*На правах рукописи*

**ЛОСКУТОВА**

**Екатерина Васильевна**

# КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ И ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА У ДЕТЕЙ 32-36 НЕДЕЛЬ ГЕСТАЦИИ

**3.1.21** – педиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Казань – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**
Доктор медицинских наук, доцент **Вахитов Хаким Муратович**

**Официальные оппоненты:**

**Дегтярев Дмитрий Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Кешишян Елена Соломоновна** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения неонатологии и патологии детей раннего возраста Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «24» сентября 2021 года в 9.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.012.01 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке (420012, г.Казань, ул. Бутлерова, д.49Б) и на сайте (http://www.kazangmu.ru) ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Автореферат разослан «___»_____2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор Г.Р. Хасанова

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Основанием для проведения диссертационного исследования послужило растущее число преждевременно рожденных детей, достигающее во всем мире 15 миллионов в год (ВОЗ, 2018). Проблема недоношенных новорожденных имеет важное социальное значение в связи с их высокой заболеваемостью и инвалидизацией и требует мультидисциплинарного подхода с привлечением специалистов восстановительного лечения, неврологов, нутрициологов, офтальмологов, пульмонологов и др. (Захарова Л.И. и соавт., 2016).

Среди недоношенных детей подавляющее большинство составляют новорожденные 32-36 недель гестации – умеренно и поздние недоношенные (ВОЗ, 2018).Несмотря на кажущуюся зрелость и практически доношенный срок, у новорожденных данной группы отмечаются большие показатели заболеваемости и смертности по сравнению с доношенными, в связи с чем они заслуживают пристального внимания неонатологов и педиатров (Крутикова Н.Ю. и соавт., 2018; Kajantie E.et al., 2019; Reymundo M. G.et al., 2019; Crump C. et al., 2019; Natarajan G. Et al., 2016;Woythaler M., 2019).

Ввиду того, что преждевременные роды, как правило, индуцируют патологические состояния, воздействующие равно как на организм матери, так и на организм плода, можно предположить их важную роль в определении характера течения раннего неонатального периода недоношенного новорожденного (Мамедалиева Н. М. и соавт., 2016; Фомина И. В. и соавт., 2017; Козлов П. В. и соавт., 2015). Изучение факторов риска преждевременного рождения позволит дифференцированно подходить к ведению новорожденных 32-36 недель в раннем неонатальном периоде.

Для данной группы детей также характерно ухудшение клинического состояния в первые часы и дни жизни, обусловленное истощением резервных функций незрелого организма (Williams J. E. et al., 2018). В связи с этим представляет интерес исследование процессов, сопровождающих адаптацию к внеутробной жизни недоношенного ребенка 32-36 недель гестации в

ранний неонатальный период и включающих стрессовые реакции, иммунологический ответ и перекисные процессы (Cho K. F. et al., 2020; Lee S. W. L., 2020).

Все вышеописанное позволит прийти к пониманию того, насколько течение раннего неонатального периода для каждого недоношенного новорожденного 32-36 недель гестации имело эустрессорный или дистрессорный характер. Это в свою очередь позволит клиницистам определять индивидуальный объем диагностических и лечебных манипуляций по отношению к каждому недоношенному новорожденному ребенку 32-36 недель гестации.

**Степень разработанности темы.**

К настоящему моменту накоплен большой клинический опыт ведения недоношенных детей, рожденных на различных сроках гестации. Однако исследование влияния причин преждевременных родов (преэклампсия, отслойка плаценты и др.) на характер течения раннего неонатального периода практически не проводились. Важно отметить также то, что дети с гестационным возрастом 32-36 недель имеют особенности клинического течения раннего неонатального периода. Результаты проведенного исследования позволят раскрыть группу патофизиологических механизмов, определяющих тяжесть состояния недоношенного ребенка 32-36 недель гестации в первые дни жизни. Из ведущих патогенетических комплексов наиболее перспективным представляется изучение уровня стрессовых белков, цитокинового статуса и процессов перекисного окисления липидов.

**Цель исследования**

Определить характер течения раннего неонатального периода у недоношенных детей в зависимости от антенатальных факторов риска и гестационного возраста с учетом индивидуального уровня стрессовых белков, цитокинового статуса и антирадикальной защиты для оптимизации ведения недоношенных новорожденных 32-36 недель гестации в раннем неонатальном периоде.

**Задачи исследования**

1. Изучить клинические особенности течения раннего неонатального периода у недоношенных новорожденных в зависимости от причин преждевременного рождения: преэклампсии, отслойки плаценты и других.

2. Проанализировать клиническое значение определения белка теплового шока 70 в качестве предиктора нарушений ранней неонатальной адаптации у недоношенных детей.

3. Установить диагностическую ценность определения уровней интерлейкинов 1, 4, 8 как маркеров дезадаптации у недоношенных новорожденных.

4. Оценить клиническое значение показателя малонового диальдегида и состояние антирадикальной защиты (уровень церулоплазмина, общей антиокислительной активности) у недоношенных детей в зависимости от антенатальных факторов риска и характера течения раннего неонатального периода.

**Научная новизна исследования**

Проведена комплексная оценка влияния антенатальных факторов риска на характер течения раннего неонатального периода у недоношенных детей 32-36 недель.

Показано, что такие антенатальные факторы, как отслойка плаценты и преэклампсия у недоношенных новорожденных детей 32-36 недель гестации в 68,4% случаев приводят к неблагоприятному течению раннего неонатального периода.

Впервые определен и проанализирован показатель белка теплового шока 70 у новорожденных различного гестационного возраста. Предложено определение данного показателя в качестве предиктора неблагоприятного течения раннего неонатального периода у недоношенных детей 32-36 недель.

Доказано отрицательное влияние высокого уровня провоспалительных цитокинов на течение ранней неонатальной адаптации недоношенных новорожденных 32-36 недель гестации.

Установлено, что сочетание высокого уровня малонового диальдегида и низких значений церулоплазмина и суммарной антиокислительной активности в пуповинной крови является маркером неблагоприятного течения раннего неонатального периода у недоношенных новорожденных 32-36 нед.

**Теоретическая и практическая значимость**

Результаты работы позволили раскрыть новые звенья патогенеза нарушений периода адаптации у недоношенных детей 32-36 недель гестации в ранний неонатальный период и сформулировать рекомендации для практических врачей по оптимизации подходов к ведению детей данной группы. Выявлена связь между причинами преждевременных родов и особенностями клинической картины в первые дни жизни новорожденных детей.

В клинической практике рекомендовано выделять недоношенных новорожденных 32-36 недель гестации с такими антенатальными факторами риска, как преэклампсия и преждевременная отслойка плаценты как группу риска по развитию синдрома дыхательных расстройств, моторной дисфункции желудочно-кишечного тракта, гипербилирубинемии, нарушениям неврологического статуса в первые 4 дня жизни.

В качестве основного прогностического критерия неблагоприятного течения раннего неонатального периода у новорожденных с такими факторами риска, как преэклампсия и преждевременная отслойка плаценты, рекомендуется использовать определение показателя уровня белка теплового шока 70, превышающий значение 1 нг/мл.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Новорожденные 32-36 недель гестации при наличии в анамнезе преэклампсии и преждевременной отслойки плаценты у матерей имеют

достоверно высокий риск развития синдрома дыхательных расстройств, нарушений неврологического статуса, гипербилирубинемии, моторной дисфункции желудочно-кишечного тракта в ранний неонатальный период.

2. При регистрации в пуповинной крови поздних недоношенных новорожденных уровня БТШ 70, превышающего значение 1 нг/мл, отмечается достоверное увеличение частоты и выраженности патологических симптомов в раннем неонатальном периоде.

3. Течение ранней неонатальной адаптации у поздних недоношенных детей сопровождается дестабилизацией процессов липопероксидации и ростом провоспалительной цитокиновой активности.

**Степень достоверности и апробация результатов**

Основные положения диссертации доложены на XIII Российском конгрессе «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе» (Казань, 2016), IV Всероссийском научном медицинском форуме студентов и молодых ученых с международным участием «Белые цветы» (Казань, 2017), VI Международном молодежном научном медицинском форуме «Белые цветы» (Казань, 2019), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молодые ученые: научные исследования и инновации» (Самара, 2019), Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Фундаментальные исследования в педиатрии» (Санкт-Петербург, 2019), XVI Российском конгрессе с международным участием «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском Федеральном округе» (Казань, 2019), XII Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2019), VII Международном молодежном научном медицинском форуме «Белые цветы» (Казань, 2020), Научно-практической конференции «Актуальные вопросы охраны материнства и детства» (2020), XIII Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2020), VIII Международном молодежном научном

медицинском форуме «Белые цветы» (Казань, 2021), Форуме специалистов перинатальной медицины Приволжского федерального округа (Казань, 2021).

**Внедрение результатов диссертационной работы в практику**

Результаты исследования внедрены в работу отделения новорожденных ГАУЗ «Клиника медицинского университета» г. Казани и в учебный процесс по курсу «Физиология и патология новорожденных» кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. Результаты работы использованы при подготовке патента на изобретение «Способ консервативного лечения послеоперационного пареза кишечника у новорожденных детей» (2019 года).

**Публикации**

Результаты диссертационной работы изложены в 19 печатных работах, 6 из которых опубликовано в журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной комиссией (ВАК) при Министерстве науки и высшего образования РФ.

**Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 145 страницах машинописного текста и содержит введение, обзор литературы, 4 главы, отражающие результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации. Указатель литературы содержит 228 источников, в том числе 137 отечественных и 91 зарубежный. Работа иллюстрирована 9 рисунками и 32 таблицами.

**Личный вклад автора**

Личное участие автора выразилось в предложении основной идеи исследования, выработке методологии и методов его выполнения. Автором непосредственно проводился отбор пациентов для включения в исследование и разработка программы обследования. Автор принимал непосредственное участие в процессе клинических, лабораторных и функциональных исследований, а также произвел статистическую обработку и анализ всего

клинического материала. Автором лично подготовлены к печати публикации по результатам работы.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Характеристика групп детей и методы исследования.** Исследование проводилось на клинических базах кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России: ГАУЗ «Клиника медицинского университета» г. Казани, ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ», а также городского неонатального центра катамнеза ГАУЗ «ГДБ №1» в период 2015-2020 гг. Работа одобрена Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Казанского ГМУ Минздрава России.

В соответствии с поставленными задачами было обследовано 108 новорожденных детей, из которых основную группу составили 64 недоношенных новорожденных с гестационным возрастом 32 (0/7) – 36 (6/7) недель. В контрольную группу вошли 44 условно здоровых доношенных ребенка, рожденных на 37 (0/7) – 41 (6/7) неделе беременности.

Клиническая характеристика групп основывалась на анамнестических данных, объективном осмотре, результатах лабораторных и инструментальных методов исследования. Оценка клинических параметров проводилась как субъективно, так и объективно с использованием клинической шкалы недоношенных новорожденных, предложенной В.А. Буштыревым и соавт. в 2005 году.

Сбор анамнестических данных включал в себя беседу с матерями, сбор сведений из медицинских форм №097/у «История развития новорожденного», №113/у «Материнский паспорт», №096 «История родов».

**Специальные методы исследования.**

- Показатели белков теплового шока 70 в сыворотке крови определялись методом ИФА набором реагентов Hsp70 High Sensitivity EIA Kit (США).

- Определение уровней интерлейкинов 1, 4, 8 в сыворотке крови проводилось методом ИФА наборами реагентов «Вектор БЕСТ» (Россия).

- Уровень малонового диальдегида определялся по реакции малонового диальдегида в сыворотке крови при высокой температуре в кислой среде с 2-тиобарбитуровой кислотой.

- Методика определения суммарной антиокислительной активности в сыворотке крови основывалась на определении ТБК-активности в модельной системе с желточными липопротеидами и в той же системе – с добавлением сыворотки крови в условиях инициации перекисного окисления двухвалентным железом.

- Принцип метода определения церулоплазмина сыворотки крови основывался на окислении р-фенилендиамина церулоплазмином.

**Статистический анализ.** Статистическая обработка полученного материала проводилась в электронной версии Microsoft Office Excel 2016, в программе IBM SPSS Statistics 23. В качестве параметрического показателя для сравнения средних величин рассчитывался t- и p-критерий Стьюдента. Различия в величинах считались статистически значимыми при $p<0,05$ и $t>2$. В распределениях результатов, отличных от нормального, проводилось с помощью значений медианы и верхнего и нижнего квартилей. При отсутствии признаков параметрического распределения использовался U-критерий Манна-Уитни и квантильный анализ. Для статистической обработки малых выборок использовался метод Уилкоксона-Манна.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с поставленными задачами, исследуемые группы новорожденных были подразделены в соответствии с гестационным возрастом согласно рекомендациям ВОЗ. В первую группу вошло 17 новорожденных с гестационным возрастом 32 (0/7)-33 (6/7) недели (умеренно недоношенные). Во вторую – 47 детей с гестационным возрастом 34(0/7)-36(6/7) недель (поздние недоношенные). В третью – 24 ребенка со сроком гестации 37(0/7)-38(6/7) недель (ранние доношенные). Четвертую группу составили 20 новорожденных с гестационным сроком 39(0/7)-41(6/7) неделя (полностью доношенные).

Проведенный клинико-инструментальный комплекс обследования у недоношенных новорожденных показал, что деление новорожденных детей по срокам гестации является оправданным не только в плане физиологических констант, но и с клинических позиций. убедительно показано, что абсолютное большинство исследуемых показателей имеет прямую или обратную зависимость от гестационного возраста. Среди них такие значимые, как весо-ростовые показатели, оценка по шкале Апгар, характер течения физиологических и патологических состояний.

Учитывалось также влияние антенатальных факторов риска на характер течения периода адаптации у недоношенных новорожденных детей. Они включали в себя: тяжелую преэклампсию у матери, преждевременную отслойку плаценты и другие (Рисунок 1). В том случае, если ребенок имел удовлетворительное, среднетяжелое или тяжелое состояние с момента рождения, и на протяжении 3-4 дней жизни отсутствовала динамика клинического состояния, то его статус в графиках обозначали, как удовлетворительное, среднетяжелое и тяжелое состояние соответственно.

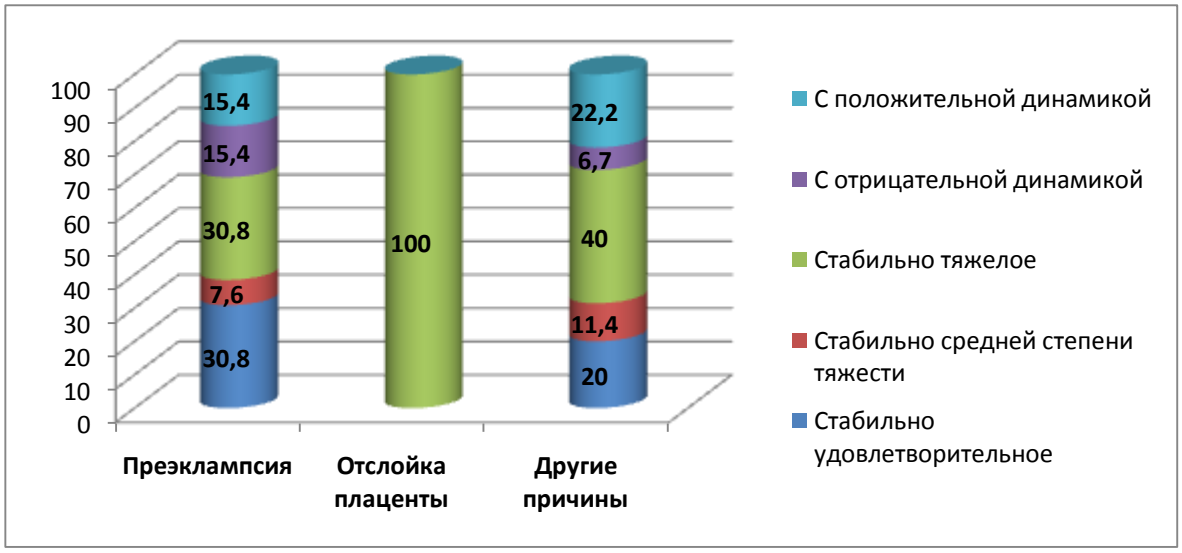


Рисунок 1 – Клиническое состояние недоношенных новорожденных детей 32-36 недель в первые 3-4 суток жизни в зависимости от причин преждевременных родов (%)

Анализ факторов, предшествующих преждевременным родам, выявил, что отслойка плаценты в 100% случаев определяла тяжелое состояние

новорожденного в первые 4 дня жизни, в то время как при преэклампсии и спонтанных родах данный показатель составил 30,8% и 40% случаев соответственно. В дальнейшем проведена оценка частоты случаев патологических синдромов в раннем неонатальном периоде в зависимости от причин преждевременных родов (Рисунок 2).

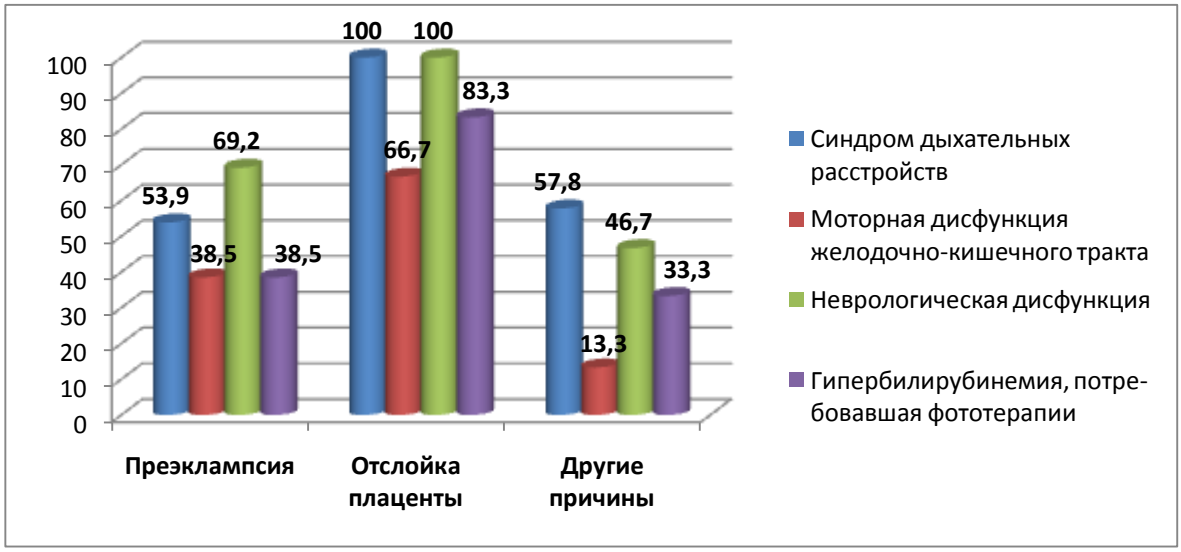


Рисунок 2 – Частота случаев патологических синдромов у недоношенных новорожденных 32-36 недель в первые 3-4 дня жизни в зависимости от причин преждевременных родов (%)

Проведенный анализ показал, что наибольшая частота случаев всех патологических синдромов была максимальной в группе детей с преждевременной отслойкой плаценты. При этом важно отметить, что синдром дыхательных расстройств и неврологическая дисфункция отмечены у них в 100% случаев.

Это, в свою очередь, определило дальнейший путь научного поиска по выявлению особенностей течения таких базовых показателей адаптации, как активность липопероксидации, цитокиновая регуляция и показатели стрессовой реактивности у недоношенных новорожденных 32-36 недель.

В качестве универсального индикатора активации защитных функций, позволяющего изучить характер реакции организма на гипоксию, окислительный стресс, из группы белков теплового шока был выбран БТШ70. У новорожденных различных гестационных возрастов выявлена

общая тенденция к снижению концентрации БТШ70 в крови с 0,77±0,5 нг/мл при рождении до 0,57±0,3 нг/мл на 3-4 сутки жизни. Мы предполагали, что данные изменения свойственны всей совокупности новорожденных детей, что отражает естественный адаптационный фон, связанный с уменьшением эффектов влияния родового стресса на организм младенца. Однако, при делении детей на группы в зависимости от гестационного возраста отмечена разнонаправленная динамика уровня БТШ. Так, у умеренно недоношенных и доношенных новорожденных она отражает общую тенденцию к снижению на 3-4 сутки. Напротив, у поздних недоношенных в динамике отмечен рост БТШ70 с 0,89±1,0 нг/мл до 1,0±0,5 нг/мл ($p<0,05$). Данный факт соотносится с ухудшением клинического состояния: появление признаков РДС, нарастание неврологической симптоматики и т.д.

Проведен анализ показателей БТШ70 у поздних недоношенных детей в зависимости от динамики клинического состояния (рисунок 3).

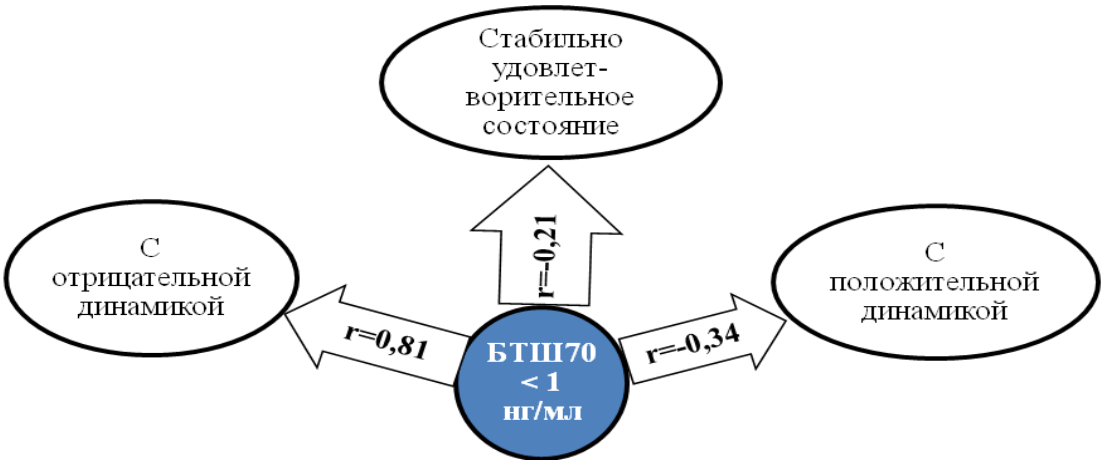


Рисунок 3 – Связь уровня БТШ70 в пуповинной крови недоношенных детей 32-36 недель с динамикой клинического состояния к 3-4 дню жизни

Проведенный анализ показал максимально сильную прямую корреляционную связь между ухудшением общего состояния (r=0,81), и значением БТШ70 > 1 нг/мл. Данный факт обосновывает утверждение о том, что уровень БТШ70 > 1 нг/мл может являться предиктором клинического неблагополучия в ранний неонатальный период.

В связи с отсутствием нормативных значений уровня БТШ70 у новорожденных детей, статистическая обработка проводилась с использованием квартильного распределения величин данного показателя. Интересными представлялись результаты распределения случаев в зависимости от состояния детей при рождении. Оказалось, что рожденные в удовлетворительном состоянии, как и дети с оценкой по шкале Апгар 8-9 баллов, по значениям БТШ70 распределились в четвертый квартиль. При этом наибольший вклад в повышение значений внесли три ребенка, чье состояние к 3-4 суткам ухудшилось и средние показатели приближались к максимально высоким цифрам.

Цитокиновая регуляция при большинстве состояний не носит специфического характера, при этом интерлейкины могут служить достаточно четким индикатором неблагополучия в биологических системах, например, в таких, как мать-плод. В представленном исследовании наибольший интерес представляло изучение цитокинового статуса у детей, родившихся на различных сроках гестации, в связи с особенностями развития у них физиологических и патологических состояний. В качестве чувствительных и информативных индикаторов гомеостатических нарушений рассматривались уровни интерлейкинов 1,4,8, которые были исследованы в пуповинной крови и на 3-4 сутки жизни. Выявлено, что уровень ИЛ-8 при рождении был обратно пропорционален гестационному возрасту ребенка; у полностью доношенных средние значения оказались минимальными (10,25±1,9 пг/мл), а у умеренно недоношенных - максимальными (155,95±30,5 пг/мл) ($p<0,05$). Показано также, что у доношенных детей на 3-4 сутки его величины незначительно отличались от показателей в пуповинной крови и составили в среднем 15,23±1,5 пг/мл ($p<0,05$). У недоношенных детей средний уровень данного показателя статистически значимо снизился и составил в среднем 79,45±10,3 пг/мл ($p<0,05$). Обращает на себя внимание факт разнонаправленной динамики уровня ИЛ-8 в подгруппах недоношенных детей: у умеренно недоношенных

отмечено статистически значимое снижение ИЛ-8 примерно в 2,3 раза, а у поздних недоношенных – двукратный рост. Таким образом, можно утверждать, что высокие показатели ИЛ-8 у недоношенных детей характеризуют интенсивную провоспалительную реакцию на родовой стресс, которая, возможно, носит декомпенсированный характер и оказывает негативное влияние на течение адаптационных реакций.

Аналогичная тенденция прослеживалась в уровне значений ИЛ-1. Оказалось, что у недоношенных детей его показатель составил в среднем 9,57±4,2 пг/мл, тогда как у доношенных 3,34±1,4 пг/мл ($p<0,05$). На 3-4 сутки жизни указанные параметры у недоношенных детей изменились незначительно и составили в среднем 7,88±4,8 пг/мл ($p>0,05$), а у недоношенных детей – 3,67±1,2 пг/мл ($p>0,05$). Интересным оказался тот факт, что, как и в случае с ИЛ-8, у поздних недоношенных детей на 3-4 сутки уровень ИЛ-1 вырос в 1,5 раза, а у умеренно недоношенных – снизился более чем в 3,5 раза. Не исключено, что разнонаправленная динамика уровней ИЛ-1 и ИЛ-8 у умеренно недоношенных и поздних недоношенных детей связана с тем, что у первых проводимая с момента рождения активная лечебная тактика стабилизирует провоспалительную активность.

Полученные данные по уровню интерлейкина-4 в пуповинной крови у детей исследуемых групп показали, что у доношенных детей его средние значения составили 3,40±1,2 пг/мл, а у недоношенных - соответственно 4,46±1,5 пг/мл. На 3-4 сутки у доношенных и недоношенных детей его значения снизились и составили соответственно 3,11±0,9 пг/мл и 3,77±1,5 пг/мл. При разделении недоношенных детей на подгруппы выявлена тенденция к разнонаправленному изменению данного показателя: у умеренно недоношенных детей отмечен незначительный рост, а у поздних недоношенных – статистически значимое снижение ($p<0,05$). Таким образом, рост показателя соотношений про- и противовоспалительных цитокинов в пользу первых, вероятно, свидетельствует о дестабилизации цитокиновой регуляции в данной группе.

При анализе исследуемых показателей в зависимости от причины преждевременного рождения выявлено, что при развитии отслойки плаценты фиксируются крайне высокие величины ИЛ-1 и ИЛ-8 на фоне относительно низкого уровня ИЛ-4, что подтверждает развитие у детей данной группы дестабилизации основных регулирующих и медиаторных систем. Статистически значимых изменений уровня исследуемых цитокинов у остальных детей не наблюдалось.

Большой интерес представляло сравнение динамики уровней ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8 в зависимости от клинического состояния у новорожденных различного гестационного возраста в первые 3-4 суток (рисунок 4).

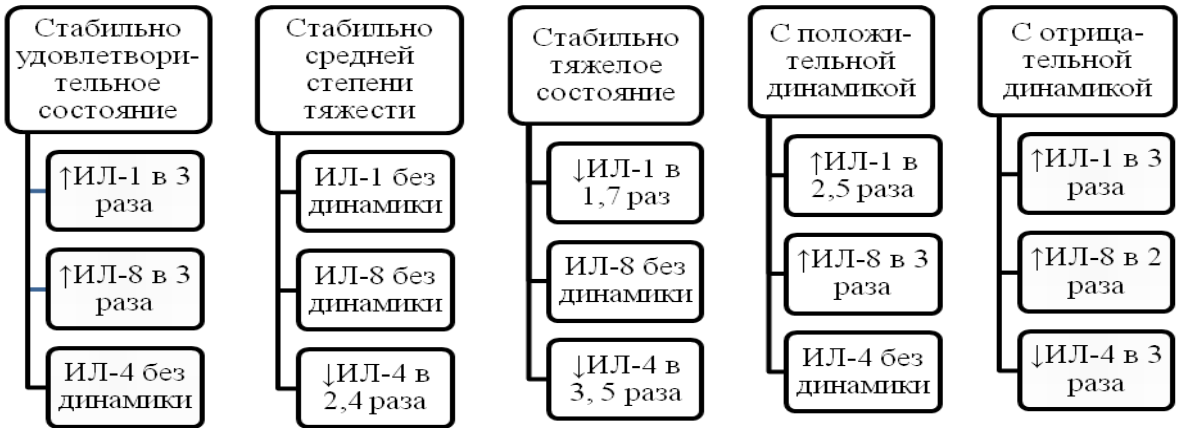


Рисунок 4 – Динамика клинического состояния и уровни ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8 в крови недоношенных новорожденных 32-36 недель в первые 3-4 дня жизни

Анализ полученных данных показал, что минимальные значения ИЛ-1, 4 и 8 характерны для доношенных и недоношенных детей, чье клиническое состояние оценивалось как удовлетворительное. В случае осложненного течения раннего неонатального периода имелась четкая тенденция к росту уровня ИЛ-1 и 8, а также в их росте по отношению к ИЛ-4. Данный факт подтверждает нестабильность цитокиновой регуляции в раннем неонатальном периоде и клинически отражается в появлении патологических симптомокомплексов со стороны различных органов и систем. Обращает на

себя внимание тот факт, что аналогичные тенденции прослеживались и по отношению к уровню значений БТШ70. Не исключено, что цитокиновая регуляция и БТШ отражают единую модель адаптационных механизмов в ранний неонатальный период. В этой связи интересным представлялось изучение влияния окислительного стресса на течение патологических состояний у новорожденных детей.

В связи с поставленными задачами у детей исследуемых групп были изучены уровни конечного продукта перекисного окисления липидов – МДА, АОА и ЦП при рождении и на 3-4 сутки жизни.

Выявлено, что недоношенные дети имеют более низкие значения МДА при рождении, чем доношенные. При этом минимальные величины указанного показателя отмечены в группе умеренно недоношенных новорожденных, а максимальные – в группе ранних доношенных. У недоношенных детей в динамике наблюдалось статистически значимое повышение уровня МДА (4,47±2,8 мкмоль/л, $p<0,05$), при этом наибольшая активация перекисных процессов отмечена в группе поздних недоношенных детей.

С целью оценки активности антирадикального потенциала у новорожденных различного гестационного возраста проведено исследование показателей суммарной антиокислительной активности и церулоплазмина. Величина их при рождении оказалась значительно ниже у недоношенных по сравнению с доношенными, что подтверждает большую склонность первых к дестабилизации процессов липопероксидации. Обобщая все выше сказанное, можно сделать вывод о том, что поздние недоношенные дети являются группой риска по развитию декомпенсированных перекисных реакций.

Более детально анализировалась динамика клинических показателей и уровней МДА, ЦП, АОА у поздних недоношенных детей. У поздних недоношенных новорожденных с ухудшением состояния значения МДА были максимальными по сравнению со значениями у детей других подгрупп, что делает данный показатель маркером неблагоприятного течения периода

адаптации у новорожденного ребенка особенно на фоне предельно низких величин ЦП и суммарной АОА.

При оценке показателей липопероксидации в зависимости от причин преждевременного рождения отмечено, что наиболее неблагоприятные их изменения наблюдались в случае преждевременной отслойки плаценты и это выражалось в очень низких величинах АОА и ЦП и тяжелом клиническом состоянии при рождении.

Особый интерес представляло изучение показателей липопероксидации в зависимости от гестационного возраста и причин преждевременных родов (рисунок 5).

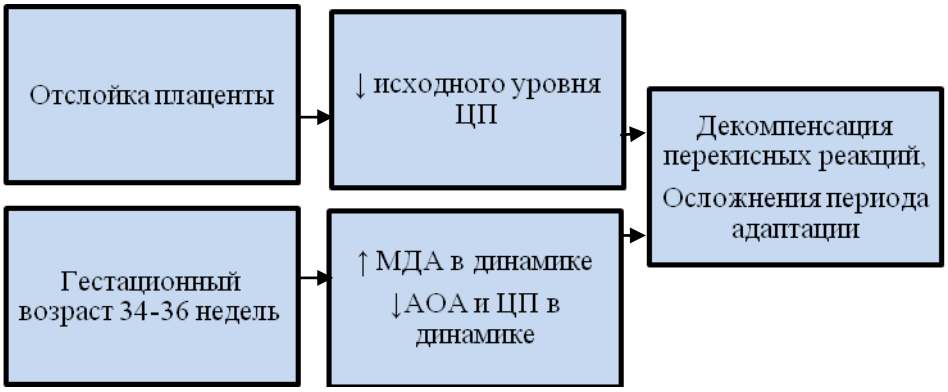


Рисунок 5 – Особенности течения раннего неонатального периода и динамики уровня показателей липопероксидации у недоношенных новорожденных в зависимости от гестационного возраста и причин преждевременных родов

Анализ полученных данных показал, что максимально неблагоприятные изменения процессов перекисного окисления липидов, проявившиеся в виде снижения уровня ЦП, АОА и повышения уровня МДА отмечены в группе поздних недоношенных детей (34-36 недель гестации).

Таким образом, полученные результаты по исследованию показателей липопероксидации, могут лечь в основу вероятностной модели прогноза характера течения раннего неонатального периода недоношенных новорожденных 32-36 недель гестации наряду с показателями цитокиновой регуляции и уровнем стрессовых белков.

Для создания вероятностной модели прогноза характера течения раннего неонатального периода у недоношенных новорожденных 32-36 недель гестации использовалась оценка информативности признаков по методу Байеса. Байесовская интерпретация вероятности отражает степень доверия событию, основанному на частном подходе, который допускает изменения при поступлении новой информации (рисунок 6). Модель основана на анализе клинических данных и лабораторных критериев, включающих в себя показатели стрессовой реактивности, цитокинового статуса и перекисного гомеостаза.

Рисунок 6 – Вероятностная модель прогноза характера течения раннего неонатального периода у недоношенных новорожденных 32-36 недель гестации

Представленная вероятностная модель позволила выделить факторы риска неблагоприятного течения раннего неонатального периода у недоношенных новорожденных 32-36 недель гестации. Это позволит практикующему неонатологу превентивно диагностировать развитие

патологических состояний со стороны различных органов и систем и своевременно проводить комплекс лечебных мероприятий по их коррекции. Практическую ценность представляет возможность ее использования в первые часы жизни на основе анамнестических данных и результатов анализа исследуемых показателей в пуповинной крови.

Обобщая результаты проведенного комплексного исследования, можно утверждать, что наиболее неблагоприятные изменения со стороны уровня БТШ70, цитокинов и показателей липопероксидации отмечены в группе поздних недоношенных детей. Выраженное негативное влияние на изученные параметры также оказывают и некоторые антенатальные факторы, среди которых наибольшее значение имеет отслойка плаценты. Таким образом, проведенное исследование раскрывает новые звенья в течении адаптационных реакций у недоношенных детей, включающих влияние антенатальных факторов риска и изменения процессов липопероксидации, цитокиновой регуляции и стрессовой реактивности.

## ВЫВОДЫ

1. У недоношенных новорожденных 32-36 недель при наличии отслойки плаценты в анамнезе в 100% случаев отмечалось тяжелое состояние, гемодинамические и дыхательные расстройства, что требовало перевода на второй этап выхаживания. У детей, преждевременно рожденных вследствие тяжелой преэклампсии у матери и других причин, стабильно тяжелое состояние наблюдалось соответственно у 30,8 и 40,0% новорожденных, дыхательной поддержки потребовали 53,9 и 60,0% детей.

2. Уровень белка теплового шока 70, превышающий 1,0 нг/мл при рождении, является лабораторным предиктором неблагоприятного течения раннего неонатального периода у недоношенных детей, независимо от причины преждевременных родов.

3. Для доношенных новорожденных, а также для поздних недоношенных детей, состояние которых оценивалось как

удовлетворительное в течение всего периода наблюдения, характерны минимальные значения интерлейкина 1, интерлейкина 4, интерлейкина 8. У детей с отрицательной клинической динамикой на 3-4 сутки регистрировалось повышение уровня интерлейкина 1 в 3 раза и интерлейкина 8 в 2 раза, сопровождавшееся снижением значений интерлейкина 4 в 3 раза по сравнению с показателями при рождении.

4. У недоношенных детей с отслойкой плаценты в анамнезе низкие значения уровня церулоплазмина при рождении (15,83±4,9 мг%) отражают дефицит антиоксидантных резервов. Поздние недоношенные дети являются группой риска по развитию декомпенсированных перекисных реакций, что выражается в росте малонового диальдегида в три раза (с 1,96±1,0 до 5,71±3,7 мкмоль/л) ($p<0,05$) и значительном снижении показателей антиокислительной активности и церулоплазмина на 3-4 сутки($p<0,05$).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В повседневной клинической практике в связи с высоким риском развития патологических состояний на 1-4 сутки жизни рекомендовано выделять в отдельную группу недоношенных детей 32-36 недель при наличии в анамнезе преэклампсии или отслойки плаценты.

2. Повышение уровня белка теплового шока 70 в пуповинной крови более 1 нг/мл можно использовать в качестве прогностического маркера неблагоприятного течения раннего неонатального периода.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшие исследования по изучению причин, определяющих характер течения раннего неонатального периода позволят алгоритмизировать работу врача-неонатолога по превентивной диагностике патологических состояний у недоношенного ребенка. В перспективе необходима разработка клинических рекомендаций по тактике ведения недоношенных новорожденных групп риска с различными вариантами профилактических и лечебных подходов.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АОА – суммарная антиокислительная активность

БТШ – белок теплового шока

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИЛ – интерлейкин

ИФА – иммуноферментный анализ

МДА – малоновый диальдегид

СДР – синдром дыхательных расстройств

СРБ – С-реактивныйбелок

ТБК – тиобарбитуровая кислота

ЦП – церулоплазмин

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

1. Возможности коррекции гипоксических нарушений у недоношенных детей / И. А. Воронцова, Е. В. Лоскутова, Л.Ф. Вахитова, Н.В. Самойлова // Педиатрия и детская хирургия в Приволжском Федеральном округе : материалы конгресса.– Казань, 2016. – С.16.

2. Лоскутова Е. В. Регуляция перекисного гомеостаза при асфиксии у новорожденных детей / Е. В. Лоскутова, И. А. Воронцова, Т. Р. Сафиуллин // Материалы IV Всероссийский научный медицинский форум студентов и молодых ученых с международным участием «Белые цветы» : материалы конференции. – Казань, 2017. – С. 353.

3. Воронцова И. А. К вопросу диагностики и прогнозирования геморрагических состояний у недоношенных новорожденных / И. А. Воронцова, Е. В. Лоскутова, Т. Р. Сафиуллин //IV Всероссийский научный медицинский форум студентов и молодых ученых с международным участием «Белые цветы» : материалы конференции. – Казань, 2017. – С. 350.

**4. Роль дестабилизации процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в патогенезе гипоксии у недоношенных новорожденных / Е. В. Лоскутова, И. А. Воронцова, Х. М. Вахитов [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98, №5. – С. 803-808.**

5. Перспективы использования смесей на основе козьего молока / Х. М. Вахитов, Л. Ф. Вахитова, Е. В. Лоскутова [и др.] // Практика педиатра. – 2017. – Март-апрель. – С. 24-28.

**6. Состояние системы липопероксидации у недоношенных новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию / Е. В.**

**Лоскутова, И. А. Воронцова, Х. М. Вахитов [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, №5. – С. 135-138.**

**7. Процессы липопероксидации при различных патологических состояниях и возможности их коррекции / Е. В. Лоскутова, Х. М. Вахитов, А. М. Капралова [и др.] // Вятский медицинский вестник. – 2019. – Т. 64, №4. – С. 92-96.**

8. Воронцова И. А. Особенности гемостаза у недоношенных новорожденных / И. А. Воронцова, Е. В. Лоскутова, Т. Р. Сафиуллин // VI Международного молодежного научного медицинского форума «Белые цветы» : материалы конференции. –Казань, 2019. – С. 958.

9. Лоскутова Е. В. Характеристика некоторых лабораторных показателей у детей, рожденных на различных сроках гестации / Е. В. Лоскутова // Всероссийская научно-практическая конференция молодых ученых с международным участием «Фундаментальные исследования в педиатрии» : материалы конференции.–Санкт-Петербург, 2019. – С. 32.

10. Лоскутова Е. В. Сравнительная характеристика некоторых клинико-лабораторных показателей новорожденных детей различного гестационного возраста / Е. В. Лоскутова //Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Молодые ученые: научные исследования и инновации» : материалы конференции. – Самара, 2019. – С. 185-187.

11. Лоскутова Е. В. Характеристика респираторного дистресс-синдрома у поздних недоношенных детей / Е. В. Лоскутова, Х. М. Вахитов, Е. В. Волянюк // XII Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» : тезисы конференции. – Сочи, 2019. – С. 111-112.

**12. 2716144 Способ консервативного лечения послеоперационного пареза кишечника у новорожденных детей / Х. М. Вахитов, Д. И. Садыкова, Е. В. Лоскутова [и др.] // Официальный бюллетень Федеральной службы по интеллектуальной собственности (Роспатент) «Изобретения. Полезные модели».–2020. – №7. – Изобретения 2715410 – 2716235.**

13. Лоскутова Е. В. Исследование уровня стрессовых белков в пуповинной крови новорожденных детей / Е. В. Лоскутова //VII Международный молодежный научный медицинский форум «Белые цветы» : материалы конференции. – Казань, 2019. – С. 129.

14. Воронцова И. А. Клинический случай нарушения сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у доношенного ребенка / И. А. Воронцова, Е. В. Лоскутова //VII Международный молодежный научный медицинский форум «Белые цветы» : материалы конференции. – Казань, 2019 – С. 124.

**15. Лоскутова Е. В. Перспектива определения уровня стрессовых белков в качестве маркеров нарушения адаптации у новорожденных детей / Е. В. Лоскутова, Х. М. Вахитов // Практическая медицина. – 2020. – Т. 18, №6. – С. 79-82.**

16. Лоскутова Е. В. Ранний неонатальный период у недоношенных детей при поздних преждевременных родах / Е. В. Лоскутова // XIV Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» и VII Общероссийской конференция «Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии» : тезисы конференции.– Сочи, 2020. – С. 100-101.

17. Лоскутова Е.В. Клиническая характеристика течения раннего неонатального периода у недоношенных новорожденных детей 32-36 недель гестации в зависимости от причин преждевременных родов / Е. В. Лоскутова, И. А. Воронцова // VIII Международный молодежный научный медицинский форум «Белые цветы» : материалы конференции. – Казань, 2021 – С. 1036-1037.

18. Воронцова И.А. Особенности гемостаза у детей, рожденных от матерей с фетоплацентарной недостаточностью / И. А. Воронцова, Е. В. Лоскутова // VIII Международный молодежный научный медицинский форум «Белые цветы» : материалы конференции. – Казань, 2021 – С. 1042.

**19. Повышение уровня ИЛ-8 как возможного предиктора геморрагических нарушений у недоношенных новорожденных / И.А. Воронцова, Е.В. Лоскутова, Х.М. Вахитов [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, №2. – С.16-20.**