

Факторы риска развития внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоконедоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом

А.В. Андреев, Н.В. Харламова, Н.А. Шилова, А.А. Песенкина

ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново, Россия

Risk factors for the development of intraventricular hemorrhage in preterm infants with respiratory distress syndrome

A.V. Andreev, N.V. Kharlamova, N.A. Shilova, A.A. Pesenkina

Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood, Ivanovo, Russia

Внутрижелудочковые кровоизлияния остаются тяжелым осложнением у недоношенных детей и особенно часто встречаются у глубоконедоношенных детей с гестационным возрастом до 27 нед.

Цель исследования. Оценка факторов риска развития внутрижелудочкового кровоизлияния у глубоконедоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом.

Материалы и методы. Проведено проспективное контролируемое сравнительное исследование, в которое включены 104 новорожденных с респираторным дистресс-синдромом со сроком гестации менее 32 нед и массой тела при рождении менее 1500 г. В зависимости от наличия внутрижелудочкового кровоизлияния выделены группы: 1-я группа — 56 детей, у которых в ходе наблюдения верифицировано внутрижелудочковое кровоизлияние; 2-я группа — 48 новорожденных без внутрижелудочкового кровоизлияния.

Результаты. Группы при рождении были сопоставимы по массо-ростовым показателям. Выявлены факторы риска развития внутрижелудочкового кровоизлияния: отсутствие антенатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома плода (отношение шансов — ОШ 2,728; 95% доверительный интервал — ДИ 1,218–6,109), интубация трахеи в родовом зале (ОШ 5,714; 95% ДИ 1,610–20,28), потребность в искусственной вентиляции легких в 1-е сутки жизни (ОШ 2,713; 95% ДИ 1,154–6,377), принудительная искусственная вентиляция легких (ОШ 9,818; 95% ДИ 1,039–92,86), более 20 манипуляций в 1-е сутки жизни (ОШ 2,747; 95% ДИ 1,240–6,089). Определены факторы, способствующие снижению риска развития внутрижелудочкового кровоизлияния: полная антенатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома плода (ОШ 0,35; 95% ДИ 0,149–0,825), менее инвазивное введение порактанта-альфа в дозировке 200 мг/кг (ОШ 0,161; 95% ДИ 0,033–0,787), вентиляция с двойным управлением в течение вдоха (ОШ 0,159; 95% ДИ 0,032–0,784), хроническая артериальная гипертензия у матери в течение настоящей беременности (ОШ 0,185; 95% ДИ 0,037–0,919).

Заключение. По результатам исследования установлены значимые факторы риска развития внутрижелудочкового кровоизлияния у глубоконедоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом.

Ключевые слова: глубоконедоношенные дети, внутрижелудочковые кровоизлияния, респираторный дистресс-синдром, порактант альфа.

Для цитирования: Андреев А.В., Харламова Н.В., Шилова Н.А., Песенкина А.А. Факторы риска развития внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоконедоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 49–55. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–5–49–55

Intraventricular hemorrhage remains a serious complication in infants and especially in preterm infants with gestational age up to 27 weeks.

Objective. To assess the risk factors for the development of intraventricular hemorrhage in deeply preterm infants with respiratory distress syndrome.

Materials and methods. We carried out a prospective controlled comparative study. The study included 104 newborns with respiratory distress syndrome with a gestational age of less than 32 weeks and a birth weight of less than 1500 g. Depending on the presence of intraventricular hemorrhage the patients were divided into groups: Group I: 56 preterm infants with intraventricular hemorrhage verified during the observation; Group II: 48 preterm infants without intraventricular hemorrhage.

Results. The groups at birth were comparable in terms of weight and height. We identified the risk factors contributing to the development of intraventricular hemorrhage: the absence of antenatal prophylaxis of fetal respiratory distress syndrome (odds ratio (OR) 2.728; 95% CI 1.218–6.109), tracheal intubation in the delivery room (OR 5.714; 95% CI 1.610–20.28), the need for mechanical ventilation on the first day life (OR 2.713; 95% CI 1.154–6.377), forced mechanical ventilation (OR 9.818; 95% CI 1.039–92.86), > 20 manipulations in the first day of life (OR 2.747; 95% CI 1.240–6.089). Also, the authors determined the factors contributing to a decrease in the development of intraventricular hemorrhage: complete antenatal prevention of fetal respiratory distress syndrome (OR 0.35; 95% CI 0.149–0.825), less invasive administration of poractant-alpha at a dosage of 200 mg/kg (OR 0.161; 95% CI 0.033–0.787), ventilation with double control during inspiration (OR 0.159; 95% CI 0.032–0.784), chronic arterial hypertension in the mother during the present pregnancy (OR 0.185; 95% CI 0.037–0.919).

Conclusion. According to the results of the study the authors identified significant risk factors for the development of intraventricular hemorrhage in deeply preterm infants with respiratory distress syndrome.

Key words: deeply preterm infants, intraventricular hemorrhage, respiratory distress syndrome, poractant alpha.

For citation: Andreev A.V., Kharlamova N.V., Shilova N.A., Pesenkina A.A. Risk factors for the development of intraventricular hemorrhage in preterm infants with respiratory distress syndrome. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(5): 49–55 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–5–49–55

Внутрижелудочковые кровоизлияния остаются тяжелым осложнением у недоношенных детей и особенно часто встречаются у глубоконедоношенных детей с гестационным возрастом менее 27 нед [1, 2]. У 50–75% недоношенных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями развиваются церебральный паралич, умственная отсталость и/или гидроцефалия, у 25% выживших без инвалидности развиваются психические расстройства и нарушения моторной функции [3–7]. Следовательно, внутрижелудочковые кровоизлияния и связанные с этим неврологические и психические осложнения остаются серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире [8].

Внутрижелудочковые кровоизлияния имеют сложный многофакторный патогенез и гетерогенное происхождение. Врожденная хрупкость сосудов герминативного матрикса создает условия для кровоизлияния, а колебания скорости церебрального кровотока вызывают разрыв сосудистой стенки. Существуют нарушения, связанные с агрегацией тромбоцитов или коагуляцией, которые могут усилить кровоизлияние [8]. Роды через естественные родовые пути, низкая оценка по шкале Апгар, тяжелый респираторный дистресс-синдром, синдром утечки воздуха, гипоксия, гиперкапния, неонатальные судороги, открытый артериальный проток, инфекции и другие факторы, по-видимому, в первую очередь увеличивают колебания мозгового кровотока и, таким образом, представляют собой важные факторы риска развития внутрижелудочкового кровоизлияния [9].

Практически всегда у глубоконедоношенных новорожденных имеется несколькоотягощающих факторов, которые могут затрагивать все патогенетические звенья внутрижелудочкового кровоизлияния, а также усиливать свое негативное воздействие не только на центральную нервную систему, но и на весь организм пациента в целом. В настоящее

время большинство стратегий профилактики внутрижелудочкового кровоизлияния и его осложнений у глубоконедоношенных новорожденных строятся на предупреждении реализации факторов риска в пре- и постнатальном периодах.

Цель исследования: оценка факторов риска развития внутрижелудочкового кровоизлияния у глубоконедоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом.

Характеристика детей и методы исследования

Проведено проспективное контролируемое сравнительное исследование с декабря 2018 по ноябрь 2019 г. В исследование были включены 163 глубоконедоношенных ребенка, родившихся в ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России. Размер выборки предварительно не рассчитывался. Выполнение исследования одобрено локальным этическим комитетом.

В исследование включали детей с респираторным дистресс-синдромом со сроком гестации менее 32 нед и массой тела при рождении менее 1500 г [10]. Все дети наблюдались в раннем неонатальном периоде в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Критериями исключения из исследования служили врожденные пороки развития и хромосомные аномалии; хирургическая патология, транспортировка пациента по санитарной авиации. В ходе исследования 59 пациентов были исключены из анализа по различным причинам (у 54 детей установлено наличие врожденной пневмонии, 5 детям потребовалось оперативное вмешательство). В итоге общее число исследуемых составило 104 новорожденных, которые впоследствии были разделены на 2 группы в зависимости от наличия внутрижелудочкового кровоизлияния: 1-я группа — 56 детей, у которых в ходе наблюдения было верифицировано внутрижелудочковое кровоизлияние; 2-я группа — 48 новорожденных без внутрижелудочкового кровоизлияния.

Степень дыхательных нарушений оценивали по шкале Сильвермана—Андерсена. При диагностике внутрижелудочкового кровоизлияния использовали классификацию L. Papile и соавт. [11]. Кроме того, проводили подсчет количества манипуляций, выполняемых глубоко недоношенным новорожденным, в 1-е сутки жизни.

Большинству детей в условиях родильного зала и отделения реанимации в 1-е сутки жизни вводили экзогенный сурфактант (порактант альфа (Куросурф; «Chiesi», Италия)) согласно клиническим рекомендациям в дозировке 200 мг/кг [10]. Способы введения сурфактанта: стандартный через эндотрахеальную трубку или через дополнительный порт к ней; интубация — введение сурфактанта — экстубация (Intubate — Surfactant — Extubate — INSURE); менее инвазивное введение сурфактанта (Less Invasive Surfactant Administration — LISA).

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Андреев Артем Владимирович — врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, асп. кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0002-3380-3980

e-mail: andreyevart@gmail.com

Харламова Наталья Валерьевна — д.м.н., зав. отделом неонатологии и клинической неврологии детского возраста, проф. кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0003-2867-1693

Шилова Наталья Александровна — к.м.н., ст. науч. сотр. отдела неонатологии и клинической неврологии детского возраста, доцент кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0001-9623-2575

Песенкина Анна Алексеевна — ординатор кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0002-4989-0732

153000, Иваново, ул. Победы, 20

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica 13.0 («Statsoft Ink», США). Кроме того, применяли методы клинической эпидемиологии (расчет отношения шансов — ОШ, 95% доверительного интервала — ДИ) с использованием системы OpenEpi (<http://www.openepi.com>). Численные характеристики представлены в формате: $Me [25\%; 75\%]$ для непараметрических выборок, $M \pm m$ для параметрических выборок. Проверку нормальности распределения значений признаков осуществляли с помощью критерия W Шапиро—Уилка. Для оценки различий использовался критерий Манна—Уитни для несвязанных выборок, точный двусторонний критерий Фишера для малых выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Новорожденные обеих групп были сопоставимы по массо-ростовым показателям (табл. 1).

Статистически значимых различий по течению настоящей беременности, анамнезу матерей, течению родов в группах обследованных детей не выявлено. Антенатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома плода (см. табл. 1) во 2-й группе проводилась полностью достоверно чаще, чем в 1-й группе (ОШ 0,35; 95% ДИ 0,149–0,825; $p=0,015$). Напротив, антенатальная профилактика не проводилась значимо чаще в 1-й группе, чем во 2-й (ОШ 2,728; 95% ДИ 1,218–6,109; $p=0,013$).

При реанимации и стабилизации новорожденных в родовом зале детям без внутрижелудочкового кровоизлияния интубация трахеи выполнялась в 8 (16,7%) случаях (ОШ 0,294; 95% ДИ 0,058–1,479; $p=0,119$); детям с внутрижелудочковым кровоизлиянием I степени — в 2 (5,6%) случаях, II степени — в 8 (53,3%) случаях (ОШ 5,714; 95% ДИ 1,61–220,28; $p=0,004$) и III–IV степени — в 3 (60%) случаях (ОШ 7,5; 95% ДИ 1,074–52,37; $p=0,109$).

У всех глубоконедоношенных новорожденных, включенных в исследование, диагностировано перинатальное поражение ЦНС. Новорожденные в группах не различались по ведущим клиническим проявлениям неврологического дефицита ($p > 0,05$). Отмечено преобладание в обеих группах синдрома угнетения нервной системы (91,5%).

Статистически значимых различий по числу случаев введения экзогенного сурфактанта в родовом зале и его влияния на развитие внутрижелудочкового кровоизлияния не выявлено (ОШ 2,106; 95% ДИ 0,605–7,333; $p=0,235$). В отделении реанимации и интенсивной терапии использовали стандартный способ введения сурфактанта в дополнительный порт эндотрахеальной трубки у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), с применением методик INSURE и LISA (табл. 2). В связи с различной тяжестью состояния новорожденных мы сравнивали отдельно методику стандартного введения в обеих группах, а также методику LISA против INSURE. Менее инвазивное введение порактанта альфа в дозировке 200 мг/кг осуществляли статисти-

Таблица 1. Клиническая характеристика групп при рождении
Table 1. Clinical characteristics of groups at birth

Показатель	1-я группа ($n=56$)	2-я группа ($n=48$)	p
Женский / мужской пол, абс. число	27 / 29	24 / 24	—
Гестационный возраст, нед	29 [27; 30]	30 [28,5; 30,5]	0,010
Масса тела, г	1000 [935; 1280]	1220 [965; 1425]	0,085
Длина тела, см	36 [33; 39]	37 [34; 39]	0,174
Окружность головы, см	26,0 [25,0; 28,0]	27,0 [25,5; 28,0]	0,097
Профилактика РДС плода, n (%)			
нет	31 (55,3)	15 (31,2)	0,013
частичная	13 (23,2)	12 (25,0)	0,832
полная	12 (21,4)	21 (43,8)	0,015
Оценка по шкале Апгар, баллы			
на 1-й минуте	4 [3; 5]	4 [4; 5]	0,024
на 5-й минуте	6 [5; 6]	6 [5; 6]	0,085
Оценка по шкале Сильвермана, баллы	6 [5; 7]	5 [5; 6]	0,008
Необходимость интубации трахеи в родовом зале, n (%)	13 (23,2)	8 (16,7)	0,407
Число летальных исходов в ОРИТН, n (%)	4 (66,7)	2 (33,3)	0,516

Примечание. РДС — респираторный дистресс-синдром; ОРИТН — отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

чески значимо чаще детям 2-й группы (ОШ 0,161; 95% ДИ 0,033–0,787; $p=0,018$). Повторное введение экзогенного сурфактанта в дозировке 100 мг/кг требовалось 8 (20,5%) детям 1-й группы и 3 (11,5%) детям 2-й группы ($p>0,05$).

Распределение по степени тяжести внутрижелудочкового кровоизлияния детей 1-й группы представлено в табл. 3. У 64,3% глубоконедоношенных новорожденных имелись внутрижелудочковые кровоизлияния I степени, у 26,8% детей – II степени и у 8,9% – тяжелые внутрижелудочковые кровоизлияния.

Следует отметить, что внутрижелудочковые кровоизлияния III–IV степени были верифицированы на 4-е и 5-е сутки жизни, изначально у таких детей в 100% случаев к концу 2-х суток жизни регистрировалось внутрижелудочковое кровоизлияние I степени. Внутрижелудочковые кровоизлияния I и II степени диагностированы в первые 3 сут жизни.

Всем пациентам, включенным в исследование, проводили респираторную поддержку. В обеих группах в общей сложности 68 (65,4%) пациентов получали неинвазивную искусственную вентиляцию легких (CPAP/DuoPAP). Анализируя случаи, в которых требовалась искусственная вентиляция легких (25 в 1-й группе против 11 во 2-й группе), выявили, что ее проведение в 1-е сутки жизни у глубоконедоношенных новорожденных с респираторным

дистресс-синдромом увеличивает риск развития внутрижелудочкового кровоизлияния (ОШ 2,713; 95% ДИ 1,154–6,377; $p=0,020$). В 66,6% случаев у глубоконедоношенных детей, включенных в исследование, применяли пациент-триггерную ИВЛ с управляемым вдохом по давлению (pressure controlled ventilation; $n=14$; 38,9%): 11 в 1-й группе против 3 во 2-й группе) в режимах «Assist Control», «Synchronized Intermittent mandatory ventilation», «Synchronized Intermittent mandatory ventilation + Pressure support ventilation» (ОШ 2,095; 95% ДИ 0,045–9,813; $p=0,343$) либо вентиляцию с двойным управлением в течение вдоха (dual control within a breath $n=30$, 6% 4 случая в 1-й группе против 6 во 2-й группе) в режимах «Synchronized Intermittent mandatory ventilation + Volume Guarantee», «Synchronized Intermittent mandatory ventilation + Volume Guarantee + Pressure support ventilation» (ОШ 0,159; 95% ДИ 0,032–0,784; $p=0,017$). Высокочастотную осцилляторную ИВЛ применяли в 3 (8,3%) случаях у детей 1-й группы и в 1 (2,8%) случае у детей 2-й группы (ОШ 1,364; 95% ДИ 0,126–14,780; $p=0,798$).

Выявлено, что дети, нуждавшиеся в принудительной вентиляции легких («Intermittent mandatory ventilation», «Intermittent positive pressure ventilation»): 7 в 1-й группе против 1 во 2-й группе, со 2-х суток жизни статистически значимо чаще имели внутрижелудочковое кровоизлияние II степени и выше (ОШ 9,818; 95% ДИ 1,039–92,86; $p=0,023$).

Таблица 2. Сравнительный анализ способов введения сурфактанта в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных

Table 2. Comparative analysis of methods of surfactant administration into the neonatal intensive care unit

Показатели	Группа обследованных детей				p
	1-я (n=56)		2-я (n=48)		
	абс.	%	абс.	%	
Стандартный метод через ЭТТ	23	57,5	10	38,5	0,130*
в том числе повторно:	8	20,0	3	11,5	0,367*
INSURE	10	25,0	3	11,5	0,861*
LISA	7	17,5	13	50,0	0,005*
Всего	40	71,4	26	54,1	0,068**

Примечание. * – расчет проводился от общего числа введений сурфактанта в группах; ** – расчет проводился от общего числа пациентов в группах.

Таблица 3. Время верификации и тяжесть внутрижелудочкового кровоизлияния у обследованных новорожденных 1-й группы

Table 3. Verification time and severity of intraventricular hemorrhage in the examined in preterm infants of group 1

Время верификации	Число детей, n (%)	Степень тяжести внутрижелудочкового кровоизлияния		
		I (n=36)	II (n=15)	III–IV (n=5)
Конец 1-х суток жизни	19 (33,9)	18	1	0
2-е сутки жизни	13 (23,2)	9	4	0
3-и сутки жизни	19 (33,9)	9	10	0
4-е сутки жизни	2 (3,6)	0	0	2
5-е сутки жизни	3 (5,4)	0	0	3

При подсчете частоты болезненных манипуляций выявлено, что детям 1-й группы в 1-е сутки жизни проводилось статистически значимо большее число манипуляций ($22,1 \pm 2,08$ манипуляции за сутки в 1-й группе против $18,3 \pm 1,97$ манипуляции за сутки во 2-й группе; $p=0,003$).

Анализируя ранние исходы (необходимость проведения респираторной поддержки после 7 сут жизни, зависимость от кислорода) у глубоконедоношенных новорожденных, выявили, что в подгруппе детей с внутрижелудочковым кровоизлиянием II степени респираторная поддержка более 7 сут проводилась достоверно чаще, чем у детей 2-й группы (ОШ 7,16; 95% ДИ 2,236–22,97; $p<0,001$). По результатам оценки продолжительности пребывания детей в отделении реанимации и интенсивной терапии в 1-й группе глубоконедоношенные новорожденные проводили статистически значимо большее число дней, чем дети 2-й группы (ОШ 2,259; 95% ДИ 1,023–4,987; $p=0,042$).

Обсуждение

Анализируя полученные клинические данные, можно отметить, что все случаи нетяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний (I–II степени) у глубоконедоношенных новорожденных диагностированы в 1-е 72 ч жизни, при этом 33,9% – при выполнении первой нейросонографии; тяжелые внутрижелудочковые кровоизлияния (III–IV степени) были верифицированы на 4-е и 5-е сутки жизни. По данным литературы, в основном внутрижелудочковое кровоизлияние развивается в первые дни раннего неонатального периода: у 50% детей в 1-е сутки жизни, у 90% детей – в первые 4 дня жизни [9, 12]. Примерно 80% внутрижелудочковых кровоизлияний происходит в течение 72 ч после рождения, значительная часть которых видна при первом исследовании через несколько часов после рождения [13].

Обзоры нескольких рандомизированных клинических исследований показывают, что применение антенатальных стероидов дает положительный эффект в виде уменьшения риска развития тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний за счет снижения концентрации фактора роста эндотелия сосудов в герминативном матриксе, приводя к завершению ангиогенеза формирующихся сосудов, наиболее уязвимых для кровоизлияния [8, 14, 15]. В нашем исследовании антенатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома плода была защитным фактором по отношению к развитию внутрижелудочкового кровоизлияния в раннем неонатальном периоде, что в целом согласуется с данными литературы [9]. Однако по результатам последнего мета-анализа риск возникновения внутрижелудочкового кровоизлияния после антенатальной профилактики находится в пределах от 0,45 до 0,75 (8475 младенцев; 12 исследований; доказательства со средней степенью достоверности) [16].

По результатам нашего исследования необходимость интубации трахеи при реанимации и стабилизации состояния новорожденного в родильном зале повышает риск развития внутрижелудочкового кровоизлияния II степени. Эти данные согласуются с результатами исследования Н. Алу и соавт. [17], в котором отношение шансов развития тяжелого внутрижелудочкового кровоизлияния у новорожденных с очень низкой массой тела, интубированных в родовом зале, составило 2,7 (95% ДИ 1,1–6,6; $p=0,030$). В то же время введение экзогенного сурфактанта в родовой зале по данным нашего исследования не оказывало статистически значимого результата в отношении развития внутрижелудочкового кровоизлияния в раннем неонатальном периоде, возможно, по причине малой выборки пациентов.

Сурфактантная терапия оказывала статистически значимо различное влияние на развитие внутрижелудочкового кровоизлияния в исследуемых группах. Выявлено, что менее инвазивное введение порактанта альфа снижает риск развития внутрижелудочкового кровоизлияния у глубоконедоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом в сравнении с методикой INSURE, что согласуется с данными литературы [18, 19]. Снижение риска развития внутрижелудочкового кровоизлияния при выполнении методики LISA в исследовании может объясняться отсутствием такой болезненной манипуляции, как интубация трахеи эндотрахеальной трубкой с последующей искусственной вентиляцией легких и возможным вентилятор-индуцированным повреждением легких пациента. В Европейских согласительных рекомендациях по респираторному дистресс-синдрому-2019 методика LISA характеризуется как предпочтительный способ введения сурфактанта у спонтанно дышащих новорожденных на СРАР при условии, что врач имеет навык выполнения данной манипуляции (уровень рекомендаций B2) [20].

Потребность в ИВЛ как способе респираторной поддержки в 1-е сут жизни увеличивала риск развития внутрижелудочкового кровоизлияния. У детей, которым проводится вентиляция легких, риск развития внутрижелудочкового кровоизлияния на фоне респираторного дистресс-синдрома может быть связан с отсутствием синхронности между дыхательными попытками пациента и принудительными вдохами респиратора. Именно это приводит впоследствии к колебаниям артериального и венозного давлений, что служит одним из главных механизмов развития внутрижелудочкового кровоизлияния у новорожденных [9]. Такие нарушения возникают значительно реже у новорожденных, которым проводится пациент-триггерная ИВЛ [17, 21]. Однако иногда возникает необходимость принудительной ИВЛ в связи с тяжестью состояния пациента, когда отсутствуют самостоятельные дыхательные попытки, страдает системная гемодинамика и снижается моз-

говой кровотока. При этом причиной внутрижелудочкового кровоизлияния предположительно служит разрыв сосудов герминативного матрикса при реперфузии [8]. Принудительная ИВЛ, по данным нашего исследования, увеличивала риск развития внутрижелудочкового кровоизлияния II степени и выше.

При расчете факторов риска развития внутрижелудочкового кровоизлияния также выявлено, что число манипуляций >20 в 1-е сутки жизни увеличивает ОШ до 2,747. Большинство манипуляций для глубококондоношенных новорожденных болезненны, что приводит чаще всего к изменению мозгового кровотока и внутричерепного давления за счет повышения уровня катехоламинов, кортизола, снижения секреции инсулина [9, 12, 22]. В свою очередь наличие внутрижелудочкового кровоизлияния у глубококондоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом увеличивало общую продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, а наличие кровоизлияния II степени увеличивало вероятность механической вентиляции после первых 7 сут жизни, тем самым подтверждая, что внутрижелу-

дочковое кровоизлияние — это серьезная проблема, значительно влияющая на дальнейшее развитие новорожденного [3, 4].

Заключение

По результатам нашего исследования к клинически значимым факторам риска развития внутрижелудочкового кровоизлияния у глубококондоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом относятся необходимость интубации трахеи в родовом зале, потребность в проведении искусственной вентиляции легких в 1-е сутки жизни, принудительные режимы вентиляции легких, отсутствие антенатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома плода, а также число манипуляций более 20 в 1-е сутки жизни. Установлено, что факторами, снижающими риск развития внутрижелудочкового кровоизлияния, являются полная антенатальная профилактика стероидами, менее инвазивное введение порактанта альфа в дозировке 200 мг/кг, искусственная вентиляция легких с двойным управлением в течение вдоха.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Chevallier M., Debillon T., Pierrat V., Delorme P., Kayem G., Durox M. et al. Leading causes of preterm delivery as risk factors for intraventricular hemorrhage in very preterm infants: Results of the EPIPAGE 2 cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216: 518.e1–518.e12. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.01.002
2. Adams-Chapman I., Hansen N.I., Stoll B.J., Higgins R. Neurodevelopmental Outcome of Extremely Low Birth Weight Infants with Posthemorrhagic Hydrocephalus Requiring Shunt Insertion. *Pediatrics* 2008; 121: e1167–e1177. DOI: 10.1542/peds.2007-0423
3. Gilard V., Tebani A., Bekri S., Marret S. Intraventricular Hemorrhage in Very Preterm Infants: A Comprehensive Review. *J Clin Med* 2020; 9(8): 2447. DOI: 10.3390/jcm9082447
4. Volpe J.J., Inder T., Darras B., de Vries L.S., du Plessis A., Neil J. et al. Volpe's neurology of the newborn. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2018; 1240
5. Luu T.M., Ment L.R., Schneider K.C., Karol H.K., Walter C.A., Vohr B.R. Lasting effects of preterm birth and neonatal brain hemorrhage at 12 years of age. *Pediatrics* 2009; 123(3): 1037–1044. DOI: 10.1542/peds.2008-1162
6. Indredavik M.S., Vik T., Evensen K.A., Katz K.H., Allan W.C., Vohr B.R. Perinatal risk and psychiatric outcome in adolescents born preterm with very low birth weight or term small for gestational age. *J Dev Behav Pediatr* 2010; 31(4): 286–294. DOI: 10.1097/DBP.0b013e3181d7b1d3
7. Whitaker A.H., Feldman J.F., Lorenz J.M., McNicholas F., Fisher P.W., Shen S. et al. Neonatal head ultrasound abnormalities in preterm infants and adolescent psychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68(7): 742–752. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.62
8. Ballabh P. Pathogenesis and Prevention of Intraventricular hemorrhage. *Clin Perinatol* 2014; 41(1): 47–67. DOI: 10.1016/j.clp.2013.09.007
9. Perlman J. Neurology: Neonatology Questions and Controversies. Elsevier, Philadelphia, 2018; 320
10. Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. Клинические рекомендации под редакцией акад. РАН Н.Н. Володина. М., 2016. URL: <http://www.raspm.ru/files/0236-rds-br2.pdf>. Ссылка активна на 06.01.2021. [Management of newborns with respiratory distress syndrome. Clinical guidelines ed. by acad. RAS N.N. Volodin. M., 2016. (in Russ.)]
11. Papile L., Burstein J., Burstein R., Koffier A. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage in premature infants: a study of infants < 1500 gms. *J Pediatr* 1978; 92: 529–534. DOI: 10.1016/s0022-3476(78)80282-0
12. Гузева В.И., Иванов Д.О., Александрович Ю.С. Неотложная неврология новорожденных и детей раннего возраста. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2017; 215 с. [Guzeva V.I., Ivanov D.O., Aleksandrovich Yu.S. Emergency neurology of newborns and young children. St. Petersburg; SpetsLit, 2017; 215. (in Russ.)]
13. Levene M.I., Fawer C.L., Lamont R.F. Risk factors in the development of intraventricular haemorrhage in the preterm neonate. *Arch Dis Childhood* 1982; 57 (6): 410–417. DOI: 10.1136/adc.57.6.410
14. Vinukonda G., Dummula K., Malik S., Hu F., Thompson C.I., Csiszar A. et al. Effect of prenatal glucocorticoids on cerebral vasculature of the developing brain. *Stroke* 2010; 41(8): 1766–1773. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.588400
15. Ballabh P., Xu H., Hu F., Braun A., Smith K., Rivera A. et al. Angiogenic inhibition reduces germinal matrix hemorrhage. *Nat Med* 2007; 13(4): 477–485. DOI: 10.1038/nm1558
16. McGoldrick E., Stewart F., Parker R., Dalziel S.R. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 12: CD004454. DOI: 10.1002/14651858.CD004454.pub4
17. Aly H., Hammad T.A., Essers J., Wung J.T. Is mechanical ventilation associated with intraventricular hemorrhage in preterm infants? *Brain Dev* 2012; 34(3): 201–205. DOI: 10.1016/j.braindev.2011.04.006
18. Herting E., Härtel C., Göpel W. Less invasive surfactant administration (LISA): chances and limitations. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2019; 104(6): F655–F659. DOI: 10.1136/archdischild-2018-316557

19. Kribs A., Roll C., Göpel W., Wieg C., Groneck P., Reinhard L. et al. Nonintubated Surfactant Application vs Conventional Therapy in Extremely Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 2015; 169(8): 723–730. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.0504
20. Sweet D.G., Carnielli V., Greisen G., Hallman M., Ozek E., te Pas A. et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2019 Update. *Neonatology* 2019; 115: 432–450. DOI: 10.1159/000499361
21. Klingenberg C., Wheeler K.I., McCallion N., Morley C.J., Davis P.G. Volume targeted versus pressure limited ventilation in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2017(10): CD003666. DOI: 10.1002/14651858.CD003666.pub4
22. Андреев А.В., Харламова Н.В., Межинский С.С., Шилова Н.А., Карпова А.Л., Мостовой А.В. и др. Проблемы клинической оценки боли у новорожденных детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2020; 65 (4): 5–15. [Andreev A.V., Kharlamova N.V., Mezinskii S.S., Shilova N.A., Karpova A.L., Mostovoy A.V. et al. Clinical assessment of pain in newborns. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2020; 65 (4): 5–15. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-5-15

Поступила: 11.02.21

Received on: 2021.02.11

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №19-315-90074.

The study was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research within the framework of scientific project N19-315-90074.

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest, which should be reported.