

УДК 616.053
ББК 33.90 К78

И.В. ВИНОГРАДОВА, М.В. КРАСНОВ

**ОПТИМИЗАЦИЯ ВЫХАЖИВАНИЯ ДЕТЕЙ
С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ
И ОЧЕНЬ НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ**

Ключевые слова: недоношенные дети, дети с экстремально низкой массой при рождении, адаптация детей с низкой массой при рождении, респираторный дистресс-синдром, кардиореспираторная поддержка.

Несмотря на усилия неонатологов по ведению детей с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении, направленные на обеспечение перинатальной помощи в оптимальном объеме, предотвращение критических состояний в раннем неонатальном периоде, разработка и внедрение оптимальных программ терапии недоношенных новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ, адекватная коррекция адаптации гемодинамики в первые дни жизни, позволяющая в будущем добиться снижения перинатальных потерь и уменьшения числа детей-инвалидов, являются наиболее актуальными проблемами перинатологии. В статье впервые представлены данные по разработке и внедрению новых методов профилактики и ликвидации критических состояний на основании изучения процессов кардиореспираторной адаптации у 473 новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ и оценке их эффективности. Оптимизация выхаживания детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении имеет большое значение для теории и практики детского здравоохранения.

**I. VINOGRADOVA, M. KRASNOV
OPTIMIZATION OF NURSING INFANTS WITH EXTREMELY LOW
AND VERY LOW BIRTH WEIGHT**

Key words: premature infants, infants with extremely low birth weight, adaptation of infants with low birth weight, respiratory distress syndrome, cardiorespiratory support.

Despite the efforts of neonatology physicians in managing the infants with very low (VLBW) and extremely low birth weight (ELBW) at birth, aimed to provide optimal perinatal care, to prevent critical situations in the early neonatal period, the development and introduction of optimal therapy programs for premature infants with ELBW and VLBW, and an adequate correction of circulatory dynamics adaptation in the first days of life, allowing in the future to reduce perinatal losses and decrease the number of disabled infants, is the most pressing issue of perinatology. Scientific novelty of the paper lies in presenting for the first time the data on the development and introduction of new methods of preventing and eliminating critical states based on the study of cardiorespiratory adaptation of 473 infants with ELBW and VLBW and evaluation of their effectiveness. The results of the work are to optimize the management of children with extremely low and very low birth weight, which is of great importance for the theory and practice of child health care.

В последние годы проблема выхаживания недоношенных детей в России приобрела особую актуальность [3, 5, 14, 15, 17–21].

Несмотря на усилия неонатологов по ведению детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, направленные на обеспечение перинатальной помощи в оптимальном объеме, предотвращение критических состояний в раннем неонатальном периоде, поражений головного мозга, профилактику инвалидизации и реабилитацию детей, наиболее частой причиной развития критических состояний у недоношенных новорожденных является респираторный дистресс-синдром (РДС) в сочетании с постнатальной дезадаптацией сердечно-сосудистой системы [2, 3, 5, 6–9, 11, 12, 16].

В связи с вышесказанным разработка и внедрение оптимальных программ терапии недоношенных новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ, адекватная коррекция адаптации гемодинамики в первые дни жизни, позволяющая в будущем

добиться снижения перинатальных потерь и уменьшения числа детей-инвалидов, являются актуальными проблемами перинатологии [2, 3, 6, 10, 12, 16].

Цель исследования – на основании изучения процессов кардиореспираторной адаптации у новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ при рождении разработать и внедрить новые методы профилактики и ликвидации критических состояний.

Материалы и методы исследования. Нами проводилось рандомизированное проспективное исследование с учетом основных правил, применяемых в международной практике [17], объем выборок из генеральной совокупности был репрезентативным. Расчет репрезентативности выборок проводился по таблице «Зависимость величин ошибки от числа обследованных и количества случаев в процентах». Работа выполнялась согласно разработанной нами программе и проводилась в несколько этапов:

1. Анализ демографических показателей (рождаемость и смертность, причина летальности), частоты рождения, заболеваемости и смертности детей с ЭНМТ и ОНМТ проведен на основании форм официальной статистики Росстата ЧР (форма № 32у, № 14ДС) за 2002–2014 гг. Анализ историй болезни новорожденных на первом и втором этапах выхаживания с целью выявления основных критических состояний у недоношенных с ЭНМТ и ОНМТ.

2. С целью изучения факторов риска рождения детей с ЭНМТ и ОНМТ нами проанализировано 473 истории болезни недоношенных новорожденных.

3. Для оценки состояния центральной гемодинамики и функции дыхания у новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ при рождении нами проводилось углубленное клиничко-лабораторное и инструментальное исследование. Всего обследовано 473 ребенка, из них детей с ЭНМТ было 279 (1-я группа), во 2-й группе было 194 ребенка с массой тела более 1000 г, из них новорожденных с ОНМТ было 113 человек. Распределение по сроку гестации выглядело следующим образом: дети 1-й группы $29,4 \pm 0,56$, 2-й группы $32,1 \pm 0,46$ ($p = 0,031$).

Всех детей 1-й группы для оценки сердечно-сосудистой и дыхательной систем, выявления механизма адаптации центральной гемодинамики разделили на 4 подгруппы: в подгруппу 1А (69 детей) вошли пациенты с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком (ГЗФАП), подгруппу 1В – пациенты (34) с транзиторной легочной гипертензией, подгруппу 1С (115) – новорожденные с транзиторной ишемией миокарда (ТИМ), подгруппу 1D (61) – новорожденные без гемодинамических нарушений. Дети второй группы были поделены следующим образом: подгруппа 2А (92 ребенка) – пациенты с ГЗФАП, подгруппа 2В – пациенты (34) с транзиторной легочной гипертензией, подгруппа 2С (51) – новорожденные с ТИМ, подгруппа 2D (30) – новорожденные без гемодинамических нарушений.

Методы исследования:

1. Анализ перинатальных факторов риска рождения больных детей: изучение социально-демографических (низкое социально-экономическое положение, неблагоприятные условия труда, психоэмоциональный стресс, интенсивное курение, употребление наркотиков, возраст младше 17 лет и старше 34 лет) и медицинских факторов, возникших до беременности (преждевременные роды в анамнезе, привычное невынашивание, отягощенный акушерский анамнез, высокий паритет родов, аномалии мочеполовой системы, экстрагенитальные заболевания, низкий индекс массы тела, генетическая детерминированность).

2. Анализ медицинских факторов, возникших при данной беременности (многоплодная беременность, многоводие, маловодие, истмико-цервикальная недостаточность, кровотечение в дородовом периоде, патология плаценты, преждевременный разрыв плодных оболочек, преэклампсия, анемия, фетоплацентарная недостаточность, врожденные пороки развития плода, изосен-

сбилизация и др.), анализ антенатальной профилактики РДС при угрозе преждевременных родов.

3. Объективный статус (оценка новорожденного по шкале Апгар при рождении, тяжесть течения заболевания, клиническая картина заболевания).

4. Лабораторные исследования включали: общий анализ крови, определение кислотно-основного состояния. Биохимические анализы крови: КФК, АЛТ, АСТ (определяли на 2-е – 3-и сутки и в дальнейшем на 2-3-й неделе жизни), билирубин, уровень сахара и мочевины, общего белка, уровень электролитов (калия, натрия, кальция, магния).

5. Исследование сыворотки крови с целью оценки маркеров ишемии миокарда выполнялось одновременно с проведением ЭКГ и эхокардиография (Эхо-КГ). Одновременно с количественной оценкой АЛТ и АСТ при повышении уровня АСТ более 40 Ед/л оценивался коэффициент де Ритиса (отношение АСТ/АЛТ).

6. Функциональные методы исследования проводились в отделении функциональной диагностики. Эхо-КГ проводились детям на 1-, 2-4-, 5-7-е сутки жизни аппаратом «АЛОКА 1400, 1700», «LOGIQ book XP» с микроконвексными датчиками с частотой сканирования 5 МГц. Измеряли размеры камер сердца: диаметр левого предсердия (ДЛП), диаметр правого желудочка (ДПЖ), конечно-систолический (Кср) и конечно-диастолический (Кдр) диаметры левого желудочка (ЛЖ), конечно-диастолический (Кдо) и конечно-систолический объемы (Ксо) ЛЖ, ударный объем ЛЖ (УО), показатели систолической функции ЛЖ (фракция выброса – ФВ и процент систолического укорочения миокарда (ФУ). Определяли диаметр открытого овального отверстия (ООО), функционирование артериального протока, характер сброса крови через них и гемодинамическую значимость. Нейросонография проводилась на 1-, 2-4-, 5-7-е сутки жизни, определяли экзогенность вещества головного мозга, наличие внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) и признаки перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ), размеры желудочковой системы. Стандартное электрокардиографическое исследование (ЭКГ) – в 1-2-е сутки жизни, 10-е сутки жизни, далее в зависимости от длительности проявления признаков ТИМ аппаратом Heart Mirror3-IKO фирмы INNOMED (Япония). Оценивались следующие параметры ЭКГ: источник ритма, ЧСС, положение ЭОС, продолжительность основных интервалов ЭКГ (PR, QRS, QT), состояние основных зубцов ЭКГ.

7. Рентгенография органов грудной полости проводилась на рентгеновском высоковольтном генераторе «SHIMADZU» UD 150L – 30EX (Япония) по методике фирмы производителя.

8. Наряду с клиническим исследованием нами проводился мониторинг уровня артериального давления непрерывно с помощью многофункциональных мониторов Phillips 3046A (Германия) с цифровой индикацией на дисплее систолического, диастолического и среднего АД. Нормальный уровень АД определялся по номограммам. Производились неинвазивная регистрация частоты пульса, насыщения гемоглобина кислородом, непрерывная регистрация ЭКГ и плетизмограммы, термометрия (ректальная, кожная).

Разработка научно обоснованных рекомендаций по кардиореспираторной поддержке в родзале и на этапе внутригоспитальной транспортировки недоношенных в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных, апробация и их внедрение. С целью оптимизации выхаживания детей с ЭНМТ и ОНМТ использовались новые модифицированные подходы к респираторной терапии, включая раннее введение сурфактанта и ранний назальный СРАР (спонтанное дыхание под постоянным положительным давлением в конце выдоха) в родзале (MIST), коррекцию центральной гемодинамики (подбор

инотропной поддержки и инфузионной терапии), коррекцию ГЗФАП и ТИМ, раннюю метаболическую терапию, метод отсроченного повторного (4-8-е сутки жизни) неинвазивного введения сурфактанта БЛ для профилактики тяжелого течения БЛД, внедрение новых организационных форм медицинской помощи детям с ЭНМТ – организацию внутригоспитальной транспортировки и правильного лечебно-охранительного режима с элементами развивающего ухода. Проведены оценка их эффективности и внедрение их в практику здравоохранения.

С целью изучения возможности бережной внутригоспитальной транспортировки и лечебно-охранительного режима мы сравнили два способа транспортировки недоношенных новорожденных: первый способ (143 ребенка) – традиционным способом в транспортном инкубаторе AIR-SHIELDS (Draeger Medical, Германия), второй способ (97 детей) – в комбинированном реанимационном комплексе Giraffe OmniBed+Shuttle (GE, США).

С целью коррекции метаболических и кардиальных нарушений использовали цитофлавин внутривенно в дозе 5 мг/кг (ООО научно-технологическая фармацевтическая фирма «Полисан», Санкт-Петербург) и пентоксифиллин внутривенно в дозе 0,3 мл/кг (Россия, Нижегородское предприятие бактериальных препаратов) (Разрешение этического комитета при ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» № 8 от 01 марта 2013).

Изучали возможность повторного введения сурфактанта БЛ детям с РДС для снижения тяжести течения новой формы БЛД и определяли наиболее оптимальные сроки терапии. Препарат вводили в дозе 50 мг/кг в сутки однократно в виде ингаляций. Если ребенок продолжал нуждаться в кислородной поддержке (данные газов крови), препарат вводили второй и третий раз с интервалом в 1-3 дня.

Статистическая обработка полученного материала проведена с помощью компьютерных программ Microsoft Excel for Windows (7.0), Statistica 6.0 с применением альтернативного, вариационного, корреляционного анализа, расчета величин относительного риска и математического моделирования по теореме гипотез (формула Байеса). Достоверность различий выборок оценивали по критерию Стьюдента (t) и соответствующему ему показателю достоверности (p).

Результаты исследований. Количество родившихся недоношенных в ЧР остается стабильным и составляет 5,1-5,4% от всех родившихся. С помощью линейного прогрессивного анализа построен тренд среднегодового показателя рождения новорожденных детей в ЧР и доли в ней недоношенных и глубоко недоношенных новорожденных. Тренд демонстрирует устойчивую тенденцию к плавному росту количества родившихся детей на протяжении 10 лет (рис. 1).

Динамика рождения недоношенных новорожденных показывает, что в группе детей с массой тела до 1499 г максимальный темп прироста был в 2010 г. (29,1%), в группе недоношенных с массой 1500-1999 г максимальный темп прироста отмечен в 2011 г. (26,9%), в группе новорожденных с массой 2000-2499 г – в 2009 г. (16,4%). А на роды в срок 34-36 недель приходится 64% всех преждевременных родов.

Заболеваемость новорожденных за 2007–2012 гг. показывает отсутствие положительной динамики, что объясняется не только отсутствием улучшения качества здоровья населения репродуктивного возраста, но и лучшей диагностикой заболеваний. При этом заболеваемость недоношенных выше, чем заболеваемость доношенных (у доношенных 503,4‰, у недоношенных 2303,1 ($p = 0,032$)), а у детей с ЭНМТ и ОНМТ на 1 ребенка выявляется 4-5 заболеваний одновременно (рис. 2), что не противоречит данным литературы.

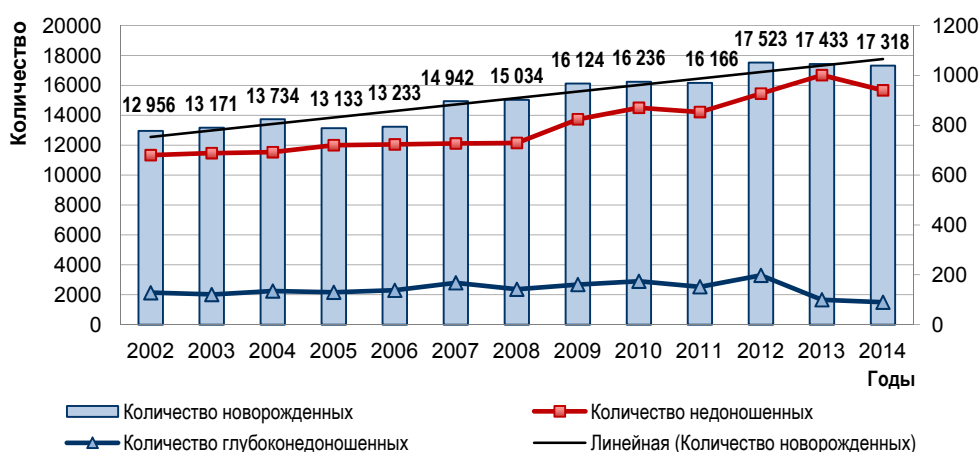


Рис. 1. Рождаемость детей в Чувашской Республике по годам

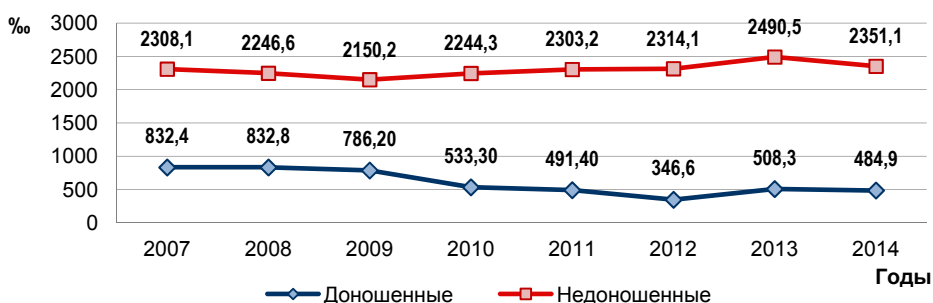


Рис. 2. Заболеваемость новорожденных по годам

Выявлены достоверные различия ($p = 0,025$) не только в структуре заболеваемости доношенных и недоношенных новорожденных (рис. 3), но и в количестве заболевших детей. Наиболее частыми причинами заболеваемости доношенных новорожденных являются внутриутробная гипоксия и асфиксия (92,7‰), желтухи (215,4‰), пренатальная задержка развития (84,1‰), а у недоношенных детей – респираторные нарушения (561,6‰), внутриутробная гипоксия и асфиксия (433,7‰), церебральные нарушения и ВЖК (417,3‰).

В течение периода наблюдения произошло изменение структуры летальности новорожденных. Так, в 2002 г. в структуре летальности на первом месте были асфиксия новорожденных и ее осложнения (31,0%), на втором месте – РДС (24,1%), на третьем месте – родовая травма (18,9%). В 2012 г. на первом месте – инфекции, специфичные для периода новорожденности (48,3%), на втором месте – врожденные пороки развития (24,1%). Изменение структуры летальности новорожденных связано прежде всего с использованием современных перинатальных технологий и уменьшением доли управляемых причин. В структуре летальности недоношенных детей с ЭНМТ доминируют респираторные нарушения и ВЖК – 30,1%, инфекционная патология – 23,9%. У недоношенных с ОНМТ и НМТ – наряду с инфекционной патологией (34,4%) имеют место ВПР (25,0%) и ВЖК (21,8%).

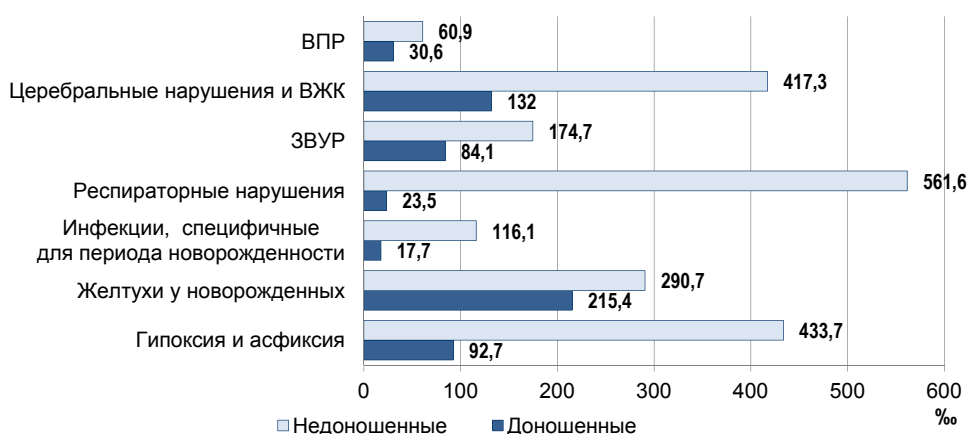


Рис. 3. Сравнительные показатели заболеваемости доношенных и недоношенных в Чувашской Республики, ‰

Выявлено, что в структуре летальности доношенных новорожденных основной причиной летальных исходов детей являются инфекции, специфичные для периода новорожденности (44,4%), аспирация мекония (22,2%) и множественные ВПР (22,2%).

Показатель ранней неонатальной смертности при расчете, согласно критериям ВОЗ, увеличился по сравнению с существующим в 2,5-3,5 раза, что связано не только с учетом нового контингента детей с ЭНМТ, на долю которого приходится 65% летальных исходов, но и с повышением достоверности регистрации младенческой смертности (рис. 4). Как видно из рис. 5, показатель смертности недоношенных с ЭНМТ в ЧР снизился и составил к 2012 г. 29,6% по сравнению с аналогичным показателем за 2009 г., т.е. с начала «пилотного проекта» по регистрации детей с ЭНМТ ($z = 5,69$, $p = 0,000$).



Рис. 4. Ранняя неонатальная смертность с учетом детей с ЭНМТ и без их учета

Выживаемость детей с ЭНМТ возрастает в зависимости от срока гестации, среди родившихся новорожденных чаще выживают дети с гестационным возрастом 27-28 нед., нежели 25-26 нед. (рис. 6), составляя не менее 90% при родах в 28-32 нед., и напрямую зависит от степени зрелости недоношенных детей, соматического статуса матери, течения беременности.

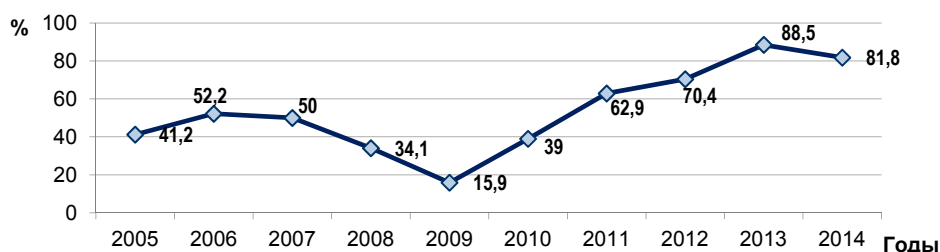


Рис. 5. Процент выживших детей с ЭНМТ от общего числа родившихся живыми по годам к возрасту 1 мес. после рождения

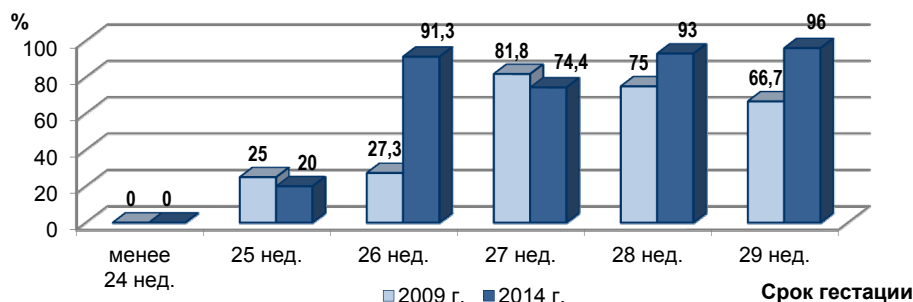


Рис. 6. Динамика повышения выживаемости с ЭНМТ в сравнении по годам

Немаловажную роль в успешном выхаживании глубоконедоношенных новорожденных принадлежит антенатальной профилактике РДС. Частота применения антенатальной профилактики кортикостероидов при угрозе преждевременных родов в БУ «ППЦ» составила 85,4%, а по ЧР – 72,4%, и примерно одинакова со срока гестации 24 нед. Применение сурфактанта с профилактической целью всем новорожденным с дыхательными нарушениями с массой тела при рождении менее 1500 г позволило снизить смертность в неонатальном периоде от РДС за последние семь лет в 10,4 раза. При нейросонографии новорожденных у каждого ребенка имелись изменения в головном мозге: ВЖК 1-й ст. – в 31,9%, ВЖК 2- и 3-й ст. – в 23,2%, ВЖК 3-4-й ст. – в 10,1%, перивентрикулярная лейкомаляция и отек – у 27,5%, субэпендимальные кисты – у 7,2%. В 4,3% случаев отмечалось сочетание ПВЛ и ВЖК на фоне глубокой незрелости головного мозга.

Летальность в результате перфорации кишечника и развития перитонита на фоне некротического язвенного энтероколита составила 6,7%. РДС явился причиной смерти у 10% детей. У всех новорожденных фоновым заболеванием и у 8 новорожденных основной патологией, приведшей к смерти, явилась внутриутробная инфекция (ВУИ) генерализованной формы. Исследуя секционный материал, было выявлено наличие внутриутробно перенесенного перитонита в виде массивных спаечных образований между петлями кишечника, желудком и селезенкой, инфильтративные изменения в легочной ткани, бородавчатый эндокардит клапанов сердца.

Таким образом, в рождении детей с ЭНМТ определяющим фактором риска является состояние здоровья матери (хронические заболевания матери, респираторные вирусные инфекции, перенесенные во время беременности, угрозы прерывания, фетоплацентарная недостаточность, гестозы, отслойка плаценты), и для увеличения выживаемости детей с ЭНМТ требуется

совершенствование оказания помощи беременным, матерям и новорожденным. В клинической картине преобладают дыхательные нарушения, которые проявляются РДС (31,9%), ВУИ (36,2%), сепсисом новорожденных (10,1%). При оценке состояния сердечно-сосудистой системы и становления центральной гемодинамики у глубоконедоношенных новорожденных выявлено, что на 3-и – 4-е сутки у новорожденных 2-й группы артериальный проток переставал функционировать, в то время как у новорожденных 1-й группы превышал 2 мм. Частота ГЗФАП у детей с ЭНМТ в первые 72 ч составляет 75,3%, а у детей с ОНМТ – 63,1%. К концу раннего неонатального периода размер ОАП и скорость сброса по нему нарастают у 9,5% детей из 1-й группы и становились максимальными к концу второй недели жизни, что приводило к повышению объема лево-правого шунта крови через ОАП, объемной перегрузке и расширению левых камер сердца.

Длительное функционирование ОАП отмечалось у детей с ЭНМТ: 37,7% против 11,6% у ОНМТ. К 3 неделям жизни у 7,2% детей отмечалось повторное открытие ОАП. Одной из причин могло быть присоединение инфекционного процесса у детей с ЭНМТ. Состояние недоношенных при наличии ГЗФАП ухудшалось, нарастают дыхательные нарушения, которые приводили к необходимости повышения параметров ИВЛ и увеличению продолжительности респираторной поддержки.

Выявлено, что у недоношенных новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ с дыхательными нарушениями сохраняется фетальный тип кровотока, что указывает на морфофункциональную незрелость гемодинамики. Было установлено увеличение частоты взаимосвязи между ГЗФАП и частотой тяжелых гипоксически-геморрагических поражений головного мозга. У недоношенных новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ с дыхательными нарушениями снижение диастолических и систолических объемов ЛЖ и низкий ударный объем ЛЖ, а также сочетание ООС с ОАП характеризовались, вероятно, снижением мозгового кровотока у 26,2% детей, что приводило к гипоксически-ишемическому поражению головного мозга и гипоксически-геморрагическим изменениям. Данные НСГ выявили ВЖК 2-й степени в 14,3%, одностороннее ВЖК 2-3-й степени в 5,8%, двустороннее ВЖК 3-й степени в 5,8% случаев перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ) с формированием в динамике кист. У 5% пациентов с трикуспидальной регургитацией 2-3-й ст. в динамике ВЖК прогрессировала до 3-й степени.

Таким образом, у недоношенных новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ с дыхательными нарушениями имеют место сохраняющийся фетальный тип кровотока, низкие диастолический и ударный объемы ЛЖ, что приводит к высокому функциональному напряжению. Это необходимо учитывать при назначении инфузионной терапии и включении дополнительных терапевтических мероприятий для предупреждения кардиоваскулярных осложнений.

Транзиторная ишемия миокарда (ТИМ) отмечена у 58% детей с ЭНМТ и у 42,1% с ОНМТ ($p = 0,009$). Частота и тяжесть ТИМ у детей с ЭНМТ могли быть обусловлены низкой сократительной способностью миокарда, неспособностью увеличить сердечный выброс за счет увеличения силы сокращения, что говорит о появлении начальных признаков недостаточности кровообращения. Наличие клинических признаков ТИМ ухудшало течение РДС и увеличивало тяжесть неврологических изменений, особенно у новорожденных с ЭНМТ.

Исследование сократительной способности миокарда левого желудочка у новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ показало снижение фракции выброса у 47,5% и у 30,5% ($p = 0,004$) детей сравниваемых групп. В то же время у 6,8% новорожденных с респираторными нарушениями отмечено повышение сократитель-

ной способности миокарда, что провоцировало нарушение коронарного кровотока и могло привести к метаболическим изменениям и нарушениям биохимического профиля с развитием признаков ишемического поражения на ЭКГ.

Изменение сократительной способности сердечной мышцы при ТИМ можно рассматривать как стадию одного процесса, которая может привести к тяжелому поражению головного мозга. При динамическом наблюдении к 7-10-м суткам жизни отмечается стабилизация сократительной способности миокарда, что коррелирует с клинической картиной (уменьшение признаков недостаточности кровообращения) и улучшением неврологического статуса.

У новорожденных с ТИМ отмечалось достоверное увеличение активности трансаминаз. Так, у детей с респираторными нарушениями АсАТ был более выражен, чем в группе 1С ($94,7 \pm 3,6$ против $41,7 \pm 1,8$ ($p = 0,001$)). Увеличение АлАТ также выражено, но его уровень увеличивается незначительно ($41,5 \pm 3,5$ против $28,5 \pm 2,1$ в группе 1С, $p = 0,0001$), а изменения трансаминаз коррелировали с тяжестью ТИМ.

Мы провели корреляционный анализ между малым сроком гестации, низкой массой тела при рождении и тяжестью ТИМ. Выявлена обратная корреляционная связь со сроком гестации ($r = -0,72$; $p < 0,001$; $r = -0,45$; $p < 0,001$, соответственно) и положительная корреляционная связь с тяжестью ТИМ ($r = 0,53$; $p < 0,001$; $r = 0,48$; $p < 0,001$).

Оптимизация терапии недоношенных новорожденных с ГЗФАП и персистирующей легочной гипертензией. Мы проанализировали объем инфузионной нагрузки в зависимости от суток жизни недоношенного новорожденного, особенности инотропной поддержки в зависимости от показателей внутрисердечной гемодинамики и показателей артериального давления, переносимость нагрузки объемом жидкости, эффективность медикаментозного закрытия гемодинамически значимого артериального протока и терапии транзитной легочной гипертензии.

У пациентов 1-й группы отмечалось появление клинических признаков отека легких, общего отека легочного синдрома, и к 3-м суткам жизни объем инфузии у детей с ГЗФАП составил в среднем 77 мл/кг/сут, а во 2-й группе – 90 мл/кг/сут. В последующие дни он увеличивался в среднем на $10-15$ мл/кг/сут до конца первой недели жизни в каждой из групп. $30,1\%$ новорожденным из 1-й группы потребовалось переливание компонентов крови, при этом у $17,4\%$ детей с ГЗФАП ($z = 2,30$, $p = 0,021$) на фоне переливания свежезамороженной плазмы были отмечены появление клинических признаков отека легких и нарастание симптомов сердечной недостаточности. Состояние этих детей удалось стабилизировать только после увеличения параметров ИВЛ, повышения дозы кардиотонических препаратов и последующей диуретической терапии. У 3 новорожденных потребовалось сочетать дофамин 8 мкг/кг/мин и добутрекс $4-8$ мкг/кг/мин. У недоношенных без гемодинамических нарушений осложнений от переливания коллоидных растворов не отмечено. Следовательно, переливание коллоидов приводит к ухудшению состояния и нарастанию симптомов сердечной недостаточности, особенно у новорожденных с ГЗФАП.

Для выявления особенностей инотропной поддержки, подбора дозы кардиотонических препаратов (дофамин $0,5\%$, добутамин) мы исследовали основные показатели центральной гемодинамики (фракция выброса ЛЖ, процент систолического укорочения миокарда ЛЖ, ударный объем левого желудочка по данным эхокардиографии, АД осциллометрическим методом измерения).

Лечение длительно сохраняющегося ГЗФАП проводилось с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов – ингибиторов циклооксигеназы («Педеа», Никомед). С целью коррекции ГЗФАП 23 детям (из группы с функцио-

нирующим гемодинамически значимым артериальным протоком) вводился раствор ибупрофена Педеа.

Для выявления эффективности терапии препаратом ибупрофен Педеа возникла необходимость создания группы сравнения. В группу сравнения вошли 36 новорожденных, получавших ту же стандартную терапию, без медикаментозного лечения раствором ибупрофена. В качестве критериев эффективности применялись оценка клинических признаков и симптомов функционирующего ОАП, отсутствие потребности в дальнейшем лечении (табл. 1).

Таблица 1

**Показатели оксигенации, длительность ИВЛ
у недоношенных детей сравниваемых групп**

Наименование	Группа детей с ГЗФАП (n = 23)	Группа детей без ГЗФАП (n = 36)	P
Средний уровень сатурации, SpO ₂	93,4±2,5	92,3±2,8	0,7
Фракционное содержание кислорода в газовой смеси, FiO ₂	23,6±2,4	34,4±6,46	0,36
Продолжительность ИВЛ, дни	6,3±1,1	9,2±0,6	0,05
Наличие признаков гемодинамической значимости в ходе лечения, %	26%	78%	0,001

У 86,9% детей отмечена эффективность первого курса терапии ибупрофеном, при этом снижение гемодинамической значимости протока в виде уменьшения его диаметра, уменьшения перегрузки малого круга кровообращения, улучшения показателей системного кровотока наблюдалось у 65% детей.

Таким образом, терапия, направленная на поддержание адекватной гемодинамики у детей с ГЗФАП, включает в себя под контролем эхокардиографию с 1-х суток жизни при нарушении сократительной функции левого желудочка (ФВ менее 60%, ФУ менее 30%, АД не ниже 30 мм рт. ст.), при отсутствии косвенных признаков гиповолемии («белого пятна», указание на кровопотерю в анамнезе), а также при ОАП следует воздержаться от объемной нагрузки в пользу кардиотонической терапии (допамина, добутамина) для улучшения почечного и мезентериального кровотока. Длительность терапии была существенно выше у детей с ГЗФАП, максимально до 32 суток жизни. В группе детей без ГЗФАП допамин вводился до 16-х суток, добутамин – до 3-х. Назначалась диуретическая терапия фуросемидом в дозе 0,5-1 мг/кг/сут.

Основными задачами терапии новорожденных с персистирующей легочной гипертензией (подгруппы 1В и 2В) явились подбор оптимальных параметров ИВЛ, минимизация риска осложнений респираторной терапии и максимально быстрый перевод пациента на спонтанное дыхание, применение экзогенных сурфактантов. У пациентов подгруппы 1В (13 человек – 30,9%), находящихся на ИВЛ, в терапии выбирали выжидательную тактику, при десинхронизации с аппаратом использовали титрование высоких доз сернокислой магнезии 25% в дозе насыщения 200 мг/кг в течение 20-30 мин, затем в поддерживающей дозе 20-50 мг/кг/ч в течение 2-3-х суток под контролем показателей АД, не выявлено достоверной разницы показателей артериального давления до и после лечения. У 7 детей (77,8%) подгруппы 2В было выявлено нарушение систолической функции левого желудочка, потребовавшее проведения инотропной поддержки дофамином 4 мкг/кг/мин, а титрование сернокислой магнезии 25% начинали с поддерживающей дозы 20-50 мг/кг/ч в течение 2-3 суток. Сернокислая магнезия позволяет снять спазм артериальных сосудов легких, что улучшает оксигенацию крови.

Оптимизация терапии новорожденных с транзиторной ишемией миокарда. Анализируя показатели сократительной способности миокарда левого желудочка (фракция выброса, фракция укорочения, сердечный выброс), мы выявили, что данные показатели были достоверно ниже в группе пациентов с признаками ТИМ по данным ультразвукового исследования сердца. Основными принципами терапии при ТИМ были коррекция гемодинамических нарушений в виде улучшения сократительной способности миокарда и метаболическая терапия. С целью коррекции гемодинамических нарушений у 47,5% новорожденных с признаками ТИМ и 33,6% новорожденных без признаков ТИМ применяли внутривенное капельное введение дофамина в дозе 4 мкг/кг/мин с первых суток жизни.

При этом частота применения дофамина у детей с признаками ТИМ была достоверно чаще, чем у детей без признаков ТИМ. У недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ доказана неспособность незрелого миокарда эффективно работать на фоне резко возросшего общего периферического сосудистого сопротивления, при этом церебральное сосудистое русло может реагировать на снижение сердечного выброса не вазодилатацией, а вазоконстрикцией, что приводит к снижению церебральной перфузии даже на фоне нормальных цифр АД (поскольку при этом церебральные сосуды, как орган с «низким приоритетом», реагируют на снижение выброса). После начала терапии кардиотоническими препаратами отмечалось устойчивое повышение АД у пациентов обеих групп ($p = 0,034$).

Симптомы сердечной недостаточности и необходимость введения дофамина и добутина сохранялись более длительно у детей с ТИМ. Введение данных препаратов с кардиотонической целью до 5-7 суток требовалось 8 больным (13,6%) с признаками ТИМ и лишь 4 детям (7,5%) без признаков ТИМ (табл. 2).

Таблица 2

**Фракция выброса и фракция укорочения по данным эхокардиографии
до лечения и на фоне лечения, %**

Показатели	1 сут. (до начала лечения)		2-3 сут. (после начала лечения)		5-7 сут. (после начала лечения)	
	с призна- ками ТИМ <i>n</i> = 59	без признаков ТИМ <i>n</i> = 53	с призна- ками ТИМ <i>n</i> = 59	без признаков ТИМ <i>n</i> = 53	с призна- ками ТИМ <i>n</i> = 59	без призна- ков ТИМ <i>n</i> = 53
45-60/22-30	47,5	30,5 ($p = 0,03$)	13,6	7,5 ($p = 0,1$)	-	-
60-75/30-37,5	45,7	66,4 ($p = 0,041$)	81,0	90,6 ($p = 0,26$)	96,6	98,1
Выше 75/37,5	6,8	-	3,4	1,9 ($p = 0,6$)	3,4	1,9

Нами установлено, что на фоне проводимой инфузионной терапии у 82,6% пациентов подгруппы 1А к концу первых суток жизни усиливался отечный синдром (нарастали периферические отеки, формировался отек легких, сердечно-сосудистая недостаточность и др.), что требовало увеличения параметров ИВЛ, смены режима вентиляции легких с неинвазивного СРАР на ИВЛ, введения диуретических препаратов (фуросемид). Тогда как у пациентов подгруппы 1В нарастание описанных выше симптомов встречалось достоверно реже – у 16,6%. Эти результаты подтверждают литературные данные, гиповолемия является весьма редкой причиной гипотензии у новорожденных.

Таким образом, в группе пациентов с ТИМ целесообразно ограничивать объем инфузионной терапии на 20-30% и ко 2-м суткам жизни объем вводимой жидкости составил в среднем 70 мл/кг/сут. В группе детей без ТИМ объем вводимой жидкости был равен 90 мл/кг/сут. В последующие дни по мере уменьшения явлений сердечной недостаточности и улучшения ультразвуковых характеристик объем инфузионной терапии доводился до нормы к концу первой недели жизни. При этом у 28,8% пациентов с ТИМ применялось переливание

свежезамороженной плазмы в связи с развитием ДВС-синдрома в виде легочного кровотечения, кровотечения из желудка, прогрессирования ВЖК. На 5-7-е сутки жизни при снижении сократительной способности сердечной мышцы и признаках недостаточности кровообращения детям обеих групп применяли ди-госин в дозе насыщения 0,015 мг/кг в течение 3-5 дней. Проводилась коррекция электролитных нарушений.

На основе анализа литературных данных и результатов собственных исследований нами разработан протокол терапии ТИМ. Критериями назначения кардиотонических препаратов являются снижение систолической функции миокарда левого желудочка по данным ЭХО-кардиографии сердца (ФВ менее 60%, ФУ менее 30%), наличие картины поражения ССС, снижение АД (ниже 30 мм рт. ст.), увеличение ферментов КФК и коэффциента де Ритиса.

При сохраняющихся низких показателях систолической функции миокарда левого желудочка, тахикардии в терапию целесообразно добавить добу-тамин с начальной дозой 1-2 мкг/кг/мин, при неэффективности допамина или развитии на его фоне тахикардии – добутамин. Стартовая доза 5 мкг/кг в мин, каждые 15 мин – увеличение дозы на 2 мкг/кг/мин. При тахикардии на фоне назначения дофамина подбор дозы добутамина осуществляется под контролем частоты сердечных сокращений и АД. Поэтапное (по 2 мкг/кг/мин) снижение дозы дофамина сопровождается поэтапным (по 2 мкг/кг/мин) увеличением дозы добутамина. При развитии декомпенсированного метаболического ацидоза препаратом выбора является адреналин.

Таким образом, при расчете инфузионной терапии объем суточной вводимой жидкости следует ограничивать на 20-30% от расчетной и доводить до нормы к концу первой недели жизни. Кардиотонические препараты необходимо подбирать в зависимости от степени нарушения сократительной функции левого желудочка с динамическим контролем.

Современные подходы к метаболической терапии недоношенных детей. Мы также провели оценку кардиопротективного и метаболического эффекта парентерального применения цитофлавина у недоношенных новорожденных с церебральной ишемией II–III степени, нуждавшихся в проведении реанимации и интенсивной терапии.

С 3-го дня терапии, как видно из данных ЭКГ, отчетливо уменьшались признаки электрической нестабильности миокарда, энергетического дефицита, изменения реполяризации. К 5-м суткам терапии темпы положительных электрокардиографических изменений в группе с ТИМ были более быстрыми и выраженными, чем в группе без ТИМ, в которых при сходных данных ЭКГ к 5-м суткам терапии число пациентов с сохраняющимися ST-депрессией и подъемом в правых и левых грудных отведениях превысило таковое в группе с ТИМ не менее чем в 2 раза (39,6% и 13,9%, $p = 0,033$; и 19,6% и 4,6%, $p = 0,1$, соответственно). Число пациентов с положительным и изоэлектричным зубцом Т в правых грудных отведениях было в 3 раза выше, чем в группе без ТИМ, а количество пациентов с ишемической инверсией зубца Т уменьшилось до 33,3%, в то время как в без ТИМ группе сохранялось в 80% наблюдений ($p = 0,0001$). Зубец Т в левых грудных отведениях у детей в группе с ТИМ, изначально положительный лишь в 30% случаев, на фоне лечения цитофлавином, к 5-му дню терапии становился положительным у 73,3%, а число наблюдений с инверсией Т уменьшилось в 4 раза (с 26,6% до 6,66% ($p = 0,053$)).

Выявлено, что у пациентов на фоне терапии цитофлавином с первых часов лечения происходила быстрая нормализация показателей КЩС за счет устранения метаболической компонента смешанного ацидоза. Через 6-12 ч после начала лечения величина дефицита оснований (BE) в группе детей,

получавших метаболическую терапию, была достоверно меньше по сравнению с таковой у детей контрольной группы, а в дальнейшем, к концу 2 суток жизни, сохраняла значения в пределах нормальных значений до окончания 5-дневного курса терапии. В течение первых часов лечения удалось добиться уменьшения фракционного содержания кислорода (O_2) в дыхательной смеси до 35%, а затем и до 25% у новорожденных из группы терапии препаратом. Таким образом, уже к исходу 1-х суток дети, пролеченные цитофлавином, получали дыхательную смесь, содержащую нетоксичные концентрации кислорода. У детей без включения в терапию цитофлавина концентрация O_2 в дыхательной смеси исходно была достоверно более высокой, что диктовалось показателями КЩС и данными транскутанного мониторинга степени насыщения гемоглобина артериальной крови (SaO_2).

Таким образом, использование цитофлавина и пентоксифиллина у детей с ЭНМТ и ОНМТ в первые сутки жизни улучшает тканевую перфузию, нормализует показатели рН и ВЕ, быстро снижает потребность в высоких концентрациях кислорода при проведении респираторной поддержки (ИВЛ, СРАР). Метаболическая терапия у новорожденных с постгипоксическими повреждениями миокарда приводит к быстрому кардиоцитопротективному эффекту, при этом отмечается более быстрая положительная динамика насосной и сократительной функций миокарда. Раннее использование метаболической терапии у недоношенных новорожденных позволяет снизить частоту и тяжесть неврологических и соматических осложнений в 2 раза.

Выводы. Частота рождения детей с ЭНМТ в ЧР составляет 0,9-1,2% от количества всех родившихся детей (по РФ 0,35%) и 5,4% от родившихся недоношенными (по РФ 5%) и 14,9% (родились живыми и мертвыми) от родившихся недоношенными.

У детей с ЭНМТ и ОНМТ в клинической картине с рождения преобладают дыхательные нарушения, которые проявляются респираторным дистресс-синдромом (31,9%), и гемодинамическими нарушениями в виде ГЗФАП, ТИМ, персистирующей легочной гипертензии, которые приводят к снижению сократительной функции миокарда, снижению церебральной перфузии, формированию тяжелых осложнений в виде бронхолегочной дисплазии, перивентрикулярной лейкомаляции, внутрижелудочковых кровоизлияний.

Частота функционирования артериального протока в первые 72 ч у детей с ЭНМТ составляет 75,3%, а у детей с ОНМТ – 63,1%, у доношенных – 1,3%. Длительное функционирование артериального протока у глубоконедоношенных детей отмечается у 37,7%, у ОНМТ – 11,6% и сопровождается высокой частотой развития тяжелого гипоксически-геморрагического поражения ЦНС (ВЖК 25,9%, ПВЛ 26,2%).

Частота ТИМ у недоношенных с ЭНМТ выше, чем у новорожденных с большим сроком гестации и большей массой тела (58% у детей с ЭНМТ и 46,1% у новорожденных с ОНМТ), и сопровождается снижением сократительной функции миокарда левого желудочка у 47,5% детей.

Раннее профилактическое введение сурфактанта (первые 20 мин жизни) по сравнению с отсроченным введением в возрасте от 20 до 360 мин жизни снижает потребность в проведении искусственной вентиляции легких в 2,3 раза и длительность проведения ИВЛ в 2,5 раза, приводит к снижению неврологических осложнений (ВЖК 3-4 ст.) в 3,6 раза, бронхолегочной дисплазии в 1,5 раза, некротизирующего энтероколита в 14 раз, летальности у недоношенных новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ в 1,2 раза.

Ранняя метаболическая терапия детей с ЭНМТ и ОНМТ с постгипоксическими повреждениями миокарда приводит к быстрому кардиоцитопротектив-

ному эффекту и позволяет снизить частоту и тяжесть неврологических и соматических осложнений в 2 раза.

Внедрение разработанной нами комплексной схемы кардиореспираторной поддержки детей с ЭНМТ и ОНМТ на основе результатов собственных исследований и литературных данных показало высокую эффективность и привело к снижению частоты осложнений, связанных с кардиореспираторными нарушениями, улучшению ближайших и отдаленных результатов неврологического развития детей.

После внедрения нового протокола кардиореспираторной поддержки частота инвалидизации детей, рожденных с ЭНМТ, снизилась за счет уменьшения частоты тяжелых форм ретинопатии в 2,5 раза (с 41,3% до 9,7%), неврологических нарушений – в 3 раза (с 80,4% до 25,8%).

Литература

1. Байбарина Е.Н., Антонов А.Г., Ионов О.В. Раннее применение назального СДППД с переменным потоком у недоношенных со сроком гестации 28-32 недели // Журнал интенсивная терапия. 2006. № 2. С. 15.
2. Виноградова И.В. Особенности нарушения дыхания у детей с гемодинамическими нарушениями // Вестник Чувашского университета. 2011. № 3. С. 293–296.
3. Володин Н.Н. Актуальные проблемы неонатологии. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. С. 448.
4. Деятарев Д.Н., Курмашева Н.А., Володин Н.Н. Современные представления о патогенезе и лечении анемии у недоношенных детей / ФУВ РГМУ. М., 1997. С. 35–44.
5. Диагностика и лечение респираторного дистресс-синдрома (РДС) недоношенных / Е.Н. Байбарина, А.М. Верещинский, К.Д. Горелик и др. // Журнал интенсивная терапия. 2007. № 2. С. 28.
6. Краснов М.В., Виноградова И.В. Становление центральной гемодинамики у недоношенных детей и с ЭНМТ // Вестник Чувашского университета. 2011. № 3. С. 282–287.
7. Морцакова Е.Ф. Анемия недоношенных и эритропоэтин // Педиатрия. 1997. № 4. С. 49–54.
8. Недоношенные дети в детстве и отрочестве (медико-психосоциальное исследование) / А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий, С.Я. Волгина и др. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. 188 с.
9. Павлов А.Д., Морцакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоэтин: биологические свойства и применение в клинической практике. М.: Геотар-Мед, 2001. С. 120.
10. Принципы ведения новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. 2-е изд. / А.В. Мостовой, Е.Н. Байбарина, Верещинский А.М. и др.; под ред. Н.Н. Володина. М.: ГОУ ВУНМЦ, 2002. 80 с.
11. Респираторная коррекция в практике медицинской сестры отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных / А.Ю. Смагин, Л.Э. Смагина, И.О. Мельне и др. Омск: Изд-во ОмГУ, 2002. 17 с.
12. Современные проблемы выхаживания маловесных детей / Г.В. Яцык, Г.М. Дементьева, Е.Н. Байбарина и др. // Педиатрия. 1991. № 5. С. 5–9.
13. Торубарова Н.А., Кошель И.В., Яцык Г.В. Кроветворение плода и новорожденного. М.: М.: Геотар-Мед, 1993. 208 с.
14. Федорова Л.А. Неврологические исходы критических состояний раннего неонатального периода у недоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении: автореф. дис.... канд. мед. наук. СПб., 2003. С. 21.
15. Фомичев М.В. Респираторная поддержка в неонатологии. Екатеринбург: Урал. кн. изд-во, 2002. 150 с.
16. Яцык Г.В., Одинаева Н.Д. Перспективы применения эритропоэтина в неонатологии // Вопросы современной педиатрии. 2002. Т. 1, № 5. С. 32–36.
17. Begg C., Cho M., Eastwood S., Horton R., Moher D., Olkin I., Pitkin R., Rennie D., Schulz K.F., Simel D., Stroup D.F. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials: the consort statement. JAMA, 1996, vol. 276(8), pp. 637–639.
18. Franz A.R., Pohlandt F. Red blood cell transfusions in very and extremely low birthweight infants under restrictive transfusion guidelines: is exogenous erythropoietin necessary? Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed., 2001, vol. 2, pp. 96–100.
19. Hammerman C., Kaplan M. «Bloodless» may not be «harmless». J. Perinatol., 2000, vol. 3, p. 206.
20. Juul S.E. Erythropoietin in the neonate. Curr. Probl. Pediatr., 1999, vol. 5, pp. 129–149.
21. Shulman I. The anemia of premature. J. Pediatr., 1959, vol. 54, pp. 663–672.

References

1. Baybarina E.N., Antonov A.G., Ionov O.V. *Rannee primenenie nazal'nogo SDPPD s variabel'nym potokom u nedonoshennykh so srokom gestatsii 28-32 nedeli* [Early application of nasal SDPD

with variable flow in premature infants with a gestational age of 28-32 weeks]. *Zhurnal intensivnaya terapiya* [Journal of intensive therapy], 2006, no. 2, p. 15.

2. Vinogradova I. V. *Osobennosti narusheniya dykhaniya u detey s gemodinamicheskimi narusheniyami* [Peculiarities of disordered breathing in children with hemodynamic disorders]. *Vestnik Chuvashskogo universiteta*, 2011, no. 3, pp. 293–296.

3. Volodin N.N. *Aktual'nye problemy neonatologii* [Actual problems of neonatology]. Moscow, GEOTAR-MED Publ., 2004, 448 p.

4. Degtyarev D.N., Kurmashev N.A., Volodin N.N. *Sovremennye predstavleniya o patogeneze i lechenii anemii u nedonoshennykh detey* [Modern views on the pathogenesis and treatment of anemia in premature infants]. Moscow, 1997, pp. 35–44.

5. Baybarina E.N., Vereshinskiy A.M., Gorelik K.D. et al. *Diagnostika i lechenie respiratornogo distress-sindroma (RDS) nedonoshennykh* [Diagnosis and treatment of respiratory distress syndrome (RDS) in preterm]. *Zhurnal intensivnaya terapiya* [Journal of intensive therapy], 2007, no. 2, p. 28.

6. Krasnov M.V., Vinogradov I.V. *Stanovlenie tsentral'noy gemodinamiki u nedonoshennykh detey i s ENMT* [Formation of Central hemodynamics in preterm infants with ELBW]. *Vestnik Chuvashskogo universiteta*, 2011, no. 3, pp. 282–287.

7. Morshchakova E.F. *Anemiya nedonoshennykh i eritropoetin* [Anemia of premature infants and erythropoietin]. *Pediatriya* [Pediatrics], 1997, no. 4, pp. 49–54.

8. Baranov A.A., Albitsky V.Yu., Volgina S.J. et al. *Nedonoshennye deti v detstve i otrochestve (mediko-psikhosotsial'noe issledovanie* [Premature infants in childhood and adolescence (medico-psycho-social study)]. Moscow, 2001, 188 p.

9. Pavlov A.D., Morshchakova E.F., Rummyantsev A.G. *Eritropoetin: biologicheskie svoystva i primeneniye v klinicheskoy praktike* [Erythropoietin: biological properties and clinical applications]. Moscow, 2001, p. 120.

10. Mostovoi A.V. et al. *Printsipy vedeniya novorozhdennykh s respiratornym distress-sindromom. 2-e izd.* [Principles of management of newborns with respiratory distress syndrome. 2nd ed.]. Moscow, 2002, 80 p.

11. Smagin A.J., Smagina L.E., Moln I.O. et al. *Respiratornaya korrektsiya v praktike meditsinskoy sestry otdeleniya reanimatsii i intensivnoy terapii novorozhdennykh* [Respiratory correction in nursing practice in intensive care and neonatal intensive care units]. Omsk, 2002, 17 p.

12. Yatsyk G.V., Dementiev G.M. et al. *Sovremennye problemy vykhazhivaniya malovesnykh detey* [Modern problems of underweight children care]. *Pediatriya* [Pediatrics], 1991, no. 5, pp. 5–9.

13. Torubarova N.A., Koshelev I.V., Yatsyk G.V. *Krovotvoreniye ploda i novorozhdenno* [Fetus and newborn's hemotogenesis]. Moscow, 1993, 208 p.

14. Fedorov L. A. *Nevrologicheskie iskhody kriticheskikh sostoyaniy rannego neonatal'nogo perioda u nedonoshennykh detey s ochen' nizkoy massoy tela pri rozhdenii: avtoref. dis.... kand. med. nauk* [Neurological outcomes of critical states of early neonatal period in preterm infants with very low birth weight. Abstract of PhD thesis. St. Petersburg, 2003, 21 p.

15. Fomichev M.V. *Respiratornaya podderzhka v neonatologii* [Respiratory support in neonatology]. Ekaterinburg, 2002, pp. 31–38.

16. Yatsyk G.V., Odinaeva N.D. *Perspektivy primeneniya eritropoetina v neonatologii* [Prospects of application of erythropoietin in neonatology]. *Voprosy sovremennoy pediatrii*, 2002, vol. 1, no 5, pp. 32–36.

17. Begg C., Cho M., Eastwood S., Horton R., Moher D., Olkin I., Pitkin R., Rennie D., Schulz K.F., Simel D., Stroup D.F. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials: the CONSORT statement. *JAMA*, 1996, vol. 276(8), pp. 637–639.

18. Franz A.R., Pohlandt F. Red blood cell transfusions in very and extremely low birthweight infants under restrictive transfusion guidelines: is exogenous erythropoietin necessary? *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.*, 2001, vol. 2, pp. 96–100.

19. Hammerman C., Kaplan M. «Bloodless» may not be «harmless». *J. Perinatol.*, 2000, vol. 3, p. 206.

20. Juul S.E. Erythropoietin in the neonate. *Curr. Probl. Pediatr.*, 1999, vol. 5, pp. 129–149.

21. Shulman I. The anemia of premature. *J. Pediatr.*, 1959, vol. 54, pp. 663–672.

ВИНОГРАДОВА ИРИНА ВАЛЕРЬЕВНА – кандидат медицинских наук, заведующая отделением реанимации новорожденных БУ «Президентский перинатальный центр» МЗ СР ЧР, Россия, Чебоксары (vinir1@rambler.ru).

VINOGRADOVA IRINA – Candidate of Medical Sciences, Head of Newborns Intensive Care Unit, Presidential Perinatal Centre, Cheboksary, Russia.

КРАСНОВ МИХАИЛ ВАСИЛЬЕВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней, Чувашский государственный университет, Чебоксары, Россия (mvkrasnov@rambler.ru).

KRASNOV MIKHAIL – M.D., Professor, Head of Childhood Illness Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.
