // *JAMA.* 2005. Vol. 294, N 3. P. 318–325.
143. Constantinou J. C., Adamson-Macedo E. N., Mirmiran M. et al. Neurobehavioral Assessment Predicts Differential Outcome Between VLBW and ELBW Preterm Infants // *Journal of Perinatology.* 2005. Vol. 25. P. 788–793.
144. Goddeeris J. H., Saigal S., Boyle M. H. Economic Outcomes in Young Adulthood for Extremely Low Birth Weight Survivors // *Pediatrics.* 2010. Vol. 126, N 5. P. e1102–e1108.
145. Hellström A. et al. Early weight gain predicts retinopathy in preterm infants: new, simple, efficient approach to screening // *Pediatrics.* 2009. Vol. 123, N 4. P. e638–e645.
146. Clemett R., Darlow B. Results of screening low-birth-weight infants for retinopathy of prematurity // *Curr. Opin. Ophthalmol.* 1999. Vol. 10, N 3. P. 155–163.
147. Finnstrom O., Otterblad Olausson P., Sedin G. et al. Neurosensory outcome and growth at three years in extremely low birthweight infants: follow-up results from the Swedish national prospective study // *Acta Paediatr.* 1998. Vol. 87, N 10. P. 1055–1060.
148. Stout A. U., Stout J. T. Retinopathy of prematurity // *Pediatr. Clin. N. Amer.* 2003. Vol. 50. P. 77–87.
149. Cristobal R., Oghalai J. S. Hearing loss in children with very low birth weight: current review of epidemiology and pathophysiology // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* 2008. Vol. 93, N 6. P. F462–F468.
150. Hack M., Wilson-Costello D., Friedman H. et al. Neurodevelopment and predictors of outcomes of children with birth weights of less than 1000 g: 1992–1995 // *Arch. Pediatr. Adol. Med.* 2000. Vol. 154, N 7. P. 725–731.
151. Xoinis K., Weirather Y., Mavoori H. et al. Extremely low birth weight infants are at high risk for auditory neuropathy // *Journal of Perinatology.* 2007. Vol. 27. P. 718–723.
152. Bigger H. R., Silvestri J. M., Shott S. et al. Influence of increased survival in very low birth weight, low birth weight, and normal birth weight infants on the incidence of sudden infant death syndrome in the United States: 1985–1991 // *J. Pediatr.* 1998. Vol. 133, N 1. P. 73–78.
153. Oyen N., Markestad T., Skaerven R. et al. Combined effects of sleeping position and prenatal risk factors in sudden infant death syndrome: the Nordic Epidemiological SIDS Study // *Pediatrics.* 1997. Vol. 100. P. 613–621.
154. Bhatia J. Current options in the management of apnea of prematurity // *Clin. Pediatr. (Phila).* 2000. Vol. 39, N 6. P. 327–336.
155. Hakulinen A. L., Heinonen K., Lansimies E., Kiekara O. Pulmonary function and respiratory morbidity in school-age children born prematurely and ventilated for neonatal respiratory insufficiency // *Pediatr. Pulmonol.* 1990. Vol. 8, N 4. P. 226–232.
156. Thomas W., Speer C. O. Universitäts-Kinderklinik Würzburg/Bronchopulmonale Dysplasie Frühgeborener Epidemiologie // *Pathogenese und Therapie/Monatsschrift Kinderheilkd.* 2005. Vol. 153. P. 211–219.
157. [Guideline] AAP. Revised indications for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infections // *Pediatrics.* 2003. Vol. 112, N 6, Pt 1. P. 1442–1446.
158. Ambalavanan N., Carlo W. A. Bronchopulmonary dysplasia: new insights // *Clin. Perinatol.* 2004. Vol. 31. P. 613–628.
159. Bos C., Van Marter L. J. et al. Fetal Growth Restriction and Chronic Lung Disease Among Infants Born Before the 28th Week of Gestation // *Pediatrics.* 2009. Vol. 124. P. e450–e458.
160. Viscardi R. M., Muhumuza C. K., Rodriguez A. et al. Inflammatory markers in intrauterine and fetal blood and cerebrospinal fluid compartments are associated with adverse pulmonary and neurologic outcomes in preterm infants // *Pediatr. Res.* 2004. Vol. 55, N 6. P. 1009–1017.

161. Vohr B. R., Wright L. L., Dusick A. M. et al. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993–1994 // *Pediatrics*. 2000. Vol. 105, N 6. P. 1216–1226.
162. Borghesi A., Massa M., Campanelli R. et al. Circulating endothelial progenitor cells in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2009. Vol. 180, N 6. P. 540–546.
163. Yeo S. NICU Update: State of the science of NEC // *J. Perinat. Neonatal. Nurs.* 2006. Vol. 20, N 1. P. 46–50.
164. O’Keefe J. U., O’Callaghan M. J., Cowley D. Non-anaemic iron deficiency identified by ZPP test in extremely premature infants: prevalence, dietary risk factors, and association with neurodevelopmental problems // *Early Hum Dev.* 2002. Vol. 70, N 1–2. P. 73–83.
165. Joana E. Kist-van Holthe et al. Is Nephrocalcinosis in Preterm Neonates Harmful for Long-term Blood Pressure and Renal Function? // *Pediatrics*. 2007. Vol. 119. P. 468–475.
166. Крючко Д. С., Байбарина Е. Н., Антонов А. Г., Рудакова А. А. Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных // *Вопросы практической педиатрии*. 2010. Т. 5, № 2. С. 57–65
167. Bosk A. Aspects of care for very low birth weight preemies < 1500 g // *NICU Local Protocol*. 2011. Diakonissen-Stiftungs-Krankenhaus, Speyer, Germany.
168. Bhandari V. Using early (S)NIPPV, with or without surfactant administration, especially in the youngest infants at the highest risk for adverse outcome // *J. Perinatol.* 2010. Vol. 30. P. 505
169. Bhandari V., Finer N. N. Synchronized nasal intermittent positive-pressure ventilation and neonatal // *J. Pediatr.* 2009. Vol. 124. P. 517–526.
170. Blackmon L. R., Bell E. F., Engle W. A. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants // *Pediatrics*. 2002. Vol. 109, N 2. P. 330–338.
171. Cherif A., Hachani C., Khrouf N. Risk factors of the failure of surfactant treatment by transient intubation during nasal continuous positive airway pressure in preterm infants // *Am. J. Perinatol.* 2008. Vol. 25, N 10. P. 647–652.
172. Cook S. E., Fedor K. L., Chatburn R. L. Effects of imposed resistance on tidal volume with 5 neonatal nasal continuous positive airway pressure systems // *Respir. Care*. 2010. Vol. 55, N 5. P. 544–548.
173. Dani C., Vangi V., Bertini G. High-dose ibuprofen for patent ductus arteriosus in extremely preterm infants: a randomized controlled study // *Clinical Pharmacology Therapeutics*. 2012. Vol. 91, N 4. P. 590–596. Epub. 2011. doi:10.1038/clpt.2011.284.
174. Dani C., Berti E., Barp J. Risk factors for INSURE failure in preterm infants // *Minerva Pediatr.* 2010. Vol. 62, N 3. P. 19–20.
175. Dargaville P. A. OPTIMIST-A. Multicentre randomized controlled trial of minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants 25–28 weeks gestation on continuous positive airway pressure. 2011. URL: <http://www.anzctr.org.au/ACTRN12611000916943.aspx>.
176. Dargaville P. A., Aiyappan A. Minimally invasive surfactant therapy in preterm infants on CPAP // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2011. Vol. 96. P. 243–248.
177. Dargaville P. A., Aiyappan A., Cornelius A. Preliminary evaluation of a new technique of minimally invasive surfactant therapy // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2011. Vol. 96. P. 243–248.
178. El-Dib M., Narang S. Red blood cell transfusion, feeding and necrotizing enterocolitis in preterm infants // *Journal of Perinatology*. 2011. Vol. 31. P. 183–187.
179. Finer N. N., Carlo W. A. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants // *NEJM*. 2010. Vol. 362. P. 1970–1979.
180. Fuchs H., Lindner W., Leiprecht A. Predictors of early nasal CPAP failure and effects of various intubation criteria on the rate of mechanical ventilation in preterm infants of < 29 weeks gestational age // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2011. Vol. 96. P. 343–347.
181. Gien J. Controversies in the management of patent ductus arteriosus // *NeoReviews*. 2008. Vol. 9. P. e477–e482.
182. Gokmen T., Erdeve O., Altug N. Efficacy and safety of oral versus intravenous ibuprofen in very low birth weight preterm infants with patent ductus arteriosus // *Journal of Pediatrics*. 2011. Vol. 158, N 4. P. 549–554.
183. Korbmacher B. Management of the persistent ductus arteriosus in infants of very low birth weight: early and long-term results // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2004. Vol. 3. P. 460–464.
184. Laughon M., Bose C., Allred E. N. Antecedents of chronic lung disease following three patterns of early respiratory disease in preterm infants // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2011. Vol. 96, N 2. P. 114–120.
185. Logan J. W., O’Shea T. M., Allred E. N. Early postnatal hypotension and developmental delay at 24 months of age among extremely low gestational age newborns // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2011. Vol. 96. P. 321–328.
186. Madan J. C. Patent ductus arteriosus therapy: impact on neonatal and 18-month outcome // *Pediatrics*. 2009. Vol. 123, N 2. P. 674–681.
187. Richards J., Johnson A., Fox G., Campbell M. A second course of ibuprofen is effective in the closure of a clinically significant PDA in ELBW infants // *Pediatrics*. 2009. Vol. 124. P. 287–293.

188. Schmidt B., Roberts S., Fanaroff A. Indomethacin prophylaxis, patent ductus arteriosus, and the risk of bronchopulmonary dysplasia: further analyses from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms (TIPP) // *The Journal of Pediatrics*. 2006. Vol. 148, N 6. P. 713–714.
189. Teixeira L. S., McNamara P. J. Patent ductus arteriosus ligation and post-operative hemodynamic instability: case report and framework for enhanced neonatal care // *Acta Paed*. 2006. Vol. 95. P. 394–403.
190. Tsai E. Withholding and withdrawing artificial nutrition and hydration // *Paediatr. Child Health*. 2011. Vol. 16, N 4. P. 241–242.
191. Vogt H., Lindström K., Bråbäck L., Hjern A. Preterm birth and inhaled corticosteroid use in 6-to 19-year-olds: a Swedish national cohort study // *Pediatrics*. 2011. Vol. 127. P. 1052–1059.
192. Паршин Е. В., Кушнерик Л. А., Блинов С. А. Диагностическая и прогностическая роль показателей глубокой картины кислородного статуса артериальной крови у новорожденных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении с респираторным дистресс-синдромом недоношенных // *Детская медицина Северо-Запада*. 2010. Т. 1, № 1. С. 41–46.
193. Symington A. P. J. Developmental care for promoting development and preventing morbidity in preterm infants // *Cochrane Review*. 2003.
194. Zanelli S. A., Stanley D. P., Kaufman D. Hypoxic-ischemic encephalopathy. 2012. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/973501> (дата обращения: 25.09.2012).
195. Raju Tonse N. K., Rosenkrantz T., Konop R. Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn. 2003. URL: <http://www.emedicine.com/ped/byname/hypoxic-ischemic-encephalopathy.htm> (дата обращения: 20.05.2011).
196. De Menezes M. S. Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn. 2006. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/1183351> (дата обращения: 20.05.2011).
197. Сулима Е. Г., Козьякин В. И., Мартынюк В. Ю. Сучасні проблеми клінічної педіатрії // *Матеріали конгресу педіатрів України*. 17–19 октября 2006., Киев. С. 6–9.
198. Gluckman P. D., Wyatt J. S., Azzopardi D. et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicenter randomized trial // *Lancet*. 2005. Vol. 365. P. 663–670.
199. Shankaran S., Laptook A. R., Ehrenkranz R. A. et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy // *N. Engl. J. Med*. 2005. Vol. 353, N 15. P. 1574–1584.
200. [Guideline] American Academy of Pediatrics. Relation between perinatal factors and neurological outcome. In: *Guidelines for Perinatal Care*. 3rd ed. Elk Grove Village, Ill: American Academy of Pediatrics. 1992. P. 221–234.
201. Bryce J., Boschi-Pinto C., Shibuya K., Black R. E. WHO estimates of the causes of death in children // *Lancet*. 2005. Vol. 365, N 9465. P. 1147–1152.
202. Lawn J., Shibuya K., Stein C. No cry at birth: global estimates of intrapartum stillbirths and intrapartum-related neonatal deaths // *Bull World Health Organ*. 2005. Vol. 83, N 6. P. 409–417.
203. van Handel M., Swaab H., de Vries L. S., Jongmans M. J. Long-term cognitive and behavioral consequences of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia: a review // *Eur. J. Pediatr*. 2007. Vol. 166, N 7. P. 645–654.
204. Pin T. W., Eldridge B., Galea M. P. A review of developmental outcomes of term infants with post-asphyxia neonatal encephalopathy // *Eur. J. Paediatr. Neurol*. 2009. Vol. 13, N 3. P. 224–234.
205. Simon N. P. Long-term neurodevelopmental outcome of asphyxiated newborns // *Clin. Perinatol*. 1999. Vol. 26, N 3. P. 767–778.
206. Badawi N., Kurinczuk J. J., Keogh J. M. et al. Antepartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study // *B. M. J*. 1998. Vol. 317. P. 1549–1553.
207. Badawi N., Kurinczuk J., Keogh J. M. Intrapartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study // *B. M. J*. 1998. Vol. 317. P. 1554–1558.
208. Badawi N., Kurinczuk J., Hall P. et al. Newborn encephalopathy in term infants: three approaches to population-based investigation // *Semin. Neonatol*. 1997. Vol. 2. P. 181–188.
209. Patti L. Paige, Paul C. Neurologic disorders // *Handbook of Neonatal Intensive Care* 6th ed. 2006. Ch. 26. P. 773–811.
210. Shah S. P., Beyene J., To T., Ohlsson A., Perlman M. Postasphyxial hypoxic-ischemic encephalopathy in neonates outcome prediction rule within 4 hours of birth // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med*. 2006. Vol. 160. P. 729–736.
211. Ferriero D. M. Neonatal brain injury // *N. Engl. J. Med*. 2004. Vol. 351, N 19. P. 1985–1995.
212. Perlman J. M. Brain injury in the term infant // *Semin. Perinatol*. 2004. Vol. 28, N 6. P. 415–424.
213. Grow J., Barks J. D. Pathogenesis of hypoxic-ischemic cerebral injury in the term infant: current concepts // *Clin. Perinatol*. 2002. Vol. 29, N 4. P. 585–602.
214. Rabinstein A., Resnick S. Hypoxic-ischemic brain damage. *Practical Neuroimaging in Stroke: A Case-Based Approach* // *Medical*. 2009. Vol. 1. P. 1–17.
215. Papile L. A., Rudolph A. M., Heymann M. A. Autoregulation of cerebral blood flow in the preterm fetal lamb // *Pediatr. Res*. 1985. Vol. 19, N 2. P. 159–161.
216. Rosenkrantz T. S., Diana D., Munson J. Regulation of cerebral blood flow velocity in nonasphyxiated, very low birth weight infants with hyaline membrane disease // *J. Perinatol*. 1988. Vol. 8, N 4. P. 303–308.

217. Kortz G. D., Madigan J. E., Goetzman B. W., Durando M. Intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in clinically normal equine neonates // *Am. J. Vet. Res.* 1995. Vol. 56, N 10. P. 1351–1355.
218. Grow J., Barks J. D. Pathogenesis of hypoxic-ischemic cerebral injury in the term infant: current concepts // *Clin. Perinatol.* 2002. Vol. 29, N 4. P. 585–602.
219. Khwaja O., Volpe J. J. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity... Is it HIE? And why that matters // *Acta Paediatrica.* 2007. Vol. 66. P. 1113–1114.
220. Neonatal encephalopathy // *Neonatal handbook* / Ed. by Bowman E., Fraser S. 2012. URL: http://www.netsvic.org.au/nets/handbook/index.cfm?doc_id=11236 (дата обращения: 25.09.2012).
221. Delivoria-Papadopoulos M., Marro P. J. Biochemical basis of hypoxic-ischemic encephalopathy // *NeoReviews.* 2010. Vol. 11. P. 184–193.
222. Roth S. C., Baudin J., Cady E. et al. Relation of deranged neonatal cerebral oxidative metabolism with neurodevelopmental outcome and head circumference at 4 years // *Dev. Med. Child. Neurol.* 1997. Vol. 39, N 11. P. 718–725.
223. Иванов Д. О. Нарушения обмена глюкозы у новорожденных. СПб.: Изд-во Н-Л, 2011. 100 с.
224. Bhat M. A., Shah Z. A., Makhdoomi M. S., Mufti M. H. Theophylline for renal function in term neonates with perinatal asphyxia: a randomized, placebo-controlled trial // *J. Pediatr.* 2006. Vol. 149. P. 180–184.
225. Jenik A. G., Ceriani Cernadas J. M., Gorenstein A. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effects of prophylactic theophylline on renal function in term neonates with perinatal asphyxia // *Pediatrics.* 2000. Vol. 105. P. 45.
226. Eicher D. J., Wagner C. L., Katikaneni L. P. et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: safety outcomes // *Pediatr. Neurol.* 2005. Vol. 32, N 1. P. 18–24.
227. Shankaran S., Laptook A. R., Ehrenkranz R. A. et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353, N 15. P. 1574–1584.
228. Schulzke S. M., Rao S., Patole S. K. A systematic review of cooling for neuroprotection in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy — are we there yet? // *BMC Pediatrics.* 2007. P. 7–30.
229. Shah P. S., Ohlsson A., Perlman M. Hypothermia to treat neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: systematic review // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2007. Vol. 161. P. 951–958.
230. [Guideline] American Academy of Pediatrics. Relation between perinatal factors and neurological outcome // *Guidelines for perinatal care.* 3rd ed. Elk Grove Village, Ill: American Academy of Pediatrics. 1992. P. 221–234.
231. [Guideline] Committee on fetus and newborn, American Academy of Pediatrics and Committee on obstetric practice, American College of Obstetrics and Gynecology. Use and abuse of the APGAR score // *Pediatr.* 1996. Vol. 98. P. 141–142.
232. Sarnat H. B., Sarnat M. S. Neonatal encephalopathy following fetal distress: A clinical and electroencephalographic study // *Archives of Neur.* 1976. Vol. 33. P. 696–705.
233. Hill A., Volpe J. J. Neurologic disorders // *Neonatology: Pathophysiology and management of the newborn* / Avery G. B., Fletcher M. A., MacDonald M. G., eds. Philadelphia New York: Lippincott. Raven. 1994. P. 1117–1138.
234. Иова А. С., Щугарева Л. М., Гармашов Ю. А. Пути повышения чувствительности шкалы комы Глазго у детей (педиатрическая шкала комы Глазго — Санкт-Петербург) // Первая Всероссийская конф. по детской нейрохирургии (18–20 июня). М., 2003. С. 134–135.
235. George M. M. Neonatal encephalopathy, hypoxic ischemic encephalopathy and subsequent cerebral palsy: etiology, pathology and prevention // *Medical Veritas.* 2005. Vol. 2. P. 500–506.
236. Mizrahi E. M., Kellaway P. Characterization and classification of neonatal seizures // *Neurology.* 1987. Vol. 37, N 12. P. 1837–1844.
237. Hahn J. S., Olson D. M. Etiology of neonatal seizures // *NeoReviews.* 2004. Vol. 5, N 8. P. 327.
238. Kelleher J., Chan P. et al. Modification of hypoxia-induced injury cultured rat astrocytes by high levels of glucose // *Stroke.* 1993. Vol. 24, N 6. P. 855–862.
239. Toffaletti J. G. Blood lactate: biochemistry, laboratory methods, and clinical interpretation // *Crit. Rev. in Clin. Lab. Sciences.* 1991. Vol. 28. P. 253–268.
240. da Silva S., Hennebert N. et al. Clinical value of a single postnatal lactate measurement after intrapartum asphyxia // *Acta Paediatr.* 2000. Vol. 89, N 3. P. 320–223.
241. Massaro A. N., Chang T., Kadom N. et al. Biomarkers of brain injury in neonatal encephalopathy treated with hypothermia // *J. Pediatr.* 2012. Vol. 161, N 3. P. 434–440.
242. Yang Huafang, Li Qinghua, Wang Keling et al. Clinical significance of S-100 β and NSE for diagnosis of HIE and prognosis in neonates // *Hebei Medical Journal.* 2009. 01. [DOI]: CNKI: SUN: HBYZ.0.2009–01–009.
243. Thorngren-Jerneck K., Alling C., Herbst A. et al. S100 Protein in serum as a prognostic marker for cerebral injury in term newborn infants with hypoxic ischemic encephalopathy // *Pediatr. Res.* 2004. Vol. 55, N 3. P. 406–412.
244. Anderson P. Neuropeptide could be biomarker for stroke // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012. Vol. 60. P. 346–354.
245. Huang B. Y., Castillo M. Hypoxic-ischemic brain injury: imaging findings from birth to adulthood // *Radiographics.* 2008. Vol. 28, N 2. P. 417–439.
246. Latchaw R. E., Truwit C. E. Imaging of perinatal hypoxic-ischemic brain injury // *Semin. Pediatr. Neurol.* 1995. Vol. 2, N 1. P. 72–89.

247. Rutherford M., Pennock J., Schwieso J. et al. Hypoxic-ischaemic encephalopathy: early and late magnetic resonance imaging findings in relation to outcome // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* 1996. Vol. 75. P. 145–151.
248. Brenner, D. J. Estimating cancer risks from pediatric CT: going from the qualitative to the quantitative // *Pediatr. Radiol.* 1996. Vol. 32. P. 228–231.
249. Perrin R. G., Rutka J. T., Drake J. M. et al. Management and outcomes of posterior fossa subdural hematomas in neonates // *Neurosurgery.* 1997. Vol. 40. P. 1190–1199.
- a. Brouwer A. J., Groenendaal F., Koopman C. et al. Intracranial hemorrhage in full-term newborns: a hospital-based cohort study // *Neuroradiology.* 2010. Vol. 52, N 6. P. 567–576.
250. Cowan F. M., de Vries L. S. The internal capsule in neonatal imaging // *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2005. Vol. 10, N 5. P. 461–474.
251. de Vries L. S., Groenendaal F. Patterns of neonatal hypoxic-ischemic brain injury // *Neuroradiology.* 2010. Vol. 52, N 6. P. 555–566.
252. Zarifi M. K., Astrakas L. G., Poussaint T. Y. et al. Prediction of adverse outcome with cerebral lactate level and apparent diffusion coefficient in infants with perinatal asphyxia // *Radiology* 2002. Vol. 225. P. 859–870.
253. Cowan F. M., de Vries L. S. The internal capsule in neonatal imaging // *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2005. Vol. 10, N 5. P. 461–474.
254. Barkovich A. J., Westmark K. D., Bedi H. S. et al. Proton spectroscopy and diffusion imaging on the first day of life after perinatal asphyxia: preliminary report // *AJNR.* 2001. Vol. 22. P. 1786–1794.
255. Martinez-Biarge M., Diez-Sebastian J., Kapellou O. et al. Predicting motor outcome and death in term hypoxic-ischemic encephalopathy // *Neurology.* 2011. Vol. 76, N 24. P. 2055–2061.
256. Glasier C. M., Seibert J. J., Chaddock W. M. et al. Brain death in infants: evaluation with Doppler US // *Radiology.* 1989. Vol. 172. P. 377–380.
257. Seibert J. J., McCowan T. C., Chaddock W. M. et al. Duplex pulsed Doppler US versus intracranial pressure in the neonate: clinical and experimental studies // *Radiology.* 1989. Vol. 171. P. 155–159.
258. Benson J. E., Bishop M. R., Cohen H. L. Intracranial neonatal neurosonography: an update // *Ultrasound Q.* 2002. Vol. 18, N 2. P. 89–114.
259. Liu J., Cao H. Y., Huang X. H., Wang Q. The pattern and early diagnostic value of Doppler ultrasound for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy // *J. Trop. Pediatr.* 2007. Vol. 53, N 5. P. 351–354.
260. Kirimi E., Tuncer O., Atas B. et al. Clinical value of color Doppler ultrasonography measurements of full-term newborns with perinatal asphyxia and hypoxic ischemic encephalopathy in the first 12 hours of life and long-term prognosis // *Tohoku J. Exp. Med.* 2002. Vol. 197, N 1. P. 27–33.
261. Kurmanavicius J., Florio I., Wisser J. et al. Reference resistance indices of the umbilical, fetal middle cerebral and uterine arteries at 24–42 weeks of gestation // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1997. Vol. 10. P. 112–120.
262. Wang H., Zhang Z. Resistance index of anterior cerebral artery in the diagnosis of hypoxic ischemic encephalopathy in neonates // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 1995. Vol. 30, N 7. P. 387–390.
263. Deeg K. H., Wolf A. Doppler ultrasonographic diagnosis of increased intracranial pressure by comparison of flow velocities in the extra- and intracranial sections of the internal carotid artery // *Ultraschall. Med.* 2000. Vol. 21, N 6. P. 259–264.
264. Barkovich A. J. *Pediatric neuroimaging.* 3rd ed. New York, NY: Lippincott Williams & Wilkins. 2000. P. 162–208.
265. Barkovich A. J., Westmark K., Partridge C. et al. Perinatal asphyxia: MR findings in the first 10 days // *AJNR.* 1995. Vol. 16. P. 427–438.
266. Chao C. P., Zaleski C. G., Patton A. C. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: multimodality imaging findings // *RadioGraphics.* 2006. Vol. 26. P. 159–172.
267. de Haan H. H., Hasaart T. H. Neuronal death after perinatal asphyxia // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1995. Vol. 61, N 2. P. 123–127.
268. Pressler R. M., Boylan G. B., Morton M. et al. Early serial EEG in hypoxic ischaemic encephalopathy // *Clinical Neurophysiology.* 2001. Vol. 112. P. 31–37.
269. Rowe J. C., Holmes G. L., Hafford J. et al. Prognostic value of the electroencephalogram in term and preterm infants following neonatal seizures // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1985. Vol. 60, N 3. P. 183–196.
270. Murray D. M., Boylan G. B., Ryan C. A., Connolly S. Early EEG findings in hypoxic-ischemic encephalopathy predict outcomes at 2 years // *Pediatrics.* 2009. Vol. 124. P. 459–467.
271. Sinclair D. B., Campbell M., Byrne P., Prasertsom W., Robertson C. M. T. EEG and long-term outcome of term infants with neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy // *Clinical neurophysiology.* 1999. Vol. 110. P. 655–659.
272. van Rooij L. G. M., Toet M. C., Osredkar D. et al. Recovery of amplitude integrated electroencephalographic background patterns within 24 hours of perinatal asphyxia // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2005. Vol. 90. P. 245–251.
273. de Vries L. S., Toet M. C. Amplitude integrated electroencephalography in the full-term newborn // *Clin. Perinatol.* 2006. Vol. 33. P. 619–632.

274. Hellstrom-Westas L., Rosen I. Continuous brain-function monitoring: state of the art in clinical practice // *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2006. Vol. 11. P. 503–511.
275. Levene M. I., de Vries L. S. Hypoxic-ischemic encephalopathy Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant // Ed. by Fanaroff A. A., Martin R.J., Walsh M. C. 9th ed. 2011. Vol. 2, N 40. P. 958–962.
276. Gluckman P. D., Wyatt J. S., Azzopardi D. et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicenter randomised trial // *Lancet.* 2005. Vol. 365. P. 663–670.
277. Jacobs S., Hunt R., Tarnow-Mordi W., Inder T., Davis P. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. Vol. 4. CD003311.
278. Spitzmuller R. E., Phillips T., Meinzen-Derr J., Hoath S. B. Amplitude-integrated EEG is useful in predicting neurodevelopmental outcome in full-term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: a meta-analysis // *Journal of Child Neurology.* 2007. Vol. 22. P. 1069–1078.
279. Hallberg B., Grossmann K., Bartocci M., Blennow M. The prognostic value of early aEEG in asphyxiated infants undergoing systemic hypothermia treatment // *Acta Paediatrica.* 2010. Vol. 99, N 4. P. 531–536.
280. Toet M. C., Lemmers P. M. van Schelven et al. Cerebral oxygenation and electrical activity after birth asphyxia: their relation to outcome // *Pediatrics.* 2006. Vol. 117, N 2. P. 333–339.
281. Chock V., Davis A. S. Bedside cerebral monitoring to predict neurodevelopmental outcomes // *NeoReviews.* 2009. Vol. 10. P. 121–129.
282. Millichap, Gordon J. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: predicting the outcome // *AAP Grand Rounds.* 2006. Vol. 16, N 5. P. 52.
283. Sunshine P. Neonatal encephalopathy: epidemiology and overview // *Fetal and Neonatal Brain Injury.* 4th ed. 2009. Ch.1. P.1–10.
284. Sabir H., Jary S., Tooley J., Liu X., Thoresen M. Increased inspired oxygen in the first hours of life is associated with adverse outcome in newborns treated for perinatal asphyxia with therapeutic hypothermia // *J. Pediatr.* 2012. Vol. 161, N 3. P. 409–416.
285. [Guideline] American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Use of inhaled nitric oxide // *Pediatrics.* 2000. Vol. 106 (2 Pt 1). P. 344–345.
286. Shalak L., Perlman J. M. Hypoxic-ischemic brain injury in the term infant: current concepts // *Early Hum.* 2004. Vol. 80. P. 125–141.
287. Shankaran S. The postnatal management of the asphyxiated term infant // *Clin. Perinatol.* 2002. Vol. 29, N 4. P. 675–692.
288. Stola A., Perlman J. Post-resuscitation strategies to avoid ongoing injury following intrapartum hypoxia-ischemia // *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2008. Vol. 13, N 6. P. 424–431.
289. Perlman J. M. Intervention strategies for neonatal hypoxic-ischemic cerebral injury // *Clin. Ther.* 2006. Vol. 28, N 9. P. 1353–1365.
290. [Guideline] American Academy of Pediatrics, American Heart Association. Textbook of Neonatal Resuscitation. 5th ed. // American Heart Association. 2006. P. 300.
291. [Guideline] Ten V. S., Matsukevich D. Room air or 100% oxygen for resuscitation of infants with perinatal depression // *Curr. Opin. Pediatr.* 2009. Vol. 21, N 2. P. 188–193.
292. Clark R. S., Lai Y., Hickey R. W., Safar P. J. Hypoxic-ischemic encephalopathy: pathobiology and therapy of the postresuscitation syndrom in children. *Rodgers' Textbook of Pediatric Intensive Care.* 2006. Ch. 58. P. 905–923.
293. Huang B. Y., Castillo M. Hypoxic-ischemic brain injury: imaging findings from birth to adulthood // *RadioGraphics.* 2008. Vol. 28. P. 417–439.
294. Durand D. J., Phillips B. Blood gases // *Assisted ventilation of the neonate* / Ed. by Goldsmith J. P., Karotkin E. H. 4th ed. Saunders. 2003. Ch. 17. P. 279–292.
295. Hagedorn M. I. E., Garden S. L. Respiratory diseases. *Handbook of neonatal intensive care.* 6th ed. St. Louis: Mosby. 2006. Ch.23. P.595–698.
296. Jing L., Yue S. Clinical characteristics, diagnosis and management of respiratory distress syndrome in full-term neonates // *Chin. Med. J.* 2010. Vol. 123, N 19. P. 2640–2644.
297. Abu-Shaweesh J. M. Respiratory disorders in preterm and term infants // *Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant* // Ed. by Fanaroff A. A., Martin R.J., Walsh M. C. 9th ed. 2011. Vol. 2, N 44. P. 1141–1170.
298. Pappas A., Shankaran S. Hypocarbica and adverse outcome in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy // *J. Pediatr.* 2011. Vol. 158, N 5. P. 752–758.
299. Goldsmith J. P., Karotkin E. H. Assisted ventilation of the neonate. 4th ed. 2003. P. 249–261; 588.
300. Donn S. M., Sinha S. K. Manual of neonatal respiratory care. 2nd ed. 2006. 580 p.
301. Chowdhury O., Greenough A. Neonatal ventilatory techniques — which are best for infants born at term? // *Arch. Med. Sci.* 2011. Vol. 7, N 3. P. 381–387.
302. Warren J. B., Anderson J. M. Newborn respiratory disorders // *Pediatr. Rev.* 2010. Vol. 31. P. 487–496.
303. Stein H., Firestone K. NAVA ventilation in neonates: clinical guidelines and management strategies // *Neonatology today.* 2012. Vol. 7, N 4. P. 1–10.
304. Liu J., Li J., Gu M. The correlation between myocardial function and cerebral hemodynamics in term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy // *J. Trop. Pediatr.* 2007. Vol. 53, N 1. P. 44–48.

305. Kusaka T., Okubo K., Nagano K., Isobe K. Itoh S. Cerebral distribution of cardiac output in newborn infants // Japan Maternal Perinatal Center and Faculty of Medicine. 2004. Vol. 90, N 1. P. 77–78.
306. Stola A., Perlman J. Post-resuscitation strategies to avoid ongoing injury following intrapartum hypoxia-ischemia. // Semin. Fetal Neonatal Med. 2008. Vol. 13, N 6. P. 424–431.
307. Perlman J. M. Intervention strategies for neonatal hypoxic-ischemic cerebral injury // Clin. Ther. 2006. Vol. 28, N 9. P. 1353–1365.
308. Evans N. Which inotrope for which baby? // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. 2006. P. 91–94.
309. Clark R. S., Lai Y., Hickey R. W., Safar P. J. Hypoxic-ischemic encephalopathy: pathobiology and therapy of the postresuscitation syndrom in children. Rodgers' Textbook of Pediatric Intensive Care. 2006. Ch. 58. P. 905–923.
310. He Shao-ru, Zhang C. Accuracy of the ultrasonic cardiac output monitor in healthy term neonates during postnatal circulatory adaptation // Chin. Med. J. 2011. Vol. 124, N 15. P. 2284–2289.
311. Shah P., Riphagen S., Beyene J., Perlman M. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. 2004. Vol. 89. P. 152–155.
312. Osborn D., Evans N., Kluckow M. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage // J. Pediatr. 2000. Vol. 137. P. 68–72.
313. Oishi P., Datar S. A., Fineman J. R. Advancer in the management of pediatric pulmonary hypertension // Respir. Care. 2011. Vol. 56, N 9. P. 1314–1339.
314. Greisen G. Autoregulation of cerebral blood flow in newborn babies // Early Hum. Dev. 2005. Vol. 81, N 5. P. 423–428.
315. Meek J. H., Elwell C. E., McCormick D. C. et al. Abnormal cerebral haemodynamics in perinatally asphyxiated neonates related to outcome // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. 1999. Vol. 81, N 2. P. 110–115.
316. Rains-Bahrami K., Rivera O., Short B. L. Validation of a noninvasive neonatal optical cerebral oximeter in veno-venous ECMO patients with a cephalad catheter // Journal of Perinatology. 2006. Vol. 26. P. 628–635.
317. Xinlin Hou. NIRS study of cerebral oxygenation and hemodynamics in neonate at birth // EMBC. 2011. Annual International Conference of the IEEE. P. 1229–1232.
318. Greisen G. Autoregulation of cerebral blood flow in newborn babies // Early Hum. Dev. 2005. Vol. 81, N 5. P. 423–428.
319. Miller S. P., Weiss J., Barnwell A. et al. Seizure-associated brain injury in term newborns with perinatal asphyxia // Neurology. 2002. Vol. 58, N 4. P. 542–548.
320. Scher M. S. Neonatal seizures and brain damage // Pediatr. Neurol. 2003. Vol. 29, N 5. P. 381–390.
321. Holmes G. L. Effects of seizures on brain development: lessons from the laboratory // Pediatr. Neurol. 2005. Vol. 33, N 1. P. 1–11.
322. Boylan G. B., Rennie J. M., Chorley G. et al. Second-line anticonvulsant treatment of neonatal seizures: a video-EEG monitoring study // Neurology. 2004. Vol. 62, N 3. P. 486–488.
323. Boylan G. B., Rennie J. M., Pressler R. M. et al. Phenobarbitone, neonatal seizures, and video-EEG // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. 2002. Vol. 86, N 3. P. 165–170.
324. Painter M. J., Scher M. S., Stein A. D. et al. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures // N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 341, N 7. P. 485–489.
325. Castro Conde J. R., Hernandez Borges A. A. et al. Midazolam in neonatal seizures with no response to phenobarbital // Neurology. 2005. Vol. 64, N 5. P. 876–879.
326. Maytal J., Novak G. P., King K. C. Lorazepam in the treatment of refractory neonatal seizures // J. Child. Neurol. 1991. Vol. 6, N 4. P. 319–323.
327. Soul, Janet. Pilot Study of Bumetanide for Newborn Seizures // Clinical Trials. gov. 2012. NCT00830531.
328. Booth D., Evans D. J. Anticonvulsants for neonates with seizures. 2004. URL: <http://www.nichd.nih.gov/cochrane> (дата обращения: 25.09.2012).
329. van Rooij J., Rademaker K. M. Cardiac arrhythmias in neonates receiving lidocaine as anticonvulsive treatment // Eur. J. Pediatr. 2004. Vol. 163, N 11. P. 637–641.
330. Goldberg R. N., Moscoso P., Bauer C. R. et al. Use of barbiturate therapy in severe perinatal asphyxia: a randomized controlled trial // J. Pediatr. 1986. Vol. 109, N 5. P. 851–856.
331. Evans D. J., Levene M. I., Tsakmakis M. Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia // Cochrane Database Syst Rev. 2007. CD001240.
332. Kecskes Z., Healy G., Jensen A. Fluid restriction for term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy following perinatal asphyxia // Cochrane Database Syst. Rev. 2005. CD004337.
333. Vannucci R. C., Yager J. Y., Vannucci S. J. Cerebral glucose and energy utilization during the evolution of hypoxic-ischemic brain damage in the immature rat // J. Cereb. Blood Flow Metab. 1994. Vol. 14 (2). P. 279–288.
334. Thorngren-Jerneck K., Hellstrom-Westas L., Ryding E. et al. Cerebral glucose metabolism and early EEG/aEEG in term newborn infants with hypoxic-ischemic encephalopathy // Pediatr. Res. 2003. Vol. 54. P. 854–860.
335. Salhab W. A., Wyckoff M. H., Laptook A. R., Perlman J. M. Initial hypoglycemia and neonatal brain injury in term infants with severe fetal acidemia // Pediatrics. 2004. Vol. 114, N 2. P. 361–366.

336. Ilves P., Lintrop M., Talvik I., Muug K., Maipuu L. Changes in cerebral and visceral blood flow velocities in asphyxiated term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy // *J. Ultrasound Med.* 2009. Vol. 28, N 11. P. 1471–1480.
337. Laptook A., Tyson J., Shankaran S. et al. Elevated temperature after hypoxic-ischemic encephalopathy: risk factor for adverse outcomes // *Pediatrics.* 2008. Vol. 122, N 3. P. 491–499.
338. Laptook A. R. Use of therapeutic hypothermia for term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy // *Pediatr. Clin. North Am.* 2009. Vol. 56, N 3. P. 601–616.
339. Shankaran S. Neonatal encephalopathy: treatment with hypothermia // *J. Neurotrauma.* 2009. Vol. 26, N 3. P. 437–443.
340. Gunn A. J., Gunn T. R. The “pharmacology” of neuronal rescue with cerebral hypothermia // *Early Hum. Dev.* 1998. Vol. 53, N 1. P. 19–35.
341. Gunn A. J. Cerebral hypothermia for prevention of brain injury following perinatal asphyxia // *Curr. Opin. Pediatr.* 2000. Vol. 12, N 2. P. 111–115.
342. Gluckman P. D., Wyatt J. S., Azzopardi D. et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicenter randomised trial // *Lancet.* 2005. Vol. 365. P. 663–670.
343. Shankaran S., Laptook A. R., Ehrenkranz R. A. et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353, N 15. P. 1574–1584.
344. Eicher D. J., Wagner C. L., Katikaneni L. P. et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: safety outcomes // *Pediatr. Neurol.* 2005. Vol. 32, N 1. P. 18–24.
345. Eicher D. J., Wagner C. L., Katikaneni L. P. et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes // *Pediatr. Neurol.* 2006. Vol. 34, N 2. P. 169.
346. Jacobs S. E., Morley C. J., Inder T. E. et al. Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2011. Vol. 165, N 8. P. 692–700.
347. Zhou W. H., Cheng G. Q., Shao X. M. et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China // *J. Pediatr.* 2010. Vol. 157, N 3. P. 367–372.
348. Simbruner G., Mittal R. A., Rohlmann F., Muche R. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO.network RCT // *Pediatrics.* 2010. Vol. 126, N 4. P. 771–778.
349. Azzopardi D. V., Strohm B., Edwards A. D. et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361, N 14. P. 1349–1358.
350. Wilkinson D. J. Cool heads: ethical issues associated with therapeutic hypothermia for newborns // *Acta Paediatr.* 2009. Vol. 98, N 2. P. 217–220.
351. Perlman M., Shah P. S. Ethics of therapeutic hypothermia // *Acta Paediatr.* 2009. Vol. 98, N 2. P. 211–213.
352. Shankaran S., Pappas A., Laptook A. R. et al. Outcomes of safety and effectiveness in a multicenter randomized, controlled trial of whole-body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy // *Pediatrics.* 2008. Vol. 122, N 4. P. 791–798.
353. Edwards A. D., Azzopardi D. V. Therapeutic hypothermia following perinatal asphyxia // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal ed.* 2006. Vol. 91. P. 127–131.
354. Fairchild K., Sokora D., Scott J., Zanelli S. Therapeutic hypothermia on neonatal transport: 4-year experience in a single NICU // *Journal of Perinatology.* 2010. Vol. 30, N 5. P. 324–329.
355. Austin T., Shanmugalingam S., Clarke P. To cool or not to cool? Hypothermia treatment outside trial criteria // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* 2012.0. F1–F3.
356. Shankaran S. Neonatal encephalopathy: treatment with hypothermia // *NeoReviews.* 2010. Vol. 11. P. 85–92.
357. Zanelli S. A., Naylor M., Dobbins N. et al. Implementation of a “Hypothermia for HIE” program: 2-year experience in a single NICU // *J. Perinatol.* 2008. Vol. 28, N 3. P. 171–175.
358. Сурков Д. Н. Целевой температурный менеджмент с заданным профилем в интенсивной терапии тяжелой неонатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии // *Детская медицина Северо-Запада.* 2011. Т. 2, № 3. С. 22–26.
359. Vannucci R. C., Perlman J. M. Interventions for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy // *Pediatrics.* 1997. Vol. 100, N 6. P. 1004–1014.
360. Marro P. J., Delivoria-Papadopoulos M. Pharmacology review: neuroprotective treatments for hypoxic-ischemic injury // *NeoReviews.* 2010. Vol. 11. P. 311–315.
361. Hall R. T., Hall F. K., Daily D. K. High-dose phenobarbital therapy in term newborn infants with severe perinatal asphyxia: a randomized, prospective study with three-year follow-up // *J. Pediatr.* 1998. Vol. 132, N 2. P. 345–348.
362. Zhu C., Kang W., Xu F. et al. Erythropoietin improved neurologic outcomes in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy // *Pediatrics.* 2009. Vol. 124, N 2. P. 218–226.
363. van Bel F., Shadid M., Moison R. M. et al. Effect of allopurinol on postasphyxial free radical formation, cerebral hemodynamics, and electrical brain activity // *Pediatrics.* 1998. Vol. 101, N 2. P. 185–193.
364. Millichap J. G. Neonatal Hypoxic-ischemic encephalopathy: predicting the outcome // *AAP Grand Rounds.* 2006. Vol. 16. P. 52.
365. Davalos A., Alvares-Sabin J. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomized, multicenter, placebo-controlled study (ICTUS trial) // *Lancet.* 2012. Vol. 380. P. 349–357.

366. Schoeler M., Loetscher P. D. Dexmedetomidine is neuroprotective in an in vitro model for traumatic brain injury // BMC Neurology. 2012. Vol.12 (20). www.biomedcentral.com/1471-2377/12/20 (дата обращения: 26.09.2012).
367. Farag E. Dexmedetomidine in the neurointensive care unit // Discovery Medicine. 2010. Vol. 9, N 44. P. 42-45.
368. Patel J., Edwards A. D. Prediction of outcome after perinatal asphyxia // Curr. Opin. Pediatr. 1997. Vol. 9, N 2. P. 128-132.
369. Depp R. Perinatal asphyxia: assessing its causal role and timing // Semin. Pediatr. Neurol. 1995. Vol. 2, N 1. P. 3-36.
370. Robertson C. M., Perlman M. Follow-up of the term infant after hypoxic-ischemic encephalopathy // Paediatr. Child Health. 2006. Vol. 11, N 5. P. 278-282.
371. Laptook A. R., Shankaran S. Outcome of term infants using apgar scores at 10 minutes following hypoxic-ischemic encephalopathy // Pediatrics. 2009. Vol. 124, N 6. P. 1619-1626.
372. Trotman, Garbutt. Predictors of outcome of neonates with hypoxic ischaemic encephalopathy admitted to the neonatal unit of the University Hospital of the West Indies // J. Trop. Pediatr. 2011. Vol. 57. P. 40-44.
373. Thoresen T. et al. Effect of hypothermia on amplitude-integrated electroencephalogram in infants with asphyxia // Pediatrics. 2010. Vol. 126. P. 131-139.
374. Gunn A. J., Wyatt J. S., Whitelaw A. et al. Therapeutic hypothermia changes the prognostic value of clinical evaluation of neonatal encephalopathy // J. Pediatr. 2008. Vol. 152, N 1. P. 55-58.
375. Gunn A. J., Gunn T. R., de Haan H. H., Williams C. E., Gluckman P. D. Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia in fetal lambs // J. Clin. Invest. 1997. Vol. 99, N 2. P. 248-256.
376. Gunn A. J., Hoehn T., Hansmann G. et al. Hypothermia: an evolving treatment for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy // Pediatrics. 2008. Vol. 121. P. 648-649.
377. Massaro A. N., Chang T., Kadom N. et al. Biomarkers of brain injury in neonatal encephalopathy treated with hypothermia // J. Pediatr. 2012. Vol. 161, N 3. P. 434-440.