

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

УДК

На правах рукописи

ХУДОЙКУЛОВ ВОХИД ЕРКУЛОВИЧ

**«ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ У
НОВОРОЖДЕННЫХ С ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ»**

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

Специальность: 5А 510206 –Неонатология-

Самарканд 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|----|
| ОГЛАВЛЕНИЕ | 2 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ | 3 |
| ВВЕДЕНИЕ. | 4 |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. | 8 |
| 1.1. Работы Президента И.А.Каримова | 8 |
| 1.2 Церебральная ишемия у новорожденных детей, эпидемиология, особенности клинической картины, диагностика | 11 |
| Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ | 23 |
| 2.1. Общая характеристика обследованных детей. | 23 |
| 2.2. Методы исследования | 24 |
| Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 27 |
| 3.1. Определение факторов риска в возникновении различных синдромов проявлений церебральной ишемии у новорожденных | 27 |
| 3.2. Клинико-диагностическая характеристика церебральной ишемии у новорожденных | 41 |
| 3.3. Результаты катamnестического наблюдения за детьми с перенесенной церебральной ишемией | 51 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 56 |
| ВЫВОДЫ | 70 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ | 71 |
| СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ | 72 |
| СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ | 73 |

.

.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|------|---|
| ВУИ | внутриутробное инфицирование |
| ЖДА | железодефицитная анемия |
| ЗВУР | задержка внутриутробного развития |
| МПИ | мочеполовая инфекция |
| ХВГ | хроническая внутриутробная гипоксия |
| ЦИ | церебральная ишемия |
| ДВЧГ | Доброчастная внутричерепная гипертензия |

Ведение

Актуальность проблемы. Проблемы здоровья популяции берут свое начало во внутриутробном периоде, что обусловлено прогрессирующим ростом частоты церебральных нарушений у новорожденных, ведущей их ролью в формировании инвалидности детства, влиянием на последующее нервно-психическое и соматическое развитие детей, в связи с чем эта проблема выходит за рамки медико-биологической и приобретает социальное значение [86, 101]. Определяющее место в структуре патологии новорожденных занимают перинатальные поражения центральной нервной системы, частота которых составляет 60-80%, а в общей популяции детей и достигает 15-20% [13, 14, 91, 92, 93].

Внутриутробная гипоксия плода как интегральное последствие воздействия на фетоплацентарный комплекс соматических заболеваний матери, осложненного течения беременности и родов лежит в основе в церебральной ишемии (ЦИ) у новорожденных [22, 59, 99, 160, 165]. Благодаря современным диагностическим технологиям, научным исследованиям, более обстоятельно изучен патогенез ЦИ с учетом всех ее звеньев, разработаны многочисленные комплексные схемы ее профилактики и лечения [11, 12]. Но, даже после многочисленных лет широкого применения накопленного опыта, снижения перинатальной заболеваемости и смертности от ЦИ не произошло. Значит, следует признать, что в общепринятой врачебной практике не существует однозначного метода, признака или теста, применение могло бы подтвердить наличие или отсутствие ante- и интранатальной гипоксии, приводящей к ЦИ у новорожденных [21, 89].

Методы оценки состояния плода в ante- и интранатальном периоде должны быть абсолютно безопасны, воспроизводимы и доступны в широкой клинической практике [41, 68].

Накоплен огромный фактический материал пре- и интранатальной оценки состояния плода: ультразвуковое исследование (УЗИ),

доплерометрия (ДМ), кардиотокография (КТГ), биофизический профиль плода (БФПП), определение кислотно-основного состояния и газового состава крови и т.д.[6, 24, 42].

Однако, использование ни одной из вышеперечисленных методик не дает возможности точного прогнозирования развития различных синдромов ишемически-гипоксических поражений мозга плода и новорожденного в предродовом периоде для своевременной их профилактики [44, 50, 82].

В связи с вышесказанным представляет значительный интерес поиск и разработка комплексных методов оценки состояния плода, наиболее важных в отношении прогноза поражения ЦНС у плода и новорожденного, в связи с чем была сформирована цель настоящего исследования.

Цель работы: разработать подход к прогнозированию развития основных синдромов ЦИ новорожденных на основе оценки анамнестических, клинических и инструментальных методов обследования.

Задачи исследования:

1. Выявить основные факторы риска развития синдромов возбуждения и угнетения у новорожденных с ЦИ.
2. Выделить ведущие клинико-инструментальные критерии синдромов возбуждения и угнетения при ЦИ новорожденных.
3. Провести динамические исследования новорожденных с ЦИ, для оценки характера осложнений с ЦИ

Научная новизна исследования

Детально анализированы анте-, интранатальные факторы риска, обуславливающие развитие ЦИ, и процентное соотношение вклада каждого из них в возникновении ЦИ. Выявлено, что синдром угнетения сопровождается более тяжелыми клинико-неврологическими синдромами, а в динамике имеет худший прогноз по развитию последствий ЦИ у новорожденных.

Практическая значимость результатов исследования.

Определены значимые факторы риска в развитии гипоксико-

ишемических поражений головного мозга в перинатальном периоде. Выявлены превалирующие клинические синдромы, и зависимость от них темпов становления психомоторных функций.

Личный вклад автора.

Диссертантом самостоятельно осуществлялся набор пациентов, клиническое и неврологическое обследование, заполнение, разработанных для этих целей, специальных форм и учетных карточек. Диссертант принимал активное участие в проведение нейросонографического исследования и интерпертации полученных данных. Самостоятельно проведен статистический анализ материала.

Основные положения выносятся на защиту

1. Наиболее значимыми факторами риска развития церебральной с синдромом угнетения являются: аборты, угроза прерывания беременности, хронический аднексит, быстрые роды. Особое значение имело наличие тяжелой анемии беременных, что являлось фактором хронической гипоксии плода. Большое значение в развитии синдрома угнетения также имели неблагоприятные социально-бытовые условия и высокая частота экстрагенитальной патологии.
2. Характеристика клинической и неврологической симптоматики ЦИ новорожденных имеет зависимость от ведущего синдрома, а также сопровождается характерными изменениями на нейросонографии.
3. Основным исходом церебральной ишемии с синдромом угнетения к концу первого года жизни у детей является синдром гиперактивного поведения и гипервозбудимости, а также наличие симптомов внутричерепной гипертензии.

Внедрение результатов исследования в практическую деятельность.

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность отделения патологии новорожденных Областного Самаркандского специализированного детского центра, в учебный процесс кафедры неонатологии СамМИ

Материалы и методы исследования.

Обследовано 50 новорожденных с церебральной ишемией, все дети в зависимости от ведущего синдрома разделены на 2 группы, 28 – новорожденных с синдромом возбуждения и 22 новорожденных с синдромом угнетения, разделены в возрасте от 2х месяцев до 1 года. Проведено клинико-неврологическое исследование, и полученные клинические данные сопоставлены с показателями нейросонографии. Проводился опрос матерей и анализ медицинской документации с целью выявления значимых факторов риска развития церебральной ишемии

Апробация работы: Материалы диссертации доложены и обсуждены на заседании кафедры неонатологии СамМИ; на межкафедральном заседании педиатрических кафедр СамМИ.

Публикация: По материалам диссертации подготовлено и опубликовано 3 научные работы.

Структура и объем работы: Диссертация изложена на 82 печатных страницах, иллюстрирована 11 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. Работы Президента И.А.Каримова

Получивший всеобщее признание лозунг – принцип «Здоровая мать – здоровый ребенок» по своей сущности явился объединяющим и мобилизующим обращением к населению, стал тем приоритетом, который был поднят на государственный и общественный уровень. Разумеется, мы отдавали себе отчет в том, что достижение поставленной цели возможно только на основе глубокого реформирования и модернизации всей системы охраны здоровья людей. Сегодня у нас есть все основания заявить, что за годы независимого развития создан практически капитальный фундамент, на котором продолжает строиться и обновляться система здравоохранения страны [1].

Во-первых, сформирована принципиально новая и по-своему уникальная единая система по оказанию бесплатной неотложной высококвалифицированной медицинской помощи населению, состоящая из специализированных областных больниц и отделений в городах и районах, отвечающих самым высоким требованиям и международным стандартам, служб скорой медицинской помощи, руководство и координацию деятельности которых осуществляет Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи [1].

Во-вторых, чрезвычайно важную роль в реформировании системы охраны здоровья людей и усилении ее низового звена играет создание в стране более 3200 сельских врачебных пунктов. Хочу обратить ваше внимание – речь идет не о фельдшерско-акушерских пунктах, как это имеет место в других странах, а о пунктах, оборудованных современной медицинской техникой, в которых первичную медицинскую помощь оказывают врачи общей практики [1]. В-третьих, осуществлена оптимизация сети учреждений здравоохранения на районном и областном уровнях, созданы компактные, хорошо оснащенные современным оборудованием и кадрами районные медицинские объединения и областные

многопрофильные больницы и поликлиники.

В-четвертых, сегодня в стране функционируют 10 республиканских специализированных научно-практических медицинских центров на базе признанных научных школ по таким направлениям, как кардиология и кардиохирургия, акушерство и гинекология, урология, офтальмология, пульмонология и фтизиатрия, эндокринология, и другим, где сосредоточены высококвалифицированные, профессионально подготовленные кадры, которые оказывают высокотехнологичные медицинские услуги на современном оборудовании.

Все эти годы наши усилия были направлены, прежде всего, на создание условий для рождения и воспитания здорового поколения с целью достижения долгосрочного эффекта – сохранения и улучшения генофонда нации, повышения продолжительности и качества жизни населения.

Естественно, что для этого нам пришлось провести огромную работу, в том числе по изменению психологии и сознания людей. В частности, с целью формирования здоровой семьи и снижения числа возможных случаев наследственных заболеваний в стране была введена система обязательного добрачного медицинского освидетельствования лиц, вступающих в брак. Если рассматривать этот аспект шире, хотел бы особо отметить, что такие ценности, как моральный климат и нравственность в обществе, особенно в молодежной среде, внимание, которое уделяется укреплению семьи, устойчивости и крепости семейных уз, всегда были и сегодня высоко ценятся в нашей стране. Думаю, нет необходимости доказывать кому-то, что этот фактор, то есть здоровая семья, здоровая обстановка в семье, играет огромную роль в рождении здорового ребенка [1].

Сегодня практически во всех областях Узбекистана действуют перинатальные и скрининг-центры матери и ребенка. Все беременные женщины в сельской местности за счет средств государственного бюджета обеспечиваются поливитаминами, необходимыми для

формирования здорового плода. Особо хотел бы обратить ваше внимание на организацию в рамках специальной государственной программы сети современных скрининг-центров матери и ребенка, работа которых позволила уменьшить за период с 2000 года более чем в 1,7 раза рождение детей с наследственными и врожденными заболеваниями.

В результате реализации комплекса мер за последние 20 лет материнская и младенческая смертность в нашей стране снизилась более чем в три раза. Узбекистан в мировом рейтинге 161 государства, составленном в текущем году Международной организацией «Спасем детей», занял 9-е место среди стран, где лучше всего заботятся о здоровье подрастающего поколения. Важнейшее место в реформировании сферы здравоохранения занимают вопросы подготовки высококвалифицированных медицинских кадров. В настоящее время наряду с Ташкентской медицинской академией в таких центрах, как Самарканд, Андижан, Бухара, Ургенч и Нукус, действуют медицинские вузы. Принципиально новой является организация подготовки медицинских сестер с высшим образованием [1, 2].

Проводимая работа по массовому привлечению детей и подростков к физической культуре и спорту также служит важным фактором воспитания гармонично развитого поколения [2].

1.2 Церебральная ишемия у новорожденных детей, эпидемиология, особенности клинической картины, диагностика

Эпидемиология

В настоящее время гипоксия рассматривается, как основной патогенетический фактор повреждения мозга плода и новорожденного [22].

Поэтому проблема перинатальных гипоксических поражений головного мозга является чрезвычайно актуальной и находится в центре внимания научных исследований [6, 34, 44]. Значимость изучения данной патологии обусловлена прогрессирующим ростом частоты церебральных нарушений у новорожденных, ведущей их ролью в формировании инвалидности с детства, влиянием на последующее нервно-психическое и соматическое развитие детей, сохраняющимися трудностями в диагностике и терапии данного заболевания [3, 4, 15, 17, 37, 42].

Основные структурно-функциональные нарушения головного мозга возникают не только в период действия гипоксии, но и в последующем. Это приводит к развитию тяжёлых заболеваний, таких как детский церебральный паралич, симптоматические формы эпилепсии, органические формы слабоумия, нарушения формирования речи и др. [4, 6, 32, 34]. В структуре ранней детской инвалидности перинатальные поражения нервной системы составляют 60-70% [13].

Гипоксические повреждения головного мозга занимают одно из первых мест среди перинатальных повреждений нервной системы и являются основными причинами перинатальной смертности, составляя от 20 до 50% в ее структуре [7, 8, 21, 22].

По данным ВОЗ, частота нервно-психических заболеваний среди детей составляет около 10%, из них 70-80% связаны с перинатальными поражениями мозга [16]. Перинатальные гипоксически-ишемические поражения головного мозга у доношенных новорожденных детей наблюдаются в 15–30% случаев, а у недоношенных детей могут составлять около 40% [6, 13, 14, 165]. По данным мировой статистики, частота

асфиксии в популяции новорожденных составляет 0,5-10% [13].

Классификация и клиническая характеристика

Отмечаются различия в критериях диагностики гипоксических поражений ЦНС в России и за рубежом, что, несомненно, влияет на результаты

эпидемиологических исследований [5, 34, 36, 115].

С 2000 года на территории РФ действует «Классификация перинатальных поражений нервной системы у новорожденных», разработанная Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины на основании положений МКБ-10. В зависимости от причины и ведущего патогенетического механизма повреждения в классификации выделены гипоксические, травматические, токсико-метаболические и инфекционные варианты поражения нервной системы. Гипоксические поражения нервной системы – повреждения, возникающие в результате недостаточного поступления кислорода в ткани головного мозга, они связаны как со снижением содержания кислорода в артериальной крови (гипоксемией), так и со снижением мозгового кровотока (ишемией). Данные поражения носят название «гипоксически-ишемическое поражение ЦНС» или «церебральная ишемия» [28].

Известно, что неврологическая картина у новорожденных детей с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС во многом зависит от степени зрелости мозга, тяжести его повреждения, сопутствующих заболеваний. Однако, клиническая симптоматика не всегда отражает истинную тяжесть и степень поражения ЦНС, что, в частности, может быть обусловлено высоким потенциалом нейропластичности головного мозга ребенка первого года жизни, а исход заболевания, в том числе и неблагоприятный, становится очевидным лишь к 9-12 месяцам жизни [1, 4, 6].

Острый период поражения ЦНС у новорожденных в зависимости от тяжести поражения характеризуется наличием синдрома возбуждения (чаще

у доношенных детей), синдрома угнетения, синдрома угнетения с элементами возбуждения, гипертензионным, гидроцефальным синдромами, неонатальными судорогами, комой. Церебральная ишемия характеризуется волнообразностью, стадийностью течения. Выделяют три степени церебральной ишемии.

Церебральная ишемия I степени (лёгкая) возникает вследствие интранатальной гипоксии, лёгкой асфиксии при рождении и характеризуется возбуждением ЦНС (чаще у доношенных детей) или угнетением ЦНС (чаще возникает у недоношенных детей), длительностью не более 5-7 суток. Причиной церебральной ишемии II степени (средней тяжести) является внутриутробная гипоксия плода, асфиксия средней тяжести при рождении. К экстрацеребральным причинам гипоксии мозга, возникшей постнатально, относятся респираторный дистресс синдром, врожденная пневмония, врожденный порок сердца и др. Клинически отмечается угнетение ЦНС, возбуждение или смена фаз церебральной активности длительностью более 7 дней, возможны неонатальные судороги – у недоношенных чаще тонические или атипичные, у доношенных мультифокальные клонические судороги.

Возможно развитие внутричерепной гипертензии, вегето-висцеральных нарушений. Церебральная ишемия III степени (тяжёлая) возникает на фоне стойкой гипоксии мозга за счет внутриутробной гипоксии плода и/или тяжелой перинатальной асфиксии, либо экстрацеребральных причин. Клинически характерна прогрессирующая потеря церебральной активности свыше 10 дней, повторные судороги, дисфункция стволовых отделов мозга, вегето-висцеральные нарушения, прогрессирующая внутричерепная гипертензия (отёк мозга) [13, 16].

Этиология

Экспериментальные исследования церебральной гемодинамики и перфузии тканей мозга позволили предположить, что гипоксические повреждения ЦНС у плодов и новорожденных являются следствием сочетанного воздействия гипоксии и ишемии, а не результатом

изолированного влияния гипоксии [25, 156, 159].

Согласно современным представлениям, любое неблагоприятное течение беременности у матери для плода трансформируется прежде всего в гипоксию [43].

Среди этиологических факторов, наиболее значимых в патогенезе перинатальных церебральных повреждений, лидирующая роль принадлежит гипоксии [36, 116, 139]. Основными причинами перинатальной гипоксии-ишемии являются: внутриутробная гипоксия (нарушение маточно-плацентарного и/или фетоплацентарного кровотока); интра- и постнатальная асфиксия, РДС, повторяющиеся приступы апноэ, врожденная пневмония или аспирационный синдром; ВПС, гемодинамически значимый ОАП, персистирование фетальных коммуникаций; постнатальные нарушения системной гемодинамики, приводящие к резкому падению системного АД и снижению церебральной перфузии [13].

Безусловно, репаративные возможности детского мозга, как и всего организма ребенка, очень велики. С другой стороны, именно в перинатальном периоде мозг наиболее чувствителен к повреждающим факторам. Высокие компенсаторные возможности ЦНС на первом году и, особенно в первые месяцы жизни, напрямую связаны с феноменом пластичности. С этим же феноменом связывают ряд патофизиологических механизмов, обладающих отсроченным повреждающим действием, реализующим отдаленные влияния гипоксии [25, 29, 41, 102,103]. Так в работах Johnston M.V. было показано, что острая гипоксемия не вызывает повреждения мозга у плода и новорожденного, если только ее действие не усугубляется ишемией [102, 103]. Этот факт отражает – с одной стороны высокую устойчивость незрелого мозга к патологическому влиянию гипоксии по сравнению с компенсаторными возможностями у взрослых, с другой – характер защитных механизмов новорожденного в ответ на гипоксию направленных на увеличение мозгового кровотока [25].

Патогенез гипоксического поражения ЦНС

На протяжении последних четырех десятилетий развитие представлений о патогенезе гипоксически-ишемического повреждения мозга плода и новорожденного было связано как с клиническими, так и экспериментальными исследованиями [36, 139, 159, 164].

В настоящее время получено достаточно большое количество новой информации о патогенезе, молекулярных и биологических основах гипоксического перинатального поражения ЦНС. Доказано, что формирование грубых структурных изменений ткани мозга под влиянием гипоксии обусловлено, в том числе, и неспособностью нейрональных структур синтезировать факторы защиты. В свою очередь антигены, влияющие на деструктивные процессы, обнаружены в высоких концентрациях в сыворотке крови новорожденных уже в первые сутки жизни [22].

Патогенез гипоксических поражений ЦНС у новорожденных многогранен. Важную роль в патогенезе играют уменьшение мозгового кровотока, расстройства гемостаза, нарушения цереброваскулярной ауторегуляции, цитотоксический отек, общие метаболические нарушения, дефицит тормозных и активация синтеза возбуждающих медиаторов (глутамат), активация макрофагов и нейтрофилов, развитие некроза и апоптоза, анатомические особенности строения ЦНС у новорожденных [16]. Гипоксия и ишемия тканей мозга приводят к энергетической депривации клеток, активизации анаэробного гликолиза, накоплению лактата, гиперкарбии, ацидозу, деполяризации клеточных мембран, входу в клетку ионов Ca^{++} , запуску каскада различных реакций с участием свободных радикалов, накоплению возбуждающих нейромедиаторов (глутаминовой кислоты), активации фагоцитарной реакции и апоптозу [6, 16, 23, 29, 39, 139, 153]. Развитие острой ишемии мозга запускает патобиохимические реакции, которые протекают во всех основных клеточных пулах нервной ткани и вызывают нейрональные нарушения, астроцитоз, микроглиальную активацию, а также сочетанные с ними изменения нейтрофилов, макрофагов

и эндотелиальных клеток. Уже через 30 минут появляются первые изменения нейтрофилов, хотя признаки сморщивания могут наблюдаться сразу после начала ишемии. Затем в нейронах начинают выявлять группировку гетерохроматина, расширение эндоплазматического ретикулума, вакуолизацию, набухание внутреннего митохондриального матрикса [22]. Через 6-8 часов после развития ишемии появляются реактивные изменения нейтрофилов в микроциркуляторном русле, которые вызваны активацией микроглии и резким повышением синтеза провоспалительных факторов и молекул клеточной адгезии [22].

Последствия острой ишемии и степень ее повреждающего воздействия определяются тяжестью и длительностью снижения мозгового кровотока. При снижении уровня кровотока на 20-30% от нормативных показателей возникает первая реакция в виде торможения белкового синтеза. Дальнейшее снижение кровотока до 50% от нормальной величины сопровождается активацией анаэробного гликолиза, увеличением в плазме крови лактата, развитием лактат-ацидоза и тяжелыми нарушениями энергетического обмена. Если недостаточность мозгового кровотока носит транзиторный характер, и/или восстановление его компенсируется за счет коллатерального кровообращения, наступает «постишемическая реперфузия». В этих условиях, поступление обогащенной кислородом крови в участки, перенесшие раннее ишемическое воздействие, приводит к активации процессов свободнорадикального окисления, сопровождающегося накоплением токсических продуктов и возбуждающих аминокислот. В итоге каскада патологических процессов, инициированных тканевой гипоксией-ишемией, в очагах повреждения поддействием цитокинов и интерлейкинов развивается воспалительная реакция нейроглии. Это обуславливает дальнейшее повреждение паренхимы мозга [13, 16]. Сложная цепочка патохимических и гистопатологических процессов, инициированных гипоксией-ишемией, развивается в течение первых 2-48 часов и продолжается до нескольких недель и даже месяцев. Знание этого

факта позволило сформировать концепцию «терапевтического окна» для возможного вмешательства в патогенез данного состояния с целью уменьшения или полного устранения последствий гипоксического воздействия [82, 103, 110, 137, 153, 159, 164].

При изучении тонких механизмов повреждающего действия острой ишемии на различных этапах формирования церебральных структур установлена селективная чувствительность нейронов и глиальных клеток к ее воздействию [25, 36, 44, 49]. Этот факт лежит в основе многообразия патоморфологических форм повреждения мозга у новорожденных детей различного гестационного возраста [25, 36, 127, 164]. Реакции нервной ткани на повреждающее воздействие гипоксии-ишемии у недоношенного новорожденного существенно различаются не только по сравнению со взрослыми людьми, но даже с доношенными новорожденными, что связано с незрелостью развивающегося мозга, особенностями метаболизма нервной ткани, незавершенной организацией межнейрональных связей и продолжающейся миелинизацией проводящих путей, незрелостью многих рецепторных систем [48, 110, 139, 153, 164]. Специфичным для церебральных нарушений у недоношенных детей являются не этиология и клиническая картина, а патогенез и патоморфология рассматриваемых поражений [35].

Особенности онтогенеза ЦНС лежат в основе различий в механизмах повреждения ЦНС не только между доношенными и недоношенными детьми, но и между недоношенными детьми, рожденными на различных сроках гестации [36]. До 34-36 недель гестации на дне передних рогов боковых желудочков определяется герминативный матрикс, который является зародышевым слоем для нейробластов, глиобластов и ангиобластических элементов. Богатый малодифференцированными клетками зародышевый матрикс имеет очень высокую фибринолитическую и протеолитическую активность [16]. Кроме того, большая часть мозгового кровотока у глубоко недоношенных детей притекает к базальным ганглиям и

к перивентрикулярному зародышевому матриксу [16].

В настоящее время показано, что у недоношенных новорожденных (рожденных на сроке гестации менее 35 недель) гипоксемия приводит к повышению кровотока в стволе головного мозга и перивентрикулярных областях белого вещества. У доношенных новорожденных при поддержании системного АД на нормальном уровне гипоксемия вызывает усиление кровотока во всех областях мозга, но более всего в области ствола, глубоких отделах больших полушарий и базальных ганглиев, как структур, обеспечивающих жизненно важные функции и рефлекторно-двигательные реакции. Дефицит кровоснабжения мозга приводит к ишемическому поражению зон пограничного или коллатерального кровоснабжения в зависимости от гестационного возраста новорожденного ребенка [13, 16]. У доношенных детей церебральная гипоперфузия вовлекает преимущественно кору головного мозга и парасагиттальные зоны на месте разделения бассейнов передней, средней и задней мозговых артерий и там чаще встречаются повреждения. У недоношенных детей эти зоны менее ранимы из-за наличия анастомозов с менингеальными артериями, а более уязвимо перивентрикулярное белое вещество в областях между субэпидимальными сосудами и ветвями передней, средней и задней мозговых артерий [43, 69, 95]. Поэтому у недоношенных высока частота перивентрикулярных кровоизлияний.

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 8- и 0-волны и отсутствие а-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) |

Диагностика. Поиск диагностических маркеров гипоксического поражения ЦНС.

Применение современных методов нейровизуализации, основанных на различных физических принципах получения изображения церебральных структур, таких как нейросонография, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография, позволяют диагностировать структурные повреждения головного мозга, начиная с первых дней жизни. Накопленные и обобщенные данные в этой области, полученные как зарубежными, так и отечественными исследованиями позволили предложить обоснованные показания и алгоритмы применения методов нейровизуализации с различной разрешающей способностью для диагностики перинатальных поражений головного мозга у новорожденных и детей раннего возраста [13, 14, 18, 36].

Однако известно, что степень тяжести последующих неврологических отклонений не всегда коррелирует с глубиной структурного дефекта,

выявленного инструментальными методами исследования, что не позволяет надежно прогнозировать исход поражения ЦНС [5, 12,13, 25, 36, 50, 53, 65].

В частности, в ряде исследований показано, что среди детей, у которых с

помощью нейровизуализирующих методов обследования в течение 1-го месяца постнатальной жизни были выявлены серьезные изменения в паренхиме головного мозга, возможен исход с умеренным, преимущественно двигательным неврологическим дефицитом. Тогда как у детей, перенесших перинатальную гипоксию-ишемию и не имевших грубых структурных изменений ЦНС, могут формироваться выраженные неврологические и нейропсихические отклонения, ограничивающие социальную адаптацию ребенка [25, 36, 58, 62, 88, 139, 163, 164,].

С этих позиций актуальным и значимым является поискдиагностических маркеров, которые должны отразить выраженность патологических изменений нервной ткани и помочь найти «окно» для своевременного терапевтического вмешательства в патологический процесс на этапе обратимых нарушений.

Наряду с инструментальными методами оценки, в последние годы значительное развитие получили лабораторные и нейроиммунохимические методы, позволяющие выявлять тяжесть и характер повреждения клеток нервной ткани. В настоящее время, очевидно, что патогенетические механизмы гипоксически-ишемического поражения головного мозга необходимо рассматривать не только вследствие некроза/апоптоза, но и с позиций включения вторичного аутоиммунного механизма нейродегенерации, определяющего объем конечного дефекта и отдаленный исход церебральных повреждений [9, 24, 36]. Очевидно, что изучение прогностического значения иммунохимических нарушений, выявленных в неонатальном периоде, и оценка их потенциальной роли в объективном контроле гипоксически-ишемических нарушений и эффективности нейропротекторнойтерапии являются перспективными направлениями клинических исследований.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованных больных

Клинические наблюдения проводились на базах родильных комплексов г. Самарканда и Областного перинатального Центра, а также в отделении патологии новорожденных Областного Самаркандского специализированного детского центра за период 2012-2015 гг.

Объектом исследования были 50 доношенных новорожденных в возрасте от рождения до 28 дней жизни. Основную группу составили 50 детей с основным диагнозом: Церебральная ишемия I-III степени. В соответствии с поставленными целями данные дети были разделены на 2 группы 1 группа новорожденные с ЦИ и синдромом возбуждения, и 2 группа 22 новорожденных с ЦИ и синдром угнетения.

В динамике были проведены катamnестические исследования у 27 детей до 1 года жизни, из которых 15 детей перенесли синдром возбуждения при ЦИ и 12 детей синдром угнетения..

Гестационный возраст детей основной группы варьировал от 38 до 41 недели ($33,2 \pm 1,2$).

Рисунок 2.1.1.

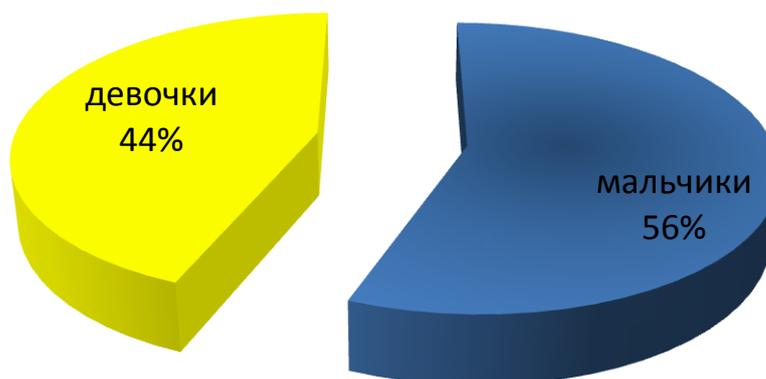
Распределение новорожденных детей погруппа исследования



Масса тела при рождении варьировала от 2308 до 4220 г ($2809,5 \pm 578$ г). Мальчиков было 28 (56%), девочек – 22 (44%). (рисунок 2.1.2.)

Рисунок 2.1.2.

Распределение обследованных новорожденных по полу



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.

2.2. 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 «Statisticav.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. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Определение факторов риска в возникновении различных синдромов проявлений церебральной ишемии у новорожденных

Вид и тяжесть перинатальных поражений ЦНС могут зависеть от материнских, плодовых или плацентарных факторов, срока беременности или периода родов[8]. Немаловажное значение в развитии поражений головного мозга у детей имеют осложнения родового акта и метод родоразрешения. Согласно данным литературы, как при абсолютно нормально протекающей беременности рождаются дети, у которых имеются гипоксически-ишемические поражения мозга, так и при наличии осложнений в течение беременности могут рождаться здоровые новорожденные. Предупреждение гипоксии плода и асфиксии новорожденного в большей мере связано с ведением родов[4, 50, 123].

Благодаря революционным диагностическим технологиям, научным исследованиям, более обстоятельно изучен патогенез внутриутробной гипоксии плода с учетом всех ее звеньев, разработаны многочисленные комплексные схемы ее профилактики и лечения [11,12]. Но, даже после 25 лет широкого применения накопленного опыта, революции в снижении перинатальной заболеваемости и смертности не произошло. Значит, следует признать, что в общепринятой врачебной практике не существует однозначного признака или теста, применение которых в процессе беременности и родов могло бы подтвердить наличие или отсутствие анте- и интранатальной гипоксии [21, 89].

В связи с вышесказанным представляет значительный интерес поиск и разработка комплексных методов оценки состояния плода, наиболее валидных в отношении прогноза поражения ЦНС у плода и новорожденного, в связи с чем была сформирована цель настоящего исследования.

В соответствии с целью и задачами в первую очередь обследованные новорожденные с ЦИ были разделены в соответствии с ведущим неврологическим синдромом.

1 группа дети с ЦИ и синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимостью – 28 детей, и 2 группа – 22 ребенка с ЦИ и синдром угнетения. В качестве контроля были обследованы 17 новорожденных без признаков перинатального повреждения центральной нервной системы.

Следует отметить, что 1 группу составили дети с ЦИ легкой и средней степенью тяжести, тогда как 2 группу составили дети с тяжелой степенью ЦИ.

В первую очередь для нас представило интерес сравнительное изучение анамнеза у матерей детей с ЦИ, с определением предрасполагающих факторов.

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].

Так при изучении анамнеза матерей детей сравниваемых групп было выявлено, что во всех выделенных группах основную долю беременных составили первородящие в возрасте до 30 лет (89,0% и 63,8% в I и II группе соответственно, и 94% в контроле.)

В группе контроля средний возраст составил $27,3 \pm 1,1$ года; II группе – $28,3 \pm 1,1$ года; III – $29,9 \pm 1,1$ года. В группе сравнения первородящих старше 30 лет не было. Во I группе их оказалось 11%, а в II группе – 36,2%.

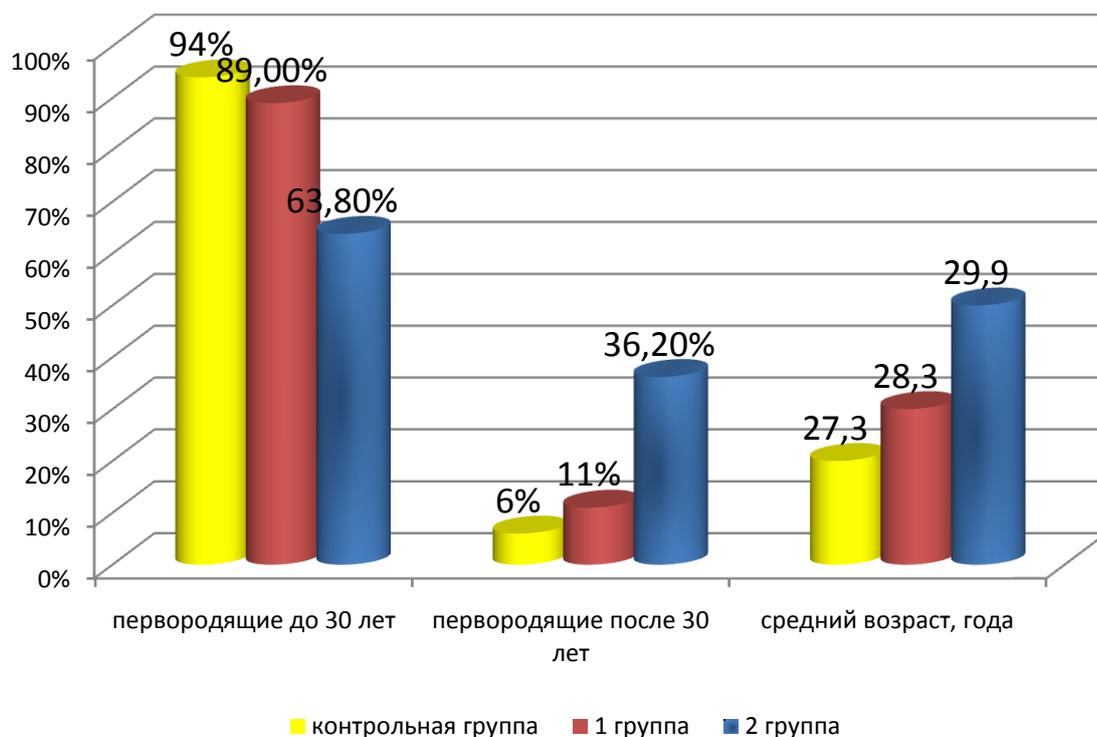


Рисунок 3.1.1. Показатели возраста матерей у детей сравниваемых групп

У беременных контрольной группы в акушерско-гинекологическом анамнезе отсутствовали нарушения менструального цикла и хронический аднексит; анемии и аборт отмечены всего 70,5% и 11,7%, инфекции мочеполовых путей и угроза прерывания беременности – в 11,7% и 17,6% наблюдения. У женщин I и II групп с одинаковой частотой в анамнезе выявлялись: нерегулярный менструальный цикл, аборт, ОРЗ, перенесенные во втором и третьем триместрах беременности, инфекции мочеполовых путей. Хронический аднексит, угрожающее прерывание беременности в 1,5 раза чаще выявлялись у беременных II группы при сравнении с I группой (рисунок 3.1.2).

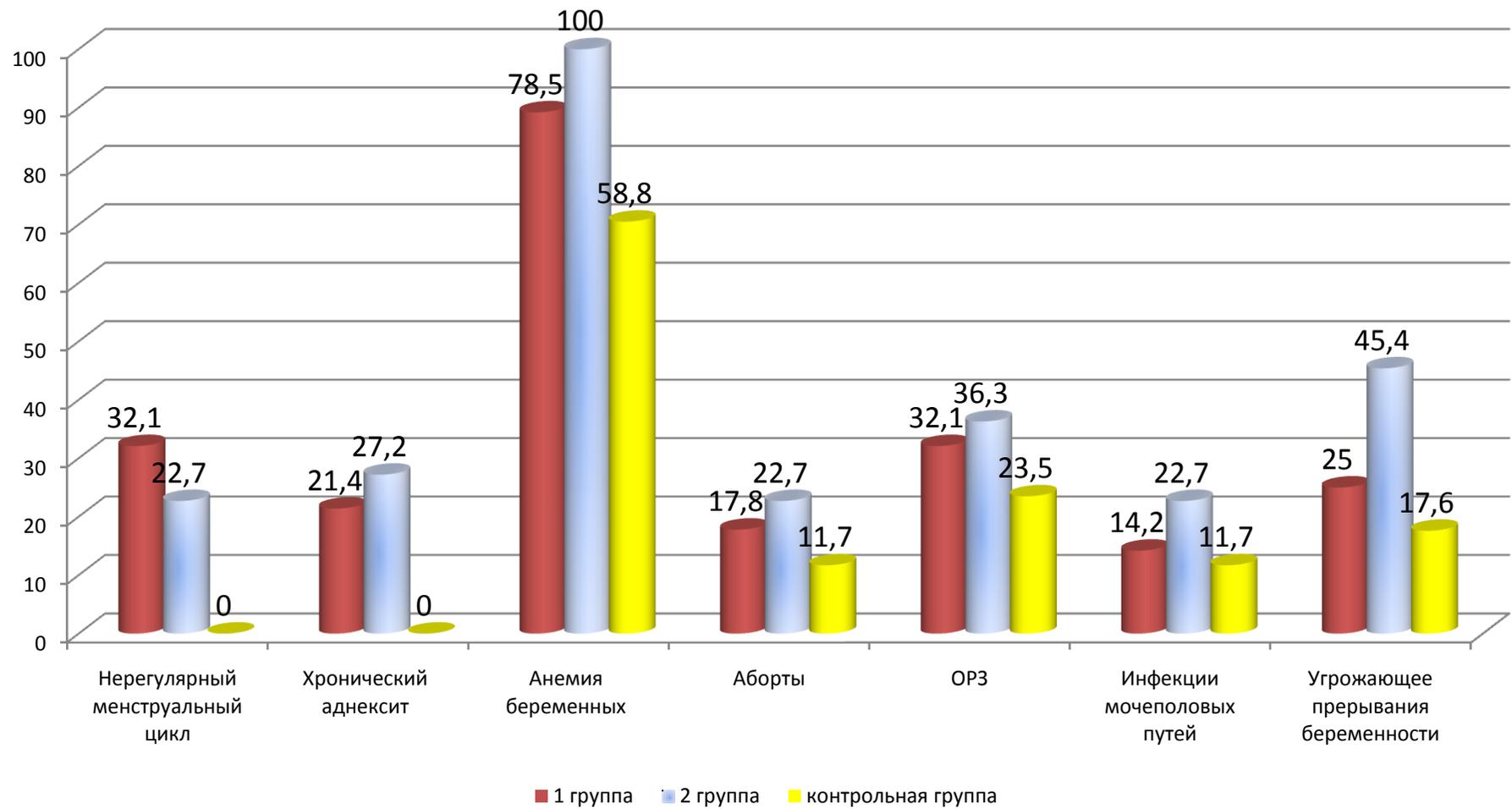


Рисунок 3.1.2. Особенности акушерского анамнеза у детей сравниваемых групп

Известно, что гипоксические поражения мозга у новорожденных являются следствием многих причин (заболевания матери, фетоплацентарная недостаточность, гестозы и т.д.); в ряде научных исследований показано, что в условиях недостатка кислорода у новорожденного развивается оксидативный стресс, нарушаются метаболизм и функции клеток. Эффективным механизмом рефляции этих процессов в норме и при патологии является реакция клеток крови. В частности, важная роль в адаптации организма к изменившимся условиям внешней среды принадлежит эритроцитам, которые обеспечивают интегральный отклик адаптационных систем организма на действие эндо- и экзогенных повреждающих факторов. Логично предположить, что анемический синдром способствует более тяжелому течению церебральной ишемии и ухудшает прогноз.

Таблица 3.1.1.

Степень проявления анемии у матерей наблюдаемых групп

| Степень анемии | 1 группа | 2 группа | Группа контроля |
|-----------------------|-----------------|-----------------|------------------------|
| 1 степень | 36,3% | 22,7% | 60% |
| 2 степень | 45,4% | 36,3% | 40% |
| 3 степень | 18,1% | 40,9% | - |

Это было подтверждено нашими исследованиями, когда во всех сравниваемых группах наблюдалась высокая частота анемии беременных. При этом особенно выраженной по частоте и степени тяжести анемия наблюдалась в группе детей с угнетением нервной системы (100% матерей, 78,5% в 1 группе и 58,8% в группе контроля). При этом в группе детей с синдромом угнетения матери в 40,9% страдали анемией 3 степени тяжести, когда в группе детей с синдромом возбуждения данная степень анемии наблюдалась в 18,1%, а у матерей группы контроля отсутствовала (таблица

3.1.1).

Немаловажным является то обстоятельство, что сниженные показатели гемоглобина были выявлены у 45,4% новорожденных с синдромом угнетения.

Таким образом одним из значимых факторов риска в развитии синдрома угнетения у новорожденных с ЦИ является тяжелая анемия беременных

Анализ частоты встречаемости различных факторов риска развития церебральной ишемии у плодов и новорожденных показал, что большой удельный вес этих факторов выявлен в II группе по сравнению со I. По-видимому, на большую степень тяжести развития церебральной ишемии у плода в значительной мере влияют такие факторы, как хроническая гипоксия плода 50% против 17,8%, продолжительность активной фазы родового акта более 8 часов 22,7% против 10,7%, незрелая шейка матки к началу родового акта и дородовое излитие околоплодных вод 40,9% и 22,7% против 28,5% и 7,1% (таблица 3.1.2.). Данные факты говорят, что акушерская патология остается одной из главных факторов риска развития ЦИ.

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 (7,1 и 9,0% в I и II группе соответственно). Это явилось одной из причин поздней диагностики несоответствия плода и таза женщины, но данные факт не имел значительной разницы, в связи с чем к фактору риска по развитию тяжелой степени ЦИ он

не относиться.

Таблица 3.1.2.

**Осложнения антенатального и интранатального периодов
беременных**

| Осложнения беременности и родов | Частота возникновения факторов риска развития церебральной ишемии плода | | | | | |
|--|--|------|-------------|------|--------------------|------|
| | 1 группа 28 | | 2 группа 22 | | Контрольная группа | |
| | авс | % | авс | % | авс | % |
| Обвитие пуповины вокруг шеи плода | 9 | 28 | 8 | 32,0 | 0 | 0 |
| Хроническая гипоксия плода, выявленная в антенатальный период | 5 | 17,8 | 11 | 50,0 | 0 | 0 |
| Ошибка более 400 г в определении предполагаемой массы плода | 2 | 7,1 | 2 | 9,0 | 0 | 0 |
| Роды после 41 недели гестации | 4 | 14,2 | 3 | 13,6 | 0 | 0 |
| Незрелая шейка матки к началу родов | 8 | 28,5 | 9 | 40,9 | 0 | 0 |
| Дородовое излитие вод | 2 | 7,1 | 5 | 22,7 | 0 | 0 |
| Мекониальные воды | 4 | 14,2 | 6 | 27,2 | 0 | 0 |
| Продолжительность активной фазы родового акта более 8 часов | 3 | 10,7 | 5 | 22,7 | 0 | 0 |
| Стремительные роды | 7 | 25 | 5 | 22,7 | 2 | 11,7 |
| Плановое родоразрешение | 3 | 10,7 | 1 | 4,5 | 0 | 0 |

| | | | | | | |
|---|---|------|---|-----|---|---|
| путем операции «кесарево сечение» | | | | | | |
| Экстренноеродоразрешение путем операции «кесарево сечение» | 3 | 10,7 | 1 | 4,5 | 0 | 0 |

Большое значение в оценке здоровья материя являлась наличии экстрагенитальной патологии. У части женщин экстрагенитальная патология носила сочетанный характер. Наличие хронических экстрагенитальных заболеваний зарегистрировано у 14 матерей (63,6 %) детей 2 группы, в том числе у 6 женщин (27,2%) наблюдались одновременно 2 и более нозологических форм. Самыми частыми вариантами патологии были нейроциркуляторная дистония и пиелонефрит по 22,7% в каждой нозологии.

Также с большей частотой встречались хронические заболевания органов пищеварения (гастрит, холецистит, дисфункции билиарного тракта) – 31,8 %, эндокринная патология (ожирение, заболевания щитовидной железы – 18,1 %.

При этом выявление экстрагенитальной патологии у матерей в группе детей с синдромом возбуждения при ЦИ была значительно ниже. Так, экстрагенитальная патология встречалась всего у 10 матерей 35,7%, и была выражена в наличии пиелонефрита (14,2%) и хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (17,8%), у 10,7% матерей данной группы наблюдалось ожирение 1 степени.

В группе контроля наличие экстрагенитальной патологии было выявлено всего в 23,5% случаев и проявлялось в наличии симптомом гестационного пиелонефрита (17,6%) и нейроциркуляторной дистонии (11,7%), у 11,7% матерей также наблюдался хронический гастрит.

Отмечалась высокая частота повышенного титра IgG вирусных инфекций герпетической этиологии (герпес I, II и ЦМВ) у больных сравниваемых групп, при этом частота выявления данного факта у матерей в группе новорожденных с синдромом угнетения была более выше 31,8%, против 17,8% в 1 группе и 17,6% в группе контроля (таблица 3.1.3.)

Таблица 3.1.3.

Частота проявлений экстрагенитальной патологии у матерей новорожденных с ЦИ.

| | | 1 группа | 2 группа | Группа контроля |
|---|--|----------|----------|-----------------|
| 1 | Общая частота наблюдений экстрагенитальной патологии | 35,7% | 63,6% | 23,5% |
| 2 | пиелонефрит | 14,2% | 22,7% | 17,6% |
| 3 | нейроциркуляторная дистония | | 22,7% | 11,7% |
| 4 | Гастрит, холецистит, дисфункции билиарного тракта | 17,8% | 31,8 | 11,7% |
| 5 | эндокринная патология (ожирение, заболевания щитовидной железы) | 10,7% | 18,1%. | - |
| 6 | Наличие повышенного титра IgG (герпес I, II и ЦМВ) | 17,8% | 31,8% | 17,6% |

В настоящее время к факторам риска с большой прогностической ролью играют социально-бытовые факторы. Так представило интерес выявление вредных привычек у матери. Анализируя данный факт было выявлено, что во 2 группе 3 матерей детей курили, при этом почти все отцы детей данной группы курили – 19 человек (86,3%). Тогда как в 1 группе случаев курения матерью наблюдались всего в 3,5%, а отцы новорожденных курили в 35,7%. Таким образом, вредные привычки достоверно чаще

выявлялись в 2-й подгруппе.

Профессиональные вредности чаще встречались у матерей в группе новорожденных с синдромом угнетения, это работа в жарком кондитерском цехе, тяжелая физическая работа, работа в поле и контакт с фосфатными удобрениями (18,1 % против 7,1% в 1 группе). При этом в группе матерей контроля наличие профессиональных вредностей не было зарегистрировано.

Большое значение в течение беременности играли социально-бытовые условия в которых проживали матери новорожденных с ЦИ, так наибольшую частоту неблагоприятных социально-бытовых условий имели матери детей с синдромом угнетения 22,7%, против 17,8% у матерей детей 1 группы и 17,6% у матерей детей группы контроля.

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 синдрома возбуждения у новорожденных было сильно связано с хроническим аднекситом матери ($r=0,71$, $P<0,01$), анемией беременных ($r=0,76$, $P<0,01$), стремительными родами ($r=0,70$, $P <0,01$);

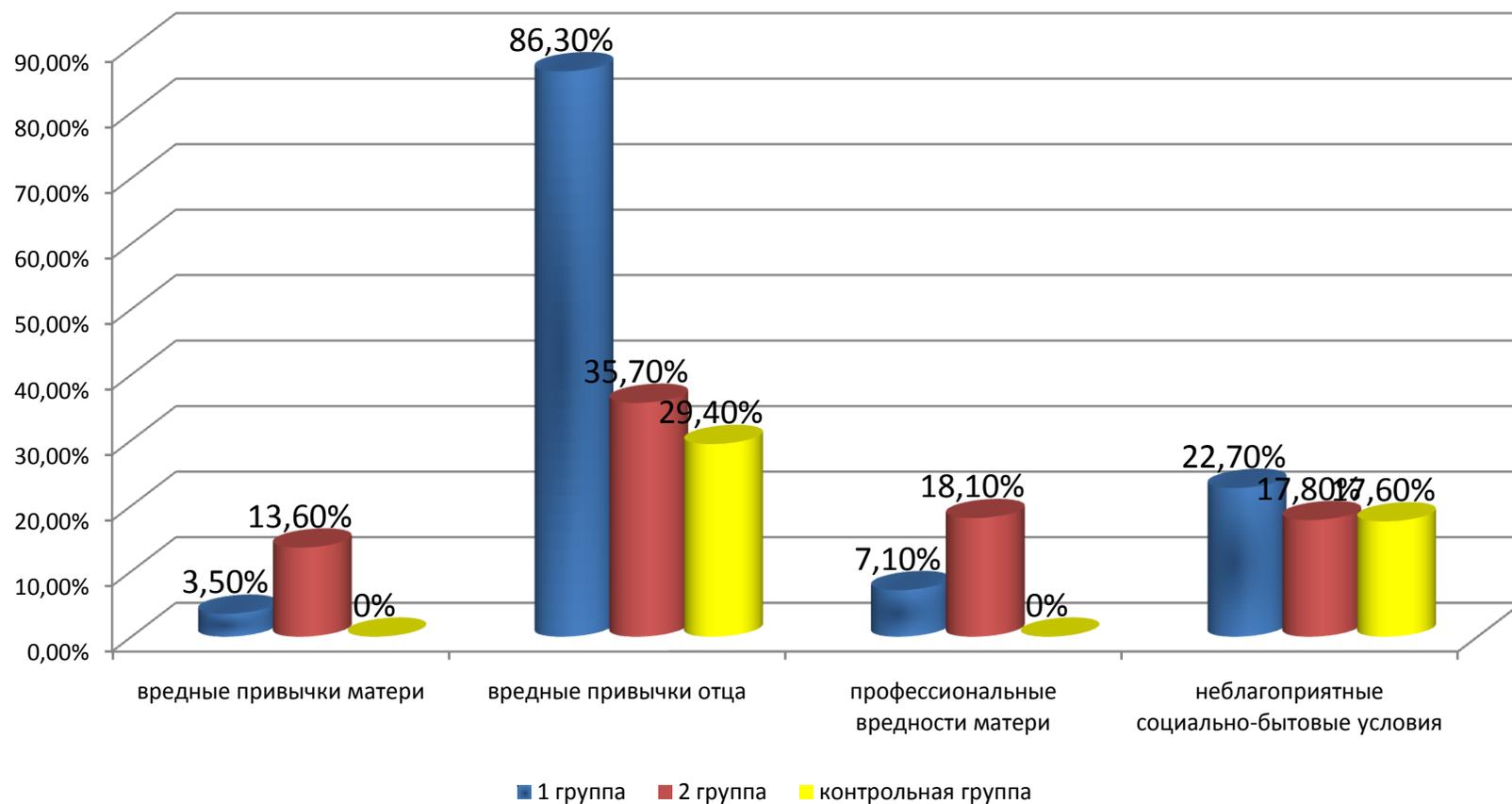


Рисунок 3.1.4. Частота проявлений неблагоприятных социальных факторов у матерей новорожденных сравниваемых групп

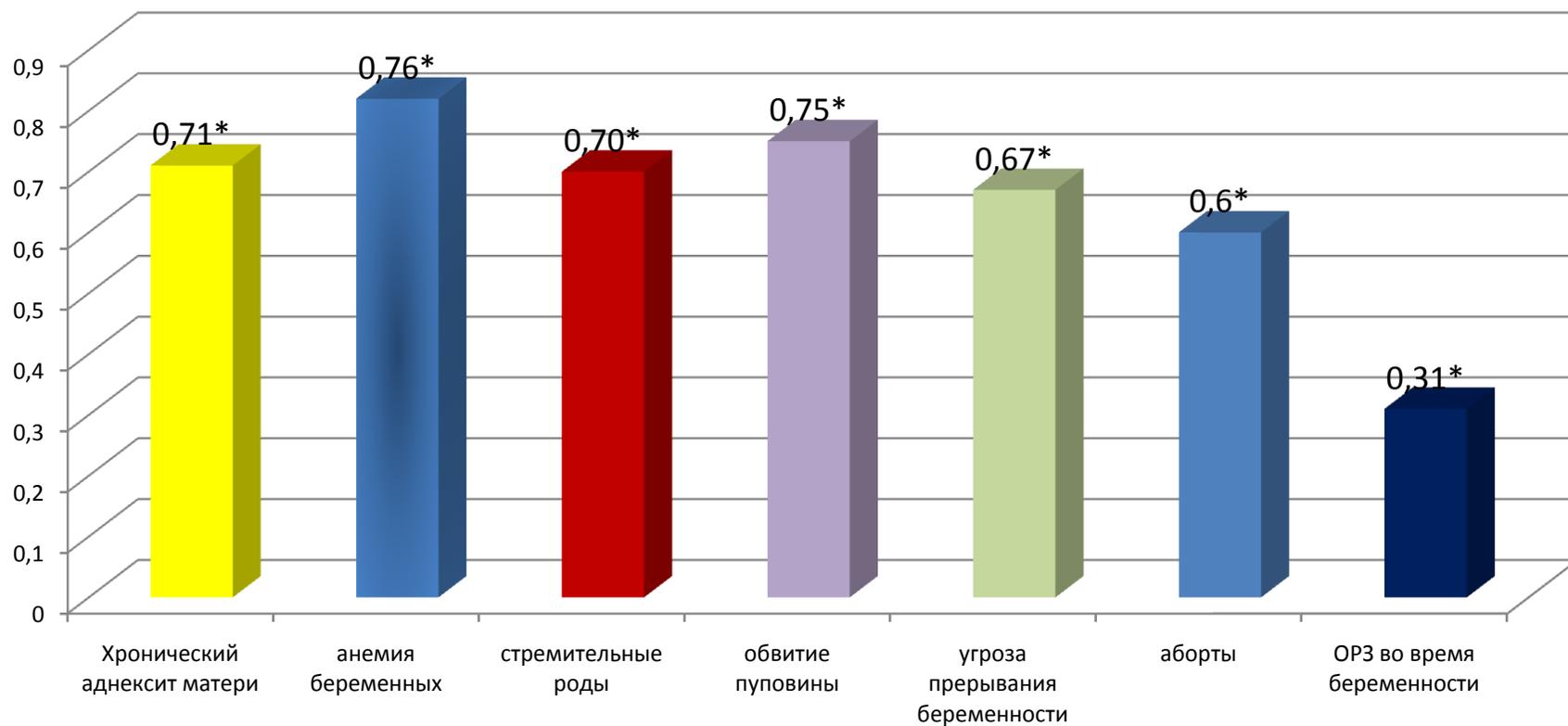


Рисунок 3.1.3. Взаимосвязь синдрома возбуждения у новорожденных с ЦИ с особенностями течения беременности и родов.

Примечание: * $P < 0,01$

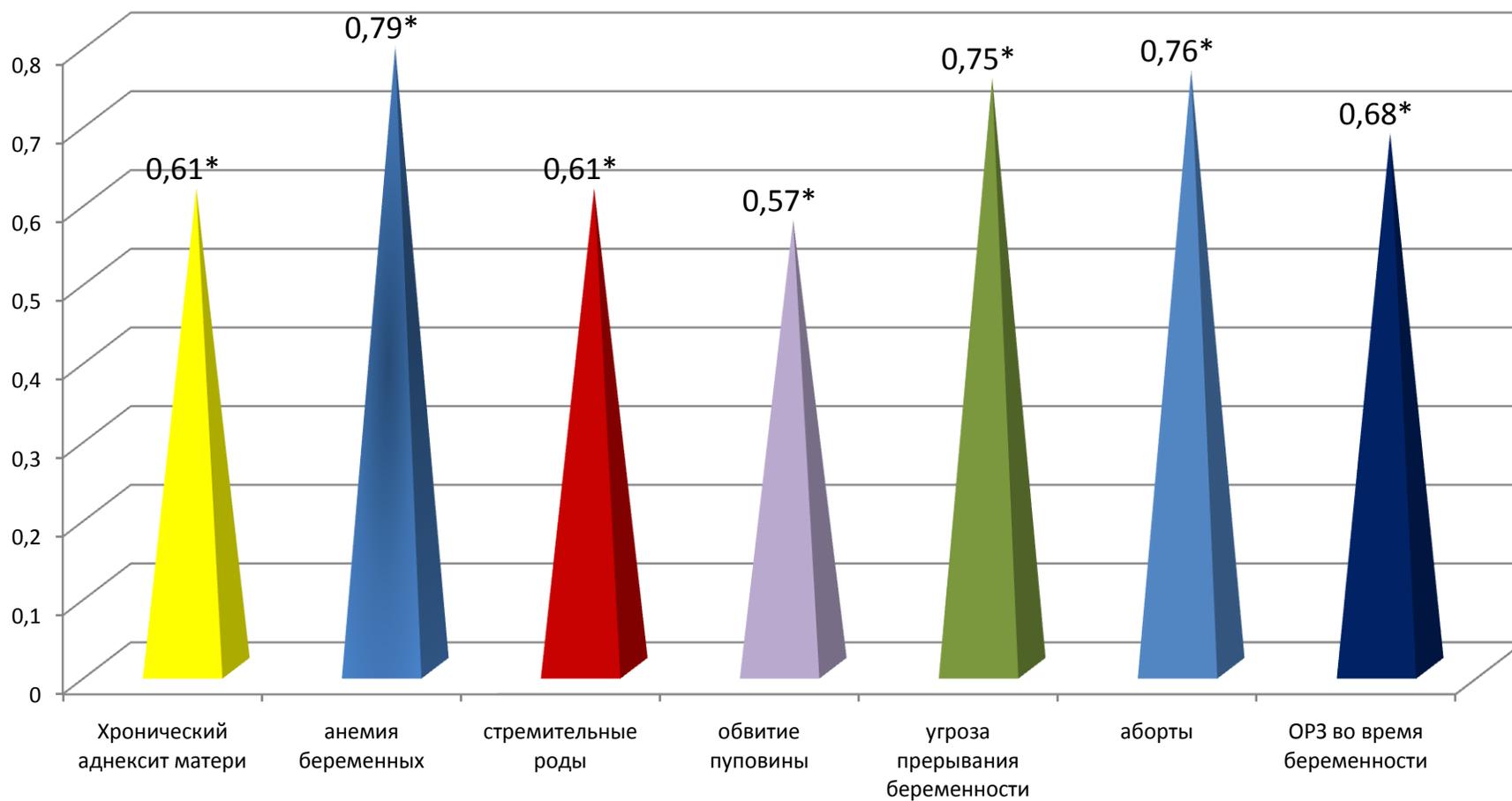


Рисунок 3.1.4. Взаимосвязь синдрома угнетения у новорожденных с ЦИ с особенностями течения беременности и родов.

Примечание: * $P < 0,01$

сильная связь выявлена с обвитием пуповины вокруг шеи плода во время родов ($r=0,75$, $P<0,01$); значительная связь – с угрозой прерывания беременности ($r=0,67$, $P<0,01$), абортами ($r=0,60$, $P<0,01$); слабая связь – с ОРЗ, перенесенными во II и III триместрах беременности ($r=0,31$, $P<0,05$).

Развитие синдрома угнетения коррелировало с абортами ($r=0,76$, $P<0,01$), угрозой прерывания беременности ($r=0,75$, $P<0,01$), значительные корреляции выявлены с хроническим аднекситом ($r=0,61$, $P<0,01$), анемией беременных ($r=0,79$, $P<0,01$), перенесенными ОРЗ по II и III триместрах беременности ($r=0,68$, $P<0,01$), 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 тяжелая форма церебральной ишемии – синдром угнетения встречался 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. Особое значение имело наличие тяжелой анемии беременных, что являлось фактором хронической гипоксии плода, а затем влияло на развитие более тяжелого синдрома угнетения при ЦИ новорожденных. Данный факт был подтвержден высокой коррелятивной взаимосвязью между тяжестью течения у больных синдромом угнетения и степенью анемии. Большое значение в развитии синдрома угнетения также имели неблагоприятные социально-бытовые условия и высокая частота экстрагенитальной патологии.

3.2. Клинико-диагностическая характеристика церебральной ишемии у новорожденных

Степень функциональной зрелости головного мозга и пластичность нервной системы определяют неоднозначность степени проявления церебральной ишемии у новорожденных. Поэтому особое значение приобретает адекватная оценка тяжести структурно-функциональных повреждений ЦНС для дифференцированного подхода к новорожденным с ЦИ.

На первых этапах нашей работы мы провели сравнительную характеристику клинической симптоматики у новорожденных с различными синдромами ЦИ

Самая первая оценка общего состояния новорожденных с ЦИ была получена при рождении. Так, оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни у детей с синдромом возбуждения составила 0-3 балла у 2 детей (7,1%), 4-7 баллов у 25 детей (82,1%), 8-9 баллов у 3 (10,7%) детей (рисунок 3.2.1).

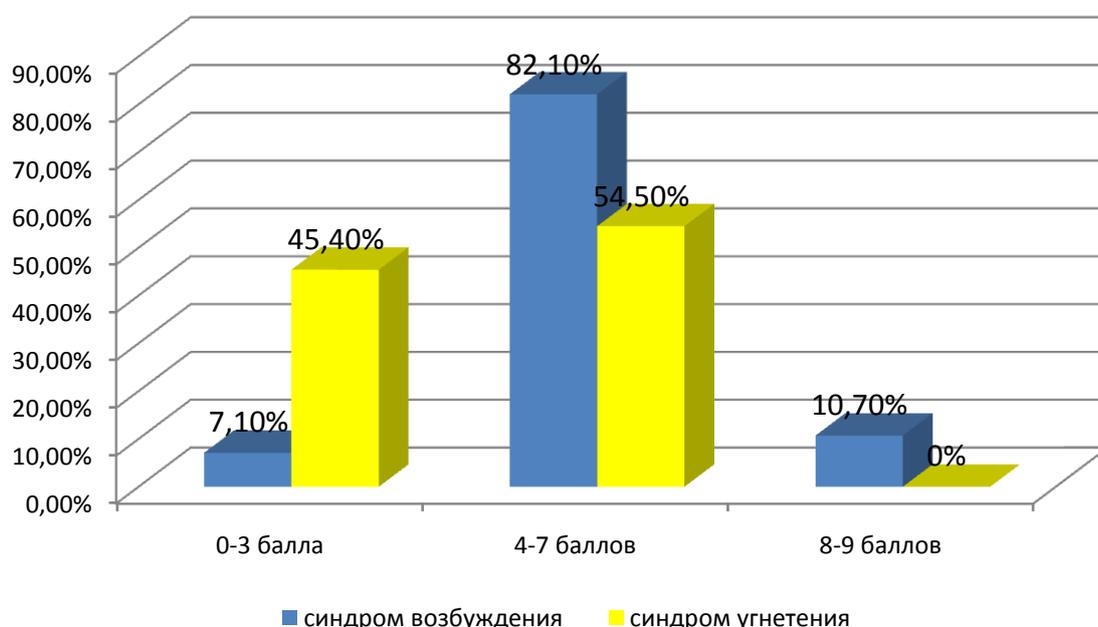


Рисунок 3.2.1 Оценка по шкале Апгар на первой минуте у новорожденных сравниваемых групп

Тогда как у детей с синдромом угнетения 0-3 балла было

диагностировано у 10 детей (45,4%), 4-7 баллов у 12 детей (54,5%), 8-9 баллов у новорожденных с синдромом угнетения детей при рождении диагностировано не было

У новорожденных 1 группы с синдромом возбуждения 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%). У больных новорожденных 2 группы с синдромом угнетения, церебральная ишемия 1 степени не была диагностирована, 2 степени наблюдалась в 40,9% и тяжелой степени была в 59% случаев.

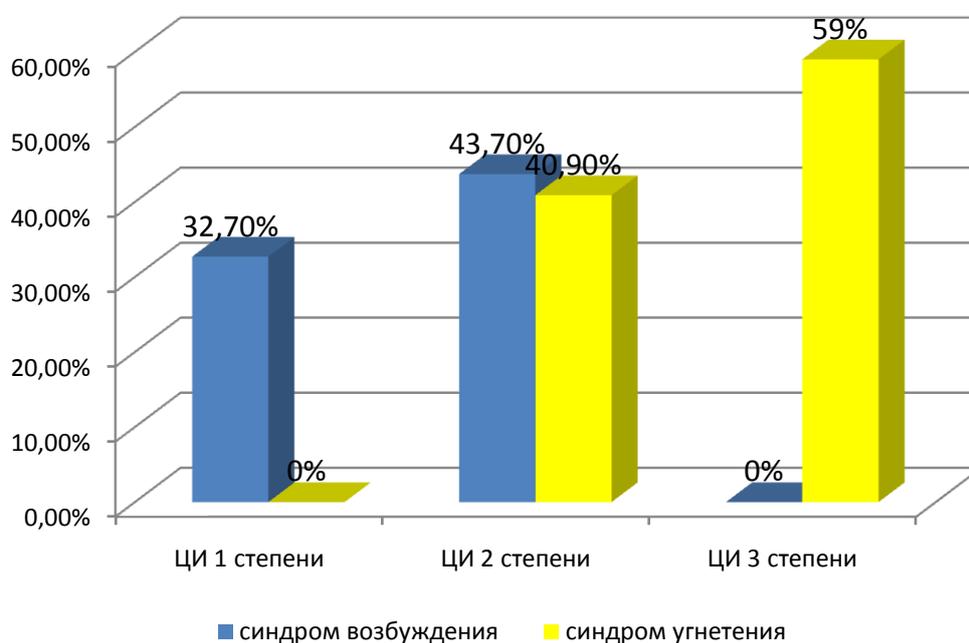


Рисунок 3.2.2. Распределение новорожденных в зависимости от степени ЦИ у больных сравниваемых групп

Определение оценки по шкалы Апгар в динамике на 5-й минуте показало, что в среднем у новорожденных с синдромом возбуждения степени данный показатель находился в пределах $7,2 \pm 0,9$ баллов, а во группе новорожденных с синдромом угнетения составил в среднем $5,1 \pm 1,0$ балл. Среди детей 2 группы с синдромом угнетения 3 (13,6%) 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 (9,0%) новорожденных 2 группы наблюдалась отсутствие положительной динамики в общем состоянии и на 10 , на 15 и 20 минуте жизни.

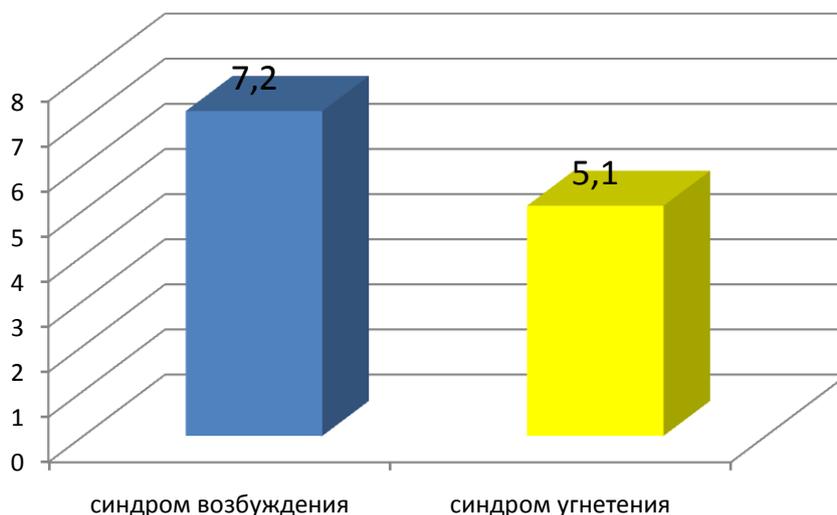


Рисунок 3.2.3. Оценка по шкале Апгар на пятой минуте у новорожденных сравниваемых групп с ЦИ

Результаты исследования показали, что общее состояние новорожденных детей которое проявлялось наличием и тяжестью сопутствующей патологии, четко зависло от ведущего патологического синдрома и соответственно 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 синдромом возбуждения основной массы детей было расценено как средней тяжести, оно помимо неврологической симптоматики было обусловлено проявлениями внутриутробной инфекции у 18,1% детей, отечным синдромом (10,7%), а также постгипоксической кардиопатией, проявлением которой зачастую была брадикардия новорожденных (7,1%).

Таблица 3.2.2.

Особенности течения неонатального периода и сопутствующая патология у новорожденных сравниваемых групп с ЦИ.

| № | Состояния и заболевания | Контрольная группа n=17 | | 1 группа n=28 | | 2 группа n=22 | |
|----|---|----------------------------|------|------------------|------|------------------|-------|
| | | абс | % | абс | % | абс | % |
| 1 | токсическая эритема | 0 | 0 | 1 | 3,5 | 3 | 13,6* |
| 2 | отечный синдром | 1 | 5,8 | 3 | 10,7 | 5 | 22,7* |
| 3 | максимальная убыль первонач. массы тела более 10% | 2 | 11,7 | 4 | 14,2 | 4 | 18,1 |
| 4 | внутриутробная пневмония | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 4,5 |
| 5 | кардит | 0 | 0 | 1 | 3,5 | 2 | 9,0 |
| 6 | энцефалит | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 4,5 |
| 7 | энтероколит | 0 | 0 | 1 | 3,5 | 3 | 13,6* |
| 8 | внутриутробные инфекции | 0 | 0 | 4 | 18,1 | 6 | 27,2 |
| 9 | синдром задержки развития плода | 0 | 0 | 2 | 11,1 | 4 | 18,1 |
| 10 | конъюгационная желтуха | 1 | 5,0 | 5 | 17,8 | 9 | 40,9* |
| 11 | постгипоксическая кардиопатия | 0 | 0 | 2 | 7,1 | 2 | 9,0 |

Примечание: *P <0,01 по сравнению с с показателями 1 группы.

У части детей с синдромом возбуждения общее тяжелое состояние было также обусловлено наличием энтероколита и кардита

Общее состояние детей с синдромом угнетения было оценено как тяжелое, так, у данной группы новорожденных преобладали нарушения водно-солевого обмена (выраженный отечный синдром и потеря первоначальной массы тела более 10%) -22,7% и 18, 1% соответственно. У детей данной группы наблюдались случаи внутриутробной пневмонии (4,5%) чаще стрептококковой этиологии, кардита (9,0%), энтероколита (13,6%).

Наблюдался больший процент по сравнению с детьми с синдромом возбуждения внутриутробной инфекции (27,2%). Следует отметить, что наиболее частыми возбудителями внутриутробных инфекции являлись стрептококки серогруппы А, источником которых могли быть очаги хронической инфекции у матери, Грибковая, хламидийная, уреаплазменная и цитомегаловирусная инфекции встречались в единичных случаях.

Конъюгационная желтуха, свидетельствующая о нарушении функции печени на антенатальном этапе развития, отмечались у каждого 3-го ребенка из этой группы. При этом у некоторых детей наблюдался высокий уровень непрямого билирубина (выше 200 мкмоль/л)

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

Для нас особый интерес представило изучение неврологической картины у детей сравниваемых групп.

Наиболее часто встречающиеся неврологические симптомы у новорожденных представлены в таблице 3.2.3. При оценке неврологического статуса было выявлено, что в раннем неонатальном периоде у новорожденных с ЦИ неврологические нарушения проявлялись 4 синдромами: нервно-рефлекторной возбудимости, гипертензивно-гидроцефальным, угнетения и судорожным и в ряде случаев их сочетанием.

Следует отметить, что как синдром возбуждения так и синдром угнетения сопровождался гипертензивным и судорожным синдромами, но наиболее часто данные синдромы наблюдались при синдроме угнетения (таблица 3.2.3)

Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости в основном сопровождал ЦИ 1 и 2 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.

Сопутствующие неврологические синдромы у новорожденных сравниваемых групп с ЦИ в раннем неонатальном периоде.

| Синдромы | 1 группа (синдромвозбуждения) n = 28 | | 2 группа (синдромугнетения) n = 22 | |
|-----------------|---|----------|---|----------|
| | абс. | % | абс. | % |
| гипертензивный | 5 | 17,8 | 9 | 40,9 |
| судорожный | 3 | 10,7 | 7 | 31,8 |

У трети новорожденных отмечались мелкоамплитудный тремор конечностей и спонтанный рефлекс Моро с задержкой в первой фазе (32,1%). 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 синдромом возбуждения к концу 7-х суток жизни у большинства новорожденных сохранялось лишь усиленное двигательное беспокойство, оживление рефлексов орального автоматизма и мелкоамплитудный тремор конечностей при плаче (рисунок) .

Таблица 3.2.4.

Неврологические проявления церебральной ишемии различной степени у новорожденных с синдромом возбуждения.

| | Неврологические симптомы | ЦИ 2 степени n=19 |
|--|--|--------------------------|
| | Спонтанная двигательная активность: достаточная | 47,3 |
| | повышена | 31,5 |
| | снижена | 16 |

| | |
|---------------------------------------|------|
| адинамия | 5,2 |
| Мышечный тонус: физиологический | 15,7 |
| мышечная гипертония | 10,7 |
| мышечная гипотония | 26,5 |
| атония | 10,5 |
| Физиологические рефлексы: оживлены | 47,3 |
| ослаблены | 47,5 |
| отсутствуют | 5,2 |
| Сухожильные рефлексы: оживлены | 17,8 |
| снижены | 17,8 |
| арефлексия | 0 |
| Тремор конечностей, подбородка | 32,1 |
| Эквиваленты судорог | 15,7 |
| Судороги | 10,7 |
| Состояние ЧМН, косоглазие | 7,1 |
| Симптом Грефе | 3,5 |
| Нистагм | 10,7 |
| Выбухание большого родничка | 17,8 |
| Мозговой крик | 10,7 |
| Вегето-висцеральные расстройства | 36,8 |
| Дыхательные нарушения: тахипноэ | 21,0 |
| брадипноэ | 15,7 |
| апноэ | 5,2 |

У 17,8% детей с синдромом возбуждения наблюдался гипертензивный синдром. Клиническая манифестация данного синдрома происходила на 2-3 сутки жизни и проявлялась у большинства детей пронзительным мозговым криком (10,7%), стойкой мышечной гипертонией (10,7%), выбуханием большого родничка (17,8%), а также оживлением физиологических и сухожильных рефлексов (17,8% и 17,8%). У 14,2% с синдромом возбуждения выявлялась очаговая неврологическая симптоматика, а у 9,0% симптом Грефе.

Таблица 3.2.5.

Неврологические проявления церебральной ишемии различной степени у новорожденных с синдромом угнетения.

| Неврологические симптомы | ЦИ 2 степени n=19 |
|-------------------------------------|-------------------|
| Спонтанная двигательная активность: | 47,3 |
| достаточная | |
| повышена | 31,5 |
| снижена | 40,9 |
| адинамия | 22,7 |
| Мышечный тонус: | 15,7 |
| физиологический | |
| мышечная гипертония | 10,7? |
| мышечная гипотония | 45,4 |
| атония | 10,5 |
| Физиологические рефлексы: | 47,3 |
| оживлены | |
| ослаблены | 50 |
| отсутствуют | 4,5 |
| Сухожильные рефлексы: | 9,0 |
| оживлены | |
| снижены | 81,1 |

| | |
|------------------------------------|------|
| арефлексия | 4,5 |
| Тремор конечностей, подбородка | 32,1 |
| Эквиваленты судорог | 15,7 |
| Судороги | 31,8 |
| Состояние ЧМН, косоглазие | 14,2 |
| Симптом Грефе | 9,0 |
| Нистагм | 22,7 |
| Выбухание большого родничка | 27,2 |
| Мозговой крик | 10,7 |
| Вегето-висцеральные расстройства | 54,5 |
| Дыхательные нарушения: тахипноэ | 36,3 |
| брадипноэ | 13,6 |
| апноэ | 4,5 |

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 сопровождал ЦИ 2-3 степени, он проявлялся снижением двигательной активности (40,9%), адинамией (22,7%), мышечной гипотонией (45,4%), ослаблением и отсутствием рефлексов (50,0% и 4,5%) и преобладанием парасимпатического вегетативного тонуса 54,5% , 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 возбуждения, так и для детей с синдромом угнетения и преобладал у последних. Он проявлялся стойкими генерализованными тоническими или клонико-тоническими пароксизмами длительностью 1-5 суток (10,7% и 31,8% соответственно в 1 и 2 группе), мышечной гипотонией и угнетением рефлексов орального и спинального автоматизма. У почти у всех больных с синдромом угнетения выявлялось нарушение дыхания в виде тахипноэ, брадипноэ и апноэ (36,3%, 13,6% и 4,5% соответственно).

Нейросонографические наблюдались признаки отека головного мозга которые полностью купировались к 7-му дню жизни лишь у трети детей с синдромом угнетения, в то время как у остальных детей высокая однородная эхогенность сохранялась до 14 - 21-го дня жизни.

Характеристика клинической и неврологической симптоматики ЦИ новорожденных имеет зависимость от ведущего синдрома, а также сопровождается характерными изменениями на нейросонографии, патологические изменения

3.3. Результаты катamnестического наблюдения за детьми с перенесенной церебральной ишемией

ЦИ обуславливают высокий процент неврологических расстройств, от легких функциональных нарушений до выраженных, инвалидизирующих детей состояний – детского церебрального паралича, эпилепсии, олигофрении. Поэтому проведение катamnестического исследования имеют особую научную и практическую значимость. Несмотря на многолетнюю историю изучения, в перинатальной неврологии остается много неясного и противоречивого в плане прогнозирования формирования осложнений ЦИ. Рост неврологической заболеваемости и инвалидности внушает серьезные опасения за судьбу подрастающего поколения и социально-экономического развития страны в целом. Все это требует интегративного подхода в дальнейшем обследовании и реабилитации детей первого года жизни с ЦИ [21, 38, 41].

Катamnестическому наблюдению подверглись 15 детей 1 группы и 12 детей 2 группы наблюдения. Результаты наблюдения за детьми в течение первого года жизни показали высокую частоту последствий церебральной ишемии как при синдроме возбуждения, так и при синдроме угнетения у детей, при этом частота проявлений осложнений ЦИ в группе с синдромом угнетения была выше.

Анализ полученных данных продемонстрировал, что в 3 месяца внутричерепная гипертензия чаще развивается у детей с ЦИ и синдромом угнетения (50% по сравнению с 1 группой 33,3%).

Расстройство вегетативной нервной системы отмечалось у 41,6% детей 2 группы независимо от степени тяжести ЦИ и у 13,3% детей 1 группы. Гиперактивное поведение, гипервозбудимость чаще наблюдались в группе детей с синдромом угнетения независимо от степени тяжести ЦИ (58,3%). Нарушение (задержка) психомоторного развития (ЗМР) в группе с синдромом возбуждения не выявлена, в группе с синдромом угнетения выявлена прямая ее зависимость ее частоты от тяжести ЦИ. В данном случае

отмечалось отставание детей в психомоторном развитии детей от сверстников на 1 эпикризный возраст.

Таблица 3.3.1.

Неврологический статус детей с сравниваемых групп с церебральной ишемией на 3 месяце жизни

| № | Неврологическиесиндромы | 1 групп а N=15 | 2 групп а N=12 |
|----------|---|-------------------------------|-------------------------------|
| 1 | Синдромдоброкачественнойвнутричерепнойгипертензии | 33,3% | 50% |
| 2 | Расстройствовегетативнойнервнойсистемы | 13,3% | 41,6% |
| 3 | Гиперактивность, гипервозбудимость | 40% | 58,3% |
| 4 | Задержкапсихомоторногоразвития | 20% | 66,6% |
| 5 | Судороги | 0% | 16,6% |

Симптоматические судороги и пароксизмальные расстройства, наблюдались только у детей с ЦИ и синдромом угнетения (16,6%).

При анализе результатов катамнестического наблюдения за состоянием здоровья детей в 6 месяцев выявлена положительная динамика симптомов внутричерепной гипертензии у детей всех подгрупп, с лучшей динамикой у новорожденных с синдромом возбуждения ЦИ до 20% и всего до 41,6% у детей с синдромом угнетения..

Проявления расстройства вегетативной нервной системы в сравнении с данными в 3 месяца уменьшились в обеих группах (до 23% во 2 группе и до 6,6% в 1 группе). Гиперактивное поведение, гипервозбудимость сохранились у детей, перенесших ЦИ с синдромом угнетения имея незначительную тенденцию к улучшению – до 50%. Нарушения (задержка) психомоторного развития к данному возрасту сохранились у 58,3% детей из 2 группы, при этом у 16,6% наблюдалось отставание на 2 эпикризных возраста.

Таблица 3.3.2.

**Неврологический статус детей с сравниваемых групп с
церебральной ишемией на 6 месяце жизни**

| № | Неврологическиесиндромы | 1 групп а N=15 | 2 групп а N=12 |
|----------|---|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 1 | Синдромдоброкачественнойвнутричерепнойгипертензи и | 20% | 41,6% |
| 2 | Расстройствовегетативнойнервнойсистемы | 6,6% | 23% |
| 3 | Гиперактивность, гипервозбудимость | 26,6% | 50% |
| 4 | Задержжкапсихомоторногоразвития | 6,6% | 58,3% |
| 5 | Отставаниена 2 эпикризныхвозраста | 0% | 16,6% |

Анализ данных в 9 месяцев показал, что частота доброкачественной внутричерепной гипертензии у детей 1 группы; в сравнении с данными 6-месячных детей значительно уменьшилась до единичных случаев (6,6%), а во 2-й группе детей с синдромом угнетения этот показатель оставался практически на уровне показателей 6 месячного возраста 41,6%. Частота расстройств вегетативной автономной нервной системы у детей 2 группы в динамике незначительно уменьшилась до 16,6% и отсутствовала в группе детей перенесших ЦИ с синдромом возбуждения.

Таблица 3.3.3.

**Неврологический статус детей с сравниваемых групп с
церебральной ишемией на 9 месяце жизни**

| № | Неврологическиесиндромы | 1 групп а N=15 | 2 групп а N=12 |
|----------|---|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 1 | Синдромдоброкачественнойвнутричерепнойгипертензи и | 6,6% | 41,6% |

| | | | |
|---|---|-------|-------|
| 2 | Расстройство вегетативной нервной системы | 0% | 16,6% |
| 3 | Гиперактивность, гипервозбудимость | 13,3% | 50% |
| 4 | Задержка психомоторного развития | 0% | 50% |
| 5 | Отставание на 2 эпикризных возраста | 0% | 16,6% |

Гиперактивное поведение и гипервозбудимость у детей 1-й подгруппы уменьшилось незначительно, однако, отмечено увеличение их частоты у детей 2-й группы. Нарушение (задержка) психомоторного развития, как в 6 и 9 месяцев больше отмечались у детей 2-й группы – 50%.

Нарастание частоты гиперактивного поведения и гипервозбудимости у детей, перенесших ЦИ с синдромом угнетения, в данный возрастной период на фоне отсутствия терапии ЦИ прежде потребовали дополнительной медикаментозной коррекции.

Анализируя данные наблюдения за детьми в 12 месяцев, установлено, что основным исходом к концу первого года жизни у детей, перенесших церебральную ишемию с синдромом угнетения, явился синдром гиперактивного поведения и гипервозбудимости, который наблюдался в 50% случаев, а также наблюдалась задержка психомоторного развития на 1 и 2 эпикризных возраста у 41,6%, на последнем месте стоял синдром доброкачественной внутричерепной гипертензии, который наблюдался в 25%

Таблица 3.3.4.

**Неврологический статус детей с сравниваемых групп с
церебральной ишемией на 12 месяце жизни**

| № | Неврологически синдромы | 1 групп | 2 групп |
|----------|--------------------------------|--------------------|--------------------|
|----------|--------------------------------|--------------------|--------------------|

| | | а N=15 | а N=12 |
|---|--|-------------------------|-------------------------|
| 1 | Синдром доброкачественной внутричерепной гипертензии | 6,6% | 25% |
| 2 | Расстройство вегетативной нервной системы | 0% | 16,6% |
| 3 | Гиперактивность, гипервозбудимость | 6,6% | 50% |
| 4 | Задержка психомоторного развития | 0% | 41,6% |
| 5 | Отставание на 2 эпикризных возраста | 0% | 8,3% |

Таким образом, проведенное исследование показало, что основным исходом церебральной ишемии с синдромом угнетения к концу первого года жизни у детей является в порядке убывания синдром гиперактивного поведения и гипервозбудимости, задержки психомоторного развития и доброкачественно внутричерепной гипертензии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря революционным диагностическим технологиям, научным исследованиям, более обстоятельно изучен патогенез внутриутробной гипоксии плода с учетом всех ее звеньев, разработаны многочисленные комплексные схемы ее профилактики и лечения [11,12]. Но, даже после 25 лет широкого применения накопленного опыта, революции в снижении перинатальной заболеваемости и смертности не произошло. Значит,

следует признать, что в общепринятой врачебной практике не существует однозначного признака или теста, применение которых в процессе беременности и родов могло бы подтвердить наличие или отсутствие анте- и интранатальной гипоксии [21, 89].

В связи с вышесказанным представляет значительный интерес поиск и разработка комплексных методов оценки состояния плода, наиболее валидных в отношении прогноза поражения ЦНС у плода и новорожденного, в связи с чем была сформирована цель настоящего исследования.

В соответствии с целью и задачами в первую очередь обследованные новорожденные с ЦИ были разделены в соответствии с ведущим неврологическим синдромом.

1 группа дети с ЦИ и синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимостью – 28 детей, и 2 группа – 22 ребенка с ЦИ и синдром угнетения. В качестве контроля были обследованы 17 новорожденных без признаков перинатального повреждения центральной нервной системы.

Следует отметить, что 1 группу составили дети с ЦИ легкой и средней степенью тяжести, тогда как 2 группу составили дети с тяжелой степенью ЦИ.

В первую очередь для нас представило интерес сравнительное изучение анамнеза у матерей детей с ЦИ, с определением предрасполагающих факторов.

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].

Так при изучении анамнеза матерей детей сравниваемых групп было выявлено, что во всех выделенных группах основную долю беременных составили первородящие в возрасте до 30 лет (89,0% и 63,8% в I и II группе соответственно, и 94% в контроле.)

В группе контроля средний возраст составил $27,3 \pm 1,1$ года; II группе – $28,3 \pm 1,1$ года; III – $29,9 \pm 1,1$ года. В группе сравнения первородящих старше 30 лет не было. Во I группе их оказалось 11%, а в II группе – 36,2%.

У беременных контрольной группы в акушерско-гинекологическом анамнезе отсутствовали нарушения менструального цикла и хронический аднексит; анемии и аборт отмечены всего 70,5% и 11,7%, инфекции мочеполовых путей и угроза прерывания беременности – в 11,7% и 17,6% наблюдения. У женщин I и II групп с одинаковой частотой в анамнезе выявлялись: нерегулярный менструальный цикл, аборт, ОРЗ, перенесенные во втором и третьем триместрах беременности, инфекции мочеполовых путей. Хронический аднексит, угрожающее прерывание беременности в 1,5 раза чаще выявлялись у беременных II группы при сравнении с I группой. Известно, что гипоксические поражения мозга у новорожденных являются следствием многих причин (заболевания матери, фетоплацентарная недостаточность, гестозы и т.д.); в ряде научных исследований показано, что в условиях недостатка кислорода у новорожденного развивается оксидативный стресс, нарушаются метаболизм и функции клеток. Эффективным механизмом рефляции этих процессов в норме и при патологии является реакция клеток крови. В частности, важная роль в

адаптации организма к изменившимся условиям внешней среды принадлежит эритроцитам, которые обеспечивают интегральный отклик адаптационных систем организма на действие эндо- и экзогенных повреждающих факторов. Логично предположить, что анемический синдром способствует более тяжелому течению церебральной ишемии и ухудшает прогноз.

Это было подтверждено нашими исследованиями, когда во всех сравниваемых группах наблюдалась высокая частота анемии беременных. При этом особенно выраженной по частоте и степени тяжести анемия наблюдалась в группе детей с угнетением нервной системы (100% матерей, 78,5% в I группе и 58,8% в группе контроля). При этом в группе детей с синдромом угнетения матери в 40,9% страдали анемией 3 степени тяжести, когда в группе детей с синдромом возбуждения данная степень анемии наблюдалась в 18,1%, а у матерей группы контроля отсутствовала. Немаловажным является то обстоятельство, что сниженные показатели гемоглобина были выявлены у 45,4% новорожденных с синдромом угнетения.

Таким образом одним из значимых факторов риска в развитии синдрома угнетения у новорожденных с ЦИ является тяжелая анемия беременных

Анализ частоты встречаемости различных факторов риска развития церебральной ишемии у плодов и новорожденных показал, что большой удельный вес этих факторов выявлен в II группе по сравнению со I. По-видимому, на большую степень тяжести развития церебральной ишемии у плода в значительной мере влияют такие факторы, как хроническая гипоксия плода 50% против 17,8%, продолжительность активной фазы родового акта более 8 часов 22,7% против 10,7%, незрелая шейка матки к началу родового акта и дородовое излитие околоплодных вод 40,9% и 22,7% против 28,5% и 7,1%. Данные факты говорят, что акушерская патология остается одной из главных факторов риска развития ЦИ.

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 (7,1 и 9,0% в I и II группе соответственно). Это явилось одной из причин поздней диагностики несоответствия плода и таза женщины, но данный факт не имел значительной разницы, в связи с чем к фактору риска по развитию тяжелой степени ЦИ он не относится.

Большое значение в оценке здоровья материя являлась наличии экстрагенитальной патологии. У части женщин экстрагенитальная патология носила сочетанный характер. Наличие хронических экстрагенитальных заболеваний зарегистрировано у 14 матерей (63,6 %) детей 2 группы, в том числе у 6 женщин (27,2%) наблюдались одновременно 2 и более нозологических форм. Самыми частыми вариантами патологии были нейроциркуляторная дистония и пиелонефрит по 22,7% в каждой нозологии.

Также с большей частотой встречались хронические заболевания органов пищеварения (гастрит, холецистит, дисфункции билиарного тракта) – 31,8 %, эндокринная патология (ожирение, заболевания щитовидной железы – 18,1 %.

При этом выявление экстрагенитальной патологии у матерей в группе детей с синдромом возбуждения при ЦИ была значительно ниже. Так, экстрагенитальная патология встречалась всего у 10 матерей 35,7%, и была выражена в наличии пиелонефрита (14,2%) и хронических заболеваний

желудочно-кишечного тракта (17,8%), у 10,7% матерей данной группы наблюдалось ожирение 1 степени.

В группе контроля наличие экстрагенитальной патологии было выявлено всего в 23,5% случаев и проявлялось в наличии симптомом гестационного пиелонефрита (17,6%) и нейроциркуляторной дистонии (11,7%), у 11,7% матерей также наблюдался хронический гастрит.

Отмечалась высокая частота повышенного титра IgG вирусных инфекций герпетической этиологии (герпес I, II и ЦМВ) у больных сравниваемых групп, при этом частота выявления данного факта у матерей в группе новорожденных с синдромом угнетения была более выше 31,8%, против 17,8% в 1 группе и 17,6% в группе контроля.

В настоящее время к факторам риска с большой прогностической ролью играют социально-бытовые факторы. Так представило интерес выявление вредных привычек у матери. Анализируя данный факт было выявлено, что во 2 группе 3 матерей детей курили, при этом почти все отцы детей данной группы курили – 19 человек (86,3%). Тогда как в 1 группе случаев курения матерью наблюдались всего в 3,5%, а отцы новорожденных курили в 35,7%. Таким образом, вредные привычки достоверно чаще выявлялись в 2-й подгруппе.

Профессиональные вредности чаще встречались у матерей в группе новорожденных с синдромом угнетения, это работа в жарком кондитерском цехе, тяжелая физическая работа, работа в поле и контакт с фосфатными удобрениями (18,1% против 7,1% в 1 группе). При этом в группе матерей контроля наличие профессиональных вредностей не было зарегистрировано.

Большое значение в течение беременности играли социально-бытовые условия в которых проживали матери новорожденных с ЦИ, так наибольшую частоту неблагоприятных социально-бытовых условий имели матери детей с синдромом угнетения 22,7%, против 17,8% у матерей детей 1 группы и 17,6% у матерей детей группы контроля.

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 синдрома возбуждения у новорожденных было сильно связано с хроническим аднекситом матери ($r=0,71$, $P<0,01$), анемией беременных ($r=0,76$, $P<0,01$), стремительными родами ($r=0,70$, $P<0,01$);

сильная связь выявлена с обвитием пуповины вокруг шеи плода во время родов ($r=0,75$, $P<0,01$); значительная связь – с угрозой прерывания беременности ($r=0,67$, $P<0,01$), абортами ($r=0,60$, $P<0,01$); слабая связь – с ОРЗ, перенесенными во II и III триместрах беременности ($r=0,31$, $P<0,05$).

Развитие синдрома угнетения коррелировало с абортами ($r=0,76$, $P<0,01$), угрозой прерывания беременности ($r=0,75$, $P<0,01$), значительные корреляции выявлены с хроническим аднекситом ($r=0,61$, $P<0,01$), анемией беременных ($r=0,79$, $P<0,01$), перенесенными ОРЗ по II и III триместрах беременности ($r=0,68$, $P<0,01$), 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 тяжелая форма церебральной ишемии – синдром угнетения встречался 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. Особое значение имело наличие тяжелой анемии беременных, что являлось

фактором хронической гипоксии плода, а затем влияло развитию более тяжелого синдрома угнетения при ЦИ новорожденных. Данный факт был подтвержденной высокой коррелятивной взаимосвязью между тяжестью течения у больных синдромом угнетения и степенью анемии.

Большое значение в развитии синдрома угнетения также имели неблагоприятные социально-бытовые условия и высокая частота экстрагенитальной патологии.

Степень функциональной зрелости головного мозга и пластичность нервной системы определяют неоднозначность степени проявления церебральной ишемии у новорожденных. Поэтому особое значение приобретает адекватная оценка тяжести структурно-функциональных повреждений ЦНС для дифференцированного подхода к новорожденным с ЦИ.

На первых этапах нашей работы мы провели сравнительную характеристику клинической симптоматики у новорожденных с различными синдромами ЦИ

Самая первая оценка общего состояния новорожденных с ЦИ была получена при рождении. Так, оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни у детей с синдромом возбуждения составила 0-3 балла у 2 детей (7,1%), 4-7 баллов у 25 детей (82,1%), 8-9 баллов у 3 (10,7%) детей.

Тогда как у детей с синдромом угнетения 0-3 балла было диагностировано у 10 детей (45,4%), 4-7 баллов у 12 детей (54,5%), 8-9 баллов у новорожденных с синдромом угнетения детей при рождении диагностировано не было

У новорожденных 1 группы с синдромом возбуждения 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%). У больных новорожденных 2 группы с синдромом угнетения, церебральная ишемия 1 степени не была диагностирована, 2 степени наблюдалась в 40,9% и тяжелой степени была в 59% случаев.

Определение оценки по шкалы Апгар в динамике на 5-й минуте показало, что в среднем у новорожденных с синдромом возбуждения степени данный показатель находился в пределах $7,2 \pm 0,9$ баллов, а во группе новорожденных с синдромом угнетения составил в среднем $5,1 \pm 1,0$ балл. Среди детей 2 группы с синдромом угнетения 3 (13,6%) 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 (9,0%) новорожденных 2 группы наблюдалась отсутствие положительной динамики в общем состоянии и на 10, на 15 и 20 минуте жизни.

Результаты исследования показали, что общее состояние новорожденных детей которое проявлялось наличием и тяжестью сопутствующей патологии, четко зависло от ведущего патологического синдрома и соответственно 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 синдромом возбуждения основной массы детей было расценено как средней тяжести, оно помимо неврологической симптоматики было обусловлено проявлениями внутриутробной инфекции у 18,1% детей, отечным синдромом (10,7%), а также постгипоксической кардиопатией, проявлением которой зачастую была брадикардия новорожденных (7,1%).

У части детей с синдромом возбуждения общее тяжелое состояние было также обусловлено наличием энтероколита и кардита

Общее состояние детей с синдромом угнетения было оценено как тяжелое, так, у данной группы новорожденных преобладали нарушения водно-солевого обмена (выраженный отечный синдром и потеря первоначальной массы тела более 10%) -22,7% и 18, 1% соответственно. У детей данной группы наблюдались случаи внутриутробной пневмонии (4,5%)

чаще стрептококковой этиологии, кардита (9,0%), энтероколита (13,6%).

Наблюдался большой процент по сравнению с детьми с синдромом возбуждения внутриутробной инфекции (27,2%). Следует отметить, что наиболее частыми возбудителями внутриутробных инфекции являлись стрептококки серогруппы А, источником которых могли быть очаги хронической инфекции у матери, Грибковая, хламидийная, уреаплазменная и цитомегаловирусная инфекции встречались в единичных случаях.

Конъюгационная желтуха, свидетельствующая о нарушении функции печени на антенатальном этапе развития, отмечались у каждого 3-го ребенка из этой группы. При этом у некоторых детей наблюдался высокий уровень непрямого билирубина (выше 200 мкмоль/л)

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

Для нас особый интерес представило изучение неврологической картины у детей сравниваемых групп.

При оценке неврологического статуса было выявлено, что в раннем неонатальном периоде у новорожденных с ЦИ неврологические нарушения проявлялись 4 синдромами: нервно-рефлекторной возбудимости, гипертензивно-гидроцефальным, угнетения и судорожным и в ряде случаев их сочетанием.

Следует отметить, что как синдром возбуждения так и синдром угнетения сопровождалась гипертензивным и судорожным синдромами, но наиболее часто данные синдромы наблюдались при синдроме угнетения. Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости в основном сопровождал ЦИ 1 и 2 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 (32,1%). 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 синдромом возбуждения к концу 7-х суток жизни у большинства новорожденных сохранялось лишь усиленное двигательное беспокойство, оживление рефлексов орального автоматизма и мелкоамплитудный тремор конечностей при плаче.

У 17,8% детей с синдромом возбуждения наблюдался гипертензивный синдром. Клиническая манифестация данного синдрома происходила на 2-3 сутки жизни и проявлялась у большинства детей пронзительным мозговым криком (10,7%), стойкой мышечной гипертонией (10,7%), выбуханием большого родничка (17,8%), а также оживлением физиологических и сухожильных рефлексов (17,8% и 17,8%). У 14,2% с синдромом возбуждения выявлялась очаговая неврологическая симптоматика, а у 9,0% симптом Грефе.

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 сопровождал ЦИ 2-3 степени, он проявлялся снижением двигательной активности (40,9%), адинамией (22,7%), мышечной гипотонией (45,4%), ослаблением и отсутствием рефлексов (50,0% и 4,5%) и преобладанием парасимпатического вегетативного тонуса 54,5% , 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 возбуждения, так и для детей с синдромом угнетения и преобладал у последних. Он проявлялся стойкими генерализованными тоническими или клонико-тоническими пароксизмами длительностью 1-5 суток (10,7% и 31,8% соответственно в 1 и 2 группе), мышечной гипотонией и угнетением рефлексов орального и спинального автоматизма. У почти у всех больных с синдромом угнетения выявлялось нарушение дыхания в виде тахипноэ, брадипноэ и апноэ (36,3%, 13,6% и 4,5% соответственно).

Нейросонографические наблюдались признаки отека головного мозга которые полностью купировались к 7-му дню жизни лишь у трети детей с синдромом угнетения, в то время как у остальных детей высокая однородная эхогенность сохранялась до 14 - 21-го дня жизни.

Характеристика клинической и неврологической симптоматики ЦИ новорожденных имеет зависимость от ведущего синдрома, а также сопровождается характерными изменениями на нейросонографии, патологические изменения

ЦИ обуславливают высокий процент неврологических расстройств, от легких функциональных нарушений до выраженных, инвалидизирующих детей состояний – детского церебрального паралича, эпилепсии, олигофрении. Поэтому проведение катамнестического исследования имеют особую научную и практическую значимость. Несмотря на многолетнюю

историю изучения, в перинатальной неврологии остается много неясного и противоречивого в плане прогнозирования формирования осложнений ЦИ. Рост неврологической заболеваемости и инвалидности внушает серьезные опасения за судьбу подрастающего поколения и социально-экономического развития страны в целом. Все это требует интегративного подхода в дальнейшем обследовании и реабилитации детей первого года жизни с ЦИ [21, 38, 41].

Катамнестическому наблюдению подверглись 15 детей 1 группы и 12 детей 2 группы наблюдения. Результаты наблюдения за детьми в течение первого года жизни показали высокую частоту последствий церебральной ишемии как при синдроме возбуждения, так и при синдроме угнетения у детей, при этом частота проявлений осложнений ЦИ в группе с синдромом угнетения была выше.

Анализ полученных данных продемонстрировал, что в 3 месяца внутричерепная гипертензия чаще развивается у детей с ЦИ и синдромом угнетения (50% по сравнению с 1 группой 33,3%).

Расстройство вегетативной нервной системы отмечалось у 41,6% детей 2 группы независимо от степени тяжести ЦИ и у 13,3% детей 1 группы. Гиперактивное поведение, гипервозбудимость чаще наблюдались в группе детей с синдромом угнетения независимо от степени тяжести ЦИ (58,3%). Нарушение (задержка) психомоторного развития (ЗМР) в группе с синдромом возбуждения не выявлена, в группе с синдромом угнетения выявлена прямая ее зависимость ее частоты от тяжести ЦИ. В данном случае отмечалось отставание детей в психомоторном развитии детей от сверстников на 1 эпикризный возраст.

Симптоматические судороги и пароксизмальные расстройства, наблюдались только у детей с ЦИ и синдромом угнетения (16,6%).

При анализе результатов катамнестического наблюдения за состоянием здоровья детей в 6 месяцев выявлена положительная динамика симптомов внутричерепной гипертензии у детей всех подгрупп, с лучшей динамикой у

новорожденных с синдромом возбуждения ЦИ до 20% и всего до 41,6% у детей с синдромом угнетения..

Проявления расстройства вегетативной нервной системы в сравнении с данными в 3 месяца уменьшились в обеих группах (до 23% во 2 группе и до 6,6% в 1 группе). Гиперактивное поведение, гипервозбудимость сохранились у детей, перенесших ЦИ с синдромом угнетения имея незначительную тенденцию к улучшению – до 50%. Нарушения (задержка) психомоторного развития к данному возрасту сохранились у 58,3% детей из 2 группы, при этом у 16,6% наблюдалось отставание на 2 эпикризных возраста.

Анализ данных в 9 месяцев показал, что частота доброкачественной внутричерепной гипертензии у детей 1 группы; в сравнении с данными 6-месячных детей значительно уменьшилась до единичных случаев (6,6%), а во 2-й группе детей с синдромом угнетения этот показатель оставался практически на уровне показателей 6 месячного возраста 41,6%. Частота расстройств вегетативной автономной нервной системы у детей 2 группы в динамике незначительно уменьшилась до 16,6% и отсутствовала в группе детей перенесших ЦИ с синдромом возбуждения.

Гиперактивное поведение и гипервозбудимость у детей 1-й подгруппы уменьшилось незначительно, однако, отмечено увеличение их частоты у детей 2-й группы. Нарушение (задержка) психомоторного развития, как в 6 и 9 месяцев больше отмечались у детей 2-й группы – 50%.

Наращение частоты гиперактивного поведения и гипервозбудимости у детей, перенесших ЦИ с синдромом угнетения, в данный возрастной период на фоне отсутствия терапии ЦИ прежде потребовали дополнительной медикаментозной коррекции.

Анализируя данные наблюдения за детьми в 12 месяцев, установлено, что основным исходом к концу первого года жизни у детей, перенесших церебральную ишемию с синдромом угнетения, явился синдром гиперактивного поведения и гипервозбудимости, который наблюдался в 50% случаев, а также наблюдалась задержка психомоторного развития на 1 и 2

эпикризных возраста у 41,6%, на последнем месте стоял синдром доброкачественной внутричерепной гипертензии, который наблюдался в 25%

Таким образом, проведенное исследования показало, что основным исходом церебральной ишемии с синдромом угнетения к концу первого года жизни у детей является в порядке убывания синдром гиперактивного поведения и гипервозбудимости, задержки психомоторного развития и доброкачественно внутричерепной гипертензии.

ВЫВОДЫ

1. Фоном развития гипоксического поражения плода и новорожденного служит возраст первородящих старше 30 лет и обусловленная им возрастающая генитальная и экстрагенитальная патология.
2. В развитии синдрома угнетения при ЦИ новорожденных выявлен большой удельный вес встречаемости различных факторов риска, из них основными являлись хроническая гипоксия плода 50%, затяжные роды 22,7%, незрелая

шейка матки к началу родового акта 40,9% и дородовое излитие околоплодных вод 28,5% и 7,1% , а также тяжелая анемия беременных.

3. Синдром угнетения при ЦИ новорожденных сопровождался более тяжелой клинико-неврологической картиной, с высокой частотой развития гипертензионного и судорожного синдромов.
4. Основными исходами церебральной ишемии с синдромом угнетения к концу первого года жизни у детей является в порядке убывания синдром гиперактивного поведения и гипервозбудимости, задержки психомоторного развития и доброкачественной внутричерепной гипертензии,
5. При ЦИ новорожденных с синдромом возбуждения наблюдается благоприятный неврологический исход с единичными случаями синдрома гиперактивности поведения и гипервозбудимости.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Выявление основных факторов риска у новорожденных с ЦИ, даст возможность прогнозировать развитие ведущего неврологического синдрома, а следственно особенности клинической симптоматики, с целью начала ранней терапии выявленных нарушений.

Дети с синдромом угнетения, требуют повышенного внимания со стороны педиатров и детских невропатологов, для своевременно коррекции

осложнений и реабилитации неврологической симптоматики и отставания в психомоторном развитии.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Худайкулов В.Е. Скрининговая оценка клинической симптоматики у новорожденных с церебральной ишемией.//Материалы Международного конгресса «здоровье для всех: профилактика, лечение, реабилитация». Алма-Ата 2010. С. 61-63.

2. Худайкулов В.Е. Особенности клинической симптоматики у новорожденных с церебральной ишемией.// Проблемы биологии и медицины. 2015. - №2. – С. 139-142.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- 1.И.А.Каримов. Высокая духовность – непобедимая сила.-Ташкент. 2008.- С.80.
2. Национальная модель охраны здоровья матери и ребенка в Узбекистане. Выступление И.А.Каримова в 26.11.11г. во дворце Симпозиумов.

возникновения и прогрессирования.

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. - 157 с.
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. Бомбарди́рова Е.П. Эффективность функциональной реабилитации преждевременно родившихся детей: Автореф. дис. докт. мед. наук. — М., 2004.—43с.
13. Бомбарди́рова 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 доплерографии. // 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 клиничко-метаболической адаптации глубоко недоношенных 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 кровоток 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 клинико-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., ШабаловН.П.Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. - М.: МЕДПРЕССинформ, 2009. - 253 с.
- 40.Сергеева О.Н., Сугулина 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. Гипоксическиеперинатальные 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. Бомбардинова, 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., Бомбардилова 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., Бомбардилова 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., Бомбардилова 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 PediatrPsychol 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). //ActaDermato- 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:// Excerptamedica, 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., Strettoi 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.ofanaesthesiolog*. 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. CentraalBegeleidingsorgaanvoor de IntercollegialeToetsing (CBO).Acute pijnbijkinderen.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'efficaciteet 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., BriggerHeuerB.,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. FattalValevski 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, RaivioKO. 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.