

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

УДК 616.831-009.11.005.4-053.31

На правах рукописи

ХАЙДАРОВА САРВИНОЗ ХАЙДАРОВНА

**«ДИНАМИКА ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ В РАННЕМ
НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ»**

**Диссертация для получения академической степени магистра
резидента магистратуры.**

Специальность: А 5А 510206–Неонатология-

Научный руководитель: д.м.н. проф. Абуллаева М.Н.

Самарканд 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	8
1.1. Некоторые аспекты церебральной ишемии у новорожденных детей.	8
1.2. Современные методы диагностики церебральной ишемии у новорожденных детей.	18
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	27
2.1. Клиническая характеристика обследованных детей.	27
2.2. Методы исследования	28
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	31
3.1. Выявление факторов риска в возникновении церебральной ишемии у новорожденных	31
3.2. Клинико-диагностическая характеристика динамики церебральной ишемии у новорожденных	37
3.3. Исследование биохимических показателей у детей с церебральной ишемией в динамике.	47
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	57
ВЫВОДЫ	73
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	74
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ	75
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	76

Список сокращений

ВУИ	внутриутробное инфицирование
ЖДА	железодефицитная анемия
ЗВУР	задержка внутриутробного развития
МПИ	мочеполовая инфекция
ХВГ	хроническая внутриутробная гипоксия
ЦИ	церебральная ишемия

Введение

Церебральная ишемия у новорожденных и детей грудного возраста остается чрезвычайно актуальной проблемой педиатрии. Установлено ведущее значение ишемических повреждений мозга в формировании разнообразных психоневрологических нарушений, приводящих в дальнейшем к социально-биологической дезадаптации и инвалидизации детей [8,10,16,17,31,38,44,46,49,53,78,102].

В структуре детско инвалидности 35-40% поражений центральной нервной системы (НС) являются последствиями перинатальной патологии. Среди факторов риска перинатального поражения ЦНС большое значение имеет морфофункциональная незрелость структур головного мозга вследствие недоношенности [3,18,19,21,41,42,58].

В настоящее время в перинатальной неврологии появились новые возможности оценки изменений морфо-функционального состояния ЦНС посредством новых информативных не инвазивных технологий, таких как эхоэнцефалография (ЭЭГ), доплерография сосудов головного мозга, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ЭЭГ с визуализацией и топографическим картированием [4,5,8,36,75,91]. Существенно расширился спектр специализированных лабораторных исследований, в тоже время сохраняет свою актуальность поиск новых маркеров церебральной ишемии, позволяющих оценивать степень поражения головного мозга на начальном ее этапе, а также проводить анализ эффективности проводимой терапии и прогнозировать развитие психоневрологической патологии [7,11,38,58,59,]

Необходимо отметить, что несмотря на многочисленные исследования, посвященные различным формам перинатальных повреждений ЦНС, до настоящего времени не существует комплекса эффективных диагностических и прогностических мероприятий при различной тяжести

церебральной ишемии у новорожденных, что и явилось основанием для проведения данной работы.

Цель исследования: установить закономерности течения церебральной ишемии у новорожденных детей для оптимизации диагностики и выявления наиболее значимых факторов риска.

Задачи исследования.

1. Установить ведущие факторы риска формирования церебральной ишемии различной тяжести у новорожденных детей.

2. Установить основные ведущие клинические синдромы и определить изменения нейросонографических параметров у новорожденных детей с различной тяжестью церебральной ишемии.

3. Установить динамику содержания маркеров ишемического повреждения мозга при различной тяжести церебральной ишемии у новорожденных детей.

Научная новизна.

Установлены основные факторы риска церебральной ишемии у новорожденных детей нашего региона. Дополнена и уточнена характеристика клинических и неврологических симптомов и синдромов, их частота при ЦИ различной степени тяжести у доношенных и недоношенных новорожденных. Установлено, что структурно-функциональные нарушения, обусловленные церебральной ишемией, сопровождаются значимыми изменениями биоэлектрической активности головного мозга, выраженность которых увеличивается по мере снижения гестационного возраста новорожденных детей.

Выявлены наиболее информативные биохимические критерии для диагностики и контроля за эффективностью лечения и прогноза исхода ЦИ у новорожденных.

Практическая значимость.

Выявлены наиболее информативные клинические, неврологические критерии диагностики ЦИ различной степени тяжести у новорожденных;

Доказана необходимость включения в диагностический комплекс при ЦИ у новорожденных исследования показателей лактата и глюкозы крови

Полученные результаты позволяют оптимизировать проводимую терапию ЦИ и обеспечить профилактику инвалидизации детей.

Основные положения выносимые на защиту

1. В патогенезе церебральной ишемии у новорожденных ведущее место занимают факторы риска на антенатальном этапе развития.

2. Характеристика клинической и неврологической симптоматики имеет зависимость от срока гестации новорожденных, а также сопровождается характерными изменениями на нейросонографии, патологические изменения которых увеличивается по мере снижения гестационного возраста новорожденных детей.

3. Накопление лактата крови и нарушения углеводного обмена в виде гипергликемии зависят от степени поражения ЦНС, это диктует необходимость расширить алгоритм обследования детей с ЦИ с определением в первые сутки жизни в крови детей концентрации лактата и глюкозы.

Апробация работы: Материалы диссертации доложены и обсуждены на заседании кафедры неонатологии СамМИ; на межкафедральном заседании педиатрических кафедр СамМИ; на 68 научно-практической студенческой конференции

Публикация: По материалам диссертации подготовлено и опубликовано 3 научных работ.

Структура и объем работы: Диссертация изложена на 86 печатных страницах, иллюстрирована 8 таблицами и 10 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический

указатель включает 106 источников, в том числе 42 зарубежной литературы.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Некоторые аспекты церебральной ишемии у новорожденных детей.

Согласно современным представлениям перинатологии, любое неблагоприятное течение беременности для плода чревато развитием, прежде всего, гипоксии. Перенесенная ребенком гипоксия всегда оставляет свои следы в виде тех «молчаливых инфарктов», которые проявляются внезапно при провоцирующих состояниях (гипертермия, инфекция, стресс, повышенная умственная нагрузка) [3,10,14, 99].

Объектом перинатальной медицины являются женщины, беременность и роды которых относятся к категории повышенного или высокого риска. Как правило, это связано с наличием у них соматических и гинекологических заболеваний, нередко плохо поддающихся коррекции. Именно эти беременные определяют репродуктивные потери, перинатальную и раннюю неонатальную смертность, рождение детей с пороками развития и перинатальными повреждениями нервной системы.

Выделение из детской неврологии особого раздела — «перинатальной неврологии» — обусловлено желанием исследователей подчеркнуть чрезвычайную значимость перинатального периода (краткого мига человеческой жизни, который во многом определяет качество жизни новорожденного и его последующее постнатальное развитие) [13,15,21,46].

При беременности и родах высокого риска весь период внутриутробного развития плода протекает на фоне мультифакториальных воздействий (эндокринное бесплодие в анамнезе, наличие хронических соматических и гинекологических заболеваний, интенсивное воздействие на плод вредных факторов и пр.), поэтому акушерский анамнез таких женщин отягощен гестозами, угрозами прерывания беременности, привычным невынашиванием и др. [44, 48,49].

Церебральные расстройства у детей, рожденных на фоне плохо корректируемой в процессе беременности и родов патологии, зачастую

обозначают термином «гипоксически- ишемическая энцефалопатия или церебральная ишемия».

Церебральная ишемия (ЦИ) — повреждения головного мозга, обусловленные гипоксией и ишемией (уменьшение мозгового кровотока и артериальная гипотензия), приводящие к церебральной недостаточности различной степени. Термин «ЦИ» в достаточной степени условен, но современное состояние медицины не позволяет провести более точную дифференцировку между вкладом гипоксии и ишемии в повреждение мозга.

В основе патогенеза церебральной ишемии лежат метаболические расстройства (метаболическая катастрофа), которые приводят к нарушениям фетоплацентарного кровообращения. Первоначально перинатальная гипоксия вызывает перераспределение кровотока между органами, гипоксемию, гиперкапнию, которые ведут к нарушениям сосудистой ауторегуляции. Сохранение гипоксемии и гиперкапнии способствует возникновению церебральной гипоперфузии, приводящей к ишемическому поражению мозга [54,58,78,85,99].

Церебральную гипоперфузию диагностируют при скорости мозгового кровотока менее 10 мл на 100 г ткани/мин, и чаще она регистрируется у недоношенных новорожденных. В норме скорость мозгового кровотока — 20-60 мл на 100 г ткани/мин у доношенного ребенка. Гипоксическое повреждение эндотелиальных клеток ведет к резкому сужению просвета капилляров мозга, вследствие чего возрастает сопротивление притоку крови, феномен «*noreflow*» (дефицит кровотока, не восстановление его до нормы вслед за реоксигенацией), что является одной из причин изменения проницаемости нейронов и способствует утрате *цереброваскулярной ауторегуляции* мозгового кровотока. Именно сохранность либо нарушение последней имеет особое значение в патогенезе ЦИ [21,26].

Цереброваскулярная ауторегуляция - механизм, при котором вазоконстрикция и вазодилатация артериол обеспечивают относительно

постоянную перфузию в пределах широкого колебания давления. Плато «ауторегуляции» мозгового кровотока, характерное для доношенных, существенно снижается у недоношенных. Потеря ауторегуляции делает мозг наиболее уязвимым к колебаниям артериального давления, что способствует проявлению либо ишемического поражения, либо кровоизлияния.

Доставка кислорода к тканям зависит от реологических свойств крови. Структурная вязкость крови существенно повышается при тяжелой асфиксии, полицитемии (факторах риска ЦИ). Для здоровых новорожденных в первые сутки (особенно часы) жизни характерна тромбогенная направленность гемостаза, сменяющаяся на 3-4-е сутки жизни тенденцией к гипокоагуляции и гипоагрегации. У детей с асфиксией эта направленность выражена в большей степени [2,7,28].

При гипоксии мозга отмечается нарастание K^+ и H^+ во внеклеточной жидкости, что приводит к снижению констриктивной способности сосудов. В то же время гипоксия способствует уменьшению концентрации внеклеточного Ca^{2+} со снижением активности корковых нейронов, увеличением сократительной способности церебральных сосудов, следствием чего является уменьшение их дилатационной способности. В ответ на гипогликемию (при уровне глюкозы менее 1,7 ммоль/л) происходит значительное увеличение мозгового кровотока [26].

Патогенетические механизмы ЦИ:

- расстройство гомеостаза (дефицит витамин-К-зависимых факторов, тромбоцитарная дисфункция);
- общие метаболические нарушения (гипогликемия, гипокальциемия с интерстициальным накоплением кальция, гипомагниемия, гипераммониемия);
 - длительная гипоперфузия и артериальная гипотензия;
 - дефицит тормозных медиаторов (ГАМК) либо
 - синтез возбуждающих медиаторов (глутамат);

- активация протеолитических ферментов;
- формирование свободных радикалов и ПОЛ;
- эффект реоксигенации («кислородный парадокс» - повреждающее действие на нейроглию высоких концентраций кислорода).

Биохимическими маркерами гипоксии (свидетели повреждения нервной ткани) являются: молочная кислота, глюкоза, гормон роста, глутамат, глутаминовая кислота, N-метил-аспартат, ЛДГГ, ацетил-холин, N-ацетил-аспартат, таурин, арахидоновая кислота, NO, интерлейкин-6, аспартат аминотрансфераза, неспецифические креатинкиназа, энолаза, нейроспецифические белки [3,11,17, 82,95].

Гипоксия и ишемия способствуют анаэробному метаболизму глюкозы, что приводит к снижению синтеза АТФ. Эта закономерность вызывает недостаточность Na⁺- и K⁺-зависимой АТФ-азы, что приводит к выбросу аспартата и глутамата, следствием чего является открытие Na⁺-, K⁺-, Ca²⁺-вых каналов; поток этих электролитов и воды устремляется в нейрон, вызывая его отек, набухание и гибель (*ранний цитотоксический отек головного мозга*) [17,23,27,86].

Кроме того, поток Ca²⁺ вызывает активацию фосфолипазы и повышение синтеза NO, что способствует ПОЛ и гибели мембраны нейрона. Свободные радикалы активируют тромбоциты, из-за чего происходит закупорка сосудов и появляется ишемия. Поток Ca²⁺ в эндотелии церебральных сосудов провоцирует вазоспазм, усугубление ишемии мозга, развивается некроз и апоптоз. Деполяризация клеточных мембран приводит к повышенному выделению и сниженному повторному захвату нейротрансмиттеров, включая глутамат [30,33,55,57].

Фоновые состояния влияют на интенсивность «глутаматного каскада»: через 2 ч на фоне гипогликемии уровень глутамата в головном мозге повышается в 15 раз. В неонатологии часто наблюдается феномен в виде активации механизмов *клеточного восстановления*: NO может играть две

прямо противоположные роли - активации процессов апоптоза и защиты от него [1]. Ранний цитотоксический отек головного мозга возникает у детей с острой асфиксией и разрешается самостоятельно в первые часы жизни. У детей на фоне хронической внутриматочной гипоксии плода с оценкой по шкале Апгар 3 и менее баллов интенсивность мозгового кровотока существенно снижается из-за повышенного сосудистого сопротивления головного мозга и на фоне низкого системного давления [4,5,16]. В сочетании с тяжелым метаболическим ацидозом ($pH < 7,0$; $BE > -12$ ммоль/л) это приводит ко 2-й стадии отека мозга - *вазогенному отеку*, основой которого являются поражения сосудистой стенки и нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). При этом жидкость из внутрисосудистого русла переходит в периваскулярные зоны мозга, в результате чего повышается внесосудистое онкотическое давление, способствующее усилению гидрофильности тканей мозга [5,18,19,26].

При асфиксии типичен синдром избыточной продукции антидиуретического гормона (АДГ), а при внутрижелудочковых кровоизлияниях — синдром недостаточной секреции АДГ. Оба эти состояния могут способствовать развитию *интерстициального отека мозга*.

Признаки избыточной секреции АДГ: гипонатриемия, снижение осмолярности плазмы, высокая осмолярность мочи, выведение натрия с мочой, равного его поступлению. Улучшение состояния наступает после введения жидкости или назначения верошпирона и индометацина.

Признаки недостаточной секреции АДГ: полиурия, низкая осмолярность и плотность мочи, гипернатриемия. Синдром может быть купирован введением вазопрессина.

КЛИНИКА ЦИ

В зависимости от особенностей течения внутриутробного периода у одних детей после перенесенной гипоксии в родах доминирует *эффект накопления «возбуждающих медиаторов» (глутамат)* —

гипервозбудимость, беспокойство, симпатикотония (тахикардия, тахипноэ, расширение зрачков), незаторможенность рефлексов, что чаще свойственно легкой степени ЦИ и держится 1-2 суток. У других - эффект накопления «тормозных медиаторов» (*у-аминомасляная кислота*) — вялость, летаргия, снижение тонуса и рефлексов, периодические вздохи типа гасп или дыхание типа Чейна-Стокса, приступы брадипноэ, брадикардии, срыгивания. К концу первых суток могут присоединиться судороги, которые, как правило, легко купируются, а ко вторым суткам возможно присоединение признаков внутричерепной гипертензии (ВЧГ), отека мозга. Эти признаки чаще присущи ЦИ средней степени тяжести и купируются после 1-й недели жизни [41,42].

Стадии ЦИ у доношенных детей

При ЦИ тяжелой степени сознание в первые 12 ч отсутствует, далее может быть «ложное улучшение», затем в середине 2-3-х суток сознание вновь утрачивается вследствие развития деструктивных, некротических процессов в головном мозге с цитотоксическим отеком. Приступы остановок дыхания у таких детей появляются к концу первых суток, а судороги - в первой половине первых суток (чем раньше они возникли, тем хуже прогноз). Судороги рефрактерны к противосудорожной терапии, часто имеют метаболический генез. Моторные нарушения при ЦИ имеют свои особенности у доношенных и недоношенных детей.

У доношенных новорожденных за счет ишемии парасагиттальных отделов к концу первых суток может развиваться «слабость плеч» — голова «уходит в плечи» при поддержке подмышки.

У недоношенных новорожденных появляется слабость ног, вялость, приступы апноэ с брадикардией, малоподвижность, «замирание», отсутствие сознания и др.

ЛОКАЛИЗАЦИЯ ПОРАЖЕНИЙ МОЗГА

Существенный момент в развитии гипоксических поражений мозга —

взаимоотношение церебральной гипоперфузии и сосудистой архитектоники головного мозга. У доношенных гипоперфузия вовлекает преимущественно кору головного мозга и парасагиттальные зоны на месте деления бассейнов передней, средней и задней мозговой артерий, у недоношенных эти зоны менее ранимы из-за наличия анастомозов с менингеальными артериями, а более уязвимо перивентрикулярное белое вещество в областях между субэпендимальными сосудами и пенетрирующими ветвями передней, средней и задней мозговых артерий (перивентрикулярная зона). Для недоношенных при ЦИ характерно перивентрикулярное размягчение белого вещества мозга — перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) — преимущественно в области передних рогов и тел боковых желудочков, а также вокруг их затылочных и височных рогов, около отверстия Монро. [26,38,] Мозговой кровоток недоношенного крайне нестабилен. Сосудистое снабжение перивентрикулярной зоны осуществляется еще незрелыми артериолами, которые обладают недостаточной сократительной способностью, имеют немногочисленные ветви и небольшое количество анастомозов. У 25 % недоношенных детей мозговой кровоток изменяется линейно в соответствии с общим кровяным давлением. Снижение системного артериального давления, следовательно, и скорости мозгового кровотока, может быть вызвано самыми различными факторами и их сочетанием (асфиксия, гипокания, инфекция, сердечная и дыхательная недостаточность), где гипоксия играет первоочередную роль. Снижение мозгового кровотока и насыщение крови кислородом, гиперкапния и ацидоз способствуют нарушению обменных процессов в клетках с изменением водно-электролитных взаимоотношений, что вызывает отек и ишемический некроз белого вещества. В период, совпадающий с гипоксически-ишемическим повреждением головного мозга младенца, белое вещество активно миелинизируется, что требует гораздо больших энергетических затрат, которые невозможны в условиях ограниченного мозгового кровотока.

Незрелые олигодендроглициты (клетки, непосредственно осуществляющие миелинизацию) перивентрикулярного белого вещества обладают повышенной чувствительностью к гипоксии и к повреждающему действию свободных радикалов кислорода, которые в большом количестве накапливаются при гипоксическом повреждении. Не менее важным патогенетическим фактором повреждения олигодендроглицитов является накопление в зоне поражения глутамата, который способен запускать каскад биохимических реакций, приводящих клетки к гибели [49,53].

Термин «ПВЛ» обусловлен выявлением на секции очагов поражений с беловатым оттенком. ПВЛ может быть ограниченной или диффузной. Микроскопически: коагуляционный некроз с дальнейшим центрлобулярным склерозом и отсутствием миелинизации с возможным образованием микрополостей через две недели. Затем стенки микрополостей спадаются, белое вещество, окружающее желудочки, сморщивается, и желудочки расширяются.

Клинические проявления ПВЛ не имеют каких-либо специфических признаков. Единственный неврологический критерий, который является относительно «стабильным» для ребенка с ПВЛ, — это мышечная гипотония (хотя данный симптом присутствует почти у каждого недоношенного ребенка). Достаточно характерным изменением является динамика мышечного тонуса. Мышечная гипотония сохраняется до 6-месячного возраста. К 6-ти месяцам появляются симптомы спастики с оживлением коленных рефлексов и повышением мышечного тонуса в отводящих мышцах бедра (что особенно ярко проявляется в вертикальном положении ребенка). Это связано с тем, что пораженная область включает нисходящие двигательные пути, обеспечивающие иннервацию ног. Постепенно (к 9-10-месячному возрасту) нарастает ригидность в нижних конечностях, что в совокупности со спазмом бедер приводит к перекресту ног наподобие «ножниц». Спастика в икроножных мышцах вызывает сгибание колена, что способствует поднятию

пятки вверх, ребенок ходит на «цыпочках». В руках нарушения менее выражены, но могут возникать повышенные сухожильные рефлексy с двух- и трехглавой мышц, развиваются спастические ди- и тетраплегии. При более тяжелых степенях ПВЛ с латеральным распространением на лучистый венец в тетрапарез вовлекаются мышцы головы и шеи. По данным разных авторов, у 25-70 % недоношенных детей с ПВЛ в месте поражения возникают перивентрикулярные и внутрижелудочковые кровоизлияния (ПВК и ВЖК)[2,5,18,19, 78,91,97].

В эксперименте на животных показано, что пролонгированная внутриутробная гипоксия вызывает такие же повреждения головного мозга, как и острая асфиксия. При острой кратковременной асфиксии централизация кровотока происходит в приоритарных органах (головной мозг, надпочечники, сердце), при этом кровотоков в почках, легких, желудочно-кишечном тракте сокращается, что позволяет защитить кору головного мозга от повреждения. В случаях острой асфиксии, развившейся на фоне хронической внутриматочной гипоксии плода, адаптационные возможности гемодинамики исчерпываются, и мозговой кровотоков резко уменьшается, что и проявляется изменениями в базальных ганглиях, таламусе. Именно эти базальные отделы мозга наиболее активно потребляют глюкозу, а значит и поражаются при фетоплацентарной недостаточности [8,29,32, 75].

Очаговые ишемические поражения коры при острой асфиксии — результат тромбозов, гемореологических нарушений, а при пролонгированной острой асфиксии (на фоне внутриматочной гипоксии) — цитотоксического отека, повреждения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и привлечения в очаг поражения макрофагов и нейтрофилов. У доношенных новорожденных в зрелой коре головного мозга идет процесс прогрессирующего углубления борозд коры, и именно глубокие отделы дна борозд чувствительны к гипоксии. Под дном борозд в парасагитгальных участках и возникают инфаркты (потеря нейронов и глиальных клеток),

очаги коагуляционного некроза — субкортикальная лейкомаляция, приводящая к последующей субкортикальной атрофии, атрофии извилин. Прочие постгипоксические поражения головного мозга доношенного - это селективные некрозы нейронов коры и гиппокампа, а также своеобразный патологический процесс в базальных ганглиях («*status marmoratus*» — мраморность, гибель нейронов, глиоз и увеличение количества миелинизированных волокон). В клиническом выражении эти расстройства могут привести к хореоатетозу [17,25,31,32,38,41,42,47,53].

1.2. Современные методы диагностики церебральной ишемии у новорожденных детей.

С целью диагностики мозгового кровообращения у новорожденных все чаще используется доплерометрия сосудов головного мозга [4,5] с последующей оценкой индекса резистентности, который является наиболее информативным показателем, отражающим периферическую резистентность сосудов [6,7,11]. Имеются данные о существовании корреляционной зависимости между индексом резистентности в передней мозговой артерии и истинным мозговым кровотоком, измеренным с помощью позитронно-эмиссионной томографии и радиоактивного ксенона-133 [88], позволяющие использовать индекс резистентности для косвенной оценки мозгового кровообращения.

Также широко применяется нейросонография, ее степени при ЦИ приведены ниже

Нейросонографические степени ПВЛ

Различают 4 степени:

1-степень - преходящее повышение эхоплотности перивентрикулярных зон более 7 дней;

2-степень - повышение перивентрикулярной эхоплотности и мелкие локальные фронтопариетальные кисты;

3-степень — изменения, характерные для 2-й степени, а также обширные перивентрикулярные кистозные поражения;

4-степень — изменения, характерные для 3-й степени с распространением процесса на белое вещество мозга (кисты белого вещества).

Современные методы визуализации (нейросонография (НСГ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), У-стинциграфия) позволяют оценить микроструктуру мозгового вещества, наличие врожденных пороков развития головного мозга, размеры и форму ликворных пространств. МРТ — наиболее информативный метод

визуализации. С его помощью можно определить *фазы течения ЦИ: острая (до 5 дней), подострая (до 20 дней), хроническая (до 56 дней)*.

Учитывая тот факт, что изменения вещества головного мозга в проекции постгеникулярных зрительных путей (ишемический некроз, глиальные рубцы) развиваются у пациентов с ПВЛ уже с первых дней жизни (а, возможно, и в перинатальном периоде), нельзя исключить, что офтальмологические нарушения могут манифестировать у них уже в это же время. В первые месяцы жизни (сенситивный период) зрительная система ребенка чрезвычайно уязвима к поражениям. Согласно исследованиям ряда авторов [13], офтальмологические нарушения у детей с ПВЛ присутствуют в 100 % случаев и представлены: синдромом расширенной экскавации (самостоятельным и в сочетании с гетеротопией нейроретинального края), атрофией зрительного нерва, его гипоплазией, первичным персистирующим гиперпластическим стекловидным телом[16,18,19.].

Нейрофизиологические методы исследования

Вспомогательным методом диагностики ЦИ является электроэнцефалография (ЭЭГ). С помощью этого нейрофизиологического метода можно прогнозировать исход ЦИ. Учитывая высокую степень субъективизма в визуальной экспертной оценке ЦИ, большой интерес клиницистов и нейрофизиологов представляет изучение внутримозговой интеграции с помощью функций *когерентности*.

Когерентность (от лат. *cohaerens* — находящийся в связи) — понятие, заимствованное из физики, которое означает согласованное протекание во времени нескольких колебательных или волновых процессов. Когерентностью оцениваются пространственно-временные отношения. Поскольку электрическая активность головного мозга тесно связана с его функциональной активностью, когерентность отражает вовлеченность разных зон коры в функционирование мозга, являясь количественным выражением уровня интегративной деятельности мозговых структур. В

норме у взрослых показатель межполушарных отношений между симметричными точками по парасагиттальной линии электродов — 0,5-0,8 и между височными — 0,3-0,5. Согласно данным ряда исследователей [18,19,20], у детей с ЦИ, перенесших ПВЛ, при значении когерентности 0,34 благоприятный неврологический прогноз наблюдался в 91,67 % случаев, а при показателе 0,17 и ниже неблагоприятный прогноз был зафиксирован в 71,43 % случаев. Эти показатели имели значение только во втором полугодии жизни, т. к. головной мозг ребенка очень пластичен и возможно отсроченное развитие связей, следовательно, прогностическая значимость показателя когерентности в первом полугодии жизни у детей с ЦИ очень невысока. Темпы формирования межполушарных отношений по данным когерентного анализа ЭЭГ могут служить критерием неврологического исхода при ЦИ; анализ соматосенсорных вызванных потенциалов позволяет прогнозировать развитие детского церебрального паралича, а слуховые и зрительные вызванные потенциалы характеризуют возможные неблагоприятные последствия в отношении слуха и зрения [24,26].

Неврологические последствия перинатального повреждения развивающегося мозга: диагностика состояний и заболеваний, имеющих нарушения ликвородинамики

Однонаправленное воздействие на церебральные структуры повреждающих факторов (неблагоприятное течение беременности и родов, гипоксически-ишемическое повреждение, глубокая недоношенность, внутричерепные кровоизлияния, мальформации головного мозга, внутриутробные инфекции) вызывает повышение внутричерепного давления (ВЧД), расширение желудочков мозга, что зачастую приводит к экстенсивному некрозу мозговой ткани. Нормальные показатели ВЧД для новорожденного ребенка составляют 100-150 мм вод. ст. Установлено, что 70 % объема ликвора продуцируется хориоидальным сплетением, остальная часть ликвора формируется в результате трансэпендимального перехода

жидкости из ткани мозга в желудочковую систему. Общий объем ликвора у новорожденного составляет 40 мл, у детей от 4 до 13 лет — 90 мл, у взрослых — около 150 мл. Ликвор образуется со скоростью 0,35 мл/мин или 500 мл/сут. Скорость образования ликвора является относительно постоянной величиной и изменяется незначительно при повышении ВЧД. Напротив, скорость абсорбции ликвора находится в линейной зависимости от показателя его давления. Например, если давление ликвора достигает 200 мм вод. ст., то скорость абсорбции возрастает в 3 раза [26,40,41,42,44]. Внутрочерепное давление складывается из суммы давления, производимого самим мозгом, кровью и цереброспинальной жидкостью. Чтобы ВЧД оставалось стабильным, повышение одной составляющей должно компенсироваться снижением двух других. Из всех составляющих церебральный кровоток должен быть наиболее стабильным, так как именно он отвечает за снабжение головного мозга кислородом и питательными веществами [44].

Гипертензионно-гидроцефальный синдром — вторичное состояние в структуре гидроцефалии любой формы. В данном определении заложены клинические понятия, косвенно свидетельствующие о повышении ликворного давления, и морфологическая сущность состояния: наличие увеличения желудочков (вентрикуломегалия), содержащих избыточное количество ликвора, определяемое методами НСГ, КТ и МРТ головного мозга. Этиология повышения ВЧД разнообразна, основными причинами являются: врожденные пороки развития головного мозга, абсцессы и опухоли головного мозга, внутрочерепные кровоизлияния, инфекции, тяжелая ЦИ, идиопатическая внутрочерепная гипертензия. Существует несколько механизмов возникновения ВЧГ: увеличение объема ликвора, повышение внутрочерепного объема крови и отек головного мозга. У детей первого полугодия жизни увеличение желудочков чаще всего обусловлено нарушением гемоликворных процессов в зоне ПВЛ и может возникать

вследствие окклюзии различных отделов ликворных путей, приводя к гидроцефалии — окклюзионной или сообщающейся [44, 46,56]. Клинико-морфологическая последовательность: снижение реабсорбции ликвора за счет блока циркуляции и обратной абсорбции жидкости (либо повышенное ликворообразование) приводят к увеличению объема спинномозговой жидкости. Клиническим выражением этого является гипертензионный синдром, который, в свою очередь, приводит к развитию вентрикуломегалии, степень клинической выраженности которой обуславливает развитие гидроцефалии. У детей первых месяцев жизни наличие открытых швов и родничков до некоторых пор может скрывать клинические проявления внутричерепной гипертензии, изменяя алгоритм появления признаков гипертензии и вентрикуломегалии (прибавка окружности головы идет за счет раскрытия швов и родничков, что дает возможность головному мозгу некоторое время компенсироваться без проявления гипертензионных симптомов, а при обследовании уже имеется вентрикуломегалия различной степени выраженности) [49,50,52,60].

В норме большой родничок находится ниже поверхности черепа, хорошо отличим от костей и пульсирует при пальпации. У младенца, находящегося в спокойном состоянии, при повышении ВЧД родничок выбухает выше костных краев, он несколько напряжен, так что трудно определить, где заканчивается костный край и где начинается сам родничок. Размеры большого родничка и скорость его закрытия в норме очень переменчивы [49].

Клинические проявления гипертензионно-гидроцефального синдрома таковы: аномальное увеличение головы (табл. 2), напряжение родничков, расхождение швов, увеличение покровных вен, симптом «заходящего солнца», симптом Грефе, судороги, изменение диска зрительных нервов, отек сетчатки, и, наконец, децеребрация головного мозга. В настоящее время нет ни одного метода исследования, кроме прямого пункционного, позволяющего определить уровень внутричерепного давления. Косвенным

подтверждением гемоликворной дистензии служит повышение содержания маркеров тканевой гипоксии — ксантина и его производных. Повышение содержания ксантина и гипоксантина в люмбальном и вентрикулярном ликворе зависит от формы гидроцефалии и ее выраженности. Имеется умеренная и достоверная связь между степенью увеличения передних рогов боковых желудочков и повышенным содержанием ксантина и гипоксантина в ликворе при тяжелом течении гидроцефалии. После консервативного либо оперативного лечения отмечается снижение концентрации этих метаболитов, однако полной нормализации их уровня не наступает, что свидетельствует лишь о частичном восстановлении метаболических и энергетических процессов в мозговой ткани [31,53,61.65, 106].

Таблица 2

Темпы прироста окружности головы у доношенного ребенка

Возраст	Окружность головы, см	Допустимые пределы, см	Средняя прибавка в месяц, см
Новорожденные	35,5	33,0–37,5	
1 месяц	37,2		1,7
2 месяца	39,2		2
3 месяца	40,4	38,7–43,2	1,2
4 месяца	41,3		0,9
5 месяцев	42,2		1,2
6 месяцев	43,4	42,1–45,9	1,2
7 месяцев	44,1		0,7
8 месяцев	44,8		0,7
9 месяцев	45,3	43,8–47,8	0,5
10 месяцев	45,8		0,5
11 месяцев	46,2		0,4
12 месяцев	46,6	44,9–48,9	0,4
1,5 года	47,9		
2 года	49,0		
3 года	50,0		

*Окружность головы у недоношенного ребенка увеличивается быстрее, чем у доношенного и к 1 году достигает нормы. Но если у доношенного

голова растет наиболее интенсивно в первые месяцы, то у недоношенного это происходит позже — в период выраженной прибавки в массе тела.

РАССТРОЙСТВО СОЗНАНИЯ ПРИ ЦИ

Возникает на фоне нарушений кровообращения в головном мозге (*гемодинамическая недостаточность*), сопровождающихся гипоксемией клеток и их энергетической недостаточностью (*метаболические нарушения*). Это приводит к накоплению в головном мозге метаболитов, которые являются токсинами для клеток и оказывают повреждающее действие на сами клетки, их мембраны и ферментативные системы. Поэтому при коматозных состояниях имеется отек головного мозга и *повышение ВЧД*. именно с этими нарушениями коры и связана потеря сознания [16,17].

Степени комы

1.степень (легкая кома) — сознание отсутствует, нет реакции на сильные звуковые раздражители, но при сильных болевых раздражителях отмечаются стон и мимическая реакция. Зрачки сужены с активной реакцией на свет, глотание сохранено, затрудненное, декортикационное положение (ригидное разгибание и пронация рук, ноги вытянуты и разогнуты во всех суставах). ЭЭГ: регистрируются медленные монофазные а- и 0-волны.

2.степень (выраженная кома) — реакция на боль и движения глазных яблок отсутствуют, зрачки точечные с вялой реакцией на свет; положение децеребрационное (расторможение стволовых и спинальных центров с нарастанием сосудистой гипотонии, цианоза, коллапса). ЭЭГ: выражена 0- и 5-активность, угнетение ЭЭГ-кривой, периодическое учащение а-ритма.

3.степень (глубокая кома) — отсутствие реакций на любые раздражения, глазные яблоки фиксированы или совершают плавательные движения, зрачки расширены, не реагируют на свет (отсутствие зрачковых рефлексов свидетельствует о поражении среднего мозга), полная мышечная атония (вялая кома), нарушение дыхания и гемодинамики.

ЭЭГ: плоская ЭЭГ-кривая почти с полным отсутствием реакции на

любые раздражители.

4. степень (терминальная кома) — наблюдается угнетение функций ствола, иногда спинного мозга; широкие, фиксированные, не реагирующие на свет зрачки (свидетельство глубокого гипоксического поражения мозга). ЭЭГ: полное отсутствие биотоков, изоэлектрическая линия.

Одно из главных осложнений коматозного состояния — развитие апаллического синдрома.

Апаллический синдром (своеобразный выход из коматозного состояния) - длительная кома, когда у больного с открытыми глазами не фиксируется взгляд и отмечается чередование бодрствования и сна без признаков сознания [11,14,42]. В основе синдрома лежит тотальное и порой необратимое расстройство функций коры (от лат. *pallium* — плащ — серое вещество) головного мозга. Большинство авторов используют термин «апаллический синдром» как синоним вегетативного состояния, эквивалент понятия «неокортикальная смерть», утрата психических функций и сохранение вегетативных.

В фазе бодрствования глаза открыты, но фиксация взгляда отсутствует. Полностью утрачены функции выполнения команд (для старшего возраста). Реакция зрачков на свет сохранена, движения глаз не координированы (феномен «кукольных глаз»).

Больные почти полностью парализованы, выражен спастический паралич, высокие периостальные и сухожильные рефлексy, патологические знаки, т. е. грубый неврологический дефект при сохраняющихся функциях ствола головного мозга (дыхание, системный кровоток и сердечная деятельность обычно функционируют нормально (при отсутствии дополнительных соматических заболеваний)). У больных могут развиваться судорожные припадки, на ЭЭГ регистрируются медленные δ - и θ -волны и отсутствие α -ритма [8,41].

Морфологическая основа вегетативного состояния — массивное

поражение переднего мозга; нередко полная гибель коры, гиппокампа и подкорковых ганглиев, полушария сморщены, белое вещество вакуолизировано. Ствол мозга полностью (или почти полностью) интактен, в чем и заключается отличие вегетативного состояния от смерти мозга.

ПРОГНОЗ ЦИ

Зависит от течения ante- и интранатального периода, тяжести перенесенной гипоксии, подтвержденной параметрами КОС, особенностей энцефалопатии, самого неонатального периода.

Последствия ЦИ могут быть как незначительными в виде синдрома минимальной церебральной дисфункции, так и выраженными: двигательные и сенсорные нарушения (ДЦП), задержка темпов общего развития, эпилептические припадки, гидроцефалия, синдром дефицита внимания и гиперактивности, поражения зрительного и слухового анализаторов, косоглазие [16, 17, 18,39,40,48,49].

Задержка речевого развития и дизартрии отмечаются у 44 % детей, перенесших тяжелую ПВЛ, а частота зрительных нарушений на фоне кистозной формы ПВЛ отмечается у 66 % детей [56], что проявляется снижением остроты зрения (иногда до слепоты при наличии атрофии зрительных нервов) и ограничением поля зрения.

Таблица 3

Повреждения нервной системы (НС) у детей (Маслова О.И., 1999 г.)

Уровень	Проявление
Клетка НС	Дегенеративные изменения, гибель нейронов (некроз, апоптоз)
Ткань НС	Нарушение цитоархитектоники (порэнцефалия, рубец, киста, дизонтогенез, дизморфия) во взаимодействии с кровью, ликвором, ГЭБ
Орган	Нарушение функций головного и спинного мозга
Нервная система	Нарушение в двигательной, речевой, сенсорной, психической сферах
Личность	Нарушение (парциальное или тотальное) независимой жизни, наличие сопутствующей патологии, интеллектуальная недостаточность, слепота, глухота и др.
Семья	Изменение планов жизни, работы, создания семьи, деторождения
Общество	Десоциализация жизни (учебы, работы, передвижения, общения)

Глава 2. Материалы и методы исследования

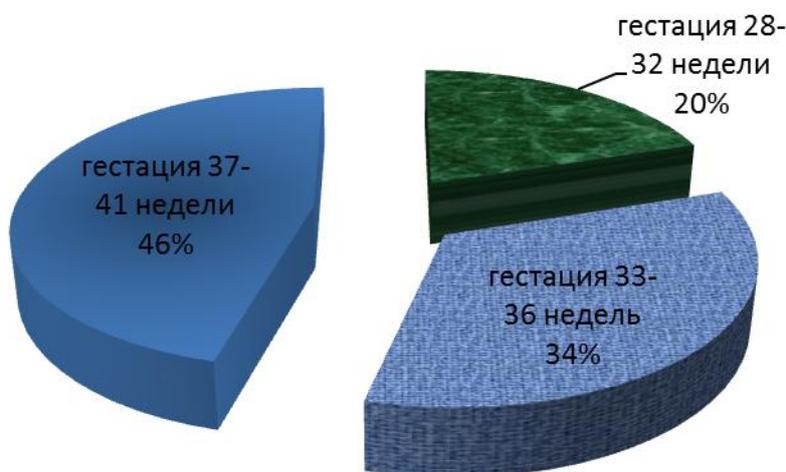
2.1. Клиническая характеристика обследованных больных

Клинические наблюдения проводились на базах родильных комплексов г. Самарканда и Областного перинатального Центра

Объектом исследования были 67 новорожденных в возрасте от рождения до 35 дней жизни. Основную группу составили 50 детей с основным диагнозом: Церебральная ишемия I-III степени. Гестационный возраст детей основной группы варьировал от 28 до 41 недели ($35,2 \pm 3,4$), недоношенных детей со сроком гестации 28-32 недели было 10 (20%), 33-36 недель – 17 детей (34%). Доношенных детей со сроком гестации 37-41 неделя было 23 (46%) (рисунок 2.1.1).

Рисунок 2.1.1.

Распределение новорожденных детей по срокам гестации

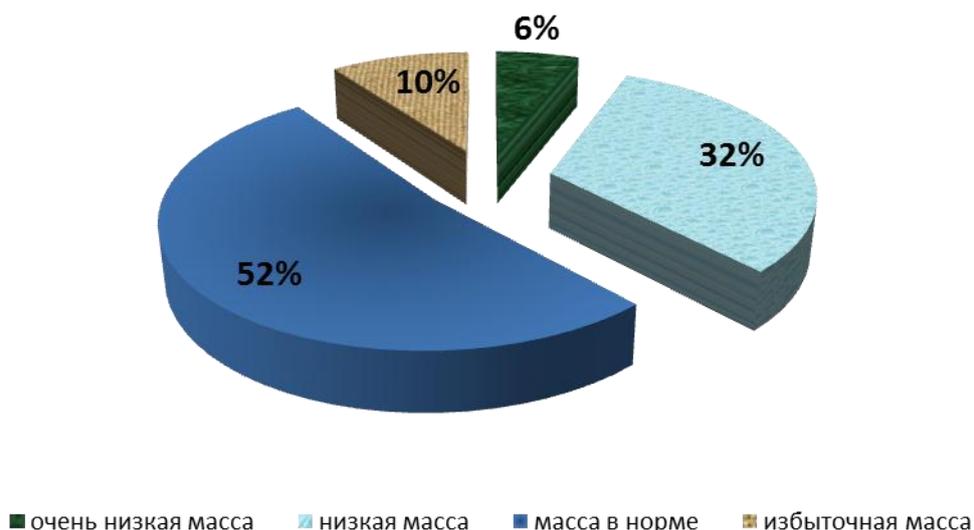


Масса тела при рождении варьировала от 1110 до 4850 г ($2429,5 \pm 978$ г), при этом с массой от 1000-1500 г (очень низкая масса тела) было 3 (6%) детей, с массой 1500-2500 г – 16 (32%) детей, детей с нормальной массой

тела было 26 (52%), с избыточной массой тела родилось 5 (10%) детей Мальчиков было 28 (56%), девочек – 22 (44%). (рисунок 2.1.2.)

Рисунок 2.1.2.

Масса тела новорожденных при рождении



Критерием отбора детей в основную группу было наличие неврологической симптоматики (синдром угнетения, синдром возбуждения, нервно-рефлекторной возбудимости, мышечная дистония, синдром вегето-висцеральных нарушений) и т.д.

Группа сравнения была представлена 17 здоровыми доношенными детьми с гестационным возрастом 38-41 недели ($40,03 \pm 0,74$) и массой тела при рождении от 3030 до 4450 г (3475 ± 384 г), родившихся у здоровых матерей 19-33 лет. Состояние при рождении по шкале Апгар у этих детей было оценено на 8-10 баллов, период ранней адаптации протекал без особенностей.

Методы исследования

1. Анализ состояния здоровья матерей, акушерско-гинекологического анамнеза, течения беременности и родов.

2. Ежедневное клиническое наблюдение за новорожденным: клиническая оценка общего состояния новорожденного, реакция на осмотр, поведение, двигательная активность, мышечный тонус, безусловные рефлексы, состояние кожных покровов и слизистых оболочек, наличие или отсутствие желтухи и степень её выраженности, частота и ритм сердечных сокращений, тип дыхания, аускультативные данные дыхательной и сердечно-сосудистой системы, состояние органов брюшной полости. На всех этапах наблюдения проводилась оценка физического развития с определением массы тела, роста.

3. Для оценки поражения нервной системы использовалась классификация под редакцией Н.Н. Володина, А.С. Петрухина (2009 г.) [44], с помощью которой оценивалась степень тяжести и диагностировалась церебральная ишемия.

4. Для описания выраженности клинических проявлений церебральной ишемии у пациентов нами была предложена балльная оценка. Так, на основании проведенного неврологического осмотра, были выявлены ведущие симптомокомплексы неврологических нарушений и сопутствующие им симптомы (реакция на осмотр, изменение характера крика, нарушение цикла сна-бодрствования, мраморный сосудистый рисунок кожных покровов, нарушение терморегуляции, нарушения вегетативной нервной системы (срыгивания, метеоризм, запор), нарушение мышечного тонуса, угнетение рефлексов орального автоматизма, угнетение рефлексов спинального автоматизма, угнетение сосательного рефлекса, тремор, вздрагивания, спонтанный рефлекс Моро, изменение сухожильных рефлексов, асимметричный шейно-тонический рефлекс, апноэ, симптом Грефе, изменение состояния сосудов глазного дна и диска зрительного нерва).

II Функциональные методы исследования.

В зависимости от выраженности клинико-неврологической симптоматики и для верификации диагноза новорожденным выполнялись специальные функциональные исследования.

Ультразвуковое сканирование головного мозга (нейросонография) проводилось в установленные дни жизни ребенка, согласно методике В.В.Гаврюшова (1987), с помощью прибора «Алока-2000», оснащенного датчиком секторального сканирования с частотой 5 МГц, работающим в режиме реального времени, в коронарной и сагиттальной плоскостях через большой родничок наклоном и поворотом датчика в стандартных сечениях. Наряду с качественной оценкой эхограмм мозга в целом и его отдельных структур, регистрировались различные параметры желудочковой системы головного мозга, а именно: ширина лобных и затылочных рогов боковых желудочков, полости III желудочка, полости прозрачной перегородки. Наряду с этим определялась структура и форма сосудистых сплетений, наличие эхопозитивных образований в субэпендимальных областях мозга, интенсивность внутримозговой сосудистой пульсации, а также динамика этих процессов и образований.

Статистическая обработка материала. Математическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью программы «Statistica v.6.0» (StatSoft, США) методами вариационной статистики. При статистической обработке цифрового массива достоверность различий полученных показателей вычисляли с помощью непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни (pU). Различия признавались значимыми при уровне вероятности более 95%, то есть при $p < 0,05$, что, как известно, является необходимым и достаточным для медико-биологических исследований.

Глава 3.1. Выявление факторов риска в возникновении церебральной ишемии

Нами проведен сбор анамнеза у матерей детей с ЦИ, с определением социально-биологического статуса, а также репродуктивного и соматического здоровья матерей.

Данное исследование позволило выявить наиболее значимые факторы, распределить их по ранговым местам и рассчитать степень риска возникновения ЦИ.

Проведенные исследования показали, что ЦИ у новорожденных являются результатом влияния на организм беременной и плода комплекса неблагоприятных медико-биологических, социальных и других факторов.

Выявление и определение значимости каждого из них, прогнозирование степени риска данной патологии при постановке женщины на учет по поводу беременности и в течение гестационного периода позволит проводить целенаправленную профилактику ЦИ у новорожденных.

Как показано многочисленными исследованиями [40,44], влияние этих факторов на органы и системы плода не является специфическим. Их действие вызывает, прежде всего, нарушения в плаценте - изменение ее структуры, транспортной, эндокринной, метаболической функций. При этом развивается хроническая плацентарная недостаточность, сопровождающаяся нарушением гемодинамики и микроциркуляции в фетоплацентарной системе и приводящая к развитию тканевой гипоксии, которая является ведущим фактором, обуславливающим поражение головного мозга нетравматического генеза у новорожденных детей [49,58,63,93]. Все женщины и новорожденные, в зависимости от степени тяжести церебральной ишемии последних, были разделены на 3 группы: I – здоровые новорожденные, без признаков перинатального повреждения центральной нервной системы (группа контроля, n=17); II – новорожденные с церебральной ишемией

легкой и среднетяжелой степени (n=37); III – новорожденные с церебральной ишемией тяжелой степени (n=13).

Во всех выделенных группах основную долю беременных составили первородящие в возрасте до 30 лет (100%; 81,0% и 53,8% в I, во II и III группе соответственно).

В первой группе средний возраст составил $27,4 \pm 1,2$ года; II группе – $28,3 \pm 1,1$ года; III – $29,7 \pm 0,9$ года. В группе сравнения первородящих старше 30 лет не было. Во II группе их оказалось 18,6%, а в III группе – 46,2%.

У беременных I группы в акушерско-гинекологическом анамнезе отсутствовали нарушения менструального цикла и хронический аднексит; анемии и аборт отмечены в 64,7% и 17,6%, инфекции мочеполовых путей и угроза прерывания беременности – в 17,6% и 17,6% наблюдения.

У женщин II и III групп с одинаковой частотой в анамнезе выявлялись: нерегулярный менструальный цикл, аборт, ОРЗ, перенесенные во втором и третьем триместрах беременности, инфекции мочеполовых путей. Хронический аднексит, анемия беременных, угрожающее прерывание беременности в 1,3 раза чаще выявлялись у беременных III группы при сравнении со II группой (таблица 3.1.1).

Анализ частоты встречаемости различных факторов риска развития церебральной ишемии у плодов и новорожденных показал, что большой удельный вес этих факторов выявлен в III группе по сравнению со II. По-видимому, на большую степень тяжести развития церебральной ишемии у плода в значительной мере влияют такие факторы, как хроническая гипоксия плода 53,8% против 18,9%, продолжительность активной фазы родового акта более 8 часов 23% против 16,2%, наложение вакуум-экстрактора 15,3% против 2,7%, незрелая шейка матки к началу родового акта и дородовое излитие околоплодных вод 38,4% и 30,7% против 29,7% и 10,8% (таблица 3.1.2.).

Таблица 3.1.1

**Частота возникновения факторов риска развития церебральной ишемии
плода в зависимости от акушерского анамнеза**

	Частота возникновения факторов риска развития церебральной ишемии плода					
	1 группа 17		2 группа 37		3 группа 13	
	авс	%	авс	%	авс	%
Нерегулярный менструальный цикл	0	0	8	21,6	3	23,0
Хронический аднексит	0	0	15	40,5	9	69,2
Анемия беременных	11	64,7	31	83,7	13	100
Аборты	3	17,6	8	21,6	3	23,0
ОРЗ, перенесенные во втором и третьем триместрах	4	23,5	15	40,5	6	46,1
Инфекции мочеполовых путей	3	17,6	11	29,7	5	38,4
Угрожающее прерывание беременности	3	17,6	13	35,1	10	76,9

Проводимое перед родоразрешением ультразвуковое исследование с доплерометрией в маточных артериях, артерии пуповины и средней мозговой артерии, а также нестрессовый тест не способствовали своевременной ранней диагностике компенсированной хронической гипоксии плода, что не позволило своевременно в антенатальном периоде установить группу риска по тяжелой церебральной ишемии новорожденного

Таблица 3.1.2.

**Осложнения антенатального и интранатального периодов
беременных**

Осложнения беременности и родов	Частота возникновения факторов риска развития церебральной ишемии плода					
	1 группа 17		2 группа 37		3 группа 13	
	авс	%	авс	%	авс	%
Обвитие пуповины вокруг шеи плода	0	0	8	21,6	3	23,0
Хроническая гипоксия плода, выявленная в антенатальный период	0	0	7	18,9	7	53,8
Ошибка более 400 г в определении предполагаемой массы плода	0	0	3	8,1	1	7,6
Роды после 41 недели гестации	0	0	7	18,9	2	15,3
Незрелая шейка матки к началу родов	0	0	11	29,7	5	38,4
Дородовое излитие вод	0	0	4	10,8	4	30,7
Мекониальные воды	0	0	4	10,8	2	15,3
Продолжительность активной фазы родового акта более 8 часов	0	0	6	16,2	3	23,0
Стремительные роды	2	11,7	7	18,9	5	38,4
Плановое родоразрешение путем операции «кесарево сечение»	0	0	3	8,1	1	7,6
Экстренное родоразрешение путем операции «кесарево сечение»	0	0	3	8,1	1	7,6

Наложение вакуум-экстрактора	0	0	1	2,7	2	15,3
------------------------------	---	---	---	-----	---	------

и, соответственно, провести коррекцию плана ведения беременности и родов. Ошибка в определении предполагаемой массы плода у беременных, относящихся к гипертрофам, по данным ультразвукового исследования и объективного осмотра, составила более 400 г (8,1 и 7,6% в I и II группе соответственно). Это явилось одной из причин поздней диагностики несоответствия плода и таза женщины.

Анализ полученных данных показал, что развитие церебральной ишемии у плода и новорожденного связано корреляцией различной силы с факторами акушерско-гинекологического анамнеза, течения беременности и родов.

Так, развитие церебральной ишемии легкой и средней степени тяжести у новорожденных сильно связана с хроническим аднекситом матери ($r=0,72$, $P<0,01$), анемией беременных ($r=0,84$, $P<0,01$), стремительными родами ($r=0,76$, $P <0,01$); сильная связь выявлена с обвитием пуповины вокруг шеи плода во время родов ($r=0,85$, $P<0,01$); значительная связь – с угрозой прерывания беременности ($r=0,66$, $P<0,01$), абортами ($r=0,62$, $P<0,01$); слабая связь – с ОРЗ, перенесенными во II и III триместрах беременности ($r=0,32$, $P<0,05$).

Развитие церебральной ишемии тяжелой степени у плода и новорожденного III группы сильно коррелирует с абортами ($r=0,86$, $P<0,01$), угрозой прерывания беременности ($r=0,76$, $P<0,01$), значительные корреляции выявлены с хроническим аднекситом ($r=0,62$, $P<0,01$), анемией беременных ($r=0,66$, $P<0,01$), перенесенными ОРЗ по II и III триместрах беременности ($r=0,67$, $P<0,01$), стремительными родами ($r=0,61$, $P<0,01$); умеренные корреляции – с обвитием пуповины вокруг шеи плода во время родов ($r=0,57$, $P<0,01$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что нет единого, разрешающего фактора, приводящего к развитию церебральной ишемии плодов и новорожденных. Исследование показало, фоном развития гипоксического поражения плода и новорожденного служит возраст первородящих старше 30 лет и обусловленная им возрастающая генитальная и экстрагенитальная патология. Об этом свидетельствует тот факт, что при одинаковой частоте заболеваний из акушерско- гинекологического анамнеза более тяжелые формы церебральной ишемии плодов и новорожденных встречаются у первородящих женщин старше 30 лет.

Исследование показало, что наиболее значимыми факторами риска развития церебральной ишемии тяжелой степени являются: аборт, угроза прерывания беременности, хронический аднексит, быстрые роды и анемия беременных.

3.2. Клинико-диагностическая характеристика динамики церебральной ишемии у новорожденных

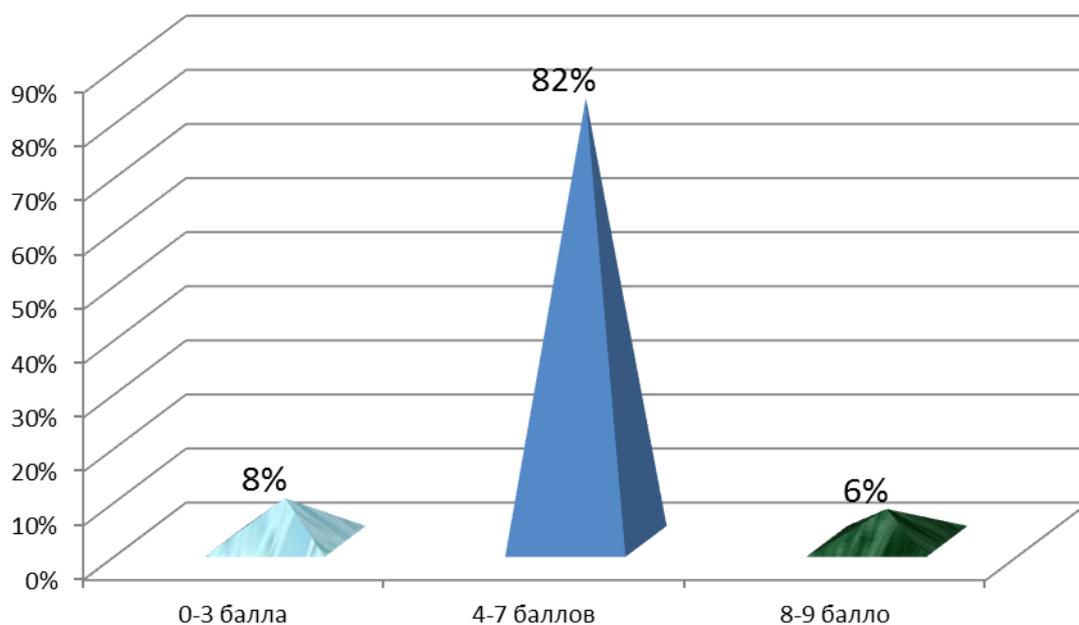
Поражение ЦНС плода и новорожденного характеризует состояние напряженности и адекватности адаптационных процессов в раннем постнатальном периоде и создает предпосылки для высокой заболеваемости новорожденных, а в перспективе и у детей раннего возраста. В связи с этим нам представило интерес изучить особенности течения церебральной ишемии у новорожденных на современном этапе.

В первую очередь, как было показано в предыдущей главе наличие факторов риска у женщин, осложненное течение настоящей беременности, аномалия родовой деятельности и т.д. способствовало развитию ЦИ у наблюдаемого контингента новорожденных детей.

Самая первая оценка общего состояния новорожденных с ЦИ была получена при рождении. Так, оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни составила 0-3 балла у 4 детей (8%), 4-7 баллов у 37 детей (82%), 8-9 баллов у 3 (6%) детей (рисунок 3.2.1).

Рисунок 3.2.1

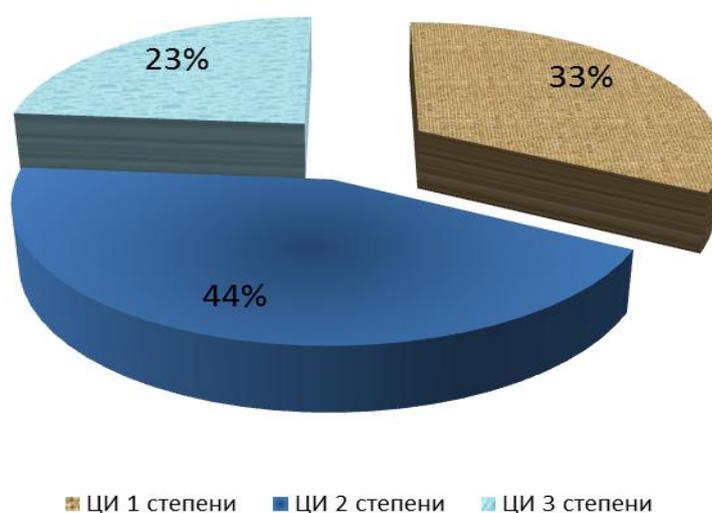
Оценка по шкале Апгар на первой минуте у новорожденных с ЦИ.



У всех новорожденных на основании клинической картины, данных анамнеза беременности и родов, была диагностирована Церебральная ишемия: 1 степени – у 18 (32,7%) детей, 2 степени – у 19 (43,7%) и 3 степени – у 13 (23,6%) детей (рисунок 3.2.2).

Рисунок 3.2.2.

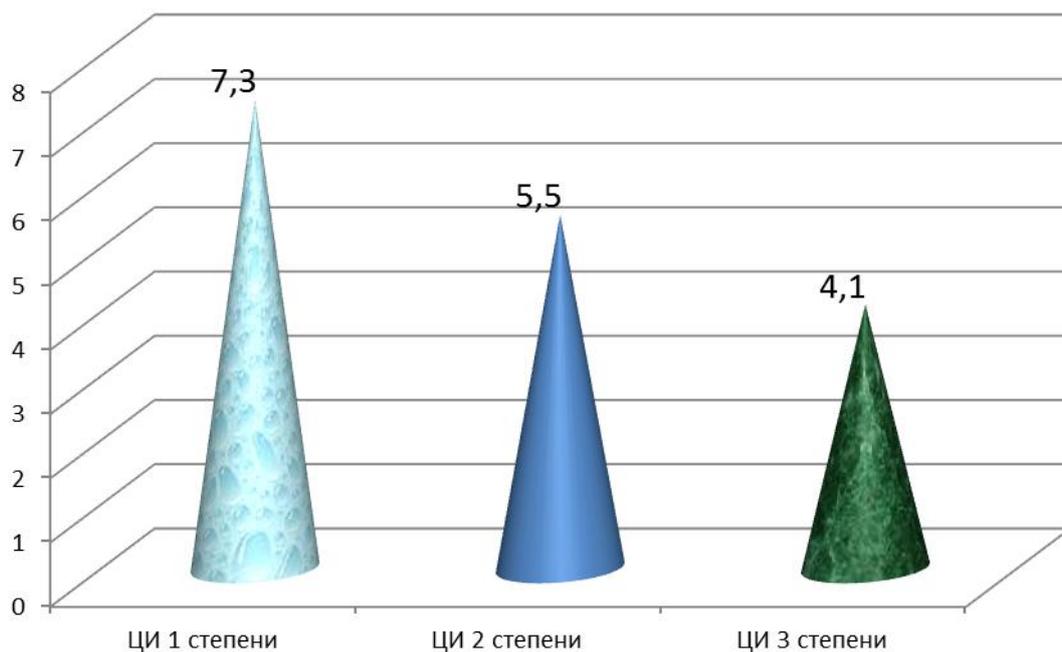
Распределение новорожденных в зависимости от степени ЦИ



Определение оценки по шкалы Апгар в динамике на 5-й минуте показало, что в среднем у новорожденных с ЦИ I степени данный показатель находился в пределах $7,3 \pm 1,2$ баллов, во 2 группе составил в среднем $5,5 \pm 1,1$ балл, а 3 группе был в пределах $4,1 \pm 1,4$ балла. Среди детей 3 группы 4 (30,7%) детей имели оценку 3 и менее баллов, в связи с чем после корригирующей терапии они были переведены в отделение патологии новорожденных (рисунок 3.2.3).

При дальнейшей оценке общего состояния новорожденного было выявлено, что у 2 (15,3%) новорожденных 3 группы наблюдалась отсутствие положительной динамики в общем состоянии и на 10 , на 15 и 20 минуте жизни.

Оценка по шкале Апгар на пятой минуте у новорожденных с ЦИ.



Нам представило интерес изучить взаимосвязь между гестационным возрастом при рождении и степенью ЦИ. Анализ полученных данных показал, что у наблюдаемых детей получена достоверная взаимосвязь ($p < 0,05$) между степенью церебральной ишемии и гестационным возрастом, а именно, чем меньше гестационный возраст новорожденных, тем тяжелее степень ЦИ. Наглядно полученные данные представлены в таблице 3.2.1.

Таблица 3.2.1.

Взаимосвязь церебральной ишемии и гестационного возраста у детей.

Всего 50 детей (100%)		Церебральная ишемия, количество детей (%)			
		1 степень	2 степень	3 степень	Всего
Гестационный возраст, недели	37-41	11 (61%)	9 (47,3%)	3(23,0%)	23
	33-36	6 (33,3%)	6 (31,5%)	5 (38,5%)	17
	28-32	1 (5,5%)	4 (21,0%)	5 (38,5%)	10
Всего		18 (100%)	19 (100%)	13 (100%)	50

Таблица 3.2.2.

Особенности течения неонатального периода и сопутствующая патология у доношенных новорожденных.

Состояния и заболевания	Контрольная группа n=17		ЦИ 1 степени n=18		ЦИ 2 степени n=19		ЦИ 3 степени n=13	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
токсическая эритема	0	0	1	5,5	3	15,7*	2	15,3*
отечный синдром	1	5,8	3	16,6	5	26,3	4	30,7**
максимальная. убыль первонач. массы тела >10%	2	11,7	4	22,2	5	26,3*	2	15,3
внутриутробная пневмония	0	0	0	0	1	5,2	1	7,6
кардит	0	0	1	5,5	1	5,2	1	7,6
энцефалит	0	0	0	0	0	0	1	7,6
энтероколит	0	0	0	0	2	10,5	3	23***
внутриутробные инфекции	0	0	3	16,6	5	26,3	6	46,1***
синдром задержки развития плода	0	0	2	11,1	4	21,0	4	30,7***
конъюгационная желтуха	1	5,0	4	22,2	6	31,5	5	38,4**
постгипоксическая кардиопатия	0	0	2	11,1	3	15,7	4	30,7***

Примечание: *P <0,01 по сравнению с контролем, ** P <0,01 по сравнению с ЦИ 1 степени, *** P <0,01 по сравнению с показателями ЦИ 2 степени

Результаты исследования показали, что общее состояние новорожденных детей которое проявлялось наличием и тяжестью сопутствующей патологии, четко зависло от степени проявлений ЦИ. Особенности течения неонатального периода и сопутствующая патология у доношенных новорожденных исследуемых групп представлены в таблице 3.2.2.

Так общее состояние детей с легкой степенью ЦИ было расценено как средней тяжести, оно помимо неврологической симптоматики было обусловлено проявлениями внутриутробной инфекции у 16,6% детей, отечным синдромом (16,6%), а также постгипоксической кардиопатией, проявлением которой зачастую была брадикардия новорожденных.

Общее состояние детей с 2 степенью ЦИ было оценено как тяжелое, так, у данной группы новорожденных преобладали нарушения водно-солевого обмена (выраженный отечный синдром и потеря первоначальной массы тела более 10%), которые были даже более выраженные по сравнению с новорожденными с ЦИ III степени (26,3% и 26,3% соответственно). У детей данной группы наблюдались случаи внутриутробной пневмонии (5,2%), кардита (5,2%), энтероколита (10,5%), наблюдался больший процент по сравнению с детьми с ЦИ I степени внутриутробной инфекции (26,3%). Конъюгационная желтуха, свидетельствующая о нарушении функции печени на антенатальном этапе развития, отмечались у каждого 3-го ребенка из этой группы.

Наиболее отягощенное состояние сопутствующей патологией наблюдалось у детей 3 группы, их общее состояние зачастую было оценено как очень тяжелое, все дети были направлены на лечение в отделение ОПН, для интенсивной терапии. При оценке сопутствующей патологии было выявлено, что ЦИ 3 степени сочеталось с задержкой внутриутробного развития в 3 раза чаще, чем при ЦИ 1 степени. При этом у детей данной группы в 46,1% наблюдались симптомы внутриутробной инфекции, следует отметить, что наиболее частыми возбудителями внутриутробных инфекции

являлись стрептококки серогруппы А, источником которых могли быть очаги хронической инфекции у матери, Грибковая, хламидийная, уреоплазменная и цитомегаловирусная инфекции встречались в единичных случаях.

Также в 38,4% наблюдались симптомы конъюгационной желтухи (38,4%) с высоким уровнем непрямого билирубина (выше 200 мкмоль/л), и большой частотой постгипоксической кардиопатии (30,7%), что было достоверно чаще как по сравнению с 1 так и по сравнению с 2 группой. Из инфекционно-воспалительных заболеваний чаще встречалась внутриутробная пневмония стрептококковой этиологии (7,6%) (таблица 3.2.2.)..

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о значительном напряжении адаптационного периода у новорожденных детей с ЦИ, а сопутствующая патология усугубляет течение основного заболевания.

При оценке неврологического статуса было выявлено, что в раннем неонатальном периоде у новорожденных неврологические нарушения проявлялись 4 синдромами: нервно-рефлекторной возбудимости, гипертензивно-гидроцефальным, угнетения и судорожным и в ряде случаев их сочетанием (таблица 3.2.3). У больных детей с ЦИ 3 степенью преобладали более тяжелые синдромы: гипертензивный, угнетения ЦНС и судорожный, а также их сочетания.

Наиболее часто встречающиеся неврологические симптомы у новорожденных представлены в таблице (3.2.3).

Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости в основном наблюдался при ЦИ 1 степени и проявлялся эмоциональным беспокойством на фоне достаточной и повышенной двигательной активности, удлинением периода активного бодрствования; при этом, хотя у большинства детей отмечался физиологический мышечный тонус, безусловные рефлексы у них были усилены.

Таблица 3.2.3.

**Ведущие неврологические синдромы у новорожденных в раннем
неонатальном периоде.**

Синдромы	ЦИ 1 степени n= 18		ЦИ 2 степени n = 19		ЦИ 3 степени n = 13	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
нервно- рефлекторной возбудимости	13	72,2	3	15,7	0	0
гипертензивный	5	27,8	7	36,8	2	15,3
угнетения	0	0	6	31,5	7	53,8
судорожный	0	0	3	15,7	4	30,7

Таблица 3.2.4.

**Неврологические проявления церебральной ишемии
различной степени у новорожденных.**

Неврологические симптомы	ЦИ 1 степени п=18	ЦИ 2 степени п=19	ЦИ 3 степени п=13
Спонтанная двигательная активность: достаточная	55,5	47,3	23,0
повышена	22,2	31,5	7,6
снижена	22,3	16	38,4
адинамия	0	5,2	30,7
Мышечный тонус: физиологический	44,4	15,7	0
мышечная гипертония	27,7	47,3	15,3
мышечная гипотония	27,9	26,5	44

атония	0	10,5	40,7
Физиологические рефлексы:	55,5	47,3	0
оживлены			
ослаблены	44,5	47,5	44,0
отсутствуют	0	5,2	23,0
Сухожильные рефлексы:	72,2	63,1	15,3
оживлены			
снижены	27,7	36,9	69,2
арефлексия	0	0	15,3
Тремор конечностей, подбородка	27,7	63,1	23,0
Эквиваленты судорог	5,5	15,7	23,0
Судороги	0	21,0	69,2
Состояние ЧМН, косоглазие	16,6	31,5	23,0
Симптом Грефе	11,1	47,5	44,0
Нистагм	11,1	31,5	23,0
Выбухание большого родничка	16,6	63,1	44,0
Мозговой крик	16,6	47,5	15,3
Вегето-висцеральные расстройства	33,3	36,8	46,1
Дыхательные нарушения:	27,7	21,0	69,2
тахипноэ			
брадипноэ	5,5	15,7	15,3
апноэ	0	5,2	15,3

У трети новорожденных отмечались мелкоамплитудный тремор конечностей и спонтанный рефлекс Моро с задержкой в первой фазе. При ультразвуковом сканировании выявлялась нечеткая визуализация мозговых структур, повышение эхогенности вещества мозга, сдавление желудочковой системы и снижение пульсации сосудов. Из всех вышеперечисленных симптомов у новорожденных с ЦИ 1 степени к концу 7-х суток жизни у большинства новорожденных сохранялось лишь усиленное двигательное беспокойство, оживление рефлексов орального автоматизма и мелкоамплитудный тремор конечностей при плаче.

Гипертензивный синдром преобладал у новорожденных с ЦИ 2 степенью. Клиническая манифестация данного синдрома происходила на 2-3 сутки жизни и проявлялась у большинства детей пронзительным мозговым криком (47,5%), стойкой мышечной гипертонией (47,5%), выбуханием большого родничка (63,1%), а также оживлением физиологических и сухожильных рефлексов (47,5% и 63,1%). У одной трети детей выявлялась очаговая неврологическая симптоматика (31,5%), а у половины – симптом Грефе (47,5%). При этом на чрезродничковой эхоэнцефалограмме определялись гиперэхогенные образования с четкими контурами, локализующиеся в области головки хвостатого ядра и таламо-каудальной вырезки, выявляемые на фоне снижения структурности паренхимы в перивентрикулярной области. На протяжении всего периода новорожденности у новорожденных с этим синдромом сохранялись симптомы внутричерепной гипертензии: выбухание большого родничка, прерывистый сон, вскрикивания.

Синдром угнетения в основном наблюдался у новорожденных с ЦИ 3 степени, он проявлялся снижением двигательной активности (38,4%), адинамией (30,7%), мышечной гипотонией (44,0%), ослаблением и отсутствием рефлексов (44,0 и 40,7%) и преобладанием парасимпатического вегетативного тонуса 46,1%, причем проявления синдрома угнетения у

большинства детей наблюдались уже в 1-е сутки жизни. У больных новорожденных на протяжении первых 10-15 дней жизни нейросонографически определялись: сглаженность борозд и извилин мозга, диффузное повышение эхогенности мозговой паренхимы, которое по своей отраженной способности сравнивалось с таковой хориодальных сплетений, сужение боковых желудочков мозга, признаки гипоперфузии со снижением визуальной пульсации внутримозговых сосудов. В динамике наблюдения признаки синдрома угнетения у большинства детей трансформировались в синдром двигательных нарушений.

Судорожный синдром был характерен как для новорожденных с ЦИ 2 степени, так и для детей с ЦИ 3 степенью и преобладал у последних. Он проявлялся стойкими генерализованными тоническими или клонико-тоническими пароксизмами длительностью 1-5 суток (21% и 69,2% соответственно в 2 и 3 группе), мышечной гипотонией и угнетением рефлексов орального и спинального автоматизма (23%). У всех больных с ЦИ 3 степени выявлялось нарушение дыхания в виде тахипноэ, брадипноэ и апноэ (69,2%, 15,3% и 15,5% соответственно). Нейросонографические наблюдались признаки отека головного мозга которые полностью купировались к 7-му дню жизни лишь у трети детей с церебральной ишемией 3 степени, в то время как у остальных детей высокая однородная эхогенность сохранялась до 14 - 21-го дня жизни.

Характеристика клинической и неврологической симптоматики имеет зависимость от срока гестации новорожденных, а также сопровождается характерными изменениями на нейросонографии, патологические изменения которых увеличивается по мере снижения гестационного возраста новорожденных детей.

3.3. Исследование биохимических показателей у детей с церебральной ишемией в динамике.

Диагностика церебральной ишемии базируется главным образом на неврологических симптомах и данных функциональных методов исследования (нейросонография, доплерография, и др.). Однако они позволяют выявить лишь последствия гипоксии, грубую патологию головного мозга (изменения мозговой гемодинамики, очаги ишемии, и т.д.) [41,49,51]. Недоступными для диагностики остаются изменения на клеточном уровне, которые, как правило, предшествуют функциональным отклонениям [9,11].

В связи с этим перед нами была поставлена задача по определению биохимических маркеров при церебральной ишемии.

Нами была проведена оценка основных жизненно важных биохимических параметров, таких как глюкоза крови и молочная кислота.

Анализ полученных литературных данных позволил установить, что в сложном комплексе метаболических нарушений при церебральной ишемии центральное место занимают: интенсификация перекисного окисления липидов, снижение антиоксидантной защиты организма, усиление анаэробного гликолиза, сопровождающиеся накоплением токсических недоокисленных метаболитов, которые вызывают повреждение клеточных мембран во всех органах и тканях, в том числе и в головном мозге. Развивающаяся энергетическая недостаточность и нарушение пластических процессов являются следствием снижения утилизации глюкозы тканями и повреждения митохондрий.

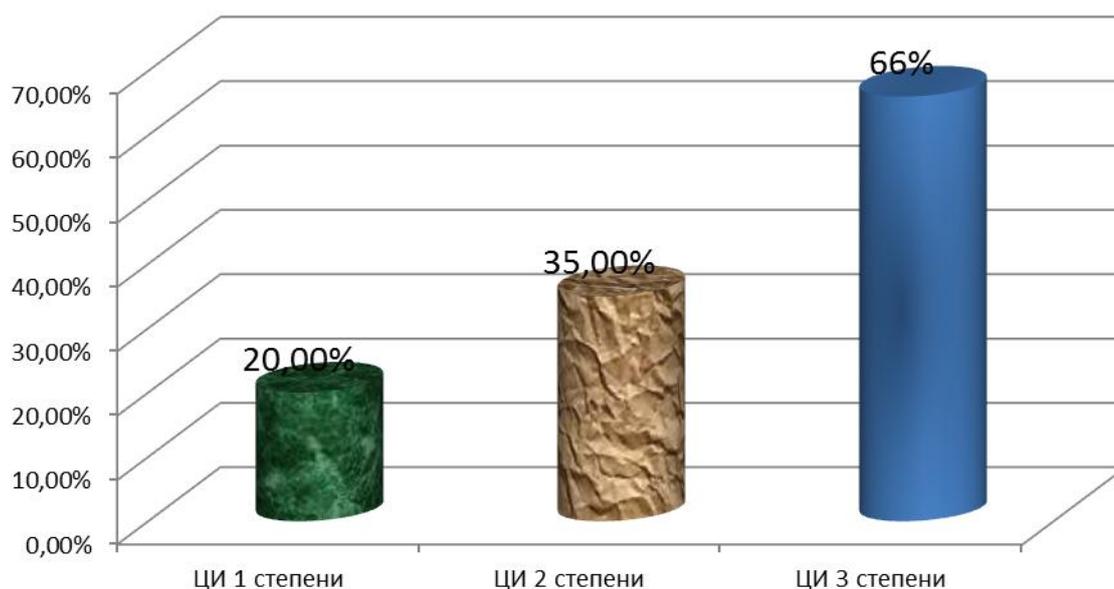
При сопоставлении показателей, отражающих эти процессы у новорожденных, установлено, что степень их изменений находится в прямой зависимости от тяжести внутриутробной гипоксии и асфиксии, развившейся

на ее фоне, характера инфекции, гестационного возраста ребёнка и комплекса факторов, влияющих на развитие плацентарной недостаточности.

Так, у всех новорожденных с ЦИ концентрация молочной кислоты в крови - одного из объективных критериев тканевой гипоксии была повышена по сравнению со здоровыми детьми (рисунок 3.3.1.). При этом у доношенных новорожденных при ЦИ I степени она была увеличена на 20 %, при ЦИ II степени - на 35 %, а при ЦИ III степени на 66 % (Рисунок 3.3.1.). Средние показатели молочной кислоты крови можно увидеть в таблице 3.3.1. Так в контрольной группе уровень лактата составил $1,73 \pm 0,07$ ммоль/л, у детей с легкой степенью ЦИ данный показатель находился в пределах $1,96 \pm 0,08$ ммоль/л, у новорожденных родившихся в сроки и со средней степенью ЦИ лактата крови находился в пределах $2,20 \pm 0,11$ ммоль/л, тогда как у детей с ЦИ 3 степенью молочная кислота составила $2,46 \pm 0,12$ ммоль/л (таблица 3.3.1).

Рисунок 3.3.1

Степень повышения молочной кислоты крови у доношенных новорожденных в зависимости от степени ЦИ



У детей родившихся в сроки от 28 до 36 недель также высокие значения лактата были выявлены при ЦИ I и II степени. Концентрация молочной

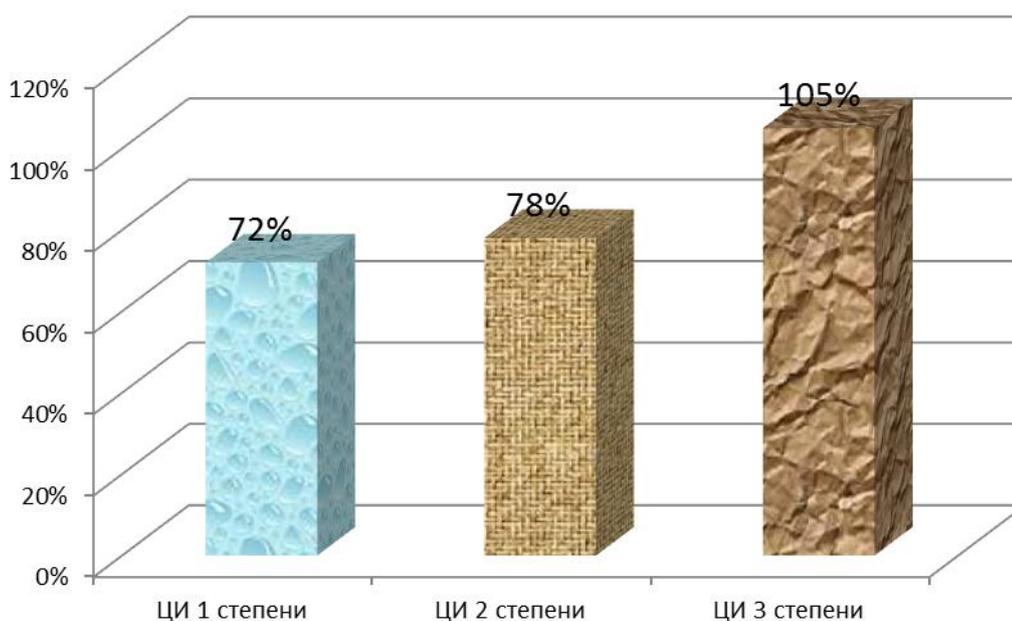
кислоты у них была увеличена на 72-78% по сравнению со здоровыми, а при ЦИ III степени - на 105%. При ЦИ и внутриутробной инфекции эти величины превышали средние значения в группах в 2,7 раза (рисунок 3.3.2).

Таблица 3.3.1. Содержание лактата в крови новорожденных в первые сутки жизни в зависимости от сроков гестации.

		Молочная кислота крови; ммоль/л	P- достоверность различия (по отношению к контролю)
	Здоровые новорожденные	1,73±0,07	
37-41 неделя	ЦИ 1 степени	1,96±0,08	
	ЦИ 2 степени	2,20±0,11	
	ЦИ 3 степени	2,46±0,12	<0,05
28-36 неделя	ЦИ 1 степени	2,44±0,13	
	ЦИ 2 степени	3,04±0,15	<0,01
	ЦИ 3 степени	3,54±0,21	<0,01

Рисунок 3.3.2

Степень повышения молочной кислоты крови у недоношенных новорожденных в зависимости от степени ЦИ



Так у детей со сроками гестации к рождению 28 -36 недель были выявлены более высокие показатели уровня лактата крови по сравнению с доношенными новорожденными. У детей данной категории с ЦИ 1 степени лактат крови составил $2,44 \pm 0,13$ ммоль/л, что было достоверно выше по сравнению с показателями здоровых новорожденных.

У больных с ЦИ средней степени родившихся раньше сроков молочная кислота крови составила $3,04 \pm 0,15$ ммоль/л, а у детей с тяжелой степенью ЦИ $3,54 \pm 0,21$ ммоль/л, эти показатели были достоверно выше по сравнению с показателями детей с ЦИ и родившихся в срок (таблица 3.3.1).

Сопоставление содержания лактата в крови новорожденных родившихся в сроки 37-41 и 28-36 недель показало, что состояние детей родившихся в более ранние сроки с ЦИ значительно тяжелее, так как они рождаются с более выраженной тканевой гипоксией, обусловленной как хронической внутриутробной гипоксией, так и внутриутробной инфекцией, а также незрелостью систем, обеспечивающих защиту тканей от недостатка снабжения кислородом.

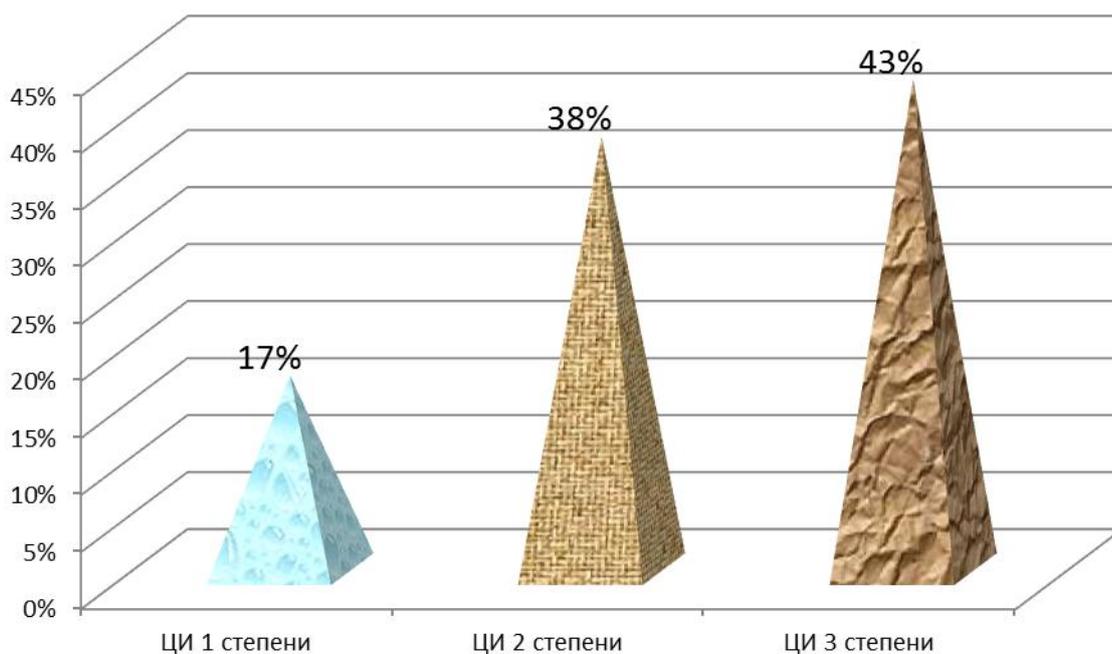
Полученные данные свидетельствуют о важной роли увеличения содержания лактата в патогенезе ЦИ, так как экспериментальными исследованиями доказано, что накопившаяся в мозговой ткани молочная кислота сохраняется длительное время, вызывая деполяризацию клеточных мембран, нарушение нейротрансмиссии и энергетическую недостаточность [78,98].

Общеизвестно, что в условиях гипоксии и интенсификации анаэробного гликолиза, сопровождающегося накоплением молочной кислоты, снижается утилизация глюкозы тканями. Нами установлено сочетание увеличенной концентрации лактата с повышенным уровнем глюкозы в крови и выявлена сильная прямая коррелятивная связь между этими показателями ($r = 0,78$). При этом отмечено, что чем выше уровень лактата и гипергликемии, тем тяжелее состояние ребенка. Так, при ЦИ 1

степени у доношенных новорожденных концентрация глюкозы была повышенной на 17%, при ЦИ II и III степени – на 38% и 43% соответственно (рисунок 3.3.3). Результаты нашего исследования показали, что если уровень глюкозы у здоровых новорожденных составил $2,61 \pm 0,05$ ммоль/л, то при ЦИ 1 степени данный показатель находился в пределах $2,96 \pm 0,07$ ммоль/л, при ЦИ 2 степени $3,34 \pm 0,08$ ммоль/л и при ЦИ 3 степени $3,46 \pm 0,12$ ммоль/л (таблица 3.3.2).

Рисунок 3.3.3

Степень повышения глюкозы крови у доношенных новорожденных в зависимости от степени ЦИ



У недоношенных новорожденных повышение содержания глюкозы было более выраженным. При ЦИ 1 степени данный показатель находился в пределах $3,05 \pm 0,04$ ммоль/л, при среднетяжелой степени ЦИ $3,26 \pm 0,13$ ммоль/л, а при тяжёлой степени ЦИ у недоношенных новорожденных глюкоза крови составила $4,0 \pm 0,14$ ммоль/л. Данные показатели имели достоверную разницу как в показателями здоровых новорожденных так и с

показателями доношенных новорожденных с ЦИ. Однако необходимо отметить, что в 30-33% случаев у детей всех групп отмечалась гипогликемия 2.2 ммоль/ л и ниже. Самые низкие значения глюкозы в крови отмечались у детей, находящихся в более тяжелом состоянии, и при летальном исходе. По мнению авторов [21,23], гипогликемия у недоношенных детей обусловлена истощением запасов гликогена в печени в результате хронической гипоксии на антенатальном этапе развития, в период родов и при переходе к внеутробному существованию. Кроме того, ряд исследователей отмечают недостаточность коры надпочечников и, как следствие, снижение уровня глюкокортикоидов, стимулирующих образование глюкозы из продуктов неуглеводного происхождения.

Таблица 3.3.2. Содержание лактата в крови новорожденных в первые сутки жизни в зависимости от сроков гестации.

		Глюкоза крови; ммоль/л	P- достоверность различия (по отношению к контролю
	Здоровые новорожденные	2,61±0,05	
37-41 неделя	ЦИ 1 степени	2,96±0,07	
	ЦИ 2 степени	3,34±0,08	<0,05
	ЦИ 3 степени	3,46±0,12	<0,05
28-36 неделя	ЦИ 1 степени	3,05±0,04	
	ЦИ 2 степени	3,26±0,13	<0,01
	ЦИ 3 степени	4,0±0,14	<0,01

Учитывая, что глюкоза является основным энергетическим субстратом для головного мозга, можно сделать заключение о том, что при ЦИ существенно понижается использование глюкозы на энергетическую обеспеченность репаративных, пластических и нейрофизиологических

процессов. Это подтверждается взаимосвязью между концентрацией лактата и глюкозы, с одной стороны, и тяжестью клинического состояния ребенка и неврологическими симптомами, с другой.

После проведенной комплексной корригирующей и поддерживающей терапии с включением антиоксидантов и препаратов, улучшающих гемодинамику и микроциркуляцию, на 7-е сутки жизни у доношенных новорожденных отмечалась положительная динамика исследуемых показателей. Это выражалось, прежде всего, в снижении концентрации лактата крови, однако полной его нормализации не происходило.

При выписке из роддома уровень молочной кислоты в крови у детей, родившихся доношенными, с ЦИ I и II степени практически не отличался от нормальных значений, а при ЦИ III степени - оставался повышенным на 14% и более.

При анализе показателей лактата у 6 детей с внутриутробной инфекцией и одного ребенка с ЦИ III степени с присоединившейся внутриутробной пневмонией в 1-е сутки жизни были определены его высокие значения, которые к 28 дню наблюдения оставались повышенными на 30%. По данным авторов [24,28,33], высокая концентрация молочной кислоты при гипоксических состояниях может сохраняться в головном мозге детей до 1-го года, обуславливая неврологическую симптоматику при перинатальных поражениях ЦНС.

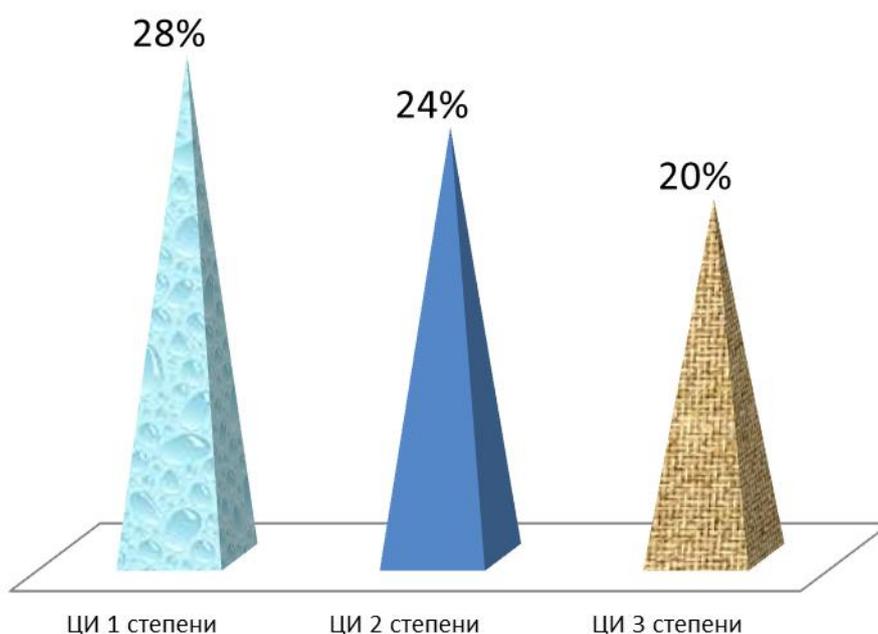
У новорожденных со сроком гестации 28-36 недель к концу раннего неонатального периода (7 день) нормализация уровня молочной кислоты произошла лишь у 28% детей с ЦИ 1-ой степени, у 24% детей – с ЦИ II-ой и у 20% - с ЦИ III-ей степени (рисунок 3.3.4).

За время наблюдения наблюдалось 3 летальных исхода, при этом уровень лактата находился выше 3,75 ммоль/л. Установлено, что для взрослых людей критической величиной является 4 ммоль/л и более. Проведенные нами исследования показали, что для новорожденных

критическая величина лактата меньше и составляет 3,7 ммоль/л. У всех умерших детей отмечались высокие показатели лактата при рождении и отсутствие положительной динамики к 7-м суткам жизни.

Рисунок 3.3.4

Частота улучшения показателей уровня молочной кислоты крови у недоношенных новорожденных в зависимости от степени ЦИ к концу раннего неонатального периода.



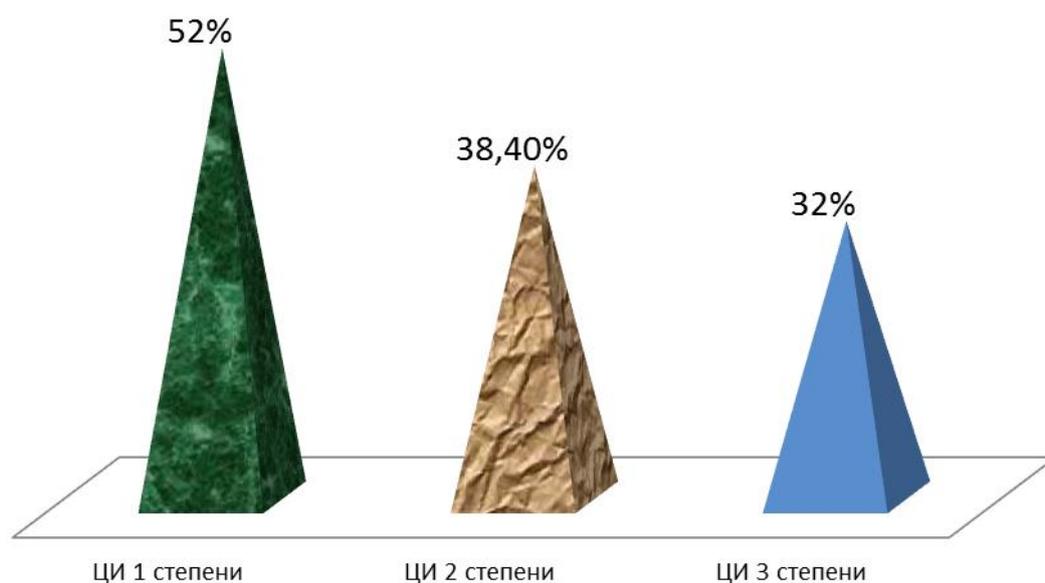
Это дало нам основание считать значение лактата $3,75 \pm 0,05$ ммоль/л и выше прогностически неблагоприятным для жизни ребенка вообще и с ЦИ в частности, а лечение при отсутствии положительной динамики рассматривать как неэффективное.

У детей родившихся раньше срока и перенесших ЦИ, на 28-е сутки жизни уровень лактата оставался повышенным. За этот период увеличилось число детей с показателями лактата, восстановленными до нормы, при ЦИ I-ой степени с 28% до 52%, при ЦИ- II с 24% до 38,4% и при ЦИ- III– с 20% до 32% (рисунок 3.3.5).

Таким образом, выраженная неврологическая симптоматика у новорожденных с ЦИ в раннем восстановительном и последующих периодах, по-видимому, определяется не только постгипоксическими поражениями головного мозга, но и сохраняющейся гипоксией. Это еще раз подтверждает сделанное нами заключение, что оценка степени тяжести и эффективности лечения детей с ЦИ должна базироваться не только на улучшении клинического состояния ребенка, но и включать исследование содержания лактата в крови у этих детей.

Рисунок 3.3.5

Частота улучшения показателей уровня молочной кислоты крови у недоношенных новорожденных в зависимости от степени ЦИ к концу неонатального периода.



Одновременно со снижением содержания лактата в процессе лечения у всех обследованных доношенных детей к 7-м суткам и на 28-й день

отмечалась нормализация содержания глюкозы в крови, за исключением лишь тех новорожденных, у которых сохранялся высокий уровень лактата. Однако у недоношенных детей повышенное содержание глюкозы крови сохранялось в раннем неонатальном периоде и на 28-й день жизни.

Результаты проведенного исследования доказывают диагностическую ценность определения молочной кислоты и глюкозы в крови при наблюдении за доношенными и недоношенными новорожденными с ЦИ любой степени тяжести. Повышение значений этих показателей позволяет своевременно проводить соответствующие лечебно-профилактические мероприятия, что несомненно будет способствовать снижению частоты и тяжести постгипоксических осложнений со стороны ЦНС у этой группы новорожденных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема перинатальных повреждений головного мозга является ведущей в неонатологии и неврологии детского возраста. Это определяется несколькими обстоятельствами и, в первую очередь, их высокой частотой [5,38,41,42,58].

В настоящее время, многочисленными исследованиями отечественных и зарубежных ученых, убедительно доказана тесная связь неврологических синдромов, возникших у новорожденных, с заболеваниями у более старших детей и взрослых. Такая патология, как детский церебральный паралич, минимальная мозговая дисфункция, гидроцефалия, эпилепсия, нарушения мозгового кровообращения имеет тесную связь с воздействием неблагоприятных анте- интранатальных факторов [8,10,17,31,44,]. Показано, что до 40 % детской инвалидности обусловлено перинатальными поражениями нервной системы [16,38]

Центральное место в структуре указанной патологии принадлежит церебральной ишемии [49,53,78]. Именно гипоксически-ишемическое повреждение структур нервной системы способно приводить к тяжелым, а в ряде случаев, необратимым последствиям, оказывающим огромное влияние на дальнейший рост и развитие ребенка. Поэтому, всестороннее исследование этого заболевания, способствующее совершенствованию методов его диагностики и лечения, является весьма актуальным направлением перинатальной неврологии [3,18,19,21,,58]. В связи с этим мы поставили перед собой цель исследования: установить закономерности течения церебральной ишемии у новорожденных детей для оптимизации диагностики и выявления наиболее значимых факторов риска.

Задачи исследования явились.

1. Установить ведущие факторы риска формирования церебральной ишемии различной тяжести у новорожденных детей.

2. Установить основные ведущие клинические синдромы и определить изменения нейросонографических параметров у новорожденных детей с различной тяжестью церебральной ишемии.

3. Установить динамику содержания маркеров ишемического повреждения мозга при различной тяжести церебральной ишемии у новорожденных детей.

Для осуществления поставленных целей и задач мы провели Клинические наблюдения на базах родильных комплексов г. Самарканда и Областного перинатального Центра

Объектом исследования явились 67 новорожденных в возрасте от рождения до 35 дней жизни. Основную группу составили 50 детей с основным диагнозом: Церебральная ишемия I-III степени. Гестационный возраст детей основной группы варьировал от 28 до 41 недели ($35,2 \pm 3,4$), недоношенных детей со сроком гестации 28-32 недели было 10 (20%), 33-36 недель – 17 детей (34%). Доношенных детей со сроком гестации 37-41 неделя было 23 (46%). Масса тела при рождении варьировала от 1110 до 4850 г ($2429,5 \pm 978$ г), при этом с массой от 1000-1500 г (очень низкая масса тела) было 3 (6%) детей, с массой 1500-2500 г – 16 (32%) детей, детей с нормальной массой тела было 26 (52%), с избыточной массой тела родилось 5 (10%) детей Мальчиков было 28 (56%), девочек – 22 (44%).

Критерием отбора детей в основную группу было наличие неврологической симптоматики (синдром угнетения, синдром возбуждения, нервно-рефлекторной возбудимости, мышечная дистония, синдром вегетовисцеральных нарушений) и т.д.

Группа сравнения была представлена 17 здоровыми доношенными детьми с гестационным возрастом 38-41 недели ($40,03 \pm 0,74$) и массой тела при рождении от 3030 до 4450 г (3475 ± 384 г), родившихся у здоровых матерей 19-33 лет. Состояние при рождении по шкале Апгар у этих детей

было оценено на 8-10 баллов, период ранней адаптации протекал без особенностей.

Нами проведен сбор анамнеза у матерей детей с ЦИ, с определением социально-биологического статуса, а также репродуктивного и соматического здоровья матерей. Данное исследование позволило выявить наиболее значимые факторы, распределить их по ранговым местам и рассчитать степень риска возникновения ЦИ.

Проведенные исследования показали, что ЦИ у новорожденных являются результатом влияния на организм беременной и плода комплекса неблагоприятных медико-биологических, социальных и других факторов.

Все женщины и новорожденные, в зависимости от степени тяжести церебральной ишемии последних, были разделены на 3 группы: I – здоровые новорожденные, без признаков перинатального повреждения центральной нервной системы (группа контроля, n=17); II – новорожденные с церебральной ишемией легкой и среднетяжелой степени (n=37); III – новорожденные с церебральной ишемией тяжелой степени (n=13).

Во всех выделенных группах основную долю беременных составили первородящие в возрасте до 30 лет (100%; 81,0% и 53,8% в I, во II и III группе соответственно. В первой группе средний возраст составил $27,4 \pm 1,2$ года; II группе – $28,3 \pm 1,1$ года; III – $29,7 \pm 0,9$ года. В группе сравнения первородящих старше 30 лет не было. Во II группе их оказалось 18,6%, а в III группе – 46,2%.

У беременных I группы в акушерско-гинекологическом анамнезе отсутствовали нарушения менструального цикла и хронический аднексит; анемии и аборт отмечены в 64,7% и 17,6%, инфекции мочеполовых путей и угроза прерывания беременности – в 17,6% и 17,6% наблюдения.

У женщин II и III групп с одинаковой частотой в анамнезе выявлялись: нерегулярный менструальный цикл, аборт, ОРЗ, перенесенные во втором и третьем триместрах беременности, инфекции мочеполовых путей.

Хронический аднексит, анемия беременных, угрожающее прерывание беременности в 1,3 раза чаще выявлялись у беременных III группы при сравнении со II группой.

Анализ частоты встречаемости различных факторов риска развития церебральной ишемии у плодов и новорожденных показал, что большой удельный вес этих факторов выявлен в III группе по сравнению со II. По-видимому, на большую степень тяжести развития церебральной ишемии у плода в значительной мере влияют такие факторы, как хроническая гипоксия плода 53,8% против 18,9%, продолжительность активной фазы родового акта более 8 часов 23% против 16,2%, наложение вакуум-экстрактора 15,3% против 2,7%, незрелая шейка матки к началу родового акта и дородовое излитие околоплодных вод 38,4% и 30,7% против 29,7% и 10,8%.

Проводимое перед родоразрешением ультразвуковое исследование с доплерометрией в маточных артериях, артерии пуповины и средней мозговой артерии, а также нестрессовый тест не способствовали своевременной ранней диагностике компенсированной хронической гипоксии плода, что не позволило своевременно в антенатальном периоде установить группу риска по тяжелой церебральной ишемии новорожденного и, соответственно, провести коррекцию плана ведения беременности и родов. Ошибка в определении предполагаемой массы плода у беременных, относящихся к гипертрофам, по данным ультразвукового исследования и объективного осмотра, составила более 400 г (8,1 и 7,6% в I и II группе соответственно). Это явилось одной из причин поздней диагностики несоответствия плода и таза женщины.

Анализ полученных данных показал, что развитие церебральной ишемии у плода и новорожденного связано корреляцией различной силы с факторами акушерско-гинекологического анамнеза, течения беременности и родов.

Так, развитие церебральной ишемии легкой и средней степени тяжести у новорожденных сильно связана с хроническим аднекситом матери ($r=0,72$, $P<0,01$), анемией беременных ($r=0,84$, $P<0,01$), стремительными родами ($r=0,76$, $P <0,01$); сильная связь выявлена с обвитием пуповины вокруг шеи плода во время родов ($r=0,85$, $P<0,01$); значительная связь – с угрозой прерывания беременности ($r=0,66$, $P<0,01$), абортами ($r=0,62$, $P<0,01$); слабая связь – с ОРЗ, перенесенными во II и III триместрах беременности ($r=0,32$, $P<0,05$).

Развитие церебральной ишемии тяжелой степени у плода и новорожденного III группы сильно коррелирует с абортами ($r=0,86$, $P<0,01$), угрозой прерывания беременности ($r=0,76$, $P<0,01$), значительные корреляции выявлены с хроническим аднекситом ($r=0,62$, $P<0,01$), анемией беременных ($r=0,66$, $P<0,01$), перенесенными ОРЗ по II и III триместрах беременности ($r=0,67$, $P<0,01$), стремительными родами ($r=0,61$, $P<0,01$); умеренные корреляции – с обвитием пуповины вокруг шеи плода во время родов ($r=0,57$, $P<0,01$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что нет единого, разрешающего фактора, приводящего к развитию церебральной ишемии плодов и новорожденных. Исследование показало, фоном развития гипоксического поражения плода и новорожденного служит возраст первородящих старше 30 лет и обусловленная им возрастающая генитальная и экстрагенитальная патология. Об этом свидетельствует тот факт, что при одинаковой частоте заболеваний из акушерско- гинекологического анамнеза более тяжелые формы церебральной ишемии плодов и новорожденных встречаются у первородящих женщин старше 30 лет.

Исследование показало, что наиболее значимыми факторами риска развития церебральной ишемии тяжелой степени являются: аборт, угроза прерывания беременности, хронический аднексит, быстрые роды и анемия беременных.

Поражение ЦНС плода и новорожденного характеризует состояние напряженности и адекватности адаптационных процессов в раннем постнатальном периоде и создает предпосылки для высокой заболеваемости новорожденных, а в перспективе и у детей раннего возраста. В связи с этим нам представило интерес изучить особенности течения церебральной ишемии у новорожденных на современном этапе.

В первую очередь, как было показано в предыдущей главе наличие факторов риска у женщин, осложненное течение настоящей беременности, аномалия родовой деятельности и т.д. способствовало развитию ЦИ у наблюдаемого контингента новорожденных детей.

Самая первая оценка общего состояния новорожденных с ЦИ была получена при рождении. Так, оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни составила 0-3 балла у 4 детей (8%), 4-7 баллов у 37 детей (82%), 8-9 баллов у 3 (6%) детей.

У всех новорожденных на основании клинической картины, данных анамнеза беременности и родов, была диагностирована Церебральная ишемия: 1 степени – у 18 (32,7%) детей, 2 степени – у 19 (43,7%) и 3 степени – у 13 (23,6%) детей.

Определение оценки по шкалы Апгар в динамике на 5-й минуте показало, что в среднем у новорожденных с ЦИ I степени данный показатель находился в пределах $7,3 \pm 1,2$ баллов, во 2 группе составил в среднем $5,5 \pm 1,1$ балл, а 3 группе был в пределах $4,1 \pm 1,4$ балла. Среди детей 3 группы 4 (30,7%) детей имели оценку 3 и менее баллов, в связи с чем после корригирующей терапии они были переведены в отделение патологии новорожденных.

При дальнейшей оценке общего состояния новорожденного было выявлено, что у 2 (15,3%) новорожденных 3 группы наблюдалась отсутствие положительной динамики в общем состоянии и на 10, на 15 и 20 минуте жизни.

Нам представило интерес изучить взаимосвязь между гестационным возрастом при рождении и степенью ЦИ. Анализ полученных данных показал, что у наблюдаемых детей получена достоверная взаимосвязь ($p < 0,05$) между степенью церебральной ишемии и гестационным возрастом, а именно, чем меньше гестационный возраст новорожденных, тем тяжелее степень ЦИ.

Результаты исследования показали, что общее состояние новорожденных детей которое проявлялось наличием и тяжестью сопутствующей патологии, четко зависло от степени проявлений ЦИ.

Так, общее состояние детей с легкой степенью ЦИ было расценено как средней тяжести, оно помимо неврологической симптоматики было обусловлено проявлениями внутриутробной инфекции у 16,6% детей, отечным синдромом (16,6%), а также постгипоксической кардиопатией, проявлением которой зачастую была брадикардия новорожденных.

Общее состояние детей с 2 степенью ЦИ было оценено как тяжелое, так, у данной группы новорожденных преобладали нарушения водно-солевого обмена (выраженный отечный синдром и потеря первоначальной массы тела более 10%), которые были даже более выраженные по сравнению с новорожденными с ЦИ III степени (26,3% и 26,3% соответственно). У детей данной группы наблюдались случаи внутриутробной пневмонии (5,2%), кардита (5,2%), энтероколита (10,5%), наблюдался больший процент по сравнению с детьми с ЦИ 1 степени внутриутробной инфекции (26,3%). Конъюгационная желтуха, свидетельствующая о нарушении функции печени на антенатальном этапе развития, отмечались у каждого 3-го ребенка из этой группы.

Наиболее отягощенное состояние сопутствующей патологией наблюдалось у детей 3 группы, их общее состояние зачастую было оценено как очень тяжелое, все дети были направлены на лечение в отделение ОПН, для интенсивной терапии. При оценке сопутствующей патологии было

выявлено, что ЦИ 3 степени сочеталось с задержкой внутриутробного развития в 3 раза чаще, чем при ЦИ 1 степени. При этом у детей данной группы в 46,1% наблюдались симптомы внутриутробной инфекции, следует отметить, что наиболее частыми возбудителями внутриутробных инфекции являлись стрептококки серогруппы А, источником которых могли быть очаги хронической инфекции у матери, Грибковая, хламидийная, уреоплазменная и цитомегаловирусная инфекции встречались в единичных случаях.

Также в 38,4% наблюдались симптомы конъюгационной желтухи (38,4%) с высоким уровнем непрямого билирубина (выше 200 мкмоль/л), и большой частотой постгипоксической кардиопатии (30,7%), что было достоверно чаще как по сравнению с 1 так и по сравнению с 2 группой. Из инфекционно-воспалительных заболеваний чаще встречалась внутриутробная пневмония стрептококковой этиологии (7,6%).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о значительном напряжении адаптационного периода у новорожденных детей с ЦИ, а сопутствующая патология усугубляет течение основного заболевания.

При оценке неврологического статуса было выявлено, что в раннем неонатальном периоде у новорожденных неврологические нарушения проявлялись 4 синдромами: нервно-рефлекторной возбудимости, гипертензивно-гидроцефальным, угнетения и судорожным и в ряде случаев их сочетанием. У больных детей с ЦИ 3 степенью преобладали более тяжелые синдромы: гипертензивный, угнетения ЦНС и судорожный, а также их сочетания.

Наиболее часто встречающиеся неврологические симптомы у новорожденных представлены в таблице.

Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости в основном наблюдался при ЦИ 1 степени и проявлялся эмоциональным беспокойством на фоне достаточной и повышенной двигательной активности, удлинением

периода активного бодрствования; при этом, хотя у большинства детей отмечался физиологический мышечный тонус, безусловные рефлексы у них были усилены.

У трети новорожденных отмечались мелкоамплитудный тремор конечностей и спонтанный рефлекс Моро с задержкой в первой фазе. При ультразвуковом сканировании выявлялась нечеткая визуализация мозговых структур, повышение эхогенности вещества мозга, сдавление желудочковой системы и снижение пульсации сосудов. Из всех вышеперечисленных симптомов у новорожденных с ЦИ 1 степени к концу 7-х суток жизни у большинства новорожденных сохранялось лишь усиленное двигательное беспокойство, оживление рефлексов орального автоматизма и мелкоамплитудный тремор конечностей при плаче.

Гипертензивный синдром преобладал у новорожденных с ЦИ 2 степенью. Клиническая манифестация данного синдрома происходила на 2-3 сутки жизни и проявлялась у большинства детей пронзительным мозговым криком (47,5%), стойкой мышечной гипертонией (47,5%), выбуханием большого родничка (63,1%), а также оживлением физиологических и сухожильных рефлексов (47,5% и 63,1%). У одной трети детей выявлялась очаговая неврологическая симптоматика (31,5%), а у половины – симптом Грефе (47,5%). При этом на чрезродничковой эхоэнцефалограмме определялись гиперэхогенные образования с четкими контурами, локализующиеся в области головки хвостатого ядра и таламо-каудальной вырезки, выявляемые на фоне снижения структурности паренхимы в перивентрикулярной области. На протяжении всего периода новорожденности у новорожденных с этим синдромом сохранялись симптомы внутричерепной гипертензии: выбухание большого родничка, прерывистый сон, вскрикивания.

Синдром угнетения в основном наблюдался у новорожденных с ЦИ 3 степени, он проявлялся снижением двигательной активности (38,4%),

адинамией (30,7%), мышечной гипотонией (44,0%), ослаблением и отсутствием рефлексов (44,0 и 40,7%) и преобладанием парасимпатического вегетативного тонуса 46,1% , причем проявления синдрома угнетения у большинства детей наблюдались уже в 1-е сутки жизни. У больных новорожденных на протяжении первых 10-15 дней жизни нейросонографически определялись: сглаженность борозд и извилин мозга, диффузное повышение эхогенности мозговой паренхимы, которое по своей отраженной способности сравнивалась с таковой хориодальных сплетений, сужение боковых желудочков мозга, признаки гипоперфузии со снижением визуальной пульсации внутримозговых сосудов. В динамике наблюдения признаки синдрома угнетения у большинства детей трансформировались в синдром двигательных нарушений.

Судорожный синдром был характерен как для новорожденных с ЦИ 2 степени, так и для детей с ЦИ 3 степенью и преобладал у последних. Он проявлялся стойкими генерализованными тоническими или клонико-тоническими пароксизмами длительностью 1-5 суток (21% и 69,2% соответственно в 2 и 3 группе), мышечной гипотонией и угнетением рефлексов орального и спинального автоматизма (23%). У всех больных с ЦИ 3 степени выявлялось нарушение дыхания в виде тахипноэ, брадипноэ и апноэ (69,2%, 15,3% и 15,5% соответственно). Нейросонографические наблюдались признаки отека головного мозга которые полностью купировались к 7-му дню жизни лишь у трети детей с церебральной ишемией 3 степени, в то время как у остальных детей высокая однородная эхогенность сохранялась до 14 - 21-го дня жизни.

Диагностика церебральной ишемии базируется главным образом на неврологических симптомах и данных функциональных методов исследования (нейросонография, доплерография, и др.). Однако они позволяют выявить лишь последствия гипоксии, грубую патологию головного мозга (изменения мозговой гемодинамики, очаги ишемии, и.т.д.)

[41,49,51]. Недоступными для диагностики остаются изменения на клеточном уровне, которые, как правило, предшествуют функциональным отклонениям [9,11].

В связи с этим перед нами была поставлена задача по определению биохимических маркеров при церебральной ишемии. Нами была проведена оценка основных жизненно важных биохимических параметров, таких как глюкоза крови и молочная кислота.

Анализ полученных литературных данных позволил установить, что в сложном комплексе метаболических нарушений при церебральной ишемии центральное место занимают: интенсификация перекисного окисления липидов, снижение антиоксидантной защиты организма, усиление анаэробного гликолиза, сопровождающиеся накоплением токсических недоокисленных метаболитов, которые вызывают повреждение клеточных мембран во всех органах и тканях, в том числе и в головном мозге. Развивающаяся энергетическая недостаточность и нарушение пластических процессов являются следствием снижения утилизации глюкозы тканями и повреждения митохондрий.

При сопоставлении показателей, отражающих эти процессы у новорожденных, установлено, что степень их изменений находится в прямой зависимости от тяжести внутриутробной гипоксии и асфиксии, развившейся на ее фоне, характера инфекции, гестационного возраста ребёнка и комплекса факторов, влияющих на развитие плацентарной недостаточности.

Так, у всех новорожденных с ЦИ концентрация молочной кислоты в крови - одного из объективных критериев тканевой гипоксии была повышена по сравнению со здоровыми детьми. При этом у доношенных новорожденных при ЦИ I степени она была увеличена на 20 %, при ЦИ II степени - на 35 %, а при ЦИ III степени на 66 %. Средние показатели молочной кислоты крови можно увидеть в таблице 3.3.1. Так в контрольной группе уровень лактата составил $1,73 \pm 0,07$ ммоль/л, у детей с легкой

степенью ЦИ данный показатель находился в пределах $1,96 \pm 0,08$ ммоль/л, у новорожденных родившихся в сроки и со средней степенью ЦИ лактата крови находился в пределах $2,20 \pm 0,11$ ммоль/л, тогда как у детей с ЦИ 3 степенью молочная кислота составила $2,46 \pm 0,12$ ммоль/л.

У детей родившихся в сроки от 28 до 36 недель также высокие значения лактата были выявлены при ЦИ I и II степени. Концентрация молочной кислоты у них была увеличена на 72-78% по сравнению со здоровыми, а при ЦИ III степени - на 105%. При ЦИ и внутриутробной инфекции эти величины превышали средние значения в группах в 2,7 раза.

Так у детей со сроками гестации к рождению 28 -36 недель были выявлены более высокие показатели уровня лактата крови по сравнению с доношенными новорожденными. У детей данной категории с ЦИ 1 степени лактат крови составил $2,44 \pm 0,13$ ммоль/л, что было достоверно выше по сравнению с показателями здоровых новорожденных.

У больных с ЦИ средней степени родившихся раньше сроков молочная кислота крови составила $3,04 \pm 0,15$ ммоль/л, а у детей с тяжелой степенью ЦИ $3,54 \pm 0,21$ ммоль/л, эти показатели были достоверно выше по сравнению с показателями детей с ЦИ и родившихся в срок.

Сопоставление содержания лактата в крови новорожденных родившихся в сроки 37-41 и 28-36 недель показало, что состояние детей родившихся в более ранние сроки с ЦИ значительно тяжелее, так как они рождаются с более выраженной тканевой гипоксией, обусловленной как хронической внутриутробной гипоксией, так и внутриутробной инфекцией, а также незрелостью систем, обеспечивающих защиту тканей от недостатка снабжения кислородом.

Полученные данные свидетельствуют о важной роли увеличения содержания лактата в патогенезе ЦИ, так как экспериментальными исследованиями доказано, что накопившаяся в мозговой ткани молочная кислота сохраняется длительное время, вызывая деполяризацию клеточных

мембран, нарушение нейротрансмиссии и энергетическую недостаточность [78,98].

Общеизвестно, что в условиях гипоксии и интенсификации анаэробного гликолиза, сопровождающегося накоплением молочной кислоты, снижается утилизация глюкозы тканями. Нами установлено сочетание увеличенной концентрации лактата с повышенным уровнем глюкозы в крови и выявлена сильная прямая коррелятивная связь между этими показателями ($r = 0,78$). При этом отмечено, что чем выше уровень лактата и гипергликемии, тем тяжелее состояние ребенка. Так, при ЦИ 1 степени у доношенных новорожденных концентрация глюкозы была повышенной на 17%, при ЦИ II и III степени – на 38% и 43% соответственно. Результаты нашего исследования показали, что если уровень глюкозы у здоровых новорожденных составил $2,61 \pm 0,05$ ммоль/л, то при ЦИ 1 степени данный показатель находился в пределах $2,96 \pm 0,07$ ммоль/л, при ЦИ 2 степени $3,34 \pm 0,08$ ммоль/л и при ЦИ 3 степени $3,46 \pm 0,12$ ммоль/л.

У недоношенных новорожденных повышение содержания глюкозы было более выраженным. При ЦИ 1 степени данный показатель находился в пределах $3,05 \pm 0,04$ ммоль/л, при среднетяжелой степени ЦИ $3,26 \pm 0,13$ ммоль/л, а при тяжёлой степени ЦИ у недоношенных новорожденных глюкоза крови составила $4,0 \pm 0,14$ ммоль/л. Данные показатели имели достоверную разницу как в показателями здоровых новорожденных так и с показателями доношенных новорожденных с ЦИ. Однако необходимо отметить, что в 30-33% случаев у детей всех групп отмечалась гипогликемия 2.2 ммоль/л и ниже. Самые низкие значения глюкозы в крови отмечались у детей, находящихся в более тяжелом состоянии, и при летальном исходе. По мнению авторов [21,23], гипогликемия у недоношенных детей обусловлена истощением запасов гликогена в печени в результате хронической гипоксии на антенатальном этапе развития, в период родов и при переходе к внеутробному существованию. Кроме того, ряд исследователей отмечают

недостаточность коры надпочечников и, как следствие, снижение уровня глюкокортикоидов, стимулирующих образование глюкозы из продуктов неуглеводного происхождения.

Учитывая, что глюкоза является основным энергетическим субстратом для головного мозга, можно сделать заключение о том, что при ЦИ существенно понижается использование глюкозы на энергетическую обеспеченность репаративных, пластических и нейрофизиологических процессов. Это подтверждается взаимосвязью между концентрацией лактата и глюкозы, с одной стороны, и тяжестью клинического состояния ребенка и неврологическими симптомами, с другой.

После проведенной комплексной корригирующей и поддерживающей терапии с включением антиоксидантов и препаратов, улучшающих гемодинамику и микроциркуляцию, на 7-е сутки жизни у доношенных новорожденных отмечалась положительная динамика исследуемых показателей. Это выражалось, прежде всего, в снижении концентрации лактата крови, однако полной его нормализации не происходило.

При выписке из роддома уровень молочной кислоты в крови у детей, родившихся доношенными, с ЦИ I и II степени практически не отличался от нормальных значений, а при ЦИ III степени - оставался повышенным на 14% и более.

При анализе показателей лактата у 6 детей с внутриутробной инфекцией и одного ребенка с ЦИ III степени с присоединившейся внутриутробной пневмонией в 1-е сутки жизни были определены его высокие значения, которые к 28 дню наблюдения оставались повышенными на 30%. По данным авторов [24,28,33], высокая концентрация молочной кислоты при гипоксических состояниях может сохраняться в головном мозге детей до 1-го года, обуславливая неврологическую симптоматику при перинатальных поражениях ЦНС.

У новорожденных со сроком гестации 28-36 недель к концу раннего неонатального периода (7 день) нормализация уровня молочной кислоты произошла лишь у 28% детей с ЦИ 1-ой степени, у 24% детей – с ЦИ II-ой и у 20% - с ЦИ III-ей степени.

За время наблюдения наблюдалось 3 летальных исхода, при этом уровень лактата находился выше 3,75 ммоль/л. Установлено, что для взрослых людей критической величиной является 4 ммоль/л и более. Проведенные нами исследования показали, что для новорожденных критическая величина лактата меньше и составляет 3,7 ммоль/л. У всех умерших детей отмечались высокие показатели лактата при рождении и отсутствие положительной динамики к 7-м суткам жизни.

Это дало нам основание считать значение лактата $3,75 \pm 0,05$ ммоль/л и выше прогностически неблагоприятным для жизни ребенка вообще и с ЦИ в частности, а лечение при отсутствии положительной динамики рассматривать как неэффективное. У детей родившихся раньше срока и перенесших ЦИ, на 28-е сутки жизни уровень лактата оставался повышенным. За этот период увеличилось число детей с показателями лактата, восстановленными до нормы, при ЦИ I-ой степени с 28% до 52%, при ЦИ- II с 24% до 38,4% и при ЦИ- III– с 20% до 32%.

Таким образом, выраженная неврологическая симптоматика у новорожденных с ЦИ в раннем восстановительном и последующих периодах, по-видимому, определяется не только постгипоксическими поражениями головного мозга, но и сохраняющейся гипоксией. Это еще раз подтверждает сделанное нами заключение, что оценка степени тяжести и эффективности лечения детей с ЦИ должна базироваться не только на улучшении клинического состояния ребенка, но и включать исследование содержания лактата в крови у этих детей.

Одновременно со снижением содержания лактата в процессе лечения у всех обследованных доношенных детей к 7-м суткам и на 28-й день

отмечалась нормализация содержания глюкозы в крови, за исключением лишь тех новорожденных, у которых сохранялся высокий уровень лактата. Однако у недоношенных детей повышенное содержание глюкозы крови сохранялось в раннем неонатальном периоде и на 28-й день жизни.

Результаты проведенного исследования доказывают диагностическую ценность определения молочной кислоты и глюкозы в крови при наблюдении за доношенными и недоношенными новорожденными с ЦИ любой степени тяжести. Повышение значений этих показателей позволяет своевременно проводить соответствующие лечебно-профилактические мероприятия, что несомненно будет способствовать снижению частоты и тяжести постгипоксических осложнений со стороны ЦНС у этой группы новорожденных.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее значимыми факторами риска развития церебральной ишемии тяжелой степени у новорожденных являются: аборт, угроза прерывания беременности, хронический аднексит, стремительные роды и анемия беременных.
2. Неврологические нарушения у новорожденных с ЦИ 1 степени в основном проявляются синдромом повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, ЦИ 2 степени гипертензивно-гидроцефальным, и ЦИ 3 степени синдромом угнетения ЦНС, при этом судорожный синдром с одинаковой частотой встречался при ЦИ 2 и 3 степени
3. У новорожденных с ЦИ тяжесть клинического состояния и неврологических синдромов при рождении и в динамике имеет четкую взаимосвязь со сроком гестации
4. Одним из механизмов развития ЦИ гипоксического генеза являются изменения биохимических процессов в организме новорожденного ребёнка, при этом центральное место занимает лактат-ацидоз и нарушение утилизации глюкозы в тканях. Наиболее тяжелым поражениям головного мозга, сопутствующей внутриутробной инфекции и воспалительным процессам у новорожденных соответствуют более высокие показатели лактата и глюкозы крови

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У женщин при планировании беременности и во время гестационного процесса необходимо выявлять факторы высокой степени риска ЦИ у новорожденных детей для своевременной эффективной профилактики.

2. Ранняя диагностика ЦИ у новорожденных, оценка степени их тяжести, независимо от гестационного возраста должны базироваться не только на данных клинических и функциональных исследований, но и включать определение в крови содержания лактата и глюкозы крови, что позволяет также обосновать коррекцию и оценить эффективность лечения.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. «Фактор высокого риска формирования постгипоксической кардиопатии у новорожденных.» Мирзаева Г, Ахматова Ш, Хайдарова С, Хайдарова Н. Журнал.// Проблемы биологии и медицины Самарканд 2013г.№4(75).

2.»Значение нейросонографии в оценке степени тяжести гипоксической-ишемической энцефалопатии у новорожденных.» Тухтаева М, Хайдарова С. Журнал.//Проблемы биологии и медицины Самарканд 2013г.№4 (62).

3.»Патологическая направленность азотистого обмена при постгипоксическом синдроме у новорожденных» Абдуллаева М.Н, Акбарова Ш.С, Баходирова Н.С, Хайдарова С.Х, Ибрагимова Н.С, Назарова Г, Худойкулова Ш. Ф. Вестник врача//Ежеквартальный научно-практический журнал. Основан в 1997году д.м.н Дж. А.Ахматовым. Самарканд 2013г.№1(12).

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов А.Г. Принципы интенсивной терапии неврологических нарушений у новорожденных. //Перинатальная неврология. Москва: Триада -Х, 2001 г.- С. 289-303.
2. Антонов А.Г., Буркова А.С., Байбарина Е.Н. Пери- и интравентрикулярные кровоизлияния у новорожденных: профилактика их возникновения и прогрессирования. Педиатрия 2002; №5, - С 39-42.
3. Арипова А.А. Патогенетические основы метаболической терапии перинатальной энцефалопатии у недоношенных детей. Дисс. . докт.мед.наук.-М., 2001.-303 с.
4. Александрова Н.К. Допплерографическая оценка нарушений мозгового кровотока у новорожденных детей в раннем неонатальном периоде: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 1999.
5. Аснис Н.П. Перинатальные нарушения мозгового кровообращения у плода и новорожденного: Дисс.канд.мед.наук.-М. 1999.-157с.
6. Асфиксия новорожденных / Н.П. Шабалов, В.А. Любименко, А.Б. Пальчик, В.К. Ярославский. 3-е изд., перераб. и доп. - М.: МЕД пресс-информ, 2003.-368 с.
7. Барашнев Ю.И. Гипоксическая энцефалопатия: гипотезы патогенеза церебральных расстройств и поиск методов лекарственной терапии // Рос.вестник перинат. и педиатрии 2002, № 1 - С.6-13.
8. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. Москва: Триада - Х, 2005 г, 640 с.
9. Барашнев Ю.И., Розанов А. В., Панов В. О., Волобуев А. И. Роль гипоксически-травматических повреждений головного мозга в формировании инвалидности с детства// Рос.вестник перинат. и педиатрии.- Москва.-2006.-№ 4.-С.41-46.

10. Белоусова Т.В. Комплексная терапия критических состояний новорожденных с перинатальными повреждениями ЦНС / Перинатология и педиатрия -2007.-№ 2(30).-41-43.
11. Блинов Д.В. Современные подходы к патогенезу и прогнозированию исходов гипоксически-ишемического поражения ЦНС в перинатальном периоде. //Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012. – т.6. - №3. – С. 34-38.
12. Бомбардинова Е.П. Эффективность функциональной реабилитации преждевременно родившихся детей: Автореф.дис. докт.мед.наук. — М.,2004.—43с.
13. Бомбардинова Е.П., Яцык Г.В. Лечение и реабилитация перинатальных поражений нервной системы у детей первых месяцев жизни // Лечащий врач. 2005. - № 2. - С. 67-70.
14. Володин Н.Н., Буркова А.С., Журба Л.Т. и соавт. Классификация перинатальных поражений нервной системы у новорожденных. М., 2000. - 36 с.
15. Галактионова М.Ю., Осадиева Е.А. Перинатальные поражения нервной системы у детей и их последствия: подходы к терапии // Вопросы практической педиатрии. –2013. – т. 8. - №2. – С. 23-29.
16. Гаврюшов В.В., Ефимов М.С., Галкина И.Ю. Церебральная гемодинамика и теплопродукция мозга у недоношенных детей.. Церебральная ишемия. // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. 1999 - №3- С. 80-89.
17. Даваа Яна Хураган-Ооловна. Церебральная ишемия новорожденных: факторы риска и структурно-функциональное состояние мембран эритроцитов пуповинной крови Автореферат диссертации канд. мед наук Красноярск. 2012. С 24.

18. Дмитриенкова Н.Н. Состояние регионального церебрального кровотока у доношенных новорожденных с перинатальным поражением головного мозга: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2004.
19. Дворяковский И.В., Сударова О.А., Дворяковская Г.М. Церебральная гемодинамика у недоношенных детей с перинатальным поражением мозга по данным доплеровской эхографии. // Вопросы перинатологии. 2006 - № 1. С. 11-14.
20. Дворяковский И.В., Сугак А.Б. Эхоэнцефалография; М., 2000г., с.29-32
21. Желев, В.А. Механизмы клинико-метаболической адаптации глубоконедоношенных новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы на этапах реабилитации: автореф. дис. . д-ра. мед. наук. Томск, 2005. - 38 с.
22. Железодефицитная анемия у беременных / Г.Н. Гороховская, Ю.О. Зимаева, О.В. Южанинова, М.М. Петина, В.И. Бирюков // Трудный пациент. - 2007.-№9.-С. 35-41.
23. Журавлева, Е.А. Состояние микронутриентного и метаболического статуса у клинически здоровых младенцев при рождении // Бюл. Северного гос. мед. университета. 2008. - №1. - С. 106-107.
24. Измайлова Т.Д. Нарушения адаптации и их коррекция у новорождённых и детей грудного возраста с гипоксическим поражением центральной нервной системы. //Автореф. дисс. ... к.м.н. – М.: НЦЗД РАМН. – 2002. – 24 с.
25. Кравченко Е.Н. Особенности морфологического субстрата родовой травмы новорожденных // Матер. регион. науч. форума «Мать и дитя». Сочи, 2008. С. 243-244.
26. Кудашов Н.И., Иванова Н.В. Мозговой кровотоков у новорожденных с асфиксией. // Вопросы перинатологии 2007 - №1 – С. 20-23.

27. Клинико-биохимические критерии диагностики задержки развития плода / О.Ж. Полянчикова, Г.М. Бурдули, В.А. Кузнецова и др. // Акушерство и гинекология. 2009. - №2. - С. 34-36.
28. Клинико-метаболические особенности новорожденных с очень низкой массой тела / Е.В. Фарейтор, Г.А. Черданцева, А. М. Литвинова, Л. А. Пестряева // Уральский мед. журн. 2008. - №12. - С. 100 -103.
29. Кравченко Е.Н., Кривчик Г.В. Характер морфофункциональных изменений в плацентах при родовой травме новорожденных // Матер. 2 регион. науч. форума «Мать и дитя». Сочи, 2008. С. 243-244.
30. Кузьменко Г.Н., Назаров С.Б. Комплексная клиничко-лабораторная характеристика нарушений гемостаза у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом // Клин. лаб. диагн. 2006. - № 4. - С. 5053.
31. Лебедев. Б.В Справочник по неврологии детского возраста. М.Медицина, 1999., с.374-376.
- 32.Медведев М.И., Дегтярёва М.Г.Последствия перинатальных гипоксически-ишемических поражений головного мозга у доношенных новорождённых: диагностика и принципы восстановительного лечения. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2011. –т.90. - №1. – С. 66-70.
33. Мусаев, А.Т. Клиническая оценка мембранного метаболизма при перинатальной гипоксии: автореф. дис. . д-ра. мед. наук. -М, 2003.-36 с.
34. Мусаев, А.Т. Диагностика гипоксии плода по данным показателей перекисного окисления липидов и антиокислительной активности // Педиатрия. 2004. - №12. - С. 88-96.
35. Никонов, А.П. Инфекции мочевыводящих путей и беременность. // Гинекология. 2007. -№9.-С. 16-18.
36. Озерова О.Е., Буркова А.С., Бубнова Н.И. Возможности эхоэнцефалографии в диагностике гипоксически-ишемических повреждений

- головного мозга у доношенных новорожденных. // Педиатрия, 2000, №5 С. 1924.
37. Пальчик А.Б., Чугреев И.В. Клиническая и электроэнцефалографическая характеристика синдрома повышенной нервно-рефлекторной возбудимости у новорожденных. // Педиатрия, 2002, №3 — С.18-28.
38. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных: руководство для врачей. СПб.: Питер, 2000.- 224 с.
39. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. - М.: МЕДПРЕССинформ, 2009. - 253 с.
40. Сергеева О.Н., Сутулина И.М. Прогнозирование нервно-психического развития детей, перенесших внутриутробную гипоксию // Мать и дитя в Кузбассе. - 2001. - №1(2) . - С. 42-45.
41. Петрухин А.С. Перинатальная неврология // Педиатрия, 1999, №5 — С.36-41.
42. Петрухин А.С. Неврология детского возраста. — М., 2004. — 784 с.
43. Петрухин А.С. Эпилептология детского возраста. — М., 2000. — 624 с.
44. Петрухин А. С., Володин Н.Н. Классификация перинатальных повреждений ЦНС. — М., 2009.
45. Ратнер А. Ю., Бондарчук С. В. Топическое значение безусловных рефлексов новорожденных. — Казань.:2002. — 157с.
- 46 Ратнер, АЛЮ. Неврология новорожденных / АЛЮ. Ратнер. М.: Бином, 2006- 368 с.
47. Руководство по неонатологии / Под ред. Г.В.Яцык. М.: Гардарики, 2004. - 335 с.
48. Савельева Г.М., Сичинава Л.Г. Гипоксические перинатальные повреждения центральной нервной системы и пути их снижения.// Рос. Вестник перинатологии и педиатрии.-2005.№3., с. 19-23.
49. Самсыгина Г.А. Гипоксическое поражение ЦНС у новорожденных детей: клиника, диагностика, лечение.//Педиатрия.-1999.-№5., с.74-77.

50. Самсыгина Г.А., Дементьева Г.М., Талалаев А.Г. Здоровье плода и новорожденного: современное состояние и прогноз. // Педиатрия, 1999, №5 -С.4-6.
51. Семенова Н.Ю. Принципы интерпретации электроэнцефалографических параметров // Вопр. совр. педиатрии, 2002, Т.1, №5 С.47-50.
52. Скворцов И.А., Ермоленко Н.А. Развитие нервной системы у детей в норме и патологии. — М.: МЕДпресс-информ, 2003. 368 е., ил.
53. Солобоева Ю. С., Чередниченко Л. М, Пермякова Г. Я. Актуальные проблемы перинатологии. — Екатеринбург, 2011.- С.221-223.
54. Сугак А.Б. Состояние церебральной гемодинамики при перинатальной энцефалопатии у детей., Дисс.канд.мед.наук., М. 2009., с.50-55
55. Функциональные состояния основных систем жизнедеятельности организма новорожденных / Н.А. Беляева, Г.В. Яцык, Е.П. Бомбардирова, А.А. Степанов // Рос. педиатр, журн. 2007. - №3. - С. 49-54.
56. Шабалов Н.П., Ярославский В.К., Йодов Д.А., Любименко В.А. Асфиксия новорожденных.-Л.: Медицина.-2000.-192с.
57. Шищенко В.М., Петричук С.В., Духова З.Н., Крепец В.В. Новые возможности цитохимического анализа в оценке состояния здоровья ребенка и прогнозе его развития. // Педиатрия.- М., 2008, с.96-101.
- 58.Яковлева О.В. Ведущие факторы формирования церебральной ишемии у новорожденного// Саратовский научный медицинский журнал. – 2010. - №4. С. 772-774.
59. Якунин Ю.А., Перминов В.С. Прогностические критерии гипоксических поражений ЦНС у детей.// Рос. Вестник перинатологии и педиатрии.- 2003.-№2., с.20-24.
- 60 Яцык Г.В., Бомбардирова Е.П. Реабилитация детей с перинатальной патологией и ее роль в обеспечении их отдаленного здоровья

// Физиология роста и развития детей и подростков / Под ред. А.А. Баранова, Л.А.Щеплягиной. М., 2000. - С.508-515.

61. Яцык Г.В., Валюлис А.Р., Мусаев А.Т. Эффективность метаболической коррекции у недоношенных детей с гипоксией // Москва: Педиатрия.- 2003.- N 3., с.5-9.

62. Яцык Г.В., Мусаев А.Т., Валюлис А.Р., Банкова В.В. Эффективность метаболической коррекции нарушений клеточной адаптации у недоношенных детей с гипоксией. //Педиатрия, 2008., №3, с.106-107

63. Яцык Г.В., Смирнов И.Е., Бомбардирова Е.П. и др. Новые критерии оценки состояния зрелости и уровня адаптации недоношенных и маловесных новорожденных. М. - 2005. - 40 с.

64. Яцык Г.В., Шищенко В.М., Бомбардирова Е.П. Некоторые немедикаментозные методы в реабилитации новорожденных детей // Педиатрия, 2008, №4 С.89-91.

65. Albano J.P; Gamier L. Bulbo-spinal respiratory effects originating from the splanchnic afferents//Respir. Physiol — 2003—V. 51.—P. 229—239.

66. Ambuel B, Hamlett K.W, Marx C.M, Blumer J.L. Assessing distress in pediatric intensive care environments: the COMFORT scale. //J Pediatr Psychol 2002;17:95-109.

67. Anand K.J.S, Phil D. Neonatal stresses response to anesthesia and surgery. //Clin Perinatal 2000; 17: 1321-1329.

68. Arendt-Nielsen L, Bjerring P. Regional variations in analgesic efficacy of EMLA cream (Argon Laser). //Acta Dermato- Venereologica (Stockholm) 2000; 70:314-318.

69. Asanok K., Chee C.B.E, Gaston B. et al. Constitutive and inducible nitric oxide synthase gene expression, regulation and activity in human lung epithelial cells //Proc. Natl. Acad. Sci. USA . 2004.-Vol.91.- P.10089-10093.

70. Baraldi E., Dario C., Ongaro R., Scollo M. Exhaled nitric oxide concentrations during treatment of wheezing exacerbation in infants and young children // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*-1999. -Vol.159. P.1284-1288.
71. Barhul A. Nitric oxide from L-arginine: A bioregulatory system. Amsterdam:// *Excerpta medica*, 2010. P. 317-329.
72. Barnes P J., Baraniuk J.N., Belvisi M.G. Neuropeptides in the respiratory tract. // *Am. Rev. Respir. Dis.*-2001.- Vol. 144.- P.1391-1399.
73. Bastion N.R., Foster M.J.P., Pope J.C. // *BioFactors*. 2005. Vol. 5, N 1. P. 5-10.
74. Baud O, et al. Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med* 1999. -Vol.341.-P.1190—1196.
75. Belvisi M.G., Strettoit C.D., Barnes P.J. Nitric oxide is the endogenous neurotransmitter of bronchodilator nerves in human airways // *Eur. J. Pharmacol.* - 2002.-Vol. 210.- P.221-222.
76. Benini F., Johnston C.C, Faucher D., Aranda J.V. Topical anesthesia during circumcision in newborns infants. // *EMLA*. 2003;270:850-853 S.
77. Bennet L, et al. The cerebral hemodynamic response to asphyxia and hypoxia in the near-term fetal sheep as measured by near infrared spectroscopy. *Pediatr Res* 2008. Vol.44. - P.951—957.
78. Bjorn A., Norman M. et al. Regional variations in skin perfusion and skin thickness may contribute to varying efficacy of topical, local anaesthetics in neonates. // *Pediatr.Anaesthesia* 2006 Vol.6, P. 107-110
79. Busse R. Fleming J., Schini V.B. // *The role of nitric oxide in physiology and pathophysiology*. Heidelberg: Springer, 2005. P. 37-50.
80. Buttner W., Finlce W. et al. A simple method for assessment of postoperative analgesic demand in newborns and infants; *Thes. 12th World Cong.of anaesthesiolog.* Canada 9/06-2000, P.155

81. Cailles I.B., Kharitonov S., Yates D., Barnes P., Da Bois RM. Decreased endogenous nitric oxide in the exhaled air of systemic sclerosis patients // *Thorax*.2005.-Vol.450-P.452.
82. Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing (CBO). Acute pijnbij kinderen. Preventie en behandeling. Utrecht: CBO, 2003
83. Cervero F. Visceral nociception: periplural and central aspects of visceral nociceptive systems// *Phil. Trans. R. Soc. Loud.* 2005 - V.308. - P.325
84. Chatkin J.M., Ansarin K., Sillcoff P.E. Exhaled nitric oxide as a noninvasive assessment of chronic cough // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*-1999.-Vol.159.-P. 1810-1813.
85. *Child neurology.* // ed. By John H.Menkes and Harvey B.Sarnat 6th ed.2000. - P.1280.
86. Coumer E, Hanache A., Karoubi P.et al. Problems cutanes application d'EMLA chez des prematures. // *Arch Pediatric* 2007;3:239-290
87. Coumer E, Karoubi P, Hanache A, et al. Utilisation de la creme EMLA chez le nouveau-ne de terme et premature. Etude d'efficacite et de tolerance. // *Arch Pediatr.* 2005;2:1041-1046
88. Craig K.D, Whitfield LF, Grunau RVE, Linton J, Hadjistavropoulos HD. Pain in the preterm neonate: behavioral and physiological medices. // *Pain.* 2013;52:287-299
89. Crunau R.V.E, Johnston C.C. Craig K.D. Neonatal facial and cry responses to invasive and noninvasive procedures. // *Pain* 2000; 42: 295-305.151. de Jong R.H. *Local Anesthetics.* Toronto, Ontario, Canada: Mosby-Year BookInc; 1994
90. De Waard-Van Der Spek, Bernsen J.C. et al. EMLA cream as a local anaesthetic in MMR vaccination CP; 2008, Vol.52, P. 136
91. Doose H., Brigger Heuer B., Neubauer B. Children with local sharp waves: cliniccal and genetic aspects // *Epilepsia.* - 2007. - Vol. 38. - P. 788-796.

92. Du Bois A.B., Douglas LS., Leaderes B.P., Mohsenm V. The presence of nitric oxide in the nasal cavity of normal humans //Am. J. Crit. Care Med.- 2004.- Vol.149.-P. 51-97.
93. Dubinsky J. M. Examination of the Role of Calcium in Neuronal Death. In: Markers of Neuronal Injury and Degeneration (ed.JohannessenJ. N.). — N. Y., N. Y. Academy of Sciences, 2003. Vol. 679. - P. 34-42.
94. Dugan LL, Choi DW. Hypoxic-ischemic brain injury and oxidative stress. In: Siegel GJ, ed. Basic neurochemistry: molecular cellular and medical aspects. 6th ed. Philadelphia: Lippincott—Raven Publishers 1999. P.711—729.
95. Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Application and Related Fields (eds. Niedermeyer E., Lopes da Silva F.). -N. Y., Williams and Wilkins, 2010.-P. 1063-1086.
96. Ester U. Analgesic effect of lidocaine ointment on intact skin in neonates. //Acta Pediatric 2003; 82: 791.
97. Fang F. C. Mechanisms of nitric oxide-related antimicrobial activity // J. Clin. Invest. 2007. - Vol. 99. - P. 2818-2825.
98. Fattal Valevski A., Leitner Y., Kutai M. Et al. Neurodevelopmental outcome in children with intrauterine growth retardation a 3-year follow-up // J. Child Neurol.- 1999.- Vol. 14. 11 -P.724-727.
99. Fellman V, Raivio KO. Reperfusion injury as mechanism of brain damage after perinatal asphyxia. *Pediatr Res* 2007. Vol.41. - P.599—606.
100. Fenwick P. The behavioural treatment of epilepsy: generation and inhibition of seizures. *Neurologic clinics. Epilepsy in special issues*, 2004. Vol. 12. -P. 175-202.
101. Fitzgerald M, Millard C Cutaneous hypersensitivity following peripheral tissue damage Abstract. // *Pediatr Res* 2006:37:165A.
102. Forslermann U. // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* 2010. Vol.168, N 2. P. 727-732.

103. Frayling I.M, Addison G.M. Chanergee K. Meakin G. Methaeglobinaemia in children treated with prilocaine-lidocaine cream. //BMJ 2011:301:153-4.
104. Freeman B.A. Nitric oxide: a central regulatory species in pulmonary oxidant reactions // Amer. J. Physiology Lung Cellular and Molecular Physiology. -2005. Vol. 268, №12 -P. L697-L698.
105. Fujimoto S, et al. Neonatal cerebral infast symptoms, CT findings, and prognosis. Brain Dev 2007. Vol.14. P.48—52.
106. Gaind A., Saiek D. Reduced expression of endotheliae nitric oxide synthase in the lungs of the patients with pulmonary hypertension // N. Engl. J. Med.-2009.- Vol. 333.- P.214-221.