

**НАО «Медицинский университет» Астана**

УДК: 618.3-06:616-053.32

МПК: A61B5/107, A61G11/00, A61B5/02, G01N33/49

**Кобзарь Инна Юрьевна**

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПЕРИОДА АДАПТАЦИИ  
У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ,  
РОДИВШИХСЯ ОТ МАТЕРЕЙ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ»**

Диссертационная работа  
на соискание академической степени магистра медицинских наук  
по специальности 7М10102 - Медицина

Научный руководитель: д.м.н., профессор Мулдахметов М.С.

Рецензент: PhD Тортаева Г.С.

Астана 2025г.

## **ОГЛАВЛЕНИЕ**

|                                                        |           |
|--------------------------------------------------------|-----------|
| <b>НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ .....</b>                        | <b>3</b>  |
| <b>ОПРЕДЕЛЕНИЯ .....</b>                               | <b>4</b>  |
| <b>ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....</b>                   | <b>6</b>  |
| <b>СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ .....</b>                  | <b>7</b>  |
| <b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>                                  | <b>8</b>  |
| 1. Литературный обзор .....                            | 8         |
| 2. Цель исследования .....                             | 17        |
| 3. Задачи исследования.....                            | 17        |
| 4. Материалы и методы исследования .....               | 17        |
| 5. Методы исследования .....                           | 17        |
| 6. Критерии включения пациентов для исследования.....  | 18        |
| 7. Критерии исключения пациентов для исследования..... | 18        |
| 8. Научная новизна.....                                | 18        |
| 9. Практическая значимость.....                        | 18        |
| <b>ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ .....</b>                            | <b>19</b> |
| 1. Статистическое обоснование объема выборки.....      | 19        |
| 2. Статистический анализ .....                         | 20        |
| 3. Результаты исследования.....                        | 21        |
| 4. Обсуждение.....                                     | 35        |
| <b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>                                | <b>39</b> |
| <b>ВЫВОДЫ .....</b>                                    | <b>42</b> |
| <b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....</b>                 | <b>44</b> |
| <b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ .....</b>          | <b>45</b> |

## НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

1. Хельсинская Декларация 2013г, World Medical Association Declaration of Helsinki 2013, JAMA. 2013;310(20):2191-2194.  
doi:10.1001/jama.2013.281053
2. Нюрнбергский Кодекс. The Nuremberg Code and the Nuremberg Trial. A Reappraisal. JAMA. 1996;276(20):1662-1666.  
doi:10.1001/jama.1996.03540200048030.
3. Кодекс Республики Казахстан от 7 июля 2020 года № 360-VI ЗРК.
4. Об утверждении стандарта организации оказания акушерско-гинекологической помощи в РК. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 26 августа 2021 года № ҚР ДСМ-92. Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 28 августа 2021 года № 24131.
5. Об утверждении стандарта организации оказания неонатальной помощи в РК. Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 31 марта 2023 года № 52. Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 31 марта 2023 года № 32214
6. Об утверждении стандарта организации оказания педиатрической помощи в РК. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 15 марта 2022 года № ҚР ДСМ -25. Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 19 марта 2022 года № 27182.

## ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяются следующие термины с соответствующими определениями:

*HELLP-синдром*- жизнеугрожающее для матери и плода осложнение, возникающее во втором или третьем триместрах беременности и в послеродовом периоде, характеризуется гемолизом, повышением активности печеночных ферментов, снижением количества тромбоцитов, приводит к острой печеночной недостаточности.

*Среднее артериальное давление (САД)*= $1/3 \cdot \text{САД} + 2/3 \cdot \text{ДАД}$

*Недоношенный новорожденный*- ребенок, рожденный до 37 недель гестации.

*Гестационный возраст новорожденного*- время, прошедшее с первого дня последнего перед беременностью менструального периода женщины.

*Полицитемия новорожденных*- диагностируется при повышении гематокрита выше 0,65 или гемоглобина выше 220 г/л в венозной крови.

*Лейкопения* это состояние при котором снижается количество лейкоцитов в периферической крови менее  $3000 \times 10^9/\text{л}$ .

*Тромбоцитопения* – количество тромбоцитов в периферической крови менее  $150000 \times 10^9/\text{л}$ .

*Ауторегуляция мозгового кровотока*- система механизмов поддержания стабильной адекватной перфузии головного мозга при изменениях системного артериального давления.

*Индекс резистентности сосудов*- отражает разницу между фазами сердечного цикла (систолой и диастолой).

*Транскраниальная доплерография*- неинвазивное ультразвуковое исследование кровоснабжения головного мозга, позволяющая оценить кровоток основных сосудов головного мозга.

*NIRS (БИК-спектроскопия- спектроскопия в ближней инфракрасной области)* -это техника оптического изображения, которая измеряет мозговую активность, отслеживая изменения оксигенации мозгового вещества.

*Гипоксически-ишемическая энцефалопатия* это собирательный термин для повреждений мозга, которые происходят до, во время или сразу после рождения, когда возникает дефицит или прекращение подачи кислорода или кровотока в головной мозг.

*РДС недоношенных*- тяжелое нарушение дыхания у недоношенных детей в следствие незрелости легких и дефицита сурфактанта.

*Шкала Апгар*- система оценки состояния новорожденного в первые минуты жизни.

*Шкала Сильвермана* - шкала клинической оценки тяжести респираторного дистресс-синдрома у новорожденных.

*Перивентрикулярная лейкомаляция* – форма поражения белого вещества головного мозга, характеризуется очагами некроза в перивентрикулярных

зонах, морфологически проявляется кистозными формами на УЗИ, приводит к детскому церебральному параличу.

## **ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ**

ВЖК- внутрижелудочковое кровоизлияние  
ГИЭ- гипоксически-ишемическая энцефалопатия  
ЗВУР- задержка внутриутробного развития ребенка  
ЗМА - задняя мозговая артерия  
ИР- индекс резистентности  
КОС- кислотно-основное состояние  
ПМА- передняя мозговая артерия  
РДС- респираторный дистресс-синдром  
СМА - Средняя мозговая артерия  
САД- систолическое артериальное давление  
ДАД- диастолическое артериальное давление  
срАД- среднее артериальное давление  
PSV -peak systolic velocity (пиковая систолическая скорость)  
ПВЛ-перивентрикулярная лейкомаляция

## СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ

|                                                                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Таблица 1. Характеристика анамнестических и клинических проявлений недоношенных новорожденных детей.....  | 22 |
| Таблица 2. Характеристика гематологических показателей у недоношенных новорожденных .....                 | 26 |
| Таблица 3. Характеристика показателей мозгового кровообращения у недоношенных новорожденных .....         | 30 |
| Рисунок 1. Аппарат NIRS на недоношенном ребенке .....                                                     | 14 |
| Рисунок 2. Частота кесарева сечения в группах недоношенных.....                                           | 21 |
| Рисунок 3. Показатели срока гестации у недоношенных новорожденных ....                                    | 22 |
| Рисунок 4. Распределение недоношенных по сроку гестации внутри групп .                                    | 23 |
| Рисунок 5. Показатели веса при рождении у недоношенных новорожденных .....                                | 23 |
| Рисунок 6. Значения рН крови у недоношенных новорожденных.....                                            | 24 |
| Рисунок 7. Характеристика клинических проявлений адаптационного периода у недоношенных новорожденных..... | 25 |
| Рисунок 8. Значения гемоглобина у недоношенных двух групп .....                                           | 27 |
| Рисунок 9. Частота встречаемости полицитемии в двух группах .....                                         | 27 |
| Рисунок 10. Количество лейкоцитов в крови недоношенных двух групп.....                                    | 28 |
| Рисунок 11. Характеристика недоношенных новорожденных по тенденции к лейкопении .....                     | 29 |
| Рисунок 12. Исследование средней мозговой артерии при помощи транскраниальной доплерографии .....         | 30 |
| Рисунок 13. Характеристика систолического артериального давления в группах исследования .....             | 31 |
| Рисунок 14. Показатели среднего АД, пиковых систолических скоростей кровотока в ПМА, СМА, ЗМА. ....       | 32 |
| Рисунок 15. Корреляция АД среднего и индекса резистентности СМА.....                                      | 33 |
| Рисунок 16. Корреляция АД среднего и индекса резистентности ЗМА .....                                     | 34 |

## ВВЕДЕНИЕ

### 1. Литературный обзор

Преэклампсия - серьёзное осложнение беременности, которое встречается у 3-8% женщин. Это состояние может привести к летальному исходу и серьёзным заболеваниям как у матери, так и у ребёнка. Гипертензивные нарушения во время беременности могут вызвать фетоплацентарную недостаточность, что приводит к нарушению питания плода и развитию различных патологий у новорождённого.

Существует множество исследований, посвящённых здоровью новорождённых от матерей с преэклампсией, но результаты этих исследований противоречивы. По данным литературы, у женщин с преэклампсией чаще рождаются недоношенные дети, дети с задержкой внутриутробного развития, асфиксией, церебральной ишемией и внутрижелудочковыми кровоизлияниями.

Исследование мирового опыта изучения новорожденных от матерей с преэклампсией представляет собой актуальную задачу, поскольку преэклампсия является одним из осложнений беременности, которое может привести к материнской и ранней неонатальной смертности. Преэклампсия определяется как повышение артериального давления у беременных женщин после 20 недель беременности, сопровождающееся значительной протеинурией или дисфункцией органов.

Частота преэклампсий варьирует от 3 до 8%, а в развивающихся странах достигает 14%. Необходимо изучить последствия этого осложнения беременности для новорождённого.

Спектр неонатальных осложнений при преэклампсии очень широк и может варьировать от бессимптомных пациентов до неонатальной летальности. Наиболее часто встречаются такие осложнения, как задержка внутриутробного развития, маловесность к сроку гестации, метаболические нарушения, респираторные нарушения, тяжелый РДС синдром, поражения центральной нервной системы различной степени, гематологические нарушения.

Различают раннюю преэклампсию (до 34 недель беременности) и позднюю (после 34 недель). Ранняя преэклампсия встречается реже, но чаще приводит к неонатальным осложнениям и смерти.

Патофизиологической особенностью ранней преэклампсии является нарушение развития плаценты с патологическим формированием спиральных артерий, которые остаются с узким просветом, приводя к гипоперфузии плаценты. Локальная гипоперфузия приводит к высвобождению цитокинов воспаления и антиангиогенных белков, которые приводят к системному эндотелиальному ответу, манифестируя клинически как преэклампсия и задержка внутриутробного развития плода [6, 10, 11].

Единственная возможность лечения преэклампсии - это родоразрешение. Решение о родоразрешении зависит от срока гестации, состояния матери и плода и оценивается индивидуально [1]. В рекомендации по ведению

преэклампсии также включены антигипертензивные препараты, кортикостероиды для созревания лёгких плода, сульфат магния для неонатальной нейропротекции и для профилактики судорог у матери [12].

У женщин с преэклампсией чаще рождаются недоношенные дети, дети со ЗВУР и маловесные к сроку гестации дети [1, 9, 11, 13]. Патологическое течение беременности на фоне гипертензивных состояний, наличие фетоплацентарной недостаточности, высокая частота преждевременных родов способствуют рождению детей с асфиксией и респираторным дистресс-синдромом [13]. Однако не ясно, связаны ли неонатальные исходы при преэклампсии с недоношенностью как таковой, с осложнениями преэклампсии или другими факторами [11]. По данным Yukiya Sato [12] ранний срок гестации, а не тяжесть артериальной гипертензии или протеинурии при постановке диагноза связан с неблагоприятным неонатальным исходом.

Считается также, что метод родоразрешения также влияет на клинический статус недоношенного новорожденного. В исследовании Юлдашевой [35] показано, что дети от матерей с преэклампсией, извлеченные оперативным методом родоразрешения, имели более благоприятные исходы, в сравнении с новорожденными от женщин с преэклампсией, родившихся естественным путем.

Наличие ЗВУР у новорождённого также повышает риск неблагоприятных неонатальных исходов. Патофизиологический механизм вазоспазма и снижения внутрисосудистого объёма может играть важную роль для роста плода и может объяснить повышение частоты ЗВУР в группе гипертензивных расстройств беременности [14, 15].

Исследования показывают более высокую частоту респираторного дистресс-синдрома среди всех групп недоношенных от женщин с преэклампсией, но чаще встречается тяжёлый респираторный дистресс-синдром среди недоношенных/экстремально недоношенных в группе преэклампсии в сравнении с контрольной группой новорождённых того же срока гестации [3, 10, 13, 17].

Хотя существует гипотеза о защитном эффекте материнской гипертензии, особенно при преэклампсии, когда плод подвергается неблагоприятным условиям среды внутриутробно, включая гипоксию, гипотрофию и влияние различных цитокинов и антиангиогенных факторов. Эти стрессовые условия могут стимулировать выделение эндогенных фетальных глюкокортикостероидов, которые приводят к ускорению созревания лёгких плода, и предупреждают тяжёлые внутрижелудочковые кровоизлияния, как и механизм антенатальной кортикостероидной терапии [2, 10].

В отношении неврологических неонатальных исходов также существуют противоречивые данные исследований. По данным Matyas M., родоразрешение путём кесарева сечения не предотвращает у новорождённого внутрижелудочковые кровоизлияния [10]. Частота внутрижелудочковых

кровоизлияний значительно выше в группе недоношенных детей 30–34 недели от матерей с преэклампсией [10, 20].

В исследовании Кинжаловой С.В. в группе новорождённых от матерей с преэклампсией наблюдалась более высокая частота гипоксически-ишемической энцефалопатии и внутрижелудочковых кровоизлияний различной степени тяжести в сравнении с контрольной группой. Недоношенные новорождённые, рождённые от матерей с преэклампсией, также чаще сталкивались с гипоксически-ишемическим поражением головного мозга (ГИЭ), как было установлено в исследовании Ramungkas S. [3]. В свою очередь, Nariyuki Nakamura обнаружил снижение частоты встречаемости внутрижелудочковых кровоизлияний III и IV степени, перивентрикулярной лейкомаляции и неонатальных судорог у недоношенных детей в возрасте до 32 недель и весом менее 1500 граммов, рождённых от матерей с преэклампсией, по сравнению с контрольной группой. При этом он также отметил, что госпитальная летальность в этой группе была выше, чем в контрольной.

Jianfang G.E. [15] не выявил значительной связи между гипертензивными нарушениями и такими неонатальными исходами, как некротизирующий энтероколит, бронхолёгочная дисплазия, повреждения мозга, сепсис и ретинопатия недоношенных среди недоношенных детей в возрасте до 32 недель.

В настоящее время существует ряд исследований, которые рассматривают связь между гипертензивными нарушениями беременности и когнитивными расстройствами, а также аутистическим спектром заболеваний у детей [18]. Кроме этого, исследования показывают связь между преэклампсией и такими неврологическими нарушениями как детский церебральный паралич, эпилепсия, дефицит внимания и гиперактивность, умственные нарушения [18, 52].

У недоношенных детей отсутствуют или нарушены механизмы ауторегуляции мозгового кровотока, что делает их более уязвимыми к различным повреждениям. Ауторегуляция церебрального кровотока направлена на поддержание относительно постоянного кровотока на фоне широкого размаха системного давления. Ауторегуляция начинает функционировать примерно с 36 недель гестации и стремительно развивается с 23 по 33 недели у недоношенных новорожденных. В частности, внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) у недоношенных детей возникают вследствие повреждений сосудов герминального матрикса на фоне гиперперфузии. Предполагается, что сосуды герминального матрикса недоношенных не имеют мышечной стенки, что приводит к кровоизлияниям при гиперперфузии.

Гипоперфузия церебрального кровотока приводит к ишемии головного мозга и в дальнейшем к перивентрикулярной лейкомаляции. У доношенных новорождённых существует более зрелый механизм саморегуляции церебрального кровотока, посредством вазоконстрикции или вазодилатации

артериол при изменении давления церебральной перфузии, которое зависит от артериального давления [19]. Внутрижелудочковые кровоизлияния и перивентрикулярная лейкомаляция проявляются в раннем неонатальном периоде и диагностируются по средствам ультразвукового исследования или МРТ. Эффективная нейро-протективная интенсивная терапия в неонатологии все еще затруднена из-за двух больших проблем: 1) отсутствие клинически надежного прикроватного мониторинга церебральной перфузии и оксигенации, 2) отсутствие четких знаний о том, будет ли поддержание церебральной гемодинамики на «нормальном» уровне приводить к улучшению исходов у недоношенных детей. Текущие знания о регуляции циркуляции незрелого мозга основаны в основном на данных экспериментальных моделей на животных и исследованиях недоношенных детей, в которых, естественно, измерения проводились опосредованно и неинвазивными методами.

Недоношенные дети, родившиеся в 29 - 32 недель от матерей с преэклампсией, чаще подвержены артериальной гипертензии, чем недоношенные того же срока гестации, родившиеся от физиологической беременности [20]. Доказано, что медиаторы гипертензии могут проникать через поврежденную плаценту от матери к плоду и оказывать свое влияние на уже родившегося ребенка в первые часы его жизни.

Существуют данные, указывающие на то, что поддержание адекватного уровня среднего АД в пределах 30-40 мм рт. ст. у недоношенных детей может снизить риск развития неврологических осложнений и улучшить исходы [37]. Таким образом, тщательный мониторинг и коррекция среднего АД с помощью транскраниальной доплерографии могут сыграть ключевую роль в управлении состоянием недоношенных пациентов.

Повреждающими факторами, нарушающими цереброваскулярную ауторегуляцию, кроме колебаний артериального давления, являются недоношенность, гипогликемия, низкая масса тела при рождении, высокий  $pCO_2$ . Среди перинатальных факторов выделяют артериальную гипертензию, вызванную беременностью [19].

Как предложили Bell et al. [30] нейроваскулярный комплекс представляет собой синергетическую структуру, состоящую из кровеносных сосудов и нервной ткани, которая поддерживает церебральный кровоток на оптимальном уровне. Нарушение нейроваскулярного комплекса может привести к аномалиям перфузии мозга и дисфункции гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что может вызвать гипоксически-ишемическое повреждение, потенциально приводящее к гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ). Острые гипоксии, которые могут предшествовать гипоксически-ишемической энцефалопатии, включают разрушение базальной мембраны, снижение целостности ГЭБ, изменение экспрессии белков плотных соединений и гипертрофию/гиперплазию астроцитов. Наиболее важной причиной гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных является перинатальная асфиксия, вызванная внутриутробными или

послеродовыми событиями. Внутриутробные повреждения включают нарушение перфузии плаценты и газообмен из-за гипертонических/протромбообразующих состояний матери, массивных кровотечений, пролапса пуповины, тугого обвития пуповиной шеи или внутриутробных факторов, связанных с плодом. Послеродовые состояния включают врожденные пороки сердца или недостаточность легких.

Постоянно высокий церебральный кровоток новорожденного связан с плохими клиническими результатами [31]. Высокий мозговой кровоток может наблюдаться как глобально, так и в отдельных областях мозга и в различные моменты времени после повреждения. Эта связь между гиперемией и неблагоприятным клиническим исходом также наблюдается у детей и взрослых.

Определение нормального кровотока мозга у здоровых младенцев представляет собой научную и логистическую задачу. Некоторые измерения церебрального кровотока у «здоровых младенцев» были проведены у госпитализированных младенцев с такими состояниями, как недоношенность, транзиторная неонатальная тахипноэ, проблемы с кормлением, гипогликемия или материнский гестационный диабет. Вариативность в использовании оборудования для сбора данных представляет собой дополнительные препятствия.

Оценка минимального церебрального кровотока, необходимого для поддержания нормальной функции мозга или ограничения долгосрочных неврологических последствий, представляет собой еще одну проблему. У младенцев нормальные неврологические обследования были зарегистрированы при значениях мозгового кровотока ниже 10 мл/100 г/мин. Электрическая активность коры головного мозга была зафиксирована у недоношенных младенцев в первые 48 часов жизни при значениях мозгового кровотока всего 4,5 мл/100 г/мин. Было выдвинуто предположение, что внешние факторы, включая некоторые медикаменты, могут нарушать мозговой кровоток или моделировать повреждения мозга, связанные с нарушением кровотока. Например, снижение метаболической активности, вызванное общей анестезией, может также привести к нейротоксичности и снижению кровотока из-за системных изменений в артериальном давлении и химическом гомеостазе, как это наблюдается в исследованиях на животных и людях, но это не было полностью выяснено у здоровых детей [31].

Ранние изменения скорости кровотока могут быть обнаружены до появления наблюдаемых гипоксически-ишемических изменений на компьютерной томографии (КТ) и МРТ. С учетом этого своевременное обнаружение аномальной перфузии мозга, полученное путем измерения церебрального кровотока, может направить лечение на улучшение исходов при гипоксически-ишемической энцефалопатии.

Цереброваскулярная ауторегуляция описывается в двух измерениях - статическом и динамическом. Статическая ауторегуляция определяется адаптацией цереброваскулярной резистивности в стабильной контролируемой

ситуации. Динамическая ауторегуляция оценивает быстрый ответ сосудов головного мозга на спонтанные и относительно короткие изменения артериального давления.

Для измерения скорости мозгового кровотока традиционно используется транскраниальная доплеровская ультразвуковая диагностика, чтобы оценить динамическую ауторегуляцию.

Транскраниальная доплеровская ультразвуковая диагностика (ТКД) представляет собой неинвазивный метод, который позволяет оценивать скорость мозгового кровотока и выявлять его изменения у недоношенных детей. Этот метод использования ультразвуковых волн для измерения скорости кровотока в сосудах головного мозга, что позволяет врачу оценить гемодинамическую стабильность пациента и выявить потенциальные риски.

Исследования показывают, что транскраниальная доплерография может быть полезным инструментом для мониторинга состояния недоношенных детей, особенно в первые недели жизни, когда риск развития осложнений наиболее высок [36]. Анализ данных, полученных с помощью транскраниальной доплерографии, позволяет врачам принимать более обоснованные решения о необходимости коррекции системного артериального давления и других вмешательствах.

Ограничениями этого метода исследования является зависимость от угла исследования, невозможность точно определить диаметр интересующего сосуда, невозможность получить длительные и стабильные записи, а также отсутствие нормативных показателей. Во избежание вышеперечисленных проблем, были разработаны индексы, такие как пульсативный индекс (PI), индекс резистентности (RI). Тем не менее, отношение индексов при доплерографии и исходы у недоношенных новорожденных остаются противоречивыми. Некоторые исследования говорят об отсутствии корреляции между пиковой скоростью кровотока, RI, PI и перивентрикулярными кровоизлияниями у недоношенных детей. Другие исследования пришли к выводу, что более высокие значения ИР и пиковой скорости кровотока в передней мозговой артерии в первую неделю жизни привели к тяжелым пери- и интра-вентрикулярным кровоизлияниям. А перивентрикулярная лейкомаляция развивалась у детей с низкими ИР в передней мозговой артерии в первые 72 часа жизни [32].

Причины внутримозговых кровоизлияний у недоношенных новорожденных мультифакториальны. Факторы риска можно разделить на несколько групп. Первая группа включает в себя патологию беременности и обычно о них известно до родоразрешения. Вторая группа состоит из характеристик родов, включая шкалу Апгар, которая известна на первой минуте жизни. Третья группа состоит из заболеваний, среди которых перинатальные инфекции и ранний сепсис являются самыми опасными. Четвертая группа состоит из таких рутинных лабораторных параметров, как газы крови, измерение которых проводится несколько раз в день. Эти параметры дают ценную информацию о текущем статусе пациента.

Другой неинвазивный метод оценки церебрального кровотока — это ближняя инфракрасная спектроскопия (NIRS), измеряет региональную церебральную оксигенацию. Этот метод основан на инфракрасном излучении (длина волн 600–900 нм), которое проникает сквозь тонкую кожу и кости черепа недоношенного новорожденного на 10-15 мм и по отражённому лучу датчик определяет количество оксигенированного и деоксигенированного гемоглобина (рис 1).



Рисунок 1. Аппарат NIRS на недоношенном ребенке

Наряду с преимуществами этот метод также имеет некоторые ограничения: измеряет тканевую оксигенацию только части мозга, отсутствуют золотые стандарты оксигенации недоношенных детей [19], значения NIRS могут меняться в зависимости от срока гестации, пигмента кожи, также было показано, что повышение концентрации билирубина занижает значения NIRS у новорожденных. В сравнении с транскраниальной доплерографией NIRS более надежен при выявлении ишемии [27, 35]. В настоящее время этот метод исследования применяется в кардиохирургии.

При выборе между ТКД и NIRS для оценки мозгового кровотока у недоношенных новорожденных необходимо учитывать клинические цели. ТКД предоставляет более детальную информацию о скорости кровотока в крупных сосудах и может быть полезна для диагностики сосудистых осложнений, таких как перивентрикулярная лейкомаляция. С другой стороны, NIRS может быть более полезен для оценки метаболического состояния мозга и мониторинга кислородного обеспечения.

В идеале, комбинированное использование обоих методов может дать наиболее полную информацию о состоянии мозгового кровотока и метаболизма у недоношенных новорожденных. Научные исследования показывают, что комбинация данных, полученных с помощью ТКД и NIRS,

может улучшить диагностику и управление состоянием пациентов, что, в свою очередь, может снизить риск развития серьезных осложнений.

Также следует отметить гематологические нарушения у новорождённых от матерей с преэклампсией. В первую очередь в этой категории детей встречается тромбоцитопения (число тромбоцитов  $<150\,000/\text{мм}^3$ ) с частотой 9–36 %, но при HELLP синдроме может достигать 47 %. Ранняя неонатальная тромбоцитопения делится на легкую (число тромбоцитов от 100000 до 150000/ $\text{мм}^3$ ), средней степени тяжести (число тромбоцитов от 50000 до 99000/ $\text{мм}^3$ ), тяжелую тромбоцитопению (число тромбоцитов менее 49000/ $\text{мм}^3$ ). С тромбоцитопенией новорожденных связаны такие осложнения как кровоизлияния в головной мозг, легочные и кишечные кровотечения. Поскольку патогенез тромбоцитопении, вторичной по отношению к гипертонической болезни беременности, еще не полностью понятен, было предложено несколько теорий. Робертс и Мюррей предположили, что гипоксия плода оказывает прямое депрессивное действие на мегакариопоэз и выработку тромбоцитов. Касл и др. связывают это с нарушением образования мегакариоцитов и повышенной активацией тромбоцитов, опосредованной цитокинами, тромбопоэтином и интерлейкином-6, как следствие провоспалительного состояния при преэклампсии, что приводит к повышенной агрегации и разрушению тромбоцитов, тем самым снижая количество тромбоцитов. Макдональд и др. выдвигают гипотезу, подкрепленную исследованием *in vitro*, о том, что стволовые клетки конкурируют во время гипоксии плода, вызванной материнской преэклампсией. В связи с этим эритропоэтин увеличивается у плода, вызывая тромбоцитопению путем подавления мегакариоцитарной клеточной линии, поскольку эритроциты и мегакариоциты имеют одного и того же предшественника [8, 41, 47].

Также гипоксия проявляется стимуляцией секреции эритропоэтина, который приводит к полицитемии при рождении. Полицитемия у недоношенных детей представляет собой состояние, при котором уровень эритроцитов в крови значительно увеличен. Полицитемия у новорожденных определяется как повышение гематокрита более 65% и гемоглобина более 220 г/л в венозной крови. С полицитемией связаны такие вторичные осложнения как тканевая гипоксия, ацидоз и гипогликемия. Полицитемия может оказывать влияние на многие аспекты физиологии организма, включая мозговой кровоток, что имеет важные последствия для нейropsychического развития недоношенных детей.

Мозговой кровоток у недоношенных детей является крайне чувствительным к изменениям в составе крови, в частности, к увеличению вязкости крови. Полицитемия приводит к увеличению гематокрита, что повышает вязкость крови, увеличивая нагрузку на сердечно-сосудистую систему и снижая скорость кровотока в различных органах, включая мозг. Уменьшается способность крови свободно циркулировать в мелких сосудах головного мозга, что может привести к уменьшению перфузии тканей и

снижению доставки кислорода и питательных веществ к нейронам. Это особенно критично для недоношенных детей, чей мозг находится на стадии активного развития и требует интенсивного кровоснабжения для нормального функционирования. Увеличение вязкости крови может также повлиять на гемодинамическую стабильность. В условиях полицитемии, чтобы поддержать нормальное кровоснабжение головного мозга, могут возникать компенсаторные механизмы, такие как увеличение сердечного выброса. Однако в условиях нестабильной гемодинамики и недостаточного кровоснабжения может развиваться гипоперфузия, что создаст риски для развития неонатальных мозговых повреждений, таких как перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) и внутримозговое кровоизлияние (ВМК).

Нарушения микроциркуляции, возникающие при полицитемии, могут быть связаны с застойными явлениями в микрососудах головного мозга, что также способствует ухудшению кислородного снабжения нервной ткани. Это приводит к повышенному риску ишемических повреждений, которые могут затруднять нормальное развитие мозга у недоношенных детей. Исследования, проведенные с использованием ультразвуковой доплерографии сосудов головного мозга, показали, что у недоношенных детей с полицитемией наблюдаются изменения в кровотоке, такие как снижение скорости кровотока в артериях мозга и увеличение сопротивления в сосудистом русле. Допплерография показала, что увеличение вязкости крови при полицитемии может снижать перфузию в важных областях мозга, таких как перивентрикулярные зоны, что связано с риском развития гипоксических повреждений.

Нарушение микроциркуляции из-за повышения вязкости крови также приводит к повышенному тромбообразованию, что в свою очередь может способствовать повреждению головного мозга, кишечника и почек.

Лейкопения ( $<3000 \text{ мм}^3$ ) рассматривается как одно из неонатальных осложнений при среднетяжелой и тяжелой преэклампсии среди недоношенных детей. Возможный механизм развития лейкопении – это результат маточно-плацентарной недостаточности, которая ингибирует продукцию миелоидного ростка костного мозга плода, приводя к лейкопении [32, 48]. Данных за развитие неонатальных инфекционных осложнений на фоне лейкопении или неонатальных геморрагических осложнений на фоне тромбоцитопении при преэклампсии нет. Но в исследовании Jyotsna Shah [38], например, показана четкая зависимость развития раннего неонатального сепсиса от лейкопении у недоношенных детей. В исследования включались недоношенные новорожденные первых суток жизни до 32 недель гестации. Лейкопенией считалось число лейкоцитов менее  $5000 \text{ мм}^3$ . В другом ретроспективном исследовании [47] не было выявлено зависимости развития раннего сепсиса и преэклампсии в анамнезе. Авторы отметили, что лейкопения сохранялась лишь до трех суток, в то время как тромбоцитопения держалась в течение первой недели жизни.

Исследования, проводимые среди новорождённых недоношенных детей от матерей с преэклампсией, берут во внимание разные неонатальные исходы, отбор детей в группы исследования проводится по разным признакам, срокам гестации, отбор данных также проводится по разным критериям, нет системного подхода, выборки небольшие, результаты противоречивы, не всегда достоверны. Для тщательного изучения вопроса требуются дальнейшие исследования неонатальных осложнений у данной категории детей.

Учитывая большое количество беременных с преэклампсией и серьёзные последствия для недоношенных новорождённых детей, изучение особенностей периода адаптации у недоношенных детей этой категории является необходимым для оптимизации диагностических подходов и формирования групп риска для дальнейшего наблюдения и ранней диагностики патологических состояний.

## **2. Цель исследования**

Усовершенствовать подходы к ранней диагностике состояния недоношенных новорождённых детей, родившихся от матерей с преэклампсией.

## **3. Задачи исследования**

- 1) Изучить анамнестические и клинические проявления периода адаптации у недоношенных новорожденных детей, родившихся от матерей с преэклампсией.
- 2) Оценить гематологические параметры у недоношенных новорожденных детей, родившихся от матерей с преэклампсией.
- 3) Исследовать особенности мозгового кровотока у недоношенных новорожденных детей, родившихся от матерей с преэклампсией.
- 4) Разработать методы ранней диагностики нарушений периода адаптации у недоношенных новорождённых детей, родившихся от матерей с преэклампсией.

## **4. Материалы и методы исследования**

В исследование включены 30 недоношенных новорождённых детей, родившихся от матерей с преэклампсией (основная группа А), и 30 недоношенных новорождённых детей, родившихся от матерей без преэклампсии (контрольная группа В).

## **5. Методы исследования**

- 1) Общеклинические методы обследования недоношенных новорождённых детей, родившихся от матерей с преэклампсией и без преэклампсии (сбор жалоб, анамнеза, весоростовые показатели, рефлексy, объективное обследование по органам и системам и т. д.).

2) Лабораторные методы исследования недоношенных новорождённых детей, родившихся от матерей с преэклампсией и без преэклампсии (общий анализ крови, биохимия крови, кислотно-основное состояние и т. д.).

3) Ультразвуковое обследование мозгового кровообращения у недоношенных новорождённых детей, родившихся от матерей с преэклампсией и без преэклампсии (нейросонография с доплерометрией на 1, 2 сутки жизни, с показателями RI в передней мозговой, средней мозговой и задней мозговой артериях).

4) Статистическая обработка и сравнительный анализ полученных данных обследования недоношенных новорождённых детей, родившихся от матерей с преэклампсией и без преэклампсии.

#### **6. Критерии включения пациентов для исследования**

Недоношенные новорождённые дети от матерей с преэклампсией (группа А, основная).

Недоношенные новорождённые дети от матерей без преэклампсии (группа В, контрольная).

#### **7. Критерии исключения пациентов для исследования**

Из исследования исключаются недоношенные новорождённые дети с врождёнными пороками развития.

#### **8. Научная новизна**

В данном исследовании планируется изучить и сравнить особенности течения раннего неонатального периода и ранних исходов у недоношенных новорождённых детей, родившихся от матерей с преэклампсией и без преэклампсии.

#### **9. Практическая значимость**

Исследование поможет выявить дополнительные возможности ранней диагностики патологических состояний и определения групп риска развития осложнений у недоношенных новорожденных детей, родившихся от матерей с преэклампсией.

Исследование проводилось на базе многопрофильной областной больницы №2, родильное отделение, и городской больницы №3, родильное отделение. Ультразвуковая доплерография проводилась при помощи портативного аппарата Logic P6. Анализ газов крови проведен в течение первых 30 минут после рождения на аппарате ABL 8000, гематологический анализатор Hematek 3000.

В основную группу были включены недоношенные новорождённые дети от матерей с преэклампсией (N=30), в контрольную группу — недоношенные новорождённые дети от матерей без преэклампсии (N=30).

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

### 1. Статистическое обоснование объема выборки.

Объем выборки рассчитывается по формуле:

$$n' = \frac{n}{1 + \frac{Z^2 * p(1 - p)}{E^2 * N}}$$

Где

n' - конечная совокупность

Z- шкала Z

E- предельная ошибка выборки

N -Размер популяции

p- доля популяции

Z =1,96 для 95% доверительного интервала

P- процент интересующих пациентов 5% от общей популяции

E- предельная ошибка выборки 5%

N – 52 популяция недоношенных детей за год

Ссылка: <https://www.calculator.net/>

## Sample Size Calculator

### Find Out The Sample Size

This calculator computes the minimum number of necessary samples to meet the desired statistical constraints.

Result



Sample size: **36**

This means 36 or more measurements/surveys are needed to have a confidence level of 95% that the real value is within  $\pm 5\%$  of the measured/surveyed value.

|                         |     |                                           |
|-------------------------|-----|-------------------------------------------|
| Confidence Level:?      | 95% | ▼                                         |
| Margin of Error:?       | 5   | %                                         |
| Population Proportion:? | 8   | % Use 50% if not sure                     |
| Population Size:?       | 52  | Leave blank if unlimited population size. |
| <div>Calculate </div>   |     |                                           |
| <div>Clear</div>        |     |                                           |

Сравнение между группами проводилось по следующим параметрам:

- Срок гестации и вес при рождении недоношенных новорожденных детей.
- Уровень глюкозы через 30 минут после рождения недоношенных новорожденных детей.
- Оценка по шкале Апгар недоношенных новорожденных детей при рождении.
- Уровень pH капиллярной крови через 30 минут после рождения у недоношенных новорожденных детей.
- Наличие респираторного дистресс синдрома и необходимость введение сурфактанта, проведения искусственной или вспомогательной вентиляции легких недоношенным новорожденным детям.
- Наличие внутрижелудочковых кровоизлияний, гипоксически-ишемических поражений и задержки внутриутробного развития у недоношенных новорожденных детей.
- Уровень гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов через 12 часов после рождения у недоношенных новорожденных детей.
- Определение систолического и среднего артериального давления у недоношенных новорожденных детей.
- Нейросонография с определением скоростных показателей и индекса резистентности в передней, средней и задней мозговых артериях на первые и вторые сутки жизни у недоношенных новорожденных детей.
- Количество койко-дней в отделении реанимации и интенсивной терапии, проведенные недоношенными новорожденными детьми.

## **2. Статистический анализ**

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка.

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95% доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Пирсона.

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях — с помощью t-критерия Уэлча.

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Сравнение процентных долей при анализе четырёхпольных таблиц сопряжённости выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10).

Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### 3. Результаты исследования

В рамках данного исследования и для достижения поставленных задач мы провели анализ анамнестических и клинических проявлений у недоношенных новорожденных детей (таблица 1).

Анализируя анамнез наблюдаемых недоношенных было выявлено, что в основной группе А 80% родоразрешений проведено путем кесарева сечения, в то время как в контрольной группе только 24% недоношенных детей были извлечены оперативным путем. (рис 2)

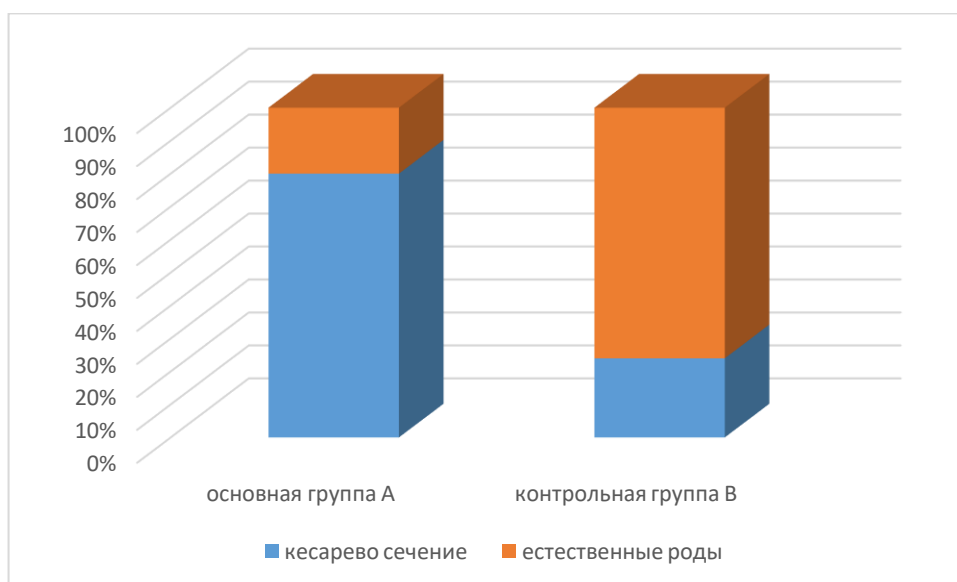


Рисунок 2. Частота кесарева сечения в группах недоношенных

Анализ полученных данных показал, что средний срок гестации в обеих группах был почти одинаковым, т.е. у недоношенных новорожденных детей, родившихся от матерей с преэклампсией (основная группа А) составил 32 недели, у недоношенных новорожденных детей, родившихся от матерей без преэклампсии (контрольная группа В) - 34 недели (рис. 3).

В каждой группе исследования было выделено 3 группы недоношенных детей по сроку гестации. (рис 4)

Таблица 1. Характеристика анамнестических и клинических проявлений недоношенных новорожденных детей

| Показатели                   | Недоношенные новорожденные дети, родившиеся от матерей |                                                | p      |
|------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------|
|                              | С преэклампсией (Основная группа А) (n=30)             | Без преэклампсии (Контрольная группа В) (n=30) |        |
| Срок гестации, Ме [IQR]      | 32,00<br>[29,00; 33,00]                                | 34,00<br>[33,50; 34,50]                        | 0,009* |
| Вес новорожденного, Ме [IQR] | 1544,00<br>[1089,00; 1750,50]                          | 2389,00<br>[2168,50; 2685,00]                  | 0,003* |
| Глюкоза, Ме [IQR]            | 3,30<br>[3,10; 4,00]                                   | 3,40<br>[2,75; 3,60]                           | 0,493  |
| Шкала Апгар, Ме [IQR]        | 6,00<br>[5,00; 7,00]                                   | 6,00<br>[4,50; 7,00]                           | 0,493  |
| pH крови, М (SD)             | 7,23 (0,06)                                            | 7,14 (0,10)                                    | 0,011* |

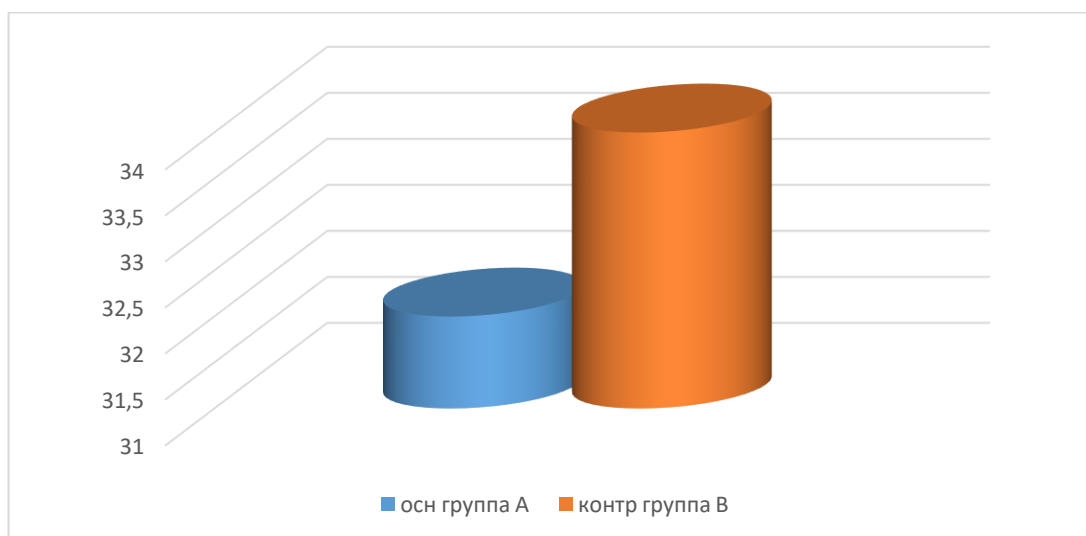


Рисунок 3. Показатели срока гестации у недоношенных новорожденных

Учитывая тот факт, что спектр неонатальных осложнений при преэклампсии очень широк и может варьироваться от бессимптомных пациентов до неонатальной летальности, мы провели анализ веса недоношенных новорожденных детей и оценку их состояния по шкале Апгар при рождении.

Нами определена статистически значимая разница в весе при рождении у недоношенных новорожденных детей. Так, в основной группе (А), у недоношенных новорожденных детей, родившихся от матерей с

преэклампсией, он составил 1544 (1089 - 1750) грамма, в то время как в контрольной группе (В), у недоношенных новорожденных детей, родившихся от матерей без преэклампсии - 2389 (2168 - 2685) граммов ( $p = 0,003$ ) (рис. 5).

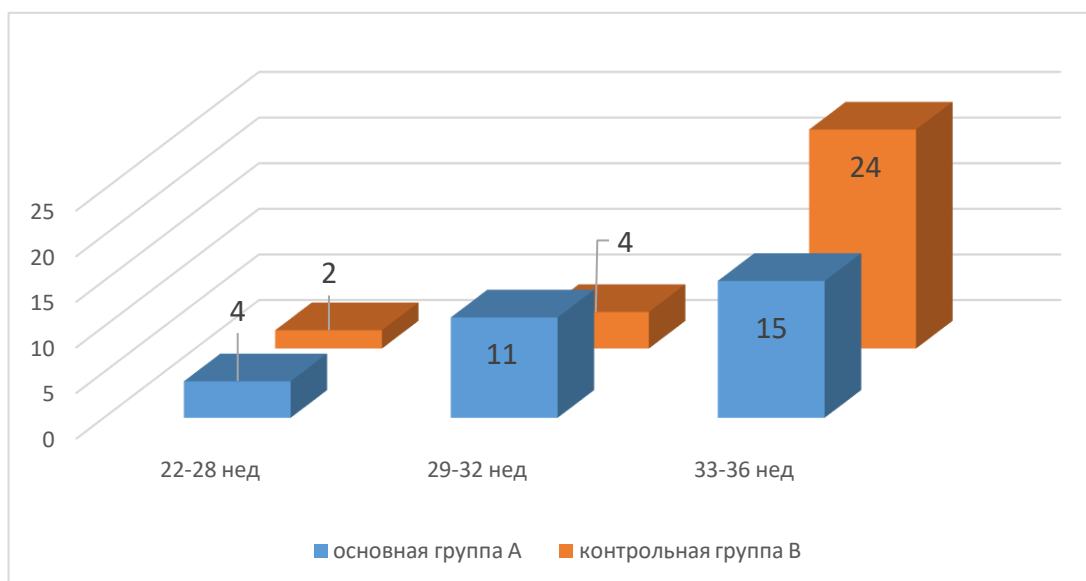


Рисунок 4. Распределение недоношенных по сроку гестации внутри групп

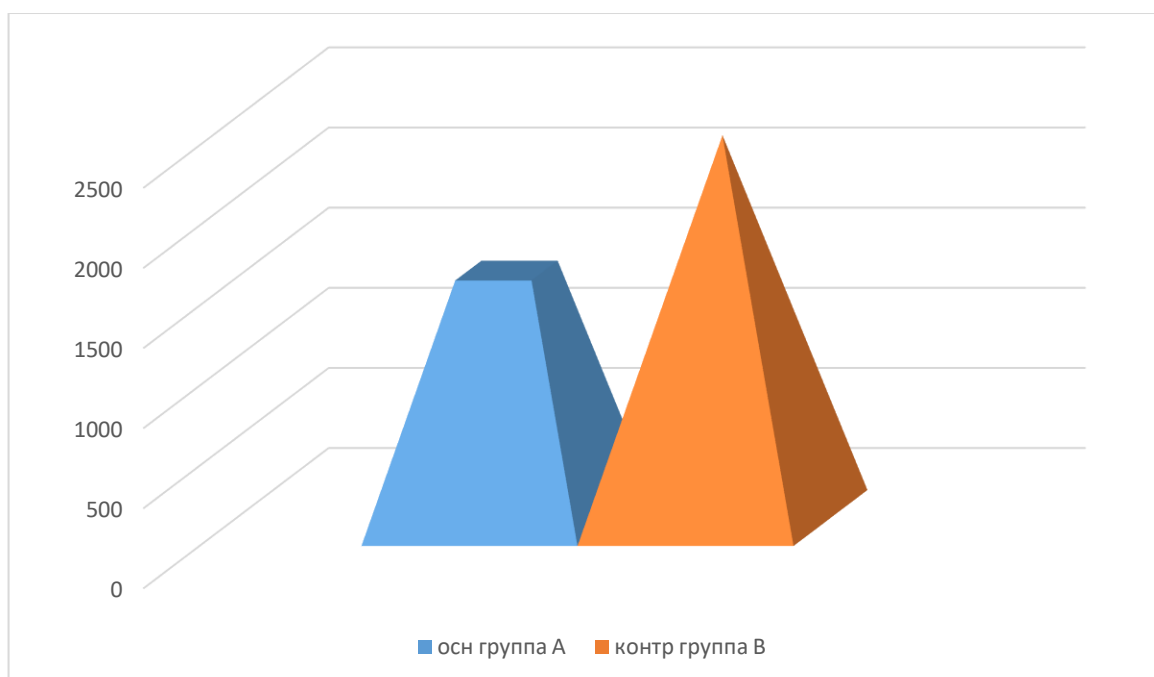


Рисунок 5. Показатели веса при рождении у недоношенных новорожденных

Оценка по шкале Апгар при рождении и уровни глюкозы в крови у недоношенных новорожденных детей не показали существенных различий между группами.

В тоже время, если результаты анализа рН капиллярной крови у недоношенных новорожденных детей, родившихся от матерей с преэклампсией (основная группа А) показали, что среднее значение было ближе к норме -  $7,23 (\pm 0,06)$ , то у недоношенных новорожденных детей, родившихся от матерей без преэклампсии (контрольная группа В), данные анализа рН капиллярной крови указывали на тенденцию к ацидозу, среднее значение -  $7,14 (\pm 0,1)$ . Разница между группами была статистически достоверна ( $p = 0,011$ ) (рис. 6).

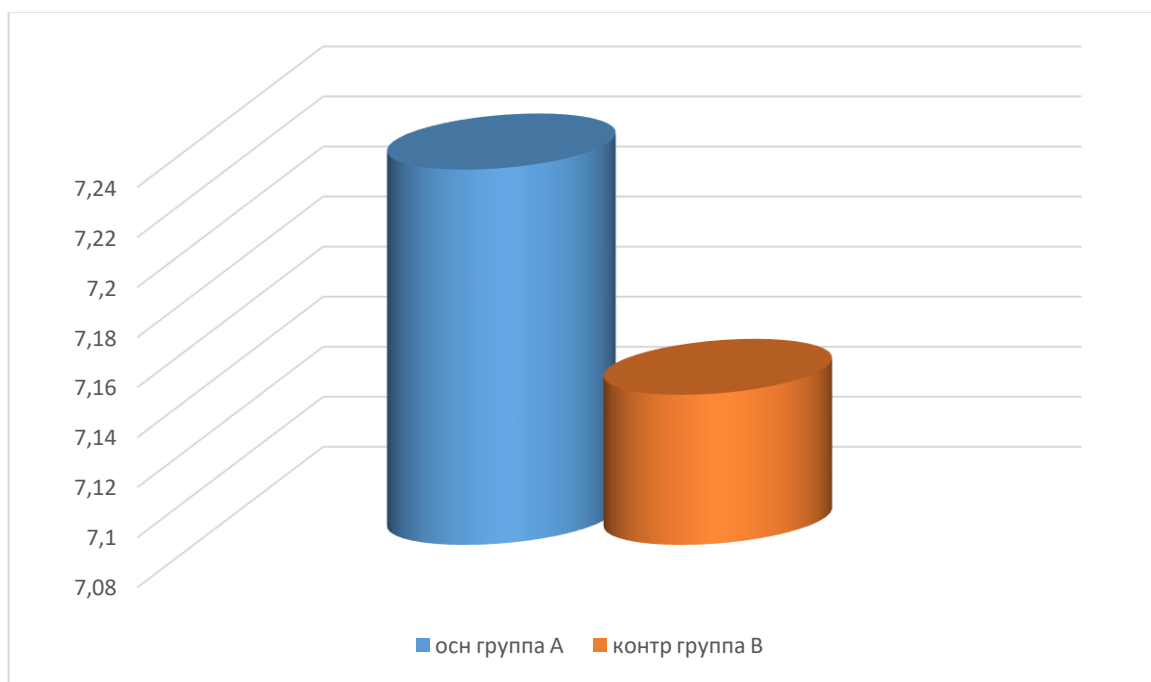


Рисунок 6. Значения рН крови у недоношенных новорожденных

Далее, нами была выявлена существенная разница в наличие респираторного дистресс-синдрома (РДС) у недоношенных новорожденных детей (рис. 7). В основной группе (А), из 30 недоношенных новорожденных детей, родившихся от матерей с преэклампсией, у 14 (46,7%) детей имелся тяжелый респираторный дистресс-синдром, что потребовало введения данным детям искусственного сурфактанта и вентиляции легких. Тогда как, в группе у недоношенных новорожденных детей, родившихся от матерей без преэклампсии (группа В), только у 4 (13,3%) из 30 детей имелся тяжелый респираторный дистресс-синдром и им тоже вводился искусственный сурфактант и проводилась вентиляция легких.

В последующем, анализ различных клинических проявлений адаптационного периода показал, что задержка внутриутробного развития у недоношенных новорожденных детей, родившихся от матерей с преэклампсией (основная группа А) отмечалась в четыре раза чаще - 9 (30%), чем у недоношенных новорожденных детей, родившихся от матерей без преэклампсией (контрольная группа В) – у 2 (6,7%) детей. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия, также отмечалась в четыре раза чаще у

недоношенных новорожденных детей, родившихся от матерей с преэклампсией (основная группа А) - 8 (26,7%), чем у недоношенных новорожденных детей, родившихся от матерей без преэклампсией (контрольная группа В) – у 2 (6,7%) детей.

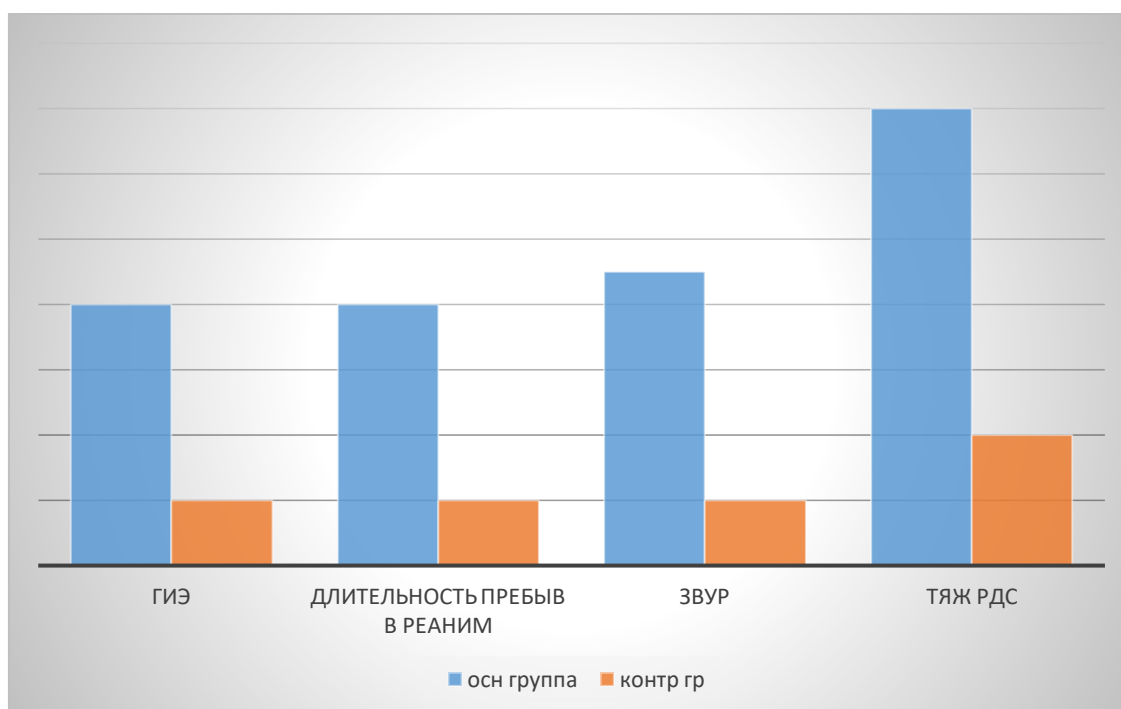


Рисунок 7. Характеристика клинических проявлений адаптационного периода у недоношенных новорожденных

Важно отметить, что на полученные результаты могли повлиять срок беременности и вес при рождении у обследованных детей, которые были значительно ниже у недоношенных новорожденных детей, основной группы А.

Дальнейшее исследование также показало значительные различия в количестве койко-дней, проведенных недоношенными новорожденными детьми в палате интенсивной терапии (ПИТ) или реанимации родильного отделения. Недоношенные новорожденные дети, родившиеся от матерей с преэклампсией (основная группа А), провели в ПИТ в среднем 8 дней, в то время как недоношенные новорожденные дети, родившиеся от матерей без преэклампсии (контрольная группа В), провели в ПИТ в среднем только 2 дня ( $p=0.006$ ) (рис 7)

Таким образом, в ходе проведенных исследований было выявлено, что недоношенные новорожденные дети, рожденные от матерей с преэклампсией (основная группа А), имеют ряд анамнестических и клинических особенностей, отличающих их от недоношенных новорожденных детей, родившихся от матерей без преэклампсии (контрольная группа В).

У недоношенных новорожденных детей, основной группы А гестационный возраст при рождении был на две недели меньше, чем у

недоношенных новорожденных детей контрольной группы В - (32 и 34 недели соответственно).

Кроме того, была обнаружена статистически значимая разница в весе при рождении у детей: 1544 (1089-1750) и 2389 (2168-2685) граммов, соответственно ( $p=0.003$ ).

Далее, учитывая тот факт, что у недоношенных новорождённых детей в периоде адаптации имеются различия в гематологических показателях, отмечаются гипоксически-ишемическое поражение головного мозга (ГИЭ), внутрижелудочковые кровоизлияния, перивентрикулярная лейкомаляция, нами проведено изучение указанных проявлений у недоношенных новорожденных детей (табл. 2).

Анализ гематологических показателей показал, что у недоношенных новорожденных детей, рожденные от матерей с преэклампсией (группа А), уровень лейкоцитов в крови составил 8,70 [7,75; 16,15], тогда как у недоношенных новорожденных детей, рожденные от матерей без преэклампсии (группа В), уровень лейкоцитов в крови был статистически выше - 14,70 [12,90; 17,00]. В тоже время, в отношении количества тромбоцитов в крови достоверных различий между этими группами не выявлено.

Таблица 2. Характеристика гематологических показателей у недоношенных новорожденных

| Показатели            | Недоношенные новорожденные дети, родившиеся от матерей |                                | р        |
|-----------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------|----------|
|                       | Основная группа А<br>(n=30)                            | Контрольная группа В<br>(n=30) |          |
| НВ, М (SD)            | 199,07<br>(24,56)                                      | 163,60<br>(22,49)              | < 0,001* |
| Лейкоциты<br>Me [IQR] | 8,70<br>[7,75; 16,15]                                  | 14,70<br>[12,90; 17,00]        | 0,047*   |
| Тромбоциты<br>М (SD)  | 246,27<br>(102,41)                                     | 230,80<br>(69,51)              | 0,632    |
| Койко-дни, Me [IQR]   | 8,00<br>[4,00; 20,50]                                  | 2,00<br>[2,00; 4,00]           | 0,006*   |

Новорождённым детям ставится диагноз «полицитемия», если уровень гемоглобина в их венозной крови превышает 220 г/л, а гематокрит составляет более 0,65. Как видно из рисунка 8, у недоношенных новорожденных детей, рождённых от матерей с преэклампсией (основная группа А), уровень гемоглобина был значительно выше, чем у детей, рождённых от матерей без преэклампсии (контрольная группа В). Средние значения уровня гемоглобина у детей из основной группы (А) составили - 199,07 ( $\pm 24,56$ ), в то время как в контрольной группе (В) средние значения гемоглобина были - 163,6 ( $\pm 22,49$ ).

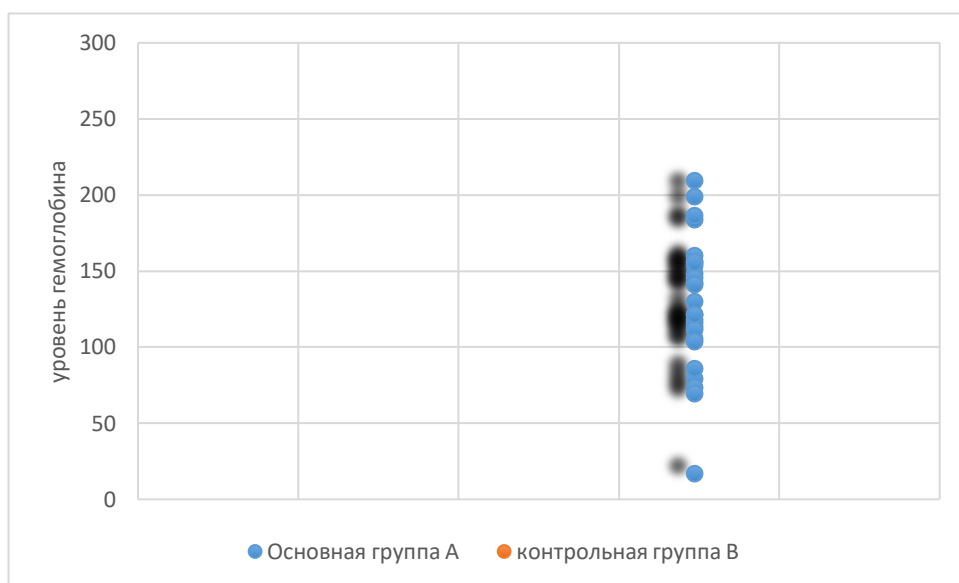


Рисунок 8. Значения гемоглобина у недоношенных двух групп

Из 30 недоношенных новорожденных детей, рождённых от матерей с преэклампсией (группа А), у 4 (13,3%) детей была зафиксирована истинная полицитемия, в то время, как у недоношенных новорожденных детей, рождённых от матерей без преэклампсией (группа В), из 30 детей только у 1 (3,3%) ребёнка отмечен случай истинной полицитемии (рис. 9).

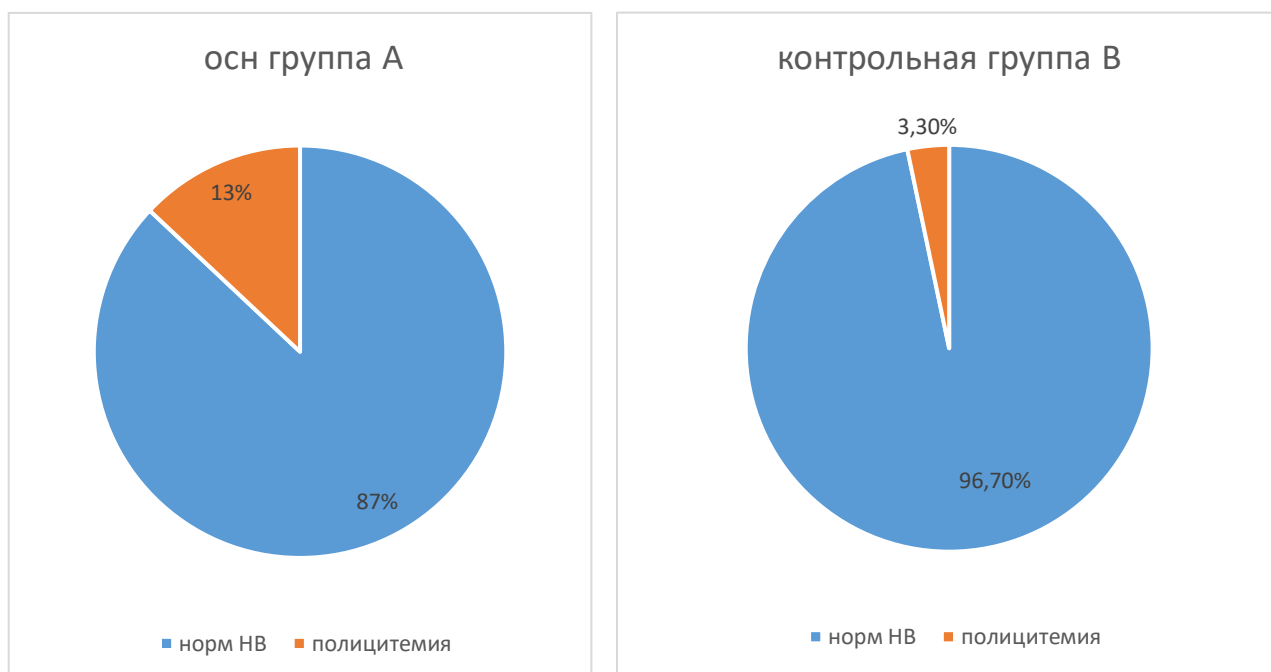


Рисунок 9. Частота встречаемости полицитемии

В рамках дальнейшего исследования, мы не выявили случаи истинной лейкопении у недоношенных новорождённых детей, однако в основной группе (А), у недоношенных новорожденных детей, родившихся от матерей с преэклампсией, наблюдалась тенденция к снижению уровня лейкоцитов в крови ниже  $9 \times 10^9$  (рис. 10).

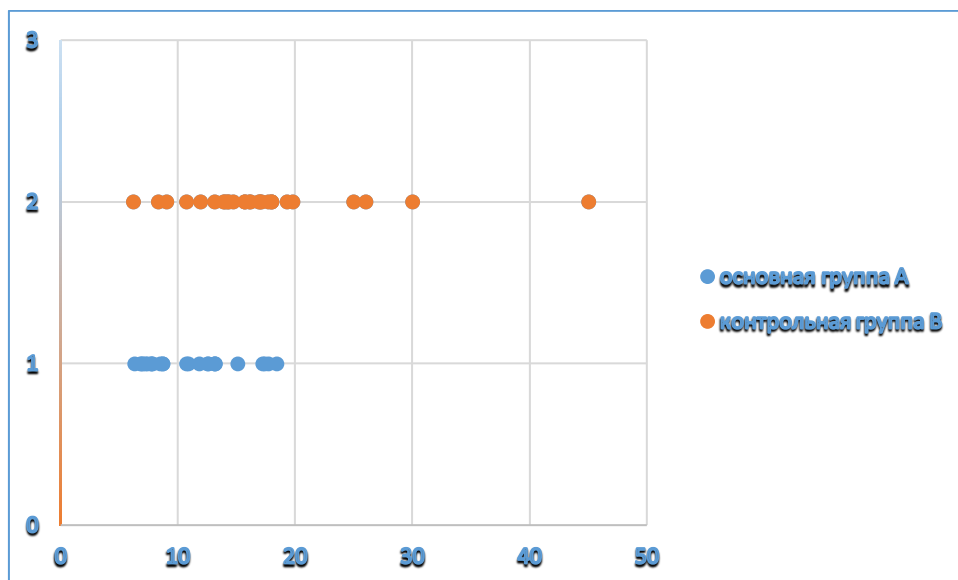


Рисунок 10. Количество лейкоцитов в крови недоношенных двух групп

Уровень лейкоцитов у новорождённых считается нормальным, если он находится в диапазоне от  $9 \times 10^9$  до  $30 \times 10^9/\text{л}$ . Это позволяет нам сравнить результаты анализов двух групп, принимая во внимание тенденцию к лейкопении.

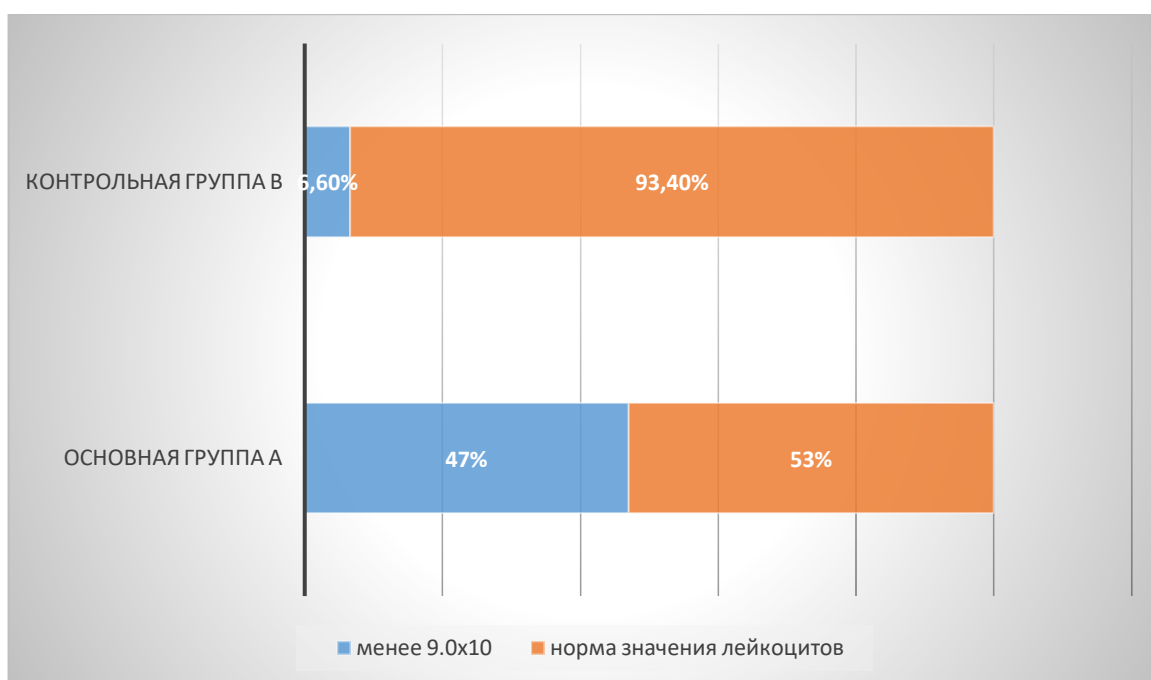


Рисунок 11. Характеристика недоношенных новорожденных по тенденции к лейкопении

Таким образом, в ходе проведенных исследований было выявлено, что недоношенные новорожденные дети, рожденные от матерей с преэклампсией (основная группа А), имеют некоторые гематологические и клинические проявления, отличающих их от недоношенных новорожденных детей, родившихся от матерей без преэклампсии (контрольная группа В).

В частности, у недоношенных новорожденных детей, рожденных от матерей с преэклампсией (основная группа А), уровень гемоглобина был значительно выше - 199,07 ( $\pm 24,56$ ), чем у детей, рожденных от матерей без преэклампсии (контрольная группа В) - 163,6 ( $\pm 22,49$ ).

Уровень лейкоцитов в крови у недоношенных новорожденных детей, рожденных от матерей с преэклампсией (основная группа А), составил 8,70, тогда как у недоношенных новорожденных детей, рожденных от матерей без преэклампсии (контрольная группа В), уровень лейкоцитов в крови был статистически выше - 14,70.

Известно, что недоношенные дети, родившиеся в 29 - 32 недель от матерей с преэклампсией, чаще подвержены артериальной гипертензии, чем недоношенные новорожденные дети того же срока гестации, родившиеся от физиологической беременности. Доказано, что медиаторы гипертензии могут проникать через поврежденную плаценту от матери к плоду и оказывать свое влияние на уже родившегося ребенка в первые часы его жизни.

В связи с этим, нами проведено изучение особенностей мозгового кровотока у недоношенных новорожденных детей, родившихся от матерей с преэклампсией, в первые дни жизни (таблица 3).

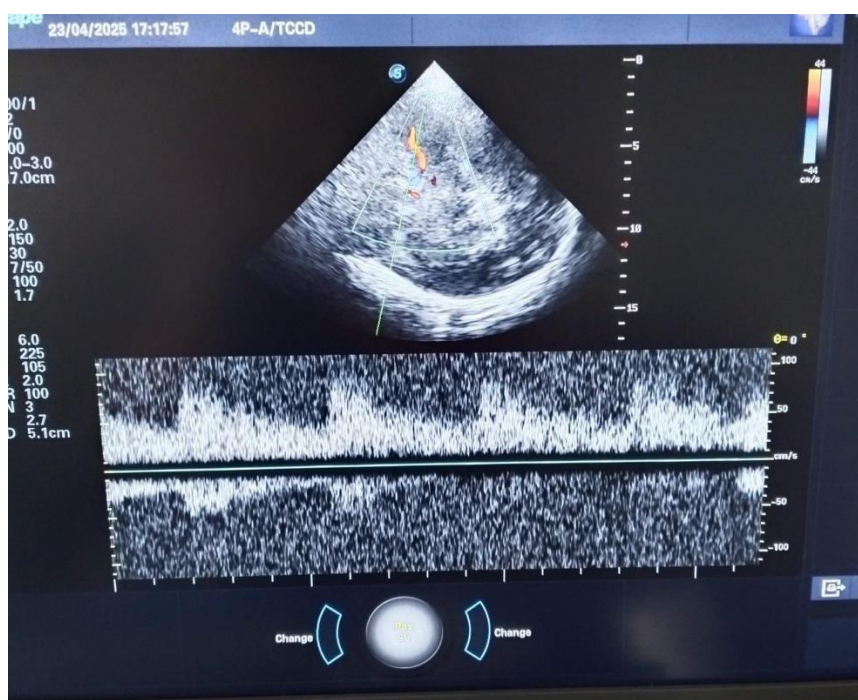


Рисунок 12. Исследование средней мозговой артерии при помощи транскраниальной доплерографии

Средние значения систолического артериального давления (АД) в основной (А) и контрольной (В) группах составили 79,2 ( $\pm 16,17$ ) и 67,4 ( $\pm 13,4$ ) мм.рт.ст., соответственно (рис. 13).

Таблица 3. Характеристика показателей мозгового кровообращения у недоношенных новорожденных

| Показатели               | Недоношенные новорожденные дети |                                | p        |
|--------------------------|---------------------------------|--------------------------------|----------|
|                          | Основная группа А<br>(n=30)     | Контрольная группа В<br>(n=30) |          |
| АД систолическое, М (SD) | 79,20 (16,17)                   | 67,40 (13,82)                  | 0,40     |
| АД среднее, М (SD)       | 55,53 (20,30)                   | 36,80 (7,39)                   | 0,004*   |
| ПМА PSV, М (SD)          | 53,25 (7,27)                    | 37,13 (11,27)                  | < 0,001* |
| СМА PSV, Ме [IQR]        | 52,40<br>[47,75; 58,00]         | 39,00<br>[35,00; 47,00]        | < 0,001* |
| ЗМА PSV, Ме [IQR]        | 55,00<br>[53,00; 62,25]         | 28,00<br>[27,00; 38,00]        | < 0,001* |
| PSV среднее              | 53,55                           | 34,71                          |          |
| ПМА RI, М (SD)           | 0,76 (0,05)                     | 0,68 (0,05)                    | < 0,001* |
| СМА RI, М (SD)           | 0,77 (0,06)                     | 0,68 (0,07)                    | 0,001*   |

|                |             |             |          |
|----------------|-------------|-------------|----------|
|                |             |             |          |
| ЗМА RI, M (SD) | 0,77 (0,06) | 0,61 (0,07) | < 0,001* |
| RI, среднее    | 0,77        | 0,66        |          |

Согласно международным рекомендациям в неонатологии, среднее АД у новорожденных и недоношенных детей является важным показателем. Однако, не существует единых стандартов нормы для среднего АД у новорожденных. В большинстве практик ориентируются на срок гестации новорожденного и считают, что среднее АД должно быть немного выше этого срока.

В нашем исследовании было выявлено, что среднее систолическое артериальное давление (АД) в основной группе было выше, чем в контрольной, несмотря на то, что срок гестации в основной группе (А) был значительно меньше, чем в контрольной группе (В) (рис. 13).

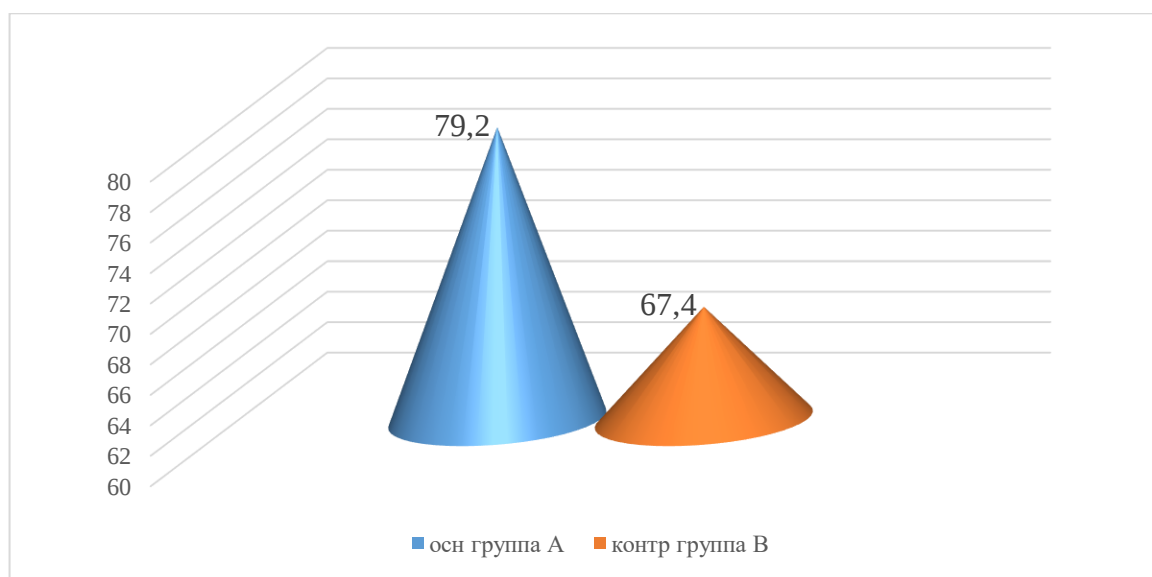


Рисунок 13. Характеристика систолического артериального давления в группах исследования

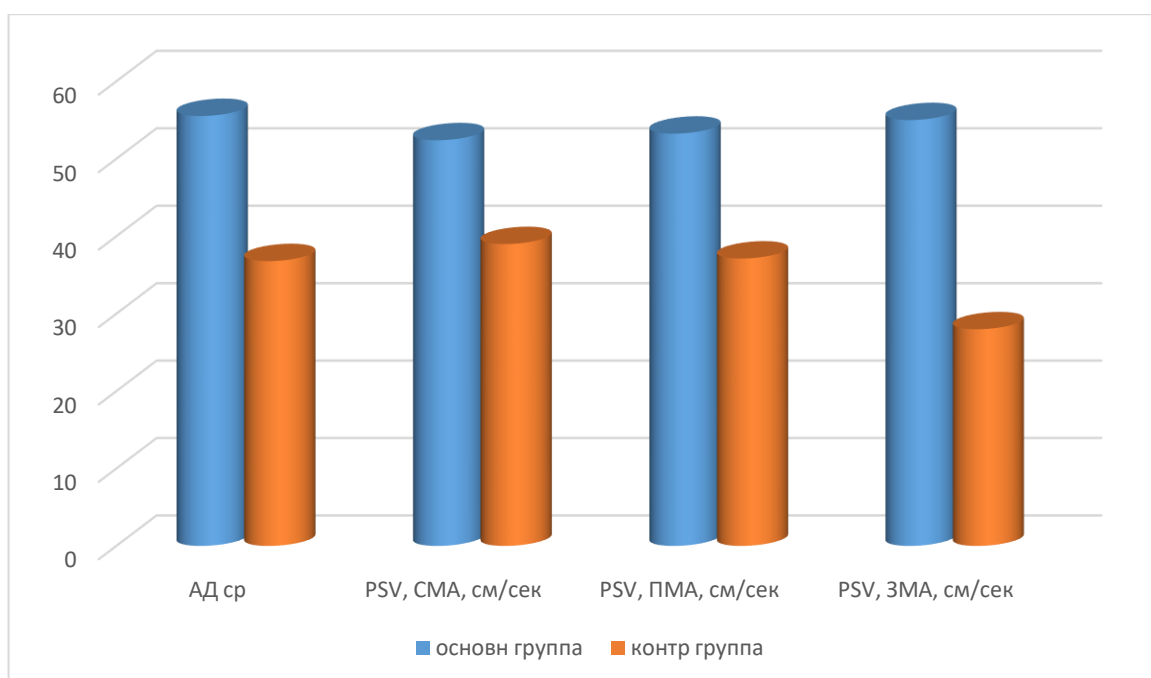


Рисунок 14. Показатели среднего АД, пиковых систолических скоростей кровотока в ПМА, СМА, ЗМА.

Различия в средних значениях АД между группами оказались статистически значимыми. В основной группе (А) было зафиксировано повышение среднего АД до 55,5 (±20,3) мм рт. ст., тогда как в контрольной группе (В) этот показатель составил 36,8 (±7,3) мм рт. ст. Несмотря на то, что недоношенные новорожденные дети в основной группе (А) имели более низкий срок гестации и меньший вес, чем в контрольной группе (В), различия в средних значениях АД оказались существенными ( $p = 0,004$ ).

Повышение среднего АД в группе недоношенных новорожденных детей, рожденных от матерей с преэклампсией, можно объяснить воздействием материнских медиаторов гипертензии.

У недоношенных новорожденных детей церебральная ауторегуляция еще не полностью развита, и мозговой кровоток напрямую зависит от системного давления. Это создает риск внутричерепных кровоизлияний в результате гиперперфузии головного мозга при артериальной гипертензии.

Результаты дальнейшего исследования показали, что в основной группе (А) недоношенных новорожденных детей пиковые систолические скорости кровотока (PSV) в основных артериях головного мозга - артерии Виллизиева круга (ПМА, СМА и ЗМА) были выше, чем в контрольной группе (В). Так, PSV в ПМА у детей основной группы (А) составило 53,25 (±7,27) мм рт. ст., что значительно превышает показатель в ПМА у детей контрольной группы (В) — 37,13 (±11,27) мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ).

Пиковые систолические скорости кровотока (PSV) в СМА у недоношенных новорожденных детей основной группы (А) достигли 52,4 мм рт. ст. (47,7; 58,0), что также выше, чем в СМА у недоношенных новорожденных детей контрольной группы (В) — 39 мм рт. ст. (35,0; 47,0).

Пиковые систолические скорости кровотока (PSV) в ЗМА у недоношенных новорожденных детей основной группы (А) составили 55,0 мм рт. ст. (53,0; 62,2), что также значительно превышает показатель в ЗМА у недоношенных новорожденных детей контрольной группы (В) — 28,0 мм рт. ст. (27; 38) ( $p < 0,001$ ) (Рис. 13).

Увеличение скоростей кровотока в указанных выше артериях Виллизиева круга также можно объяснить наличием системной гипертензии и незрелостью ауторегуляции у недоношенных новорожденных детей, родившихся от матерей с преэклампсией.

В каждой из трех артерий Виллизиева круга также было зафиксировано статистически значимое повышение индекса резистентности в основной группе (А) по сравнению с контрольной группой (В), т.е. соответственно RI 0,77 против RI 0,68 ( $p < 0,001$ ). Считается, что повышение индекса резистентности указывает на повышенный риск внутрижелудочковых кровоизлияний у обследуемых детей.

Несмотря на то, что у недоношенных новорожденных детей из основной группы (А) были зафиксированы более высокие показатели скорости кровотока и индексов резистентности, только у одного ребёнка из этой группы развилось внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК), в то время как в контрольной группе (В) ВЖК развилось у двух детей. Однако, если в основной группе (А) нами было выявлено 8 (26,7%) детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией, то в контрольной группе (В) выявлено только 2 (6,7%) ребенка с ВЖК (рис. 7).

В результате корреляционного анализа, проведенного по формуле Пирсона, нами не было выявлено линейной зависимости между средним артериальным давлением и пиковыми систолическими скоростями в артериях головного мозга, а также индексами резистентности. Для передней мозговой артерий (ПМА) значения коэффициента Пирсона составили 0,435 и 0,345 соответственно.

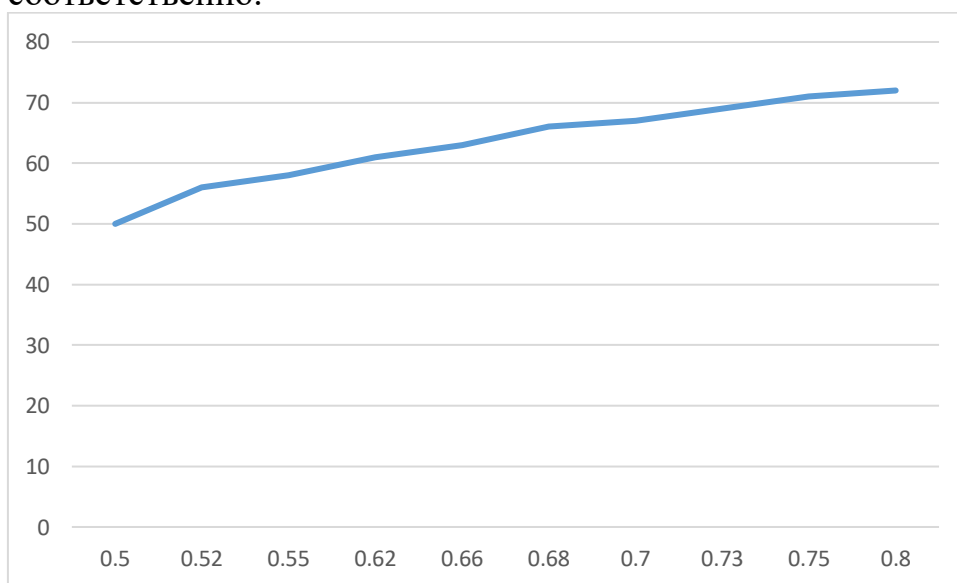


Рисунок 15. Корреляция АД среднего и индекса резистентности СМА

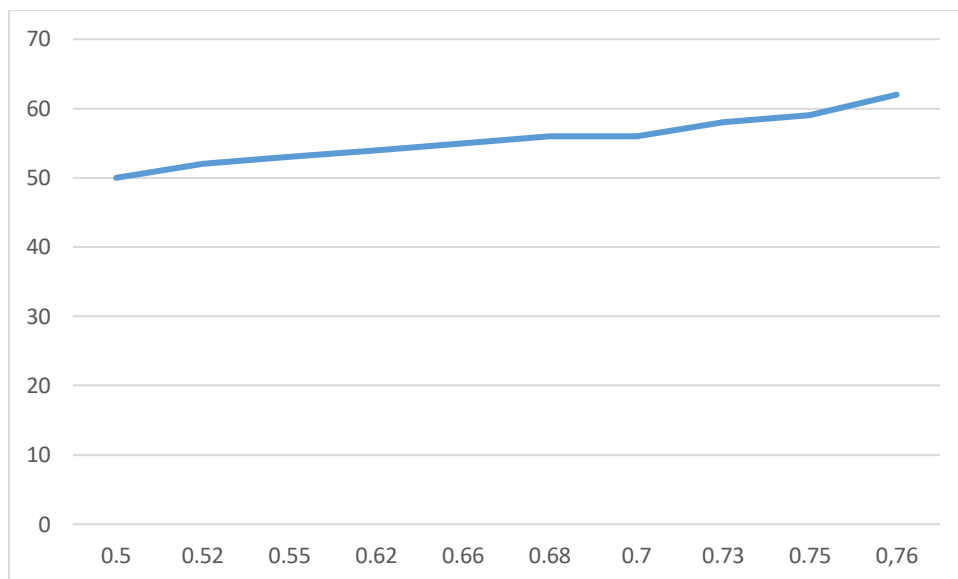


Рисунок 16. Корреляция АД среднего и индекса резистентности ЗМА

Однако, когда мы изучили показатели детей со средним АД выше 50 мм.рт.ст., в группе недоношенных новорожденных детей, родившихся от матерей с преэклампсией (группа А), мы обнаружили умеренную корреляцию между средним АД и индексом резистентности средней мозговой артерий (СМА) - 0,57 и задних мозговых артерий (ЗМА) - 0,62. По кровотоку в ПМА корреляции с средним АД не выявлено.

Наличие корреляции между системным артериальным давлением и скоростью мозгового кровотока свидетельствует о нарушении процессов мозговой ауторегуляции у недоношенных новорожденных детей, родившихся от матерей с преэклампсией (группа А). В контрольной же группе (В), эта корреляция стремится к нулю, что говорит о том, что в этой группе у недоношенных новорожденных детей, родившихся от матерей без преэклампсии, церебральная ауторегуляция не нарушена.

Таким образом, в ходе проведенных нами исследований было установлено, что среднее АД у недоношенных новорожденных детей, рожденных от матерей с преэклампсией (основная группа А), было статистически выше ( $p = 0,004$ ), чем у недоношенных новорожденных детей, родившихся от матерей без преэклампсии (контрольная группа В), соответственно  $55,5 (\pm 20,3)$  мм рт. ст. и  $36,8 (\pm 7,3)$  мм рт. ст.

Нами установлено, что пиковые систолические скорости кровотока (PSV) в основных артериях головного мозга - артерии Виллизиева круга (ПМА, СМА и ЗМА) были достоверно выше ( $p < 0,001$ ), чем в контрольной группе (В), так, среднее PSV основной группы (А) составило  $53,55 (\pm 7,27)$  мм рт. ст., что значительно превышает показатель у детей контрольной группы (В) –  $34,71 (\pm 11,27)$  мм рт. ст., что можно объяснить наличием системной гипертензии и незрелостью ауторегуляции у недоношенных новорожденных детей, родившихся от матерей с преэклампсией.

Также, в каждой из трех артерий Виллизиева круга также было зафиксировано статистически значимое повышение индекса резистентности в основной группе (А) по сравнению с контрольной группой (В), т.е. соответственно RI 0,77 против RI 0,66 ( $p<0,001$ ). Считается, что повышение индекса резистентности указывает на повышенный риск внутрижелудочковых кровоизлияний у обследуемых детей.

#### 4. Обсуждение

В нашем исследовании проводилось сравнение группы недоношенных детей от матерей с преэклампсией с контрольной группой недоношенных детей по параметрам артериального давления, мозгового кровотока, гематологическим параметрам и другим особенностям раннего неонатального периода. Также как и в проводимых ранее исследованиях [10, 34] мы убедились в том, что дети от матерей с преэклампсией чаще имеют ЗВУР и тяжелый РДС.

По результатам нашего исследования дети, от матерей с преэклампсией чаще рождались путем кесарева сечения (80% случаев), в сравнении с контрольной группой (24%). Согласно литературным данным [10, 37, 45], оперативное родоразрешение при преэклампсии у женщин улучшает клинические показатели у недоношенных новорожденных в сравнении с естественными родами. В нашем случае в основной группе 80% процентов детей рождены путем кесарева сечения, но при этом клинические показатели достоверно хуже в сравнении с контрольной группой. Результаты нашего исследования оказались противоположными исследованиям, проводимым ранее. Вероятно, этот факт может быть связан также с более низким сроком гестации и весом детей основной группы.

В ходе исследования было выявлено, что недоношенные от матерей с преэклампсией достоверно чаще рождаются с полицитемией ( $p<0,001$ ) и лейкопенией ( $p=0,047$ ), что соответствует данным ранее проведенных исследований [4, 8, 9], однако в нашем исследовании не нашли подтверждения факты ожидаемой тромбоцитопении. В систематическом обзоре R. Kalagari [41] подтверждаются факты нейтропении, полицитемии и тромбоцитопении у новорожденных от матерей с преэклампсией, хотя механизм последнего не до конца изучен. Поскольку патогенез тромбоцитопении, вторичной по отношению к гипертонической болезни беременности, еще не полностью понятен, было предложено несколько теорий. Робертс и Мюррей предположили, что гипоксия плода оказывает прямое депрессивное действие на мегакариопоэз и выработку тромбоцитов. Касл и др. связывают это с нарушением образования мегакариоцитов и повышенной активацией тромбоцитов, опосредованной цитокинами, тромбопоэтином и интерлейкином-6, как следствие провоспалительного состояния при преэклампсии, что приводит к повышенной агрегации и разрушению тромбоцитов, тем самым снижая количество тромбоцитов. Макдональд и др. выдвигают гипотезу, подкрепленную исследованием *in vitro*, о том, что

стволовые клетки конкурируют во время гипоксии плода, вызванной материнской преэклампсией. В связи с этим эритропоэтин увеличивается у плода, вызывая тромбоцитопению путем подавления мегакариоцитарной клеточной линии, поскольку эритроциты и мегакарициты имеют одного и того же предшественника.

По результатам проведенного исследования недоношенные новорожденные от матерей с преэклампсией имели достоверно более высокое среднее артериальное давление, в сравнении с недоношенными новорожденными от женщин без преэклампсии ( $p=0,004$ ).

Согласно результатам ранее проводимых исследований [22,], некоторые медиаторы гипертензии могут проходить через плаценту от матери к плоду. Преэклампсия характеризуется повышением артериального давления и нарушением функции органов, что может влиять на плацентарный кровоток и обмен веществ между матерью и плодом. Некоторые из медиаторов, таких как ангиотензин II, могут быть обнаружены в плазме плода, что указывает на возможность их трансплацентарного переноса. Это может привести к изменениям в гемодинамике плода и потенциальным осложнениям у новорожденных. Результаты исследования Chourdakis E, 2020 [33] соотносятся с результатами проведенного нами исследования и отмечается статистически значимое повышение системного артериального давления (систолического, диастолического и среднего) у недоношенных детей от матерей с преэклампсией в сравнении с недоношенными детьми от матерей без преэклампсии. В этом исследовании наблюдались дети до 34 недель в первые сутки жизни и на второй неделе жизни.

Зависимость мозгового кровотока от системного артериального давления у недоношенных детей является важной темой в неонатологии. У недоношенных детей, особенно тех, кто родился с низкой массой тела, мозговой кровоток может быть значительно изменен из-за различных факторов.

Мозг новорожденного более уязвим к резким изменениям кровоснабжения мозга, что делает его более подверженным сосудистым ишемическим повреждениям. В проведенном исследовании выявлена корреляция между системным артериальным давлением и кровотоком в мозговых артериях среди недоношенных основной группы, что говорит о нарушении ауторегуляции. Данный факт был указан в ряде других исследований [24, 26, 27, 28]. Несмотря на то, что в проведенном исследовании у недоношенных детей основной группы отмечаются более высокие значения скоростных показателей кровотока в артериях головного мозга и индексы резистентности, в основной группе только один ребенок развил ВЖК, а в контрольной - двое детей с ВЖК. Но с диагнозом гипоксически-ишемическая энцефалопатия в основной группе прошли 8 детей, в то время как в контрольной группе 2 ребенка.

Похожие результаты были получены в исследовании Matyas, M., 2022 [10], хотя ожидалось увидеть большую частоту встречаемости ВЖК в

исследуемой группе, статистически значимой разницы между частотой ВЖК в основной и контрольной группах выявлено не было, но выявлен больший процент заболеваемости гипоксически-ишемической энцефалопатией, а в отдаленных последствиях - детский церебральный паралич и аутизм.

Регуляция мозгового кровотока у недоношенных детей незрелая, что делает их более уязвимыми к изменениям системного давления. Наличие корреляции между средним АД и скоростями кровотока, и индексами резистентности в мозговых артериях говорит о нарушении механизмов ауторегуляции. Результаты нашего исследования согласуются с другими наблюдениями в течение первой недели после рождения. Исследование Wong et al. [24] представило похожие результаты относительно среднего артериального давления и нарушения церебральной ауторегуляции и показало, что изменения артериального давления у недоношенных детей в течение первых трех дней жизни после рождения очень чувствительны к церебральной оксигенации в результате нарушения ауторегуляции. Также описана корреляция между артериальной гипотонией и церебральной оксигенацией у недоношенных детей в течение первых суток жизни [25]. В исследованиях также описывается корреляция между средним артериальным давлением и церебральной оксигенацией у недоношенных детей на ИВЛ [26]. В этом же исследовании выявлена сильная взаимосвязь нарушения церебральной ауторегуляции и тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний или перивентрикулярной лейкомаляции. Различные группы исследований подтвердили связь отдаленных неврологических осложнений и нарушения ауторегуляции у новорожденных [33].

Также в проведенном исследовании выявлена статистически значимая разница между пиковым систолическим давлением в ПМА, СМА и ЗМА у недоношенных новорожденных от матерей с преэклампсией, в сравнении с недоношенными новорожденными от матерей без преэклампсии ( $p < 0,001$ ). В каждой из трех артерий Виллизиева круга отмечается статистически значимое повышение индекса резистентности в основной группе в сравнении с контрольной группой (RI 0,77 против RI 0,68).

В исследовании Marwa Farag одним из предикторов внутрижелудочкового кровоизлияния у недоношенных детей является повышение индекса резистентности в передней мозговой артерии выше 0,75 с чувствительностью 59,2% и специфичностью 60,7%.

При повышении индекса резистентности в передней мозговой артерии выше 0,85 чувствительность составила 32,4%, а специфичность — 89,3%.

В нашем исследовании средние значения индексов резистентности в ПМА, СМА и ЗМА в основной группе составили 0,76, 0,77, 0,77, в то время как в контрольной группе — 0,68 и 0,61, соответственно.

Другой фактор риска связан с низким сроком гестации и незрелостью сосудистой системы головного мозга. Наличие герминального матрикса с хрупкими сосудами играет ключевую роль в развитии ВЖК. Кроме того, незрелая ауторегуляция сосудов головного мозга приводит к неадекватному

ответу на колебания церебрального кровотока. Соответственно критические значения церебрального кровотока являются дополнительным фактором риска развития ВЖК. [29]

Принимая во внимание все вышеизложенное, рекомендуется обращать особое внимание на артериальное давление у недоношенных новорожденных от матерей с преэклампсией в период ранней адаптации. Известно, что артериальная гипертензия потенциально может приводить к внутрижелудочковым кровоизлияниям в результате вазодилатации при повышении перфузии головного мозга, и возможному разрыву сосудов [22]. С другой стороны, следует избегать низкого артериального давления, которое коррелирует со снижением перфузии головного мозга и может приводить к гипоксии также к высокому риску внутрижелудочковых кровоизлияний и перивентрикулярной лейкомаляции. [28]

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преэклампсия - серьёзное осложнение беременности, которое встречается у 3-8% женщин. Это состояние может привести к летальному исходу и серьёзным заболеваниям как у матери, так и у ребёнка. Гипертензивные нарушения во время беременности могут вызвать фетоплацентарную недостаточность, что приводит к нарушению питания плода и развитию различных патологий у новорождённого.

Спектр неонатальных осложнений при преэклампсии очень широк и может варьировать от бессимптомных пациентов до неонатальной летальности. Наиболее часто встречаются такие осложнения, как задержка внутриутробного развития, маловесность к сроку гестации, метаболические нарушения, респираторные нарушения, поражения центральной нервной системы различной степени, гематологические нарушения.

В нашем исследовании наблюдалось 30 недоношенных детей от матерей с преэклампсией в основной группе и 30 недоношенных детей от матерей без преэклампсии. В проведенном исследовании получили подтверждение данные о более частой встречаемости ЗВУР в основной группе детей.

По результатам нашего исследования дети, от матерей с преэклампсией чаще рождались путем кесарева сечения (80% случаев), в сравнении с контрольной группой (24%). Согласно литературным данным [10, 37, 45], оперативное родоразрешение при преэклампсии у женщин улучшает клинические показатели у недоношенных новорожденных в сравнении с естественными родами. В нашем случае в основной группе 80% процентов детей рождены путем кесарева сечения, но при этом клинические показатели достоверно хуже в сравнении с контрольной группой. Результаты нашего исследования оказались противоположными исследованиям, проводимым ранее. Вероятно, этот факт может быть связан также с более низким сроком гестации и весом детей основной группы. Недоношенные дети основной группы значительно чаще имели тяжелый РДС и дольше находились в отделении интенсивной терапии.

По результатам гематологических нарушений выявлена статистически значимая разница в количестве детей с полицитемией. Также выявлена тенденция к лейкопении у недоношенных основной группы. В проведенной работе не получено статистически значимых результатов по тромбоцитопении среди недоношенных основной группы.

Артериальное давление измерялось неинвазивным методом. Выявлена статистически значимая разница между группами. Недоношенные дети основной группы имели более высокие показатели среднего АД и систолического, не смотря на меньший средний срок гестации в группе и меньший вес в сравнении с контрольной группой.

Для измерения скорости мозгового кровотока в нашем исследовании традиционно использовалась транскраниальная доплеровская ультразвуковая диагностика, чтобы оценить динамическую ауторегуляцию.

Транскраниальная доплерография позволяет измерять скорость кровотока в крупных мозговых сосудах, таких как средняя мозговая артерия. Это дает возможность оценить гемодинамические изменения в реальном времени. Метод является неинвазивным и безопасным для новорожденных, что особенно важно для уязвимой группы пациентов. Транскраниальная доплерография широко доступна в большинстве медицинских учреждений и может быть выполнена в отделении интенсивной терапии. В данном исследовании ультразвуковая диагностика сосудов головного мозга проводилась на первые или вторые сутки после рождения.

Другой неинвазивный метод оценки церебрального кровотока — это ближняя инфракрасная спектроскопия (NIRS), измеряет региональную церебральную оксигенацию. Этот метод основан на инфракрасном излучении (длина волн 600–900 нм), которое проникает сквозь тонкую кожу и кости черепа недоношенного новорожденного на 10-15 мм и по отражённому лучу датчик определяет количество оксигенированного и деоксигенированного гемоглобина. К сожалению, в условиях областной больницы и перинатальных центров данный метод не доступен.

При выборе между транскраниальной доплерографией и NIRS для оценки мозгового кровотока у недоношенных новорожденных необходимо учитывать клинические цели. Транскраниальная доплерография предоставляет более детальную информацию о скорости кровотока в крупных сосудах и может быть полезна для диагностики сосудистых осложнений, таких как перивентрикулярная лейкомаляция. С другой стороны, NIRS может быть более полезен для оценки метаболического состояния мозга и мониторинга кислородного обеспечения.

В идеале, комбинированное использование обоих методов может дать наиболее полную информацию о состоянии мозгового кровотока и метаболизма у недоношенных новорожденных. Научные исследования показывают, что комбинация данных, полученных с помощью транскраниальной доплерографии и NIRS, может улучшить диагностику и управление состоянием пациентов, что, в свою очередь, может снизить риск развития серьезных осложнений.

В результате действия медиаторов гипертензии наблюдается повышение системного АД в первые часы жизни. В проведенном исследовании среднее АД в основной группе статистически значимо выше, чем среднее АД у пациентов в контрольной группе ( $p=0,004$ ). В проведенном исследовании получены статистически значимая разница в скоростях кровотока по средней мозговой, передней мозговой и задней мозговой артериям, а также разница в индексах резистентности. Наблюдается умеренная корреляция между системным АД<sub>ср</sub> и индексами резистентности в артериях головного мозга, что говорит о нарушенной ауторегуляции мозгового кровотока. При нарушении ауторегуляции сосуды не способны адекватно реагировать вазоконстрикцией или вазодилатацией на изменения системного АД, что приводит к гиперперфузии, либо к гипоперфузии и соответствующим осложнениям.

Пограничные индексы резистентности ведут к повреждению клеток мозга и развитию гипоксически-ишемической энцефалопатии, что подтверждается данными проведенного исследования. В основной группе достоверно больше случаев гипоксически-ишемической энцефалопатии в сравнении с основной группой. Согласно литературным данным, при повышении индексов резистентности до 0,8 и выше в артериях головного мозга резко возрастает риск развития ВЖК у недоношенных детей. В данном исследовании в обеих группах встречались по одному случаю ВЖК среди наблюдаемых детей, что не дает возможности сделать выводы в отношении данного осложнения.

## ВЫВОДЫ

1. Период адаптации недоношенных новорожденных детей, рожденных от матерей с преэклампсией (группа А) характеризуется статистически значимой разницей в весе при рождении, соответственно 1544 (1089-1750) и 2389 (2168-2685) граммов), показатели рН капиллярной крови у детей из основной группы были близки к норме -  $7,23 (\pm 0,06)$ , в то время как недоношенные новорожденные дети контрольной группы имели склонность к ацидозу -  $7,14 (\pm 0,1)$ . Клинические проявления периода адаптации, такие как тяжелый респираторный дистресс-синдром, задержка внутриутробного развития и гипоксически-ишемическая энцефалопатия, у недоношенных новорожденных детей основной группы А встречается достоверно чаще, чем у недоношенных новорожденных детей контрольной группы В: соответственно 46,7%, 30% и 26,7% против 13,3% и 6,7% детей.

2. У недоношенных новорожденных детей, рождённых от матерей с преэклампсией (основная группа А), гематологические показатели характеризуются высоким гемоглобином -  $199,07 (\pm 24,56)$  , нормальным уровнем лейкоцитов - 8,70, тогда как у детей (контрольной группы В), уровень гемоглобина ниже -  $163,6 (\pm 22,49)$ , а уровень лейкоцитов в крови был статистически выше - 14,70.

3. Среднее артериальное давление у недоношенных новорожденных детей, рожденных от матерей с преэклампсией (основная группа А), статистически выше ( $p = 0,004$ ), чем у недоношенных новорожденных детей, родившихся от матерей без преэклампсии (контрольная группа В), соответственно  $55,5 (\pm 20,3)$  мм рт. ст. и  $36,8 (\pm 7,3)$  мм рт. ст. Пиковые систолические скорости кровотока (PSV) и повышение индекса резистентности (RI) в основных артериях головного мозга - артерии Виллизиева круга (ПМА, СМА и ЗМА), у недоношенных новорожденных детей основной группы А были достоверно выше, чем у детей контрольной группы: соответственно 53,55 мм рт. ст. и 0,77 против 34,71 мм рт. ст. и 0,66, что указывает на повышенный риск внутрижелудочковых кровоизлияний у детей и нарушение процессов ауторегуляции мозгового кровотока.

4. В периоде адаптации, в рамках ранней диагностики состояния недоношенных новорожденных детей, родившихся от матерей с преэклампсией, рекомендуется тщательное изучение анамнеза, клинических проявлений, гематологических показателей и инструментальное обследование состояния мозгового кровообращения, что будет способствовать эффективному определению группы риска и проведения превентивных мер терапии осложнений.

### **Ограничения.**

Данное исследование проведено на небольшой выборке пациентов. Измерение АД проводилось неинвазивным методом ввиду ограничений технических возможностей. Проведение ультразвукового исследования в первые часы жизни также не представлялось возможным, оно проводилось по стабилизации состояния в течение первых или вторых суток. Не имелось технических возможностей для проведения NIRS в комбинации с ультразвуковой доплерографией. При проведении анализа данных системного и мозгового кровотоков не учитывались наличие и скорости шунтирования через открытый артериальный проток и открытое овальное окно. Также не проводился учет инфузии кардиотонических препаратов и показатели  $p\text{CO}_2$  в крови. Доказано, что полицитемия также оказывает влияние на вязкость крови, а соответственно на скоростные показатели кровотока, что также не учитывалось в данном исследовании.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

С учетом нарушения ауторегуляции мозгового кровотока у недоношенных детей от матерей с преэклампсией рекомендуется контроль артериального давления и рутинный УЗИ контроль мозгового кровотока для оценки рисков развития осложнений.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Melek Büyükeren, Hasan Tolga Çelik, Gökçen Örgül, Şule Yiğit, M. Sinan Beksaç, Murat Yurdakök. Neonatal outcomes of early- and late-onset preeclampsia. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2020; 62: 812-819 <https://doi.org/10.24953/turkjped.2020.05.013>
2. Noriyuki Nakamura, Takafumi Ushida<sup>1</sup>, Masahiro Nakatochi, Yumiko Kobayashi, Moriyama, Kenji Imai, Tomoko Nakano-Kobayashi, Masahiro Hayakawa, Hiroaki Kajiyama, Fumitaka Kikkawa, Tomomi Kotani, Japan. Mortality and neurological outcomes in extremely and verypreterm infants born to mothers with hypertensive disorders of pregnancy. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81292-7>
3. Pamungkas S, Irwinda R, Wibowo N. High Morbidity of Preterm Neonates in Pregnancy with Preeclampsia: A Retrospective Study in Indonesia. *J South Asian Feder Obst Gynae* 2022;14(2):157–160. 10.5005/jp-journals-10006-2023
4. Peter von Dadelszen, Argyro Syngelaki, Ranjit Akolekar, Laura A. Magee, Kypros H. Nicolaides Preterm and term pre-eclampsia: Relative burdens of maternal and perinatal complications *BJOG*. 2023;130:524–530. DOI: 10.1111/1471-0528.17370
5. Emma L. Davies, Jacqueline S. Bell & Sohinee Bhattacharya (2016): Preeclampsia and preterm delivery: A population-based case–control study, *Hypertension in Pregnancy*, DOI: 10.1080/10641955.2016.1190846
6. Anouk Bokslag, Mirjam van Weissenbruch, Ben Willem Mol, Christianne J.M. de Groot. Preeclampsia; short and long-term consequences for mother and neonate. [doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2016.09.007](https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2016.09.007)
7. Temitope Folasade Atamamen et al. Systematic literature review on the neonatal outcome of preeclampsia. *Pan African Medical Journal*. 2022;41(82). 10.11604/pamj.2022.41.82.31413
8. Karina L. Arce-López, José Iglesias-Leboreiro, Isabel Bernárdez-Zapata, Mario E. Rendón-Macías, and Maria R. Miranda Madrazo Hematological disorders in preterm newborns born to mothers with pregnancy-induced hypertension. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2022;79(6):363-368 DOI: 10.24875/BMHIM.22000069
9. Reza Omani-Samani, Mehdi Ranjbaran, Payam Amini, Arezoo Esmailzadeh, Mahdi Sepidarkish & Amir Almasi-Hashiani (2017): Adverse maternal and neonatal outcomes in women with preeclampsia in Iranian women, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, DOI: 10.1080/14767058.2017.1376643
10. Matyas, M.; Hasmasanu, M.; Silaghi, C.N.; Samasca, G.; Lupan, I.; Orsolya, K.; Zaharie, G. Early Preeclampsia Effect on Preterm Newborns Outcome. *J. Clin. Med*. 2022, 11, 452. <https://doi.org/10.3390/jcm11020452>
11. Joris J. A. van Esch, Arno F. van Heijst, Anton F. J. de Haan & Olivier W. H. van der Heijden (2017) Early-onset preeclampsia is associated with perinatal mortality and severe neonatal morbidity, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 30:23, 2789-2794, DOI:10.1080/14767058.2016.1263295

12. Yukiyasu Sato, Kaori Moriuchi, Chieko Sakae-Matsumoto, Masashi Ueda & Kohei Fujita (2020): Factors contributing to favourable neonatal outcomes in early-onset severe preeclampsia, *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, DOI: 10.1080/01443615.2019.1706160
13. С.В. Кинжалова, Макаров Р.А., Бычкова С.В., Давыдова Н.С., Пестряева Л.А. Особенности ранней неонатальной адаптации новорожденных от матерей с артериальной гипертензией при беременности. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2016; 61: 6: 54–58. DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–6–54–58
14. Kartik K Venkatesh, MD, PhD, Robert A Strauss, MD, Daniel J Westreich, PhD, John M Thorp, MD, David M Stamilio, MD, MSCE, Katherine L Grantz, M.D., M.S. Adverse maternal and neonatal outcomes among women with preeclampsia with severe features <34 weeks gestation with versus without comorbidity. *Pregnancy Hypertens.* 2020 April ; 20: 75–82. doi:10.1016/j.preghy.2020.03.006.
15. An H, Jin M, Li Z, et al. Impact of gestational hypertension and preeclampsia on preterm birth in China: a large prospective cohort study. *BMJ Open* 2022;12:e058068. doi:10.1136/bmjopen-2021-058068
16. Elizabeth M. Coviello, DO, Sara N. Iqbal, MD, Katherine L. Grantz, MD, MS, Chun-Chih Huang, PhD, Helain J. Landy, MD, Uma M. Reddy, MD, MPH. Early preterm preeclampsia outcomes by intended mode of delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2019 January ; 220(1): 100.e1–100.e9. doi:10.1016/j.ajog.2018.09.027
17. Thea Tagliaferro, Deepak Jain, Silvia Vanbuskirk, Eduardo Bancalari and Nelson Claure. Maternal preeclampsia and respiratory outcomes in extremely premature infants. *Pediatric Research* (2019) 85:693–696; <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0336-5>
18. Ruo-Ting Xu, Qing-Xian Chang, Qi-Qiong Wang, Jian Zhang, Lai-Xin Xia, Nanbert Zhong, Yan-Hong Yu, Mei Zhong and Qi-Tao Huang. Association between hypertensive disorders of pregnancy and risk of autism in offspring: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Oncotarget*, 2018, Vol. 9, (No. 1), pp: 1291-1301
19. Elisabeth M. W. Kooi, Elise A. Verhagen, Jan Willem J. Elting, Marek Czosnyka, Topun Austin, Flora Y. Wong & Marcel J.H. Aries (2017) Measuring cerebrovascular autoregulation in preterm infants using near-infrared spectroscopy: an overview of the literature, *Expert Review of Neurotherapeutics*, 17:8, 801-818, DOI:10.1080/14737175.2017.1346472
20. Kireeva OV, Emelyanchik EYu, Salmina AB. Adaptation peculiarities of newborn children from mothers with preeclampsia in early neonatal period. *Siberian Medical Review*.2019;(6):24-31. DOI:10.20333/2500136-2019-6-24-31
21. Marwa Mohamed Farag, Mohamed Hazem Gouda, Ali Mohamed Abd Almohsen, Mohammed Attia Khalifa. Intraventricular hemorrhage prediction in premature neonates in the era of hemodynamics monitoring: a prospective cohort study. *European Journal of Pediatrics.* 2022 Sep 28;181(12):4067–4077. doi:10.1007/s00431-022-04630-5

22. M Reveret<sup>1</sup>, A Boivin, V Guignonis<sup>3</sup>, F Audibert<sup>4</sup> and AM Nuyt. Preeclampsia: effect on newborn blood pressure in the 3 days following preterm birth: a cohort study. *Journal of Human Hypertension* (2015) 29, 115–121
23. Pfurtscheller D, Wolfsberger CH, Höller N, Schwabegger B, Mileder L, Baik-Schneditz N, Urlesberger B, Pichler G. Correlation between arterial blood pressures and regional cerebral oxygen saturation in preterm neonates during postnatal transition-an observational study. *Front Pediatr*. 2022 Sep 6;10:952703. doi: 10.3389/fped.2022.952703. PMID: 36210957; PMCID: PMC9540233.
24. Wong FY, Silas R, Hew S, Samarasinghe T, Walker AM, Morty RE. Cerebral oxygenation is highly sensitive to blood pressure variability in sick preterm infants. *PLoS ONE*. (2012) 7:e43165. doi: 10.1371/journal.pone.0043165
25. Hahn GH, Christensen, Bang K. Precision of coherence analysis to detect cerebral autoregulation by near-infrared spectroscopy in preterm infants. *J Biomedical Optics*. (2010) 15:37002. doi: 10.1117/1.3426323
26. Tsuji M, Saul JP, Du Plessis A, Eichenwald E, Sobh J, Crocker R et al. Cerebral intravascular oxygenation correlates with mean arterial pressure in critically ill premature infants. *Pediatrics*. (2000) 106:625–32. doi: 10.1542/peds.106.4.625
27. Rao A, Gourkanti B, Van Helmond N. Near-Infrared Spectroscopy Monitoring in Pediatric Anesthesiology: A Pro-Con Discussion. *Cureus*. 2021 Mar 14;13(3):e13875. doi: 10.7759/cureus.13875. PMID: 33868839; PMCID: PMC8043135.
28. Nadine Brew, David Walker and Flora Y. Wong. Cerebral vascular regulation and brain injury in preterm infants. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 306: R773–R786, 2014. First published March 19, 2014; doi:10.1152/ajpregu.00487.2013.
29. Sidorenko I, Brodkorb S, Felderhoff-Müser U, Rieger-Fackeldey E, Krüger M, Feddahi N, Kovtanyuk A, Lück E and Lampe R (2024) Assessment of intraventricular hemorrhage risk in preterm infants using mathematically simulated cerebral blood flow. *Front. Neurol*. 15:1465440. doi: 10.3389/fneur.2024.1465440
30. Bell AH, Miller SL, Castillo-Melendez M, Malhotra A. The neurovascular unit: effects of brain insults during the perinatal period. *Front Neurosci* 2020;13:1452. doi.org/10.3389/fnins.2019.01452
31. Tierradentro-García LO, Saade-Lemus S, Freeman C, Kirschen M, Huang H, Vossough A, Hwang M. Cerebral Blood Flow of the Neonatal Brain after Hypoxic-Ischemic Injury. *Am J Perinatol*. 2023 Apr;40(5):475-488. doi: 10.1055/s-0041-1731278. Epub 2021 Jul 5. PMID: 34225373; PMCID: PMC8974293
32. Camfferman, F.A., de Goederen, R., Govaert, P. et al. Diagnostic and predictive value of Doppler ultrasound for evaluation of the brain circulation in preterm infants: a systematic review. *Pediatr Res* 87 (Suppl 1), 50–58 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0777-x>
33. Chourdakis E, Fouzas S, Papadopoulou C, Oikonomou N, Hahalis G, Dimitriou G, Karatza AA. Effect of Early-Onset Preeclampsia on Offspring's Blood Pressure during the First Month of Life. *J Pediatr*. 2020 May;220:21-26.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.01.033. Epub 2020 Feb 21. PMID: 32093926.

34. Ligia Maria Suppo de Souza Rugolo, Maria Regina Bentlin and Cleide Enoir Petean Trindade. Preeclampsia: Effect on the Fetus and Newborn. *Neoreviews* 2011;12; e198 DOI: 10.1542/neo.12-4-e198
35. van Bel, F., Mintzer, J.P. Monitoring cerebral oxygenation of the immature brain: a neuroprotective strategy. *Pediatr Res* **84**, 159–164 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0026-8>
36. Baker, R. D., et al. (2014). "Transcranial Doppler ultrasound in the neonatal intensive care unit: a review." *Neonatology*.
37. Юлдашева, Г. (2022). Особенности ранней неонатальной адаптации недоношенных детей, извлеченных оперативным путем от матерей с преэклампсией тяжелой степени. *Международный журнал научной педиатрии*, 1(7), 16–20. <https://doi.org/10.56121/2181-2926-2022-7-16-20>
38. Jyotsna Shah, Tharshini Balasubramaniam, Jie Yang, Prakesh S. Shah Leukopenia and Neutropenia at Birth and Sepsis in Preterm Neonates of <32 Weeks' Gestation. *Am J Perinatol* 2022; 39(09): 0965-0972 DOI: 10.1055/s-0040-1721133
39. Julie Hibbert, Tobias Strunk, Elizabeth Nathan, Amy Prosser, Dorota Doherty, Karen Simmer, Peter Richmond, David Burgner, Andrew Currie. Composition of early life leukocyte populations in preterm infants with and without late-onset sepsis. March 2, 2022 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264768>
40. Sarci SU, Ozcan M, Altun D (2016) Neonatal polycythemia: A review. *Clin Med Rev Case Rep* 3:142. 10.23937/2378-3656/1410142
41. Kalagiri RR, Choudhury S, Carder T, Govande V, Beeram MR, Uddin MN. Neonatal Thrombocytopenia as a Consequence of Maternal Preeclampsia. *AJP Rep.* 2016 Mar;6(1):e42-7. doi: 10.1055/s-0035-1565923. Epub 2015 Oct 28. PMID: 26929869; PMCID: PMC4737627.
42. Bhat YR, Cherian CS. Neonatal thrombocytopenia associated with maternal pregnancy induced hypertension. *Indian J Pediatr.* 2008 Jun;75(6):571-3. doi: 10.1007/s12098-008-0110-x. Epub 2008 Aug 31. PMID: 18759083.
43. Backes CH, Markham K, Moorehead P, Cordero L, Nankervis CA, Giannone PJ. Maternal preeclampsia and neonatal outcomes. *J Pregnancy.* 2011;2011:214365. doi: 10.1155/2011/214365. Epub 2011 Apr 4. PMID: 21547086; PMCID: PMC3087144.
44. Marins, L. R., Anizelli, L. B., Romanowski, M. D., & Sarquis, A. L. (2017). How does preeclampsia affect neonates? Highlights in the disease's immunity. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 32(7), 1205–1212. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1401996>
45. Coviello EM, Iqbal SN, Grantz KL, Huang CC, Landy HJ, Reddy UM. Early preterm preeclampsia outcomes by intended mode of delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2019 Jan;220(1):100.e1-100.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2018.09.027. Epub 2018 Sep 28. PMID: 30273585; PMCID: PMC7605098.
46. Xu M, Wang HX, Zu P, Jiang N, Bian JF, Xu JR, Luo W, Zhu P. Association Between Preeclampsia and Blood Pressure in Offspring: A Systematic Review and

- Meta-Analysis. *Curr Hypertens Rep.* 2024 Jul;26(7):325-337. doi: 10.1007/s11906-024-01306-3. Epub 2024 May 23. PMID: 38780756.
47. David A. Paul, Kathleen H. Leef, Anthony Sciscione , Deborah J. Tuttle, John L. Stefano. Preeclampsia Does not Increase the Risk for Culture Proven Sepsis in Very Low Birth Weight Infants *Am J Perinatol* 1999; 16(7): 365-372 DOI: 10.1055/s-2007-993886
48. Bizerea TO, Stroescu R, Rogobete AF, Marginean O, Ilie C. Pregnancy Induced Hypertension Versus Small Weight for Gestational Age: Cause of Neonatal Hematological Disorders. *Clin Lab.* 2018 Jul 1;64(7):1241-1248. doi: 10.7754/Clin.Lab.2018.180302. PMID: 30146849.
49. Mulatie Z, Aynalem M, Getawa S. Hematological profiles of newborns of mothers with hypertensive disorders of pregnancy delivered at the University of Gondar comprehensive specialized hospital: a comparative cross-sectional study. *BMC Pediatr.* 2024 Jan 5;24(1):17. doi: 10.1186/s12887-023-04491-3. PMID: 38183053; PMCID: PMC10768143.
50. <https://starship.org.nz/guidelines/blood-pressure-hypertension-in-neonates/>
51. Trine Moholdt, Christina Aye, Martin Bahls, Fatima Crispi, Chahinda Ghossein-Doha, Eva Goossens, Henner Hanssen, Aparna Kulkarni, Adam J Lewandowski, Dominique Mannaerts, Siri Ann Nyrnes, Monica Tiberi, Emeline Van Craenenbroeck,. A call to action on pregnancy-related lifestyle interventions to reduce cardiovascular risk in the offspring: a scientific statement of the European Association of Preventive Cardiology of the European Society of Cardiology, *European Journal of Preventive Cardiology*, (2025).<https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaf100>
52. Carlos Escudero, Ellen Kupka, Belen Ibañez, Hermes Sandoval, Felipe Troncoso, Anna-Karin Wikström, Daniela López Espíndola, Jesenia Acurio, Pablo Torres-Vergara, and Lina Bergman. Brain Vascular Dysfunction in Mothers and Their Children Exposed to Preeclampsia. *Hypertension* Volume 80, Number 2 <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19408>