

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН  
САМАРКАНДСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

**УДК616.832-602.002.005.4.053.3**

*На правах рукописи*

**Хайдарова Никола Усмановна  
«ДИНАМИКА МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА ПРИ  
ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У  
НОВОРОЖДЕННЫХ»**

**Специальность: 5А 510206 –Неонатология-**

**Диссертация соискание академической степени магистра**

**Научный руководитель:  
Проф. Абдуллаева М.Н.**

**Самарканд 2016**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	8
1.1. Национальная модель охраны здоровья матери и ребенка в Узбекистане	8
1.2 . Перинатальные поражения нервной системы, классификация и вопросы терминологии	11
1.3.Патофизиология гипоксико-ишемической энцефалопатии	15
1.4 Клиника гипоксико-ишемической энцефалопатии	18
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	27
2.1. Общая характеристика обследованных детей.	27
2.2. Методы исследования	28
2.3. Результаты исследования в контрольной группе	30
ГЛАВА 3.РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.	33
3.1. Факторы риска и сравнительная клиническая характеристика наблюдаемых новорожденных с ГИЭ	33
3.2. Метаболический статус у новорожденных детей с ГИЭ в зависимости от срока гестации	52
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	66
ВЫВОДЫ	81
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	82
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ	83
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	84

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВУИ	внутриутробное инфицирование
ГИЭ	гипоксически-ишемическая энцефалопатия
ЖДА	железодефицитная анемия
ЗВУР	задержка внутриутробного развития
МПИ	мочеполовая инфекция
ХВГ	хроническая внутриутробная гипоксия
ЩФ	Щелочная фосфатаза
ЦИ	церебральная ишемия
ДВЧГ	Доброкачественная внутричерепная гипертензия
pCO <sub>2</sub>	Парциальное давление углекислого газа
SO <sub>2</sub>	Сатурация кислорода

## 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 с 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 [7,12,58,67,80,]. Определяющее место в структуре патологии новорожденных занимают перинатальные поражения центральной нервной системы, частота которых составляет 60-80%, а в общей популяции детей достигает 15-20% [15,59,67,83,92].

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 адаптация метаболического статуса. В частности, важная роль в адаптации организма к изменившимся условиям внешней среды принадлежит белковому или липидному обмену, обмену макро и микроэлементов, которые обеспечивают интегральный отклик адаптационных систем организма на действие эндо- и экзогенных повреждающих факторов [4,5,10,14,36,55,72,85]. Логично предположить, что все эти нарушения способствует более тяжелому течению гипоксически-ишемической энцефалопатии и ухудшают прогноз. Однако проблема корреляции тяжести гипоксического повреждения мозга и изменений в показателях метаболического статуса у новорожденных пока не имеет однозначного решения.

В последние годы диагностическая значимость биохимических маркеров при гипоксических повреждениях ЦНС является предметом

активного изучения. Однако динамическая оценка и интерпретация измененных уровней биохимических показателей остается предметом дискуссий.

### **Цель исследования**

Установить закономерности формирования тяжести гипоксически-ишемических повреждений головного мозга новорожденных детей в условиях нарушенного метаболического статуса

### **Задачи исследования**

1. Определить ведущие факторы риска, способствующие формированию гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных детей.
2. Выявить особенности клинико-биохимические проявлений при различной тяжести гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных детей.
3. Провести корреляционную взаимосвязь, между тяжестью перинатального гипоксического поражения головного мозга, сроками гестации со степенью патологии метаболических показателей..

### **Научная новизна**

Впервые проведено комплексное исследование сочетанного влияния перинатальной гипоксии и патологических показателей метаболизма на течение гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных детей в зависимости от срока гестации. Показана причастность патологического уровня щелочной фосфатазы, билирубина, общего белка крови к тяжелому и прогрессивному течению гипоксически-ишемической энцефалопатии. Показана частота низкого уровня липидного обмена, в частности холестерина и триглицеридов при перинатальном поражении ЦНС, что связано с интенсивностью липолиза у данного контингента детей на фоне гипоксии.

### **Практическая значимость**

Наблюдаемые метаболические сдвиги при постгипоксическом синдроме во взаимосвязи с анамнезом, предыдущими показателями лабораторного обследования объясняют причинно-следственную связь

формирования постгипоксических осложнений у новорожденного и могут служить чувствительным маркером предрасположенности к мембранной патологии.

### **Положения выносимые на защиту.**

1. К факторам, создающим угрозу перинатальному благополучию с риском гипоксического поражения ЦНС, отнесены низкий образовательный уровень матери, наличие у женщины сопутствующей экстрагенитальной патологии (преимущественно заболевания системы кровообращения и болезни мочеполовой системы) и отягощенный интранатальный анамнез (слабость родовой деятельности, экстренное кесарево сечение, дородовое излитие околоплодных вод, мекониальные околоплодные воды).
2. У доношенных детей с ГИЭ наиболее частым гипоксическим поражением внутренних органов является поражение сердечно-сосудистой системы и печени, а у не доношенных новорожденных поражение желудочно-кишечного тракта, при этом в обеих группах также отмечается высокая частота постгипоксического поражения почек
3. Снижения уровня белка в сыворотке крови, способствовало высвобождению и накоплению билирубина и длительному сохранению пролонгированной неонатальной гипербилирубинемии. При этом это сопровождалось повышением уровня основного фермента характеризующим окислительные процессы в организме – уровнем щелочной фосфатазы. Данные факты влияли на степень проявлений перинатального гипоксического процесса и выраженность неврологического статуса.
4. Высокий уровень окислительных процессов сопровождающийся повреждением мембран клеток и повышением липолиза подтвержден низким уровнем холестерина и триглицеридов, которые также имели значительную корреляционную связь с уровнем перинатальной гипоксии ЦНС

**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

**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 научные работы.

**Структура и объем работы:** Диссертация изложена на 99 печатных страницах, иллюстрирована 14 таблицами и 12 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 138 источников, в том числе 41 зарубежной литературы

# ГЛАВА I.

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### **1.1. Национальная модель охраны здоровья матери и ребенка в Узбекистане**

В Узбекистане уделяется огромное внимание сфере здравоохранения, в том числе охране здоровья матери и ребенка, защита здоровья матери и ребенка определена в качестве приоритетного направления, что является самой верной стратегией не только с точки зрения сегодняшнего дня, но и будущего [1,2].

В годы независимости в нашей стране во главе с Президентом Исламом Каримовым осуществлены кардинальные реформы в сфере здравоохранения. Созданы все необходимые условия для обеспечения здоровой и достойной жизни народа, воспитания физически и духовно здорового молодого поколения, расширения отечественного производства фармацевтической продукции. Принятые соответствующие законы Республики Узбекистан, указы и постановления Президента страны, Кабинета Министров служат важным фактором развития сферы здравоохранения. Указ главы государства «О государственной программе реформирования системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 10 ноября 1998 года ознаменовал начало важного этапа в коренном реформировании отрасли.

Охрана здоровья матерей и детей, воспитание всесторонне здорового поколения определены в качестве приоритетных задач государственной политики. Одним из первых международных документов, к которым присоединился Узбекистан, была Конвенция ООН о правах ребенка, ратифицированная парламентом страны 9 сентября 1992 года. 8 января 2008 года был принят Закон Республики Узбекистан «О гарантиях прав ребенка». Первый орден страны «Соглом авлод учун» («За здоровое поколение»), учрежденный 4 марта 1993 года, является своеобразным символом воплощения мечты о здоровом поколении, а также масштабной работы по формированию физически и духовно развитого молодого поколения [1,2].

Забота о здоровье женщины, продолжательницы жизни, и детей – это

забота о будущем нации. Наш народ издревле с почтением относится к женщине, являющейся хранительницей семьи, матерью и воспитателем гармонично развитых детей. В процессе осуществляемых в годы независимости реформ эти наши добрые традиции и обычаи обогатились новым содержанием.

Укрепление в сознании людей идеи «Здоровая мать – здоровый ребенок», воспитание гармонично развитого поколения в полном смысле слова превратились в общенациональное движение. Говоря о здоровом поколении, мы имеем в виду в первую очередь здоровое потомство. В этом направлении за прошедшие годы на основе программы «Здоровая мать – здоровый ребенок» были разработаны мероприятия, последовательно осуществляются меры по охране материнства и детства, повышению в семье медицинской культуры, укреплению генофонда нации [2].

За прошедший период в Узбекистане создана национальная модель оказания медицинских услуг на уровне мировых стандартов. Создана сеть качественно новых, отвечающих самым высоким требованиям современных медицинских учреждений, в том числе республиканские центр экстренной медицинской помощи и специализированные научно-практические центры по различным направлениям медицины. В регионах функционируют многопрофильные больницы для детей и взрослых, построены новые родильные комплексы, укреплена база первичного звена здравоохранения, в частности, сельских врачебных пунктов.

Создана единая система оказания специализированной помощи детям, в структуру которой входят Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии и 13 региональных детских многопрофильных медицинских центров. Квалифицированную помощь матерям и новорожденным с применением новейших высоких технологий оказывают Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерства и гинекологии, его региональные филиалы, перинатальные центры.

На основе принятой по инициативе главы государства Государственной программы «Скрининг матери и ребенка» во всех регионах страны образованы современные скрининговые центры. Это позволяет вывести на качественно новый уровень предупреждение и лечение многих врожденных и наследственных заболеваний.

В целях дальнейшего усиления и повышения эффективности проводимой в стране работы по развитию и укреплению системы охраны репродуктивного здоровья населения организованы Республиканский центр репродуктивного здоровья и его 13 региональных филиалов, которые оказывают высококвалифицированную медицинскую помощь, проводят работу по повышению информированности населения в области репродуктивного здоровья и формирования здоровой семьи.

Улучшение рациона питания является составной частью национальной стратегии повышения благосостояния населения. В данном направлении создана необходимая законодательная и нормативная база для обеспечения безопасности и качества продуктов питания. Приняты законы «О государственном санитарном надзоре», «О профилактике микронутриентной недостаточности среди населения», «О сертификации продукции и услуг», «О профилактике йододефицитных заболеваний». В нашей стране осуществляются профилактические меры по охране репродуктивного здоровья населения, укреплению здоровья беременных женщин путем обеспечения их специальными поливитамиными комплексами, содержащими необходимый спектр жизненно важных микронутриентов. Государством выделены средства на закупку поливитаминовых комплексов, что позволяет ежегодно оздоравливать беременных женщин, проживающих в сельской местности, способствует укреплению здоровья матерей и предупреждению рождения детей с врожденными дефектами. Успешно реализуются программы по фортификации муки, йодированию соли. Все это, а также оказание своевременных лечебных и профилактических услуг позволило значительно снизить распространенность йододефицита среди

населения и анемии среди женщин фертильного возраста.

Президентом страны приняты постановления «О дополнительных мерах по охране здоровья матери и ребенка, формированию здорового поколения» от 13 апреля 2009 года, «О Программе мер по дальнейшему усилению и повышению эффективности проводимой работы по укреплению репродуктивного здоровья населения, рождению здорового ребенка, формированию физически и духовно развитого поколения на 2009-2013 годы» от 1 июля 2009 года. В ходе выполнения задач, намеченных в данных документах, особое внимание уделяется мерам, направленным на оздоровление женщин фертильного возраста, продление интервалов между родами, предупреждение ранних браков и браков между близкими родственниками, повышение квалификации медицинских кадров, укрепление материально-технической базы учреждений родовспоможения и первичного звена здравоохранения, широкое информирование населения по вопросам репродуктивного здоровья. Проводимая работа по массовому привлечению детей и подростков к физической культуре и спорту также служит важным фактором воспитания гармонично развитого поколения.

Успешно реализуются проекты по обеспечению безопасной беременности, эффективному перинатальному уходу, реанимации новорожденных, грудному вскармливанию, мониторингу роста и развития детей [1,2].

## **1.2. Перинатальные поражения нервной системы, классификация и вопросы терминологии**

Перинатальное поражение нервной системы – патологическое состояние новорожденных и детей первого месяца жизни полиэтиологической природы, развившееся в связи с поражением мозга в антенатальном, интранатальном и раннем неонатальном периодах. По мнению отечественных авторов, перинатальная энцефалопатия – собирательный диагноз, подразумевающий нарушение функции или структуры головного мозга различного происхождения, возникшее в

перинатальный период. Перинатальным периодом принято считать период с 28 недель беременности до 1-й недели жизни ребенка[92].

По определению комитета экспертов ВОЗ, энцефалопатии – это преходящие и неклассифицированные состояния головного мозга не воспалительного генеза. Данный термин принят во всем мире, однако он часто подвергается обсуждению и критике [58,59]. До 1979-1980 гг. в клинической практике для обозначения перинатальной патологии мозга широко применялся термин "внутричерепная родовая травма", у детей первых дней жизни - "нарушение мозгового кровообращения", "нарушение гемоликвородинамики". С 1979 г. использовалась терминология и клиническая классификация, предложенная Ю.А.Якуниным, и в соответствии с этой классификацией введен термин "перинатальная энцефалопатия" – для новорожденных детей начиная с конца второй недели жизни (для детей первых дней жизни сохраняется термин "гипоксия" и "асфиксия"). Классификация позволяет определить преимущественный уровень и этиологию поражения (гипоксическую, травматическую, смешанную; уровень - энцефалопатия, миелопатия, энцефаломиелопатия), период течения заболевания и ведущий клинико-неврологический синдром, от которого зависит посиндромная терапия [67,68,92].

Использование современных технологий в перинатальной практике позволило уточнить этиологию, патогенетические механизмы, клиническую и морфологическую структуру, выработать единые подходы к терминологии и разработать классификацию перинатальных поражений нервной системы новорожденных [15]. В последнее время практикующими врачами широко используется термин гипоксико-ишемическая энцефалопатия, который охватывает понятия, как церебральная ишемия, так и кровоизлияния гипоксического (нетравматического) характера.

В 2000 году Российскими учеными была предложена классификация перинатальных поражений нервной системы (ППНС), и формулировка диагноза ГИЭ, согласно данной классификации, сопоставима с

формулировкой «перинатальное гипоксическое поражение мозга» или «церебральная ишемия». С недавних пор исследователи предлагают называть данные состояния также детским инсультом [15].

Настоящая классификация, в отличие от ранее используемого термина «перинатальная энцефалопатия», отражающего только лишь период воздействия патологических факторов и общее понятие о мозговой дисфункции, предусматривает подразделение неврологических нарушений периода новорожденности на 4 основные группы в зависимости от ведущего механизма повреждения: гипоксические, травматические, токсико-метаболические и инфекционные [92].

Гипоксические поражения нервной системы включают церебральную ишемию 3-х степеней тяжести, внутричерепные кровоизлияния гипоксического генеза, а также сочетанные ишемические и геморрагические поражения ЦНС нетравматического генеза [58,59,66,67,92]. Травматические поражения нервной системы перинатального периода включают в себя внутричерепные родовые травмы, родовые травмы спинного мозга и родовые травмы периферической нервной системы, включающие в себя травмы плечевого сплетения и отдельных нервов [80].

Дисметаболические и токсико-метаболические нарушения функций ЦНС включают в себя преходящие нарушения обмена веществ и собственно токсико-метаболические нарушения функций ЦНС, охватывающие расстройства обусловленные приемом матерью во время беременности токсических веществ, состояния обусловленные действием токсинов инфекционных агентов (вирусных, грибковых), а также состояния обусловленные воздействием лекарственных препаратов на мозг плода или новорожденного [5,55].

Поражение ЦНС при инфекционных заболеваниях перинатального периода подразделяются на поражение ЦНС при внутриутробных инфекциях (TORCH-синдром), а также поражение ЦНС при неонатальном сепсисе клинически проявляющийся энцефалитом, менингитом, и

менингоэнцефалитом, вентрикулитом [7,9,12,68].

Помимо ведущего повреждающего фактора, в каждой из этих групп выделяются: нозологическая форма, степень тяжести повреждения и основные неврологические симптомы и синдромы. Принципиально новым в классификации является разделение гипоксических повреждений мозга на церебральную ишемию и внутрочерепные кровоизлияния [7,9,24,35]. Зарубежом применяется термин «гипоксико-ишемическое поражение головного мозга».

При построении «Классификации последствий перинатальных повреждений нервной системы у детей 1-го года жизни» были использованы следующие принципы:

1. Этиология и патогенетическая основа поражений нервной системы перинатального периода, установленные в соответствии с положениями «Классификации перинатальных повреждений нервной системы у новорожденных», (2000г);
2. Варианты клинического течения - преходящие (транзиторные) и стойкие (органические);
3. Основные нозологические формы;
4. Исходы (полная компенсация, функциональные нарушения или стойкий неврологический дефицит к 1-му году жизни).

Однако многообразие неврологических отклонений не ограничивается периодом новорожденности. Дальнейший рост и развитие детей на первом году жизни, перенесших перинатальные поражения нервной системы, выявляет различные варианты неврологических исходов, варьирующих между полным выздоровлением, транзиторными (преходящими) формами и стойкими (органическими) дефектами [66,67].

Несмотря на многолетнюю историю изучения, в перинатальной неврологии остается много неясного и противоречивого как в плане формулировки диагноза, так и в терапии. 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 обследовании и реабилитации детей первого года жизни с перинатальной патологией нервной системы. К началу XXI века, благодаря значительным достижениям в области перинатальной неврологии, появлению высокоинформативных методов исследования ЦНС, позволяющих выявлять на максимально ранних сроках различные патологические состояния, требования к диагностике и лечению перешли на качественно иной уровень. Это способствовало разработке новых алгоритмов построения унифицированных диагнозов и стандартизированных подходов к терапии [68].

### **1.3. Патопфизиология гипоксико-ишемической энцефалопатии**

Асфиксия, регистрируемая у новорожденных, очень часто является логическим продолжением гипоксии, начавшейся еще во внутриутробном периоде. По данным Шабалова Н.П. (2009)[92] в 72,4% гипоксия и асфиксия становится одной из главных причин гибели плода в родах или в ранний неонатальный период. Асфиксия, перенесенная в родах и в периоде новорожденности не проходит бесследно и оказывает негативное воздействие на развивающийся мозг. Как указывалось выше, в основе психоневрологических расстройств лежат значительные нейрональные потери, дистрофические изменения нервных клеток в коре головного мозга, в подкорковых структурах, в желудочках мозга и перивентрикулярном пространстве. При этом обращается внимание на существенную разницу по характеру нозологических форм, возникающих неврологических расстройств у доношенных и недоношенных новорожденных. Так, если у доношенных новорожденных выделяются три нозологические формы: гипоксико-ишемическая энцефалопатия, некроз стволовых ядер, субарахноидальное кровоизлияние, то у недоношенных детей особенно выделяют: перивентрикулярный геморрагический инфаркт, перивентрикулярно-интравентрикулярное кровоизлияние, перивентрикулярная лейкомаляция. В патогенезе повреждений головного мозга вследствие асфиксии/гипоксии

выделяют метаболические расстройства – пусковым механизмом, которых является дефицит кислорода, а непосредственным повреждающим мозг факторами – продукты извращенного метаболизма. Немаловажное значение имеют церебро-васкулярные расстройства и нарушения механизма ауторегуляции мозгового кровообращения, наступающего опять таки вследствие недостаточности кислорода [3,4,7,9,12,15,25,27,60,83].

Повреждение гематоэнцефалического барьера ведет к нарушению метаболизма глюкозы, затем к нарушению синтеза липидов и нуклеиновых кислот, к тканевому ацидозу, накоплению молочной кислоты, повышению  $PCO_2$ , падению артериального давления и снижению скорости мозгового кровотока, нарушению гомеостаза кальция, снижению высокоэнергетических фосфатных соединений, повышению уровня лактата в тканях мозга, накоплению арахидоновой кислоты, изменению проницаемости нейронов и наконец, к утрате церебральной ауторегуляции мозгового кровотока [20,36,58,78].

При этом непосредственными факторами повреждения головного мозга при гипоксии считают: ацидоз, накопление аминокислот и свободных радикалов. Ацидоз, являющийся неизбежным спутником кислородной недостаточности, проявлялся в высоких концентрациях молочной кислоты в тканях. Чем выше ее накопление, тем меньше существует возможность восстановления церебральных функций. Среди аминокислот, оказывающих токсическое воздействие на мозговую ткань, выделяют особо такие как глутамат,  $\gamma$ -аминобутировую кислоту, аспартат, таурин, фосфоэтанолламин и этанолламин, участвующие в передаче возбуждения. Свободные кислородные радикалы оценивают как потенциально деструктивные вещества, повреждающие клеточные мембраны и митохондрии (супероксидный ион, гидроксия и др.) [70].

Для возникновения метаболической катастрофы требуется время. Обычно оно ограничивается минутами или несколькими часами после рождения ребенка. Использование этого краткого промежутка времени, когда

наступающие изменения в мозгу еще носят обратимый характер, является залогом профилактики тяжелых церебральных расстройств [20].

При этом первостепенное клиническое значение придается показателям общей и церебральной гемодинамики. Непосредственной реакцией на гипоксию у плода и новорожденного является повышение интенсивности работы сердца, мозгового кровотока и обеспечение кислородом мозговой ткани. До тех пор, пока содержание кислорода в артериальной крови успевает восстанавливаться (до 90%) мозговых повреждений не наступает. Сниженное восстановление концентрации O<sub>2</sub> (менее 90%) способствует появлению кардиоваскулярных расстройств (до коллапса) и возникновению поражений головного мозга [43,91].

Очень высокая чувствительность кардиоваскулярной системы к гипоксии позволяет использовать показатели деятельности сердца для мониторинга плода. Эти показатели выполняют роль «клинического гида» в оценке ситуации и определении угрозы наступления асфиксической энцефалопатии [56,65].

Действительно, новорожденные с выраженной ГИЭ почти всегда имеют нерегулярную работу сердца и измененное кровяное давление. Следует иметь в виду, что разные структуры головного мозга обладают разной переносимостью кислородного голодания. Это связано с тем, что темпы созревания различных регионов мозга различны и сцепленность кровотока с интенсивностью обмена веществ варьирует в зависимости от топографической зоны мозга. Так, известно, что продолговатый мозг обладает высокой чувствительностью к PCO<sub>2</sub> и при гипоксическом воздействии происходит сразу же увеличение регионального кровотока и ускоренное потребление глюкозы. В противоположность этому в белом веществе мозговых гемисфер, обладающих в силу своей незрелости низкой чувствительностью сосудов к PCO<sub>2</sub>, изменения в региональном кровотоке происходят относительно небольшие. При асфиксии включаются ряд механизмов, которые направлены на поддержание мозгового кровотока в

церебральных сосудах. Это приводит к централизации кровообращения, и перераспределению крови между «значимыми» органами – мозгом, сердцем и надпочечниками, что в свою очередь приводит к выбросу адреналина и дальнейшей компенсации циркуляторных нарушений [46].

У взрослых церебральный кровоток сохраняется относительно на постоянном уровне, несмотря на широкий диапазон колебаний системного артериального давления. Это явление известно как мозговая ауторегуляция, которая помогает поддерживать перфузию мозга. У взрослых при колебании АД с диапазоном в 40 мм.рт.ст. обеспечивается адекватное кровоснабжение головного мозга, в то время как у новорожденного этот показатель составляет 10-20 мм.рт.ст. [56,65,83].

#### **1.4. Клиника гипоксико-ишемической энцефалопатии**

Частота смертности от ГИЭ по данным ВОЗ составляет 25-50%. Большинство смертей наступает в течение первой недели жизни от полиорганной недостаточности или неправильно оказанной медицинской помощи. Некоторые младенцы, перенесшие асфиксию, погибают в первые месяцы жизни от аспирационной пневмонии или системных инфекций [15,35,36]. Более чем у 80% младенцев перенесших асфиксию развиваются серьезные осложнения, и у 10-20% преходящие неврологические расстройства. И даже если в период новорожденности неврологического дефицита не наблюдается, то в отдаленном периоде могут иметь место функциональные нарушения со стороны ЦНС. Так, дети, перенесшие ГИЭ в младенчестве, хуже сверстников усваивают школьную программу. В связи с этим профилактика и ранняя диагностика гипоксии/асфиксии плода является важнейшей задачей специалистов – терапевтов, гинекологов, неонатологов и неврологов [68,80].

В клинике перинатальных поражений нервной системы принято выделять острый и восстановительный периоды. Продолжительность острого периода сама является предметом дискуссии и по данным Якимова В.Г (2004) составляет от 7-10 дней до 1 месяца, по другим данным у доношенных

детей этот период составляет 7 дней, у недоношенных 28 дней. Российскими учеными вместо термина «острый период» предложен термин «период формирования неврологического дефицита» [9,12].

Согласно классификации ППНС РАМН (1999,2006) выделяют 3 степени тяжести церебральной ишемии, собственно ГИЭ: Церебральная ишемия I-й степени (легкая) обусловлена интранатальной гипоксией, легкой асфиксией и проявляется возбуждением ЦНС чаще у доношенных, угнетением – у недоношенных, длительностью не более 5-7 суток. Лабораторно определяется умеренная гипоксемия, гиперкарбия и ацидоз [78,94].

Церебральная ишемия II-й степени (средней тяжести) определяются факторами, свидетельствующими о внутриутробной гипоксии плода, присутствуют экстрацеребральные причины церебральной гипоксии, возникшие постнатально. Клинически проявляется угнетением ЦНС, возбуждением или сменой фаз церебральной активности (длительностью более 7 дней). Возможны судороги у недоношенных чаще тонические или атипичные (судорожные апноэ, стереотипные спонтанные оральные автоматизмы, трепетание век, миоклонии глазных яблок, “требущие” движения рук, “педалирование” - ног); у доношенных – мультифокальные клонические. Приступы обычно кратковременные, однократные, реже повторные. Характерны внутричерепная гипертензия (транзиторная, чаще у доношенных) и вегетативно-висцеральные нарушения, нарушения метаболизма (гипоксемия, гиперкарбия, ацидоз более выражены и стойкие) [78,94].

Церебральная ишемия III-й степени (тяжелая) обусловлена факторами приводящими к внутриутробной гипоксии плода и/или тяжелой перинатальной асфиксии, экстрацеребральными причинами стойкой гипоксии мозга (ВПС, гиповолемический шок и др.) [56]; Клинически проявляется прогрессирующей потерей церебральной активности – свыше 10 дней (в первые 12 часов жизни глубокое угнетение или кома, в период с

12-24 часов кратковременное нарастание уровня бодрствования, с 24-72 часов - нарастание угнетения или кома), дисфункцией стволовых отделов мозга (нарушения ритма дыхания, зрачковых реакций, глазодвигательные расстройства). Наблюдаются повторные судороги, возможен эпистатус, поза декортикации или децеребрации (зависит от обширности поражения), выраженные вегетативно-висцеральные нарушения и прогрессирующая внутричерепная гипертензия, характерны стойкие метаболические нарушения [85].

В зависимости от превалирующей симптоматики выделяют следующие синдромы «периода формирования неврологического дефицита»:

- Синдром церебральной возбудимости;
- Синдром церебральной депрессии;
- Синдром вегетативно-висцеральных расстройств;
- Синдром ликворо-сосудистой дистензии;
- Судорожный синдром;
- Врожденный гипертонус;
- Врожденный гипотонус;
- Другие нарушения мышечного тонуса.

Морфологические нарушения в головном мозге при его гипоксическом поражении имеют особенности, зависящие от гестационного возраста новорожденного ребенка [92].

По характеру нозологических форм неврологических расстройств у доношенных детей проявляется в виде следующих нозологических форм:

- Гипоксико-ишемическая энцефалопатия;
- Некроз стволовых ядер;
- Субарахноидальное кровоизлияние.

Подразделяет ГИЭ на 4 степени тяжести. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия низкого перинатального риска (ГИЭ-1) - выявляемые неврологические изменения имеют транзиторный и вполне обратимый характер и не отражаются на последующем постнатальном развитии ребенка.

В первые часы после рождения отмечается угнетение, сменяющееся вскоре повышенной возбудимостью, более низким порогом рефлекса Моро. Сухожильные рефлексы вызываются, иногда их рефлексогенная зона оказывается расширенной, возможен клонус стоп. Большой родничок мягкий, краниальные нервы не изменены, хорошо выражен сосательный рефлекс. Судороги не свойственны, их появление может свидетельствовать о гипогликемии [5].

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия повышенного перинатального риска (ГИЭ-2). В данном случае отмечаются гемодинамические расстройства отличающиеся от нормы. Это выражается в виде снижения всех скоростей кровотока (МПК, ФПК) и показателя ПСП. При этом наступает компенсаторное усиление МКП. Это осуществляется за счет механизма ауторегуляции гемодинамики головного мозга в целях поддержания необходимого уровня течения метаболических реакций. Тем не менее, даже при этих, казалось бы, негрубых отклонениях (Апгар - 6/7 баллов) возможно наступление цитогипоксического отека и мультифокальной ишемии мозговой ткани, о чем свидетельствуют НСГ и ЦСГ. Клинически эти наступившие изменения мозговой ткани все еще носят транзиторный характер, но продолжительность их обнаружения может достигать 1-3-х недель. В первые 12 часов после рождения новорожденные бывают сонливы или «загружены». Какие-либо усилия вызывают реакцию раздражения. Мышечная гипотония сочетается со снижением спонтанной двигательной активности. У части этих детей (около 40%) в последующем могут обнаруживаться минимальные мозговые дисфункции [68].

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия высокого перинатального риска (ГИЭ-3). При более длительном и массивном воздействии гипоксии происходят более глубокие нарушения гемодинамики: падение ФПК, МПК и увеличение ПСП. Мозговой кровоток еще более нарастает. Клиническая симптоматика приобретает все более грубый и стойкий характер. Это может быть связано с худшими условиями кровоснабжения мозга, нарастанием

сосудистого отека, появлением мультифокального некроза и очаговых повреждений головного мозга. Особенно важен период между 46 и 72 часами (так называемый критический интервал). В этот отрезок времени может быть два исхода: состояние новорожденного или улучшается, или ухудшается. Тяжесть неврологических расстройств может быть связана с нарастающим отеком мозга и появлением судорожных состояний [56,65].

Ухудшение общего состояния может наступать из-за присоединения вторичной гипонатриемии (недостаток АДГ) и гипераммониемией (гипоксическое поражение печени). Продолжительный ступор или кома (до 2 недель) ассоциируется с плохим прогнозом. Улучшение состояния новорожденного характеризуется появлением сознания, нормализацией цикла сон-бодрствование, повышением возбудимости. Рефлекс Моро стабильно вызывается и по своему характеру приближается к норме, судороги урежаются, исчезают, а ЭЭГ становится нормальным. На основе этих мозговых расстройств в последующем возникают различные по степени тяжести неврологические дефекты [25,27].

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ-4), связанная с критическими состояниями. При этих тяжелых состояниях, когда сломлены все механизмы самозащиты головного мозга, на первый план в клинической картине выступает кома. Она проявляется в виде нерегулярного или периодического дыхания. Жизнь таких детей может быть сохранена только путем принудительной вентиляции легких. Апноэ и судороги возникают в первые 12 часов после рождения, что фиксируется на ЭЭГ. Новорожденный распластан, лежит без движений, с выпрямленными ногами и руками. Конечности принимают положение, в которое их положили. Не вызываются ни физиологические, ни сухожильные рефлексy. Эта клиническая картина может быть связана с ишемическим некрозом на границе со спинным мозгом. В течение первых суток состояние остается крайне тяжелым, судороги возрастают как по частоте, так и по тяжести, переходя нередко в эпилептический статус. Это демонстрируется на ЭЭГ. При КТ

обнаруживаются очаги просветления, характерные для церебральных инфарктов. Дисфункция ствола мозга, наступающая в промежутке 24-72 часов, приводит к ухудшению состояния (потеря зрачкового рефлекса, остановка дыхания). На нейросонограмме выявляется облитерация желудочков и субарахноидального пространства с увеличением церебральной эхогенности, что связывается с отеком мозга. Большая часть новорожденных погибает в первые сутки жизни. У оставшихся в живых детей весьма часто наблюдается грубая психоневрологическая симптоматика в виде задержки психофизического развития и инвалидности с детства [80].

Первоначальным местом при данных видах кровоизлияния является слой субэпендимального герминального матрикса (источник церебральных нейробластов). Первичные кровоизлияния локализуются в теле n.caudatus у недоношенных 28 недель гестации или в головке хвостатого ядра менее 28 недель гестации [27,67].

Перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ). Под ПВЛ понимают билатеральный ишемический инфаркт белого вещества, прилежащего к боковому желудочку мозга. ПВЛ особенно часто возникает у недоношенных детей с МТР от 900 до 2200 и сочетается с синдромом дыхательных расстройств. ПВЛ диагностируется приблизительно у 5% новорожденных с МТР менее 1250 г и у 4% с МТР менее 2000 г и значительно реже обнаруживаются у доношенных детей. У недоношенных детей ПВЛ может сочетаться с ВЖК и нейрональным некрозом ствола головного мозга. Возникновение инфарктов и мозговых кровоизлияний обусловлено дефектами ауторегуляции. В норме ауторегулирующая система направлена на сохранение потребностей мозговых тканей. Это осуществляется путем поддержания стабильного уровня артериального давления крови. Мозг становится ранимым как при экстремальной гипотензии, так и при гипертензии. Системная гипотензия, связанная с асфиксией, приводит к снижению мозгового кровотока и потенциально к возникновению церебрального инфаркта. Локализация и симметричность этих

паренхиматозных кровоизлияний являются отличительным признаком геморрагической перивентрикулярной лейкомаляции. Этим она отличается от перивентрикулярной – интравентрикулярной геморрагии. Недоношенные дети, имевшие ПВЛ, в последующем демонстрируют на НСГ или КТ желудочковую деформацию или же гидроцефалию exvasio. Фокальная лейкомаляция приводит к неровности поверхности желудочка. Тяжесть клинических проявлений ПВЛ ассоциируется с обширностью повреждения. В клинической картине на первый план выступают общие симптомы угнетения ЦНС. У выживших детей особенно часто обнаруживается диплегия и умственная отсталость [66,80].

Перивентрикулярно-интравентрикулярные кровоизлияния (ПИВК) относятся к той патологии нервной системы, которая также особенно свойственна для недоношенных детей (90%). Первоначальным местом кровоизлияния является слой субэпендимального герминального матрикса (источник церебральных нейробластов). Первичные кровоизлияния локализуются в теле n.caudatus у недоношенных 28 недель гестации или в головке хвостатого ядра менее 28 недель гестации. Последствия кровоизлияний могут быть различны: на месте кровоизлияния в герминальном матриксе ткань разрушается и образуется киста или же скопившаяся кровь разрывает эпендимальный слой и выходит в боковой желудочек, распространяясь по всей желудочковой системе. Клинические признаки ПИВК противоречивы. В одних случаях диагноз становится очевидным только после НСГ и КТ. В других случаях состояние новорожденного оказывается тяжелым с первых минут жизни. Среди симптомов, свидетельствующих об остром неврологическом ухудшении, следует выделить снижение сознания, развитие тяжелой гипотонии и респираторной недостаточности. Внутричерепная гипертензия приводит к выбуханию и напряжению большого родничка, появлению симптомов сдавления ствола мозга (децеребрационная поза, отсутствие зрачкового и окуловестибулярного рефлекса, дыхательные расстройства). Наряду с этим

об остром ухудшении состояния могут свидетельствовать гипотермия, брадикардия, гипотензия и падение уровня гематокрита [31]. Последствия кровоизлияний могут быть различны: на месте кровоизлияния в герминативном матриксе ткань разрушается, и образуется киста, или же скопившаяся кровь разрывает эпендимальный слой и выходит в боковой желудочек, распространяясь по всей желудочковой системе. ВЖК редко бывают изолированными, их часто сопровождает перивентрикулярная лейкомаляция [73,87]. Приблизительно у 15% новорожденных с ВЖК происходит инфаркт перивентрикулярного белого вещества. Особенно часто инфаркты возникают при тяжелых формах. Венозные кровоизлияния встречаются в зоне инфаркта (перивентрикулярно-геморрагический инфаркт), где в конечном итоге образуется киста [20,89].

Кровоизлияния в герминальный матрикс могут наступать сразу же после рождения, но чаще - в первые пять суток жизни [15]. У недоношенных с массой тела при рождении менее 700 г ВЖК чаще возникают в первые 18 часов [92]

Клиническая диагностика у недоношенных детей наиболее сложна, поскольку на симптомы поражения головного мозга накладывается сопутствующая гестационная незрелость. Учитывая данную сложность, диагностика гипоксического поражения головного мозга у недоношенных новорожденных строится на основании изучения течения беременности и родов, клинического и неврологического обследования, а также на основе ряда дополнительных методов: ультразвуковое исследование, различные методы томографии, изучение биохимических показателей, исследование системы гемостаза, проведение диагностических пункций [14,10,55,76,83,85].

Клиническая картина не всегда отражает истинную тяжесть состояния и дальнейший прогноз развития ребенка, поэтому используются дополнительные инструментальные методы диагностики перинатального гипоксического поражения головного мозга [67]. К современным инструментальным методам нейровизуализации морфологических изменений

относятся: одномерная эхоэнцефалография, нейросонография, компьютерная аксиальная томография, магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная спектроскопия, и сцинтиграфия. При выборе методов инструментальной диагностики для недоношенных новорожденных необходимо учитывать чувствительность, специфичность и неинвазивность метода. Степень выраженности ВЖК оценивается по данным нейросонографии.

Прогноз при гипоксическом поражении головного мозга зависит от вида и степени тяжести его повреждения [72]. Исход при гипоксическом повреждении головного мозга становится очевидным у недоношенного ребенка после 18-24 месяцев жизни [68]. Недоношенность всегда рассматривается как фактор пониженных возможностей для восстановительного репаративного процесса. Однако не стоит упускать, что мозг недоношенного ребенка не только чрезвычайно уязвим, но и в то же время обладает чрезвычайно высоким потенциалом компенсации [15, 22, 43]. Возможными исходами перинатального гипоксического поражения являются: выздоровление (литературные данные противоречивы - от 25 до 67%), минимальная мозговая дисфункция, нарушения ЦНС функционального характера, нарушения ЦНС органической природы (детский церебральный паралич, эпилепсия, гидроцефалия) [12,15,58,59,83]. Чрезвычайно сложные и не до конца изученные взаимодействия между процессами роста, дифференцировки и репарации нервной ткани, после полученных в перинатальный период повреждений, резко ограничивают возможности в объективном прогнозировании исходов и оценке перспектив психомоторного развития новорожденного ребенка в дальнейшем [36,60,80].

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая характеристика обследованных больных

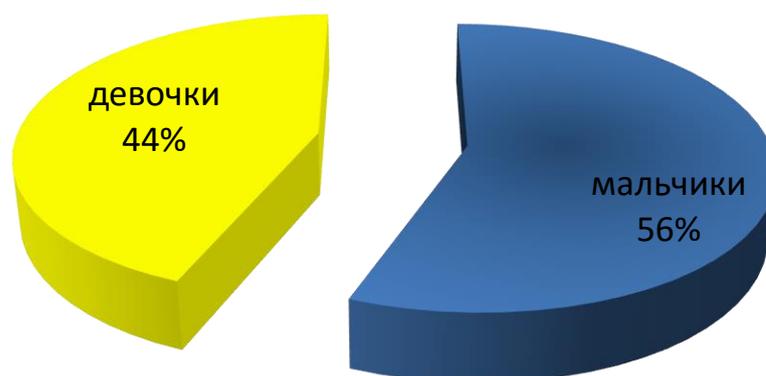
Клинические наблюдения проводились на базах родильных комплексов г. Самарканда и Областного перинатального Центра, а также в отделении патологии новорожденных Областного Самаркандского специализированного детского центра за период 2012-2015 гг.

Объектом исследования были 50 новорожденных в возрасте от рождения до 28 дней жизни с диагнозом ГИЭ. Дети были разделены на 2 группы: 1 группа 25 новорождённых с ГИЭ со сроками гестации 32-36 недели и 2 группа 25 новорожденных с ГИЭ и со сроком гестации 37-41 неделя. Группу контроля сформирована из 20 здоровых доношенных новорожденных.

Масса тела при рождении варьировала от 1905 до 4220 г ( $2809,5 \pm 578,2$  г). Мальчиков было 28 (56%), девочек – 22 (44%) (рисунок 2.1.1.)

Рисунок 2.1.1.

#### Распределение обследованных новорожденных по полу



#### Критерии включения в исследование:

- 1) здоровые новорожденные дети и их матери;
- 2) доношенные новорожденные дети с ГИЭ I-III степени;

- 3) недоношенные новорожденные дети 32-36 недель гестации с ГИЭ I-III степени;
- 4) информированное согласие родителей.

**Критерии, исключающие участие в исследовании:**

- 1) дети с инфекционно-воспалительными заболеваниями;
- 2) новорожденные с гипоксически-геморрагическими поражениями ЦНС;
- 3) дети с аномалиями развития ЦНС;
- 4) новорожденные дети с пороками развития других органов и систем;
- 5) дети с хромосомными заболеваниями;
- 6) недоношенные дети сроком гестации менее 32 недель.

Дизайн исследования: простое, сравнительное-контролируемое, проспективное исследование

**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.) [15], с помощью которой оценивалась степень тяжести и диагностировалась церебральная ишемия.

4. Для описания выраженности клинических проявлений ГИЭ у пациентов нами была предложена бальная 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).

#### **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.

### **Биохимические исследования**

Определение содержания в сыворотке крови креатинина, мочевины печеночных ферментов (АЛТ, АСТ), билирубина, уровня щелочной фосфатазы, фосфора проводилось с использованием автоматического биохимического анализатора «Сапфир-400» фирмы ТокуоВоеки (Япония), в качестве референсных были приняты:

уровень креатинина: 27 – 88 мкмоль/л,

уровень мочевины: 4,3 – 7,1 ммоль/л.,

уровень АЛТ - 0-41 Ед/л,

уровень АСТ - 0-38 Ед/л.

Уровень лактата венозной крови с использованием анализатора кислотно-щелочного и газового состава крови ABL 800 FLEX фирма RadiometerMedicalApS (Дания), референсными значениями уровня лактата венозной крови считали значения 0,9 – 1,7 ммоль/л (норма лаборатории).

**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 [77].

### **2.3. Результаты исследования контрольной группы**

Результаты сравнивались с клиническими и лабораторными данными 20 здоровых новорожденных, составивших контрольную группу. В исследование включались дети, родившиеся у здоровых матерей на сроке гестации 39-41 неделя, жительниц города Самарканда. Возраст женщин -

18 - 35 лет ( $25,6 \pm 1,9$ ), первобеременных было 24%. Течение настоящей беременности характеризовалось отсутствием обострений хронических заболеваний во время беременности, анемии, гестозов. Роды без патологии, в срок, через естественные родовые пути. Новорожденные дети контрольной группы имели средние показатели физического развития, достаточную для данного гестационного возраста зрелость. Из 20 новорожденных, составивших контрольную группу, мальчиков было 8 (40%), девочек – 12 (60%). Масса тела при рождении составила 3250-4004 грамм ( $3507,2 \pm 102,4$  г), длина тела 48-56 см ( $53,2 \pm 1,8$  см). Оценка по шкале Апгар составила на 1 минуте  $8,7 \pm 0,4$ , на 5 минуте  $9,3 \pm 0,6$ . Дети не имели признаков хронической внутриутробной гипоксии, пограничные состояния периода новорожденности, такие как простая эритема, половой криз физиологическая желтуха, и другие были выявлены у 24% детей, клинические проявления не выходили за рамки парафизиологических состояний. Убыль массы тела отмечалась в первые три дня жизни и не превышала 5,7%. Пуповинный остаток отторгался на 4 - 5 сутки жизни. Все дети были своевременно приложены к груди и выписаны домой на 5-7 сутки жизни в удовлетворительном состоянии.

Лабораторное обследование детей контрольной группы было проведено на первые (клинический анализ крови) и четвертые сутки жизни (клинический анализ крови, биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, АЛТ, АСТ, лактат крови), (таблица 2.2.1).

Таблица 2.2.1

**Лабораторные показатели у новорожденных контрольной группы**

<b>Показатель</b>	<b>1 сутки</b>	<b>5 сутки</b>
Лейкоциты, $10^9$ /л	$14,03 \pm 0,49$	$9,48 \pm 0,26$
креатинин, мкмоль/л	-	$55,44 \pm 1,12$
мочевина, ммоль/л	-	$3,83 \pm 0,27$
АЛТ, Ед/л	-	$16,97 \pm 0,99$

АСТ, Ед/л	-	15,67±0,92
-----------	---	------------

Также на пятые сутки жизни всем новорожденным контрольной группы было проведено параклиническое обследование: ЭКГ, УЗИ внутренних органов, сердца, НСГ.

## **Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.**

### **3.1. СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДАЕМЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ с ГИЭ И ФАКТОРЫ РИСКА**

На первом этапе работы в исследования методом сплошной выборки были отобраны 50 новорожденных детей, родившихся на сроке гестации 32 - 41 недели ( $37,5 \pm 2,3$  недели), перенесших асфиксию в родах или внутриутробную гипоксию с реализацией клинических проявлений не позднее 2 часов после родов, наблюдаемых в палатах интенсивной терапии новорожденных родовспомогательных учреждений г. Самарканда и отделения патологии новорожденных Специализированного детского многопрофильного центра г. Самарканда.

У всех детей наблюдаемой группы было диагностировано гипоксическое поражение ЦНС различной степени тяжести: у 11 новорожденных (в 22% случаев) имело место поражение ЦНС легкой степени, у 23 (46%) – средней, и у 16 (32%) тяжелой степени. (рисунок 3.1.1).

Диагноз гипоксического поражения ЦНС у новорожденных был выставлен в соответствии с Классификацией перинатальных поражений нервной системы у новорожденных, 2000 [15].

Степень тяжести гипоксической энцефалопатии устанавливалась на основании клинических синдромов и результатов обследования по следующим критериям: - для легкой степени интранатальная гипоксия, легкая асфиксия при рождении; возбуждение ЦНС чаще у доношенных, угнетение – у недоношенных, длительностью не более 5-7 суток; умеренные гипоксемия, ацидоз; НСГ – без патологических отклонений;

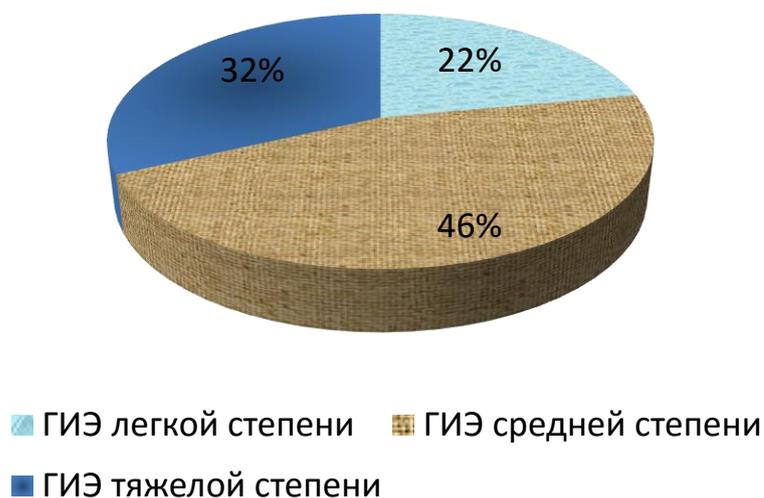
для средней степени тяжести: синдром угнетения возбуждения, гипертензионно - гидроцефальный синдром, умеренный перивентрикулярный отек или ВЖК I ст. на НСГ;

-для тяжелой степени: выраженный синдром угнетения/возбуждения, судорожный синдром, плотный перивентрикулярный отек или ВЖК II ст. на

НСГ.

**Рисунок 3.1.1.**

**Распределение новорожденных с ГИЭ в связи со степенью тяжести поражения ЦНС.**

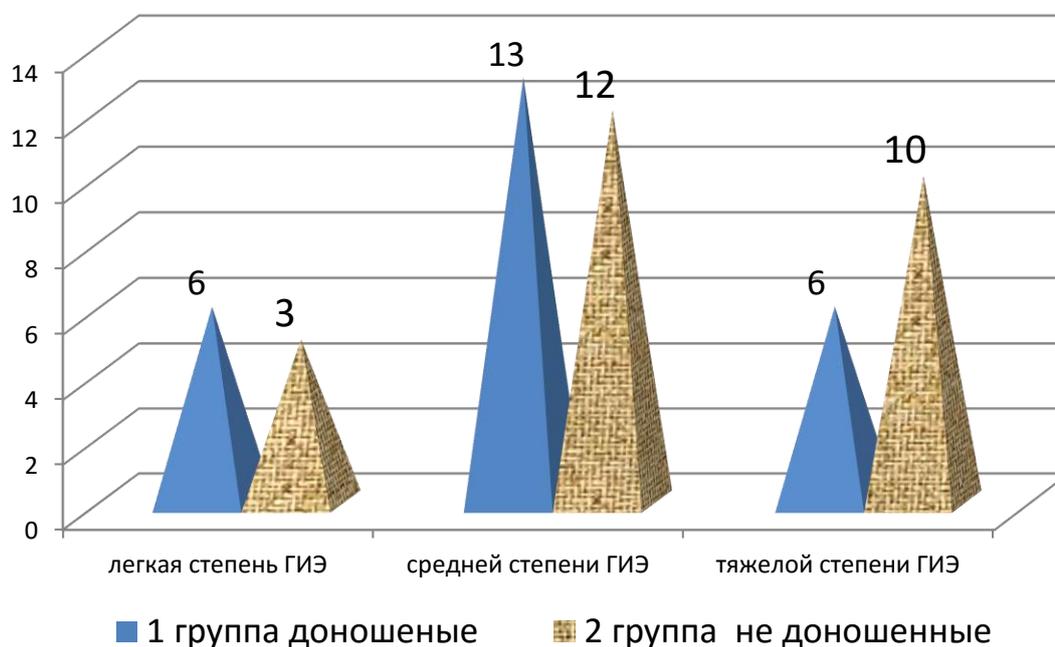


Учитывая то, что степень гестационной зрелости плода определяет как морфологические особенности церебрального повреждения, так и спектр соматической патологии неонатального периода, при анализе и изложении полученных результатов в качестве основного группирующего признака использовали гестационный возраст. В соответствии с поставленными задачами наблюдаемых новорожденных разделили на следующие группы:

1 группа доношенные дети – 25 ребенка в возрасте 38-41 неделя и 2 группа недоношенные дети со сроком гестации 32-37 недели. При этом наблюдалось следующее распределение новорожденных по тяжести ГИЭ в наблюдаемых группах. В 1 группе: 6 детей с легкой ГИЭ, 13 детей со средней степенью тяжести ГИЭ и 6 новорожденных с тяжелой степенью ГИЭ.

Во второй группе 5 недоношенных новорожденных наблюдалось с легкой степенью ГИЭ 5 детей, 12 детей были с ГИЭ средней степенью тяжести и 10 новорожденных с тяжелой степенью ГИЭ (рисунок 3.1.2.).

**Распределение новорожденных с ГИЭ в связи со степенью тяжести поражения ЦНС по группам.**



В первую очередь нас интересовали данные соматического и акушерского анамнеза матерей.

Анализ данных фактов показал, что в первой группе преобладали матери в возрасте 20-30 лет - 60%, тогда как во 2 группе преобладали матери 18-20 лет (40 %) и женщины в возрасте старше 30 лет (36%) лет.

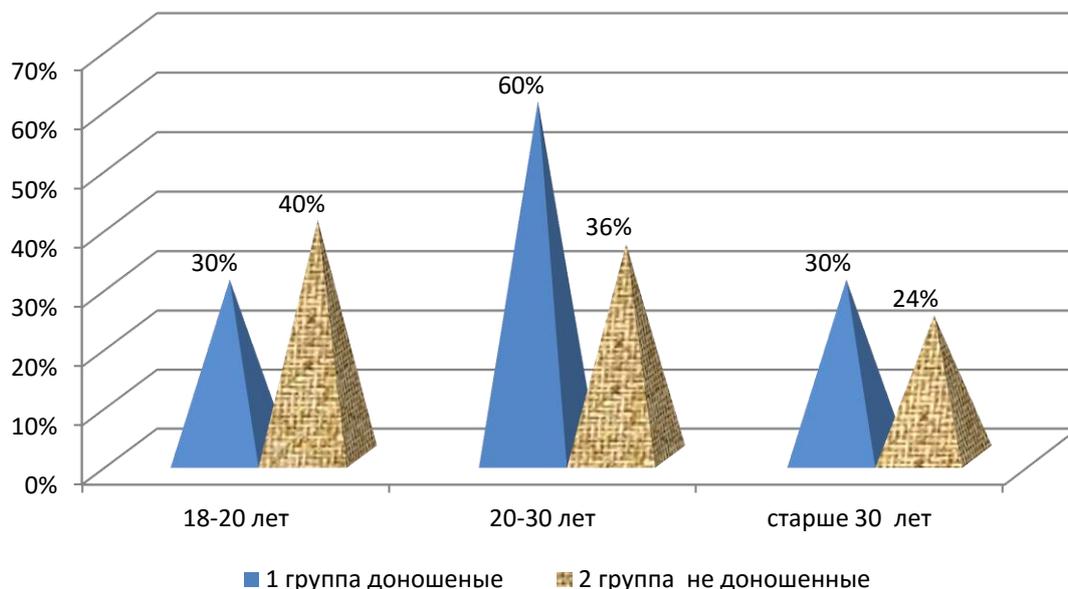
Известно, что одним из социально– биологических факторов невынашивания является возраст родителей. Преждевременное рождение детей чаще отмечается у первородящих женщин в возрасте до 18 и старше 30 лет [85]. Возраст отца моложе 18 и старше 50 лет также считают фактором риска [85]. В данном исследовании у недоношенных детей 28 % случаев отцы были старше 30 лет, в 24 % случаев – старше 35 лет (по 20 % и 20% случаев в группе доношенных новорожденных).

Проживание в техногенных зонах, крупных городах, неблагополучных жилищно– бытовых условиях может рассматриваться как социально– экономическая причина невынашивания. Но в наших исследованиях в сравниваемых группах представлены в равных долях

городские и сельские жительницы, с различным состоянием здоровья, что позволило считать группу репрезентативной.

**Рисунок 3.1.3.**

**Возрастная категория матерей новорожденных сравниваемых групп**

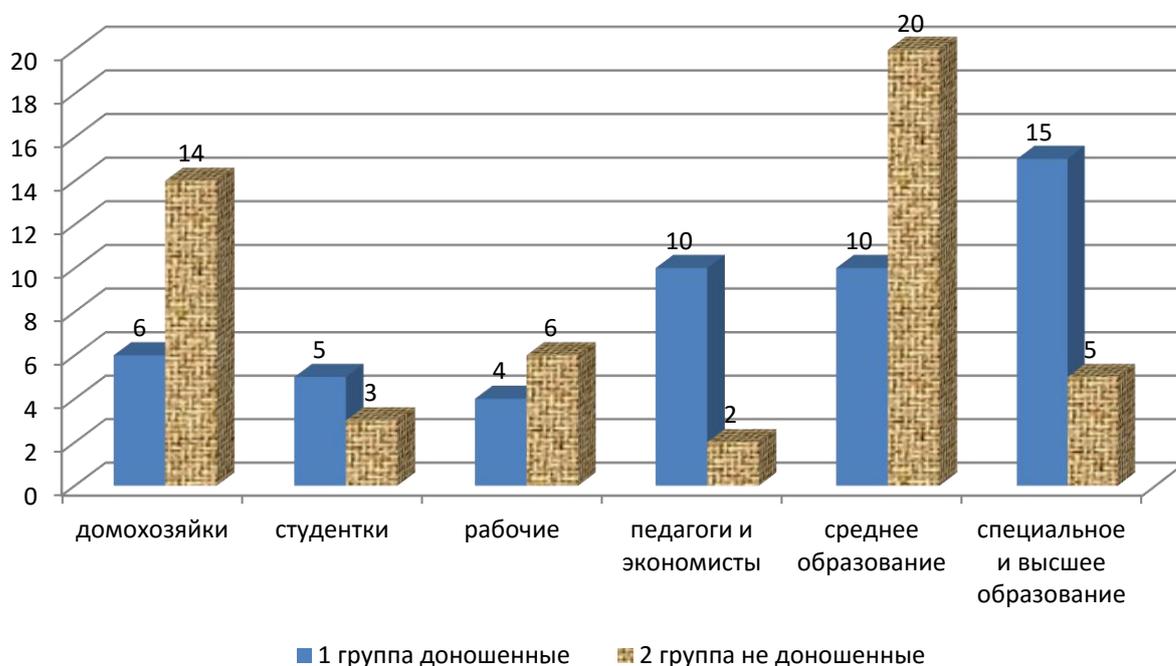


Существенных профессиональных вредностей выделить не удалось. Чаще всего женщины относились к рабочей профессии, также встречались домохозяйки, педагогические и экономические специальности, предприниматели, учащиеся (рисунок 3.1.3). Особо следует выделить низкий образовательный уровень родителей, в группе недоношенных чаще всего матери закончили только среднюю школу. Тогда как в группе с доношенными новорожденными матери зачастую имели среднеспециальное и высшее образование.

Оценка акушерского анамнеза матерей выявила, что если детей в 1 группе доношенных новорожденных были рождены от 1 и 3 беременности (по 32% и 32% каждый), то в группе недоношенных детей дети были рождены от 4 и более беременностей (40%). При этом большое количество беременностей говорило об отягощенном акушерском анамнезе (рисунок 3.1.5.)

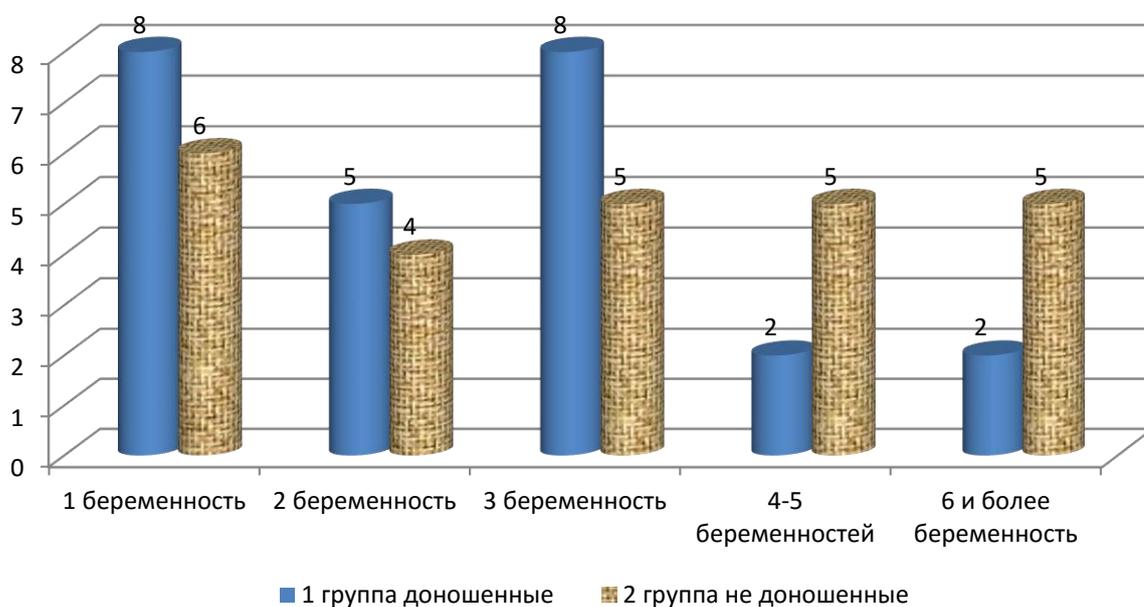
**Рисунок 3.1.4.**

**Профессиональная принадлежность матерей новорожденных  
сравниваемых групп**



**Рисунок 3.1.5.**

**Количество беременностей у матерей новорожденных обследуемых  
групп**



Осложненный акушерский анамнез был выявлен у 56% женщин 1 и 80 % женщин 2 группы, из них у 8% и 20% женщин 1 и 2 группы имело место медицинское прерывание предыдущих беременностей (8% и 16% из них имели три и более медицинских аборта); самопроизвольные выкидыши в анамнезе были у 20% и 32% женщин соответственно в 1 и 2 группе; факт мертворождения обнаружен у 8% 2 группы; «не развивающаяся» беременность в анамнезе отмечалась у 8% и 16% женщин в 1 и 2 группе, внематочные беременности были отмечены в 4% случаев у женщин 1 группы и 8% женщин в группе не доношенных новорожденных(рисунок 3.1.6).

Беременность протекала с угрозой прерывания в 12% случаев у женщин 1 и 24% у женщин 2 группы, у 44% женщин 1 группы и у 60% матерей детей 2 группы диагностирован гестоз, при этом сочетанный гестоз наблюдался у 20% матерей новорожденных родившихся недоношенными (12% соответственно у женщин 1 группы).

У 2 рожениц 1 группы и 3 женщин 2 группы наблюдалась преэклампсия. Беременность протекала с одинаково высокой частотой анемией как в первой так и во 2 группе женщин (88% и 92% соответственно). При этом у 44% и 48% женщин 1 и 2 группы наблюдалась тяжелая степень анемии.

Инфекционные заболевания в первой половине беременности перенесли 16% женщин 1 группы и 16% женщин 2 группы (из них неоднократно в 4% и 8% случаев соответственно), во всех 16% и 16% случаев потребовалось применение антибактериальной терапии (рисунок 3.1.7)

Практически половина (48%) матерей 1 и (52%) 2 групп имела хроническую соматическую патологию, из них 32% и 36% - гинекологические заболевания (заболевания яичников 32% и 28%, кольпит 32% и 36%, TORЧ инфекции 16% и 20%), сердечно - сосудистые заболевания (артериальная гипертензия, ВСД) - 24% и 24% соответственно, патология со стороны мочевыводящей системы и другие заболевания встречались у 12% матерей доношенных и 16% матерей не доношенных детей. Такие заболевания как

миопия наблюдались в в обоих случаях по 8%, сахарный диабет встречался

Рисунок 3.1.6.

**Анализ акушерского анамнеза матерей новорожденных вошедших в исследование.**

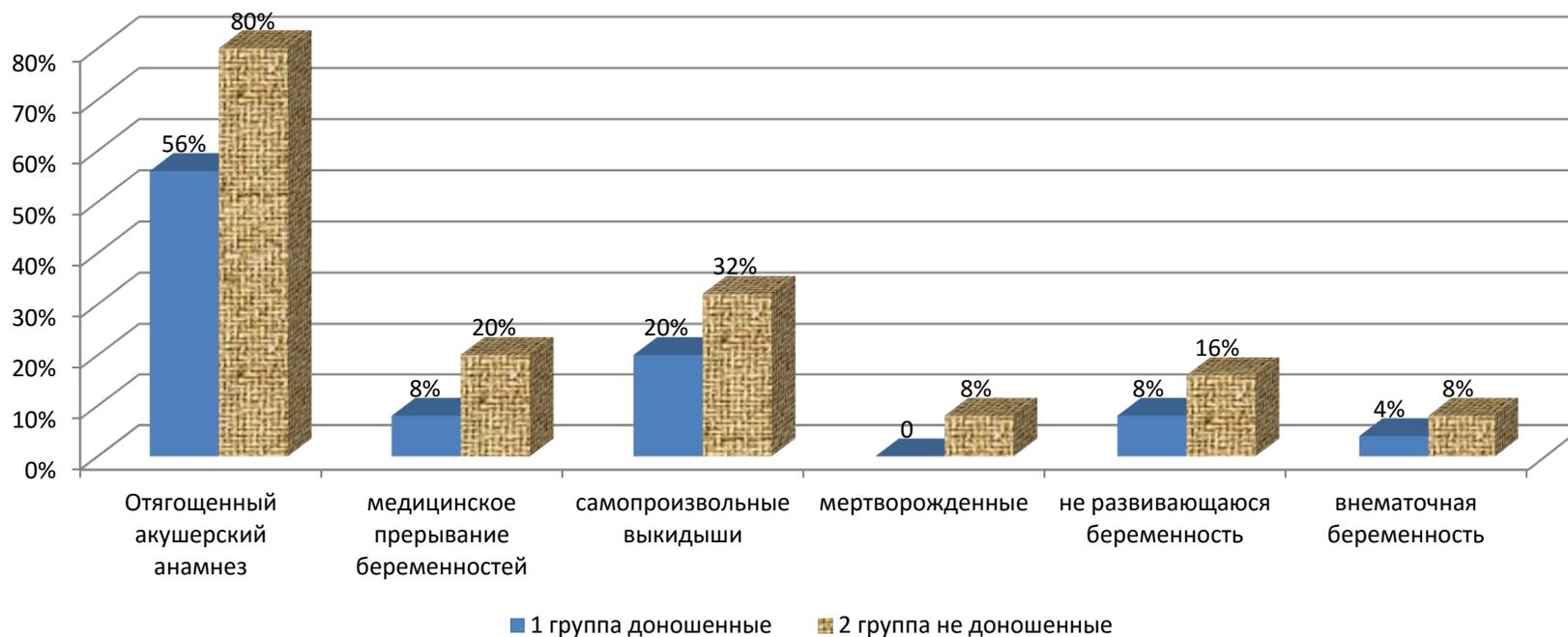
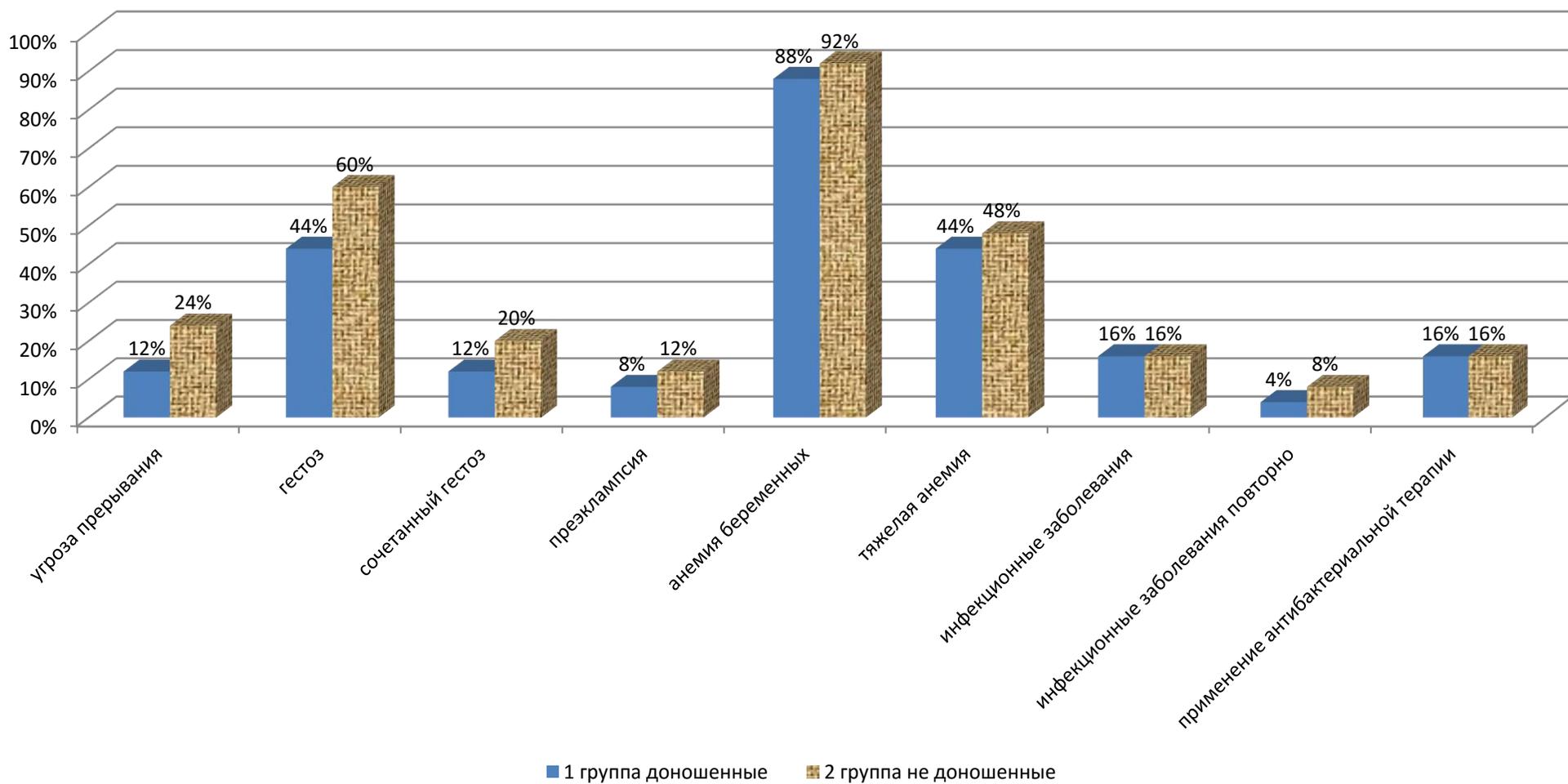


Рисунок 3.1.7.

### Осложнения беременности у матерей новорожденных основной группы



только у 1 материв группе не доношенных детей, бронхо-легочная патология наблюдалась в 8% и 12%, вирусные гепатиты повсеместно по 4% в каждой группе).

**Рисунок 3.1.8.**

**Генитальная и экстрагенитальная патология у матерей новорожденных групп наблюдения**

**1 группа доношенные**



**2 группа - не доношенные**

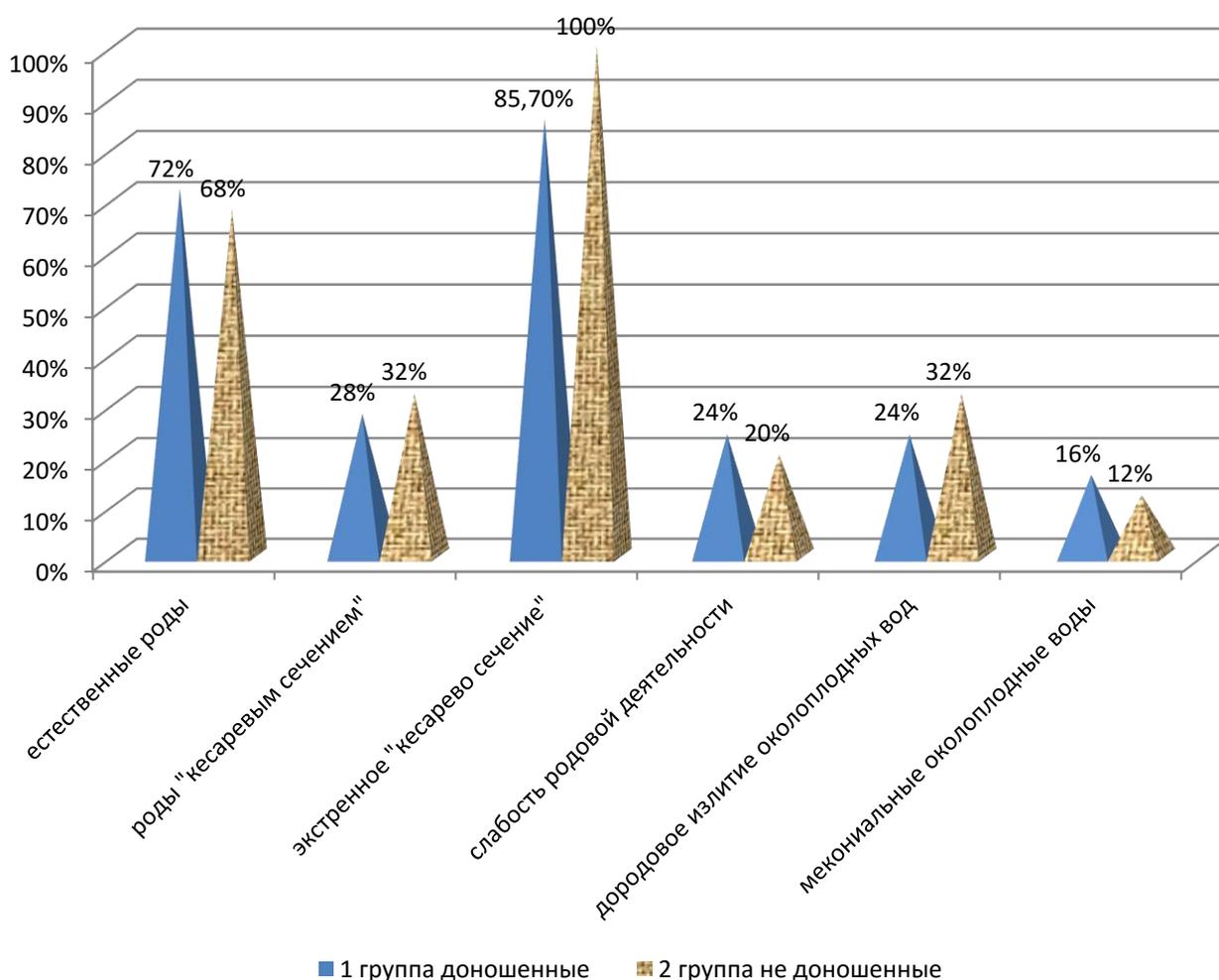


Основное количество детей вошедших в исследование были рождены через естественные родовые пути (72% и 68% соответственно), почти в трети

случаев роды были путем «кесарева сечения» (28% и 32% соответственно в 1 и 2 группе), в 90% случаев операции были проведены в экстренном порядке. Оперативные роды проводились с использованием перидуральной анестезии. У значительного количества матерей наблюдался отягощенный интранатальный анамнез (слабость родовой деятельности 24% и 20% соответственно в 1 и 2 группах), дородовое излитие околоплодных вод (24% и 32%), мекониальные околоплодные воды (16% и 12%)

**Рисунок 3.1.9.**

**Особенности течения беременности и родов у новорожденных детей сравниваемых групп**



Период ранней постнатальной адаптации был осложненным у всех детей. Состояние при рождении оценено как тяжелое у 6 (24%) детей I группы, 10 (40%) детей II группы, соответственно.

Основной шкалой, используемой для определения оценки состояния новорожденного и степени асфиксии у ребенка, является шкала Апгар (таблица 3.1.1).

**Таблица 3.1.2.**

**Оценка новорожденных сравниваемых групп по шкале Апгар на 1 и 5 минутах.**

Оценка по Апгар (Баллы)	1 группа		2 группа		Контрольная группа	
	1 мин	5 мин	1 мин	5 мин	1 мин	5 мин
1-3 балла	12%	4%	16%	4%	-	-
4-6 балла	32%	12%	36%	12%	-	-
7-8 баллов	56%	20%	48%	20%	3(15%)	-
9-10 баллов	-	-	-	-	17 (85%)	20 (100%)

В связи с этим в ходе исследования установлено, что низкие показатели оценки по шкале Апгар на 1 минуте жизни выявлялись у новорожденных с ГИЭ всех сравниваемых групп, но с большей частотой у новорожденных 2 группы и достоверно по отношению как здоровым новорожденным ( $p < 0,001$  и  $p < 0,001$ ), так и к группе детей с ГИЭ но родившихся с нормальным сроком гестации.

Показатели жизнедеятельности новорожденных на 5 минуте жизни во 2 группе исследования оставались на оценке 1-3 баллов у 12% новорожденных, в 1 группе данный показатель составил всего 4%.

Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте имела достоверную положительную взаимосвязь со сроком гестации ребенка и тяжестью диагностированной впоследствии перинатальной патологии ЦНС (таблица

3.1.2).однако значимые отличия между оценками детей с перинатальной патологией ЦНС различной степени тяжести имели место лишь в I группе. Так у детей данной группы при нормальном весе и сроке гестации наблюдалось тяжелое поражение ЦНС.

**Таблица 3.1.2.**

**Взаимосвязь между гестационным возрастом, тяжестью гипоксического поражения ЦНС и оценкой по шкале Апгар на 1 минуте.**

	Тяжесть поражения ЦНС	Оценка по шкале Апгар на 1 минуте	Оценка по шкале Апгар на 5 минуте
1 группа (38-41 неделя)	$r=+0,407$	$r=+0,602$	$r=+0,500$
2 группа (32-37 недель)	$r=+0,702$	$r=+0,501$	$r=+0,501$

Тяжесть гипоксического поражения ЦНС распределялась соответственно в сравниваемых группах (таблица 3.1.3.). Так у доношенных новорожденных 1 группы исследования гипоксические поражения центральной нервной системы тяжелой степени тяжести выявлены всего лишь у 4 (24%) детей. Средняя степень поражения ЦНС диагностирована у 13 (52%) новорожденных, и у 6 (24%) было диагностировано тяжелое поражение ГИЭ. При этом количество детей с тяжелым поражением ЦНС в группе недоношенных детей было в 2 раза больше ( $P<0,01$ ).

Новорожденные с оценкой по шкале Апгар ниже 5 баллов на 1 минуте получили полный объем первичных реанимационных мероприятий в родильном зале и экстренно были переведены в палату интенсивной терапии новорожденных. Почти трети новорожденным родившимся с тяжелой степени ГИЭ в процессе проведения реанимации понадобилось введение адреналина (6 детей – 70%), тогда как в группе доношенных новорожденных данные мероприятия были проведены у половины новорожденных детей ( 3 детей –

50%).

У недоношенных детей в 16% случаев дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность, требующая проведения реанимационных мероприятий и перевода в реанимационное отделение развилась менее чем через 2 часа после рождения. Тогда как у доношенных детей данное процентное соотношение составило 8%. Отсроченное, через некоторое время после рождения, развитие симптомов постгипоксического повреждения у данной группы пациентов можно объяснить развитием реперфузионного синдрома.

**Таблица 3.1.3.**

**Тяжесть проявления ГИЭ у детей в зависимости от гестационного возраста**

	Легкая степень ГИЭ	Средняя степень ГИЭ	Тяжелая степень ГИЭ
1 группа (38-41 неделя)	24%	52%	24%
2 группа (32-37 недель)	12%	48%	40%

В результате проведенного исследования было установлено, что гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы сочеталось в 20% и 24% соответственно в 1 и 2 группе с гипоксическим повреждением почек, тогда как постгипоксическая кардиопатия развилась в большем количестве у недоношенных 28% и 12% случаев соответственно в 1 и 2 группе.

Отмечалось преобладание гепатопатий у доношенных новорожденных (имели 36% и 16% соответственно в 1 и 2 группе), тогда как поражение желудочно-кишечного тракта больше наблюдалось у недоношенных детей (48% и 60% во второй группе соответственно новорожденных). Поражение 3-х и более систем было диагностировано более чем у половины пациентов 1 группы (52%) и трети случаев в группе недоношенных детей (64%) (таблица

3.1.4.).

Таблица 3.1.4.

**Частота проявлений гипоксических осложнений и сопутствующей патологии у новорожденных с ГИЭ сравниваемых групп**

№	Осложнение	1 группа N=25	2 группа N=25
1	Гипоксическое повреждение почек	20%	24%
2	Потсгипоксическая кардиопатия	28%	12%
3	Гепатопатии	36%	16%
4	Поражение ЖКТ	48%	40%
5	Внутриутробное инфицирование	24%	32%
6	Внутриутробная пневмония	16%	4%
7	Пролонгированная неонатальная желтуха	32%	24%
8	Ателектатическая пневмония	4%	28%

Из патологических состояний у доношенных новорожденных преобладавало внутриутробное инфицирование - 24%, внутриутробная пневмония наблюдалась в 16%, пролонгированная неонатальная желтуха – у 32% доношенных.

У недоношенных новорожденных в 28% случаев преобладала ателектатическая пневмония, пролонгированная неонатальная желтуха у 24% и внутриутробное инфицирование – 32%.

Для оценки поражения **сердечно-сосудистой** системы всем детям круглосуточно проводился мониторинг частоты сердечных сокращений, УЗИ исследование, ЭКГ в динамике.

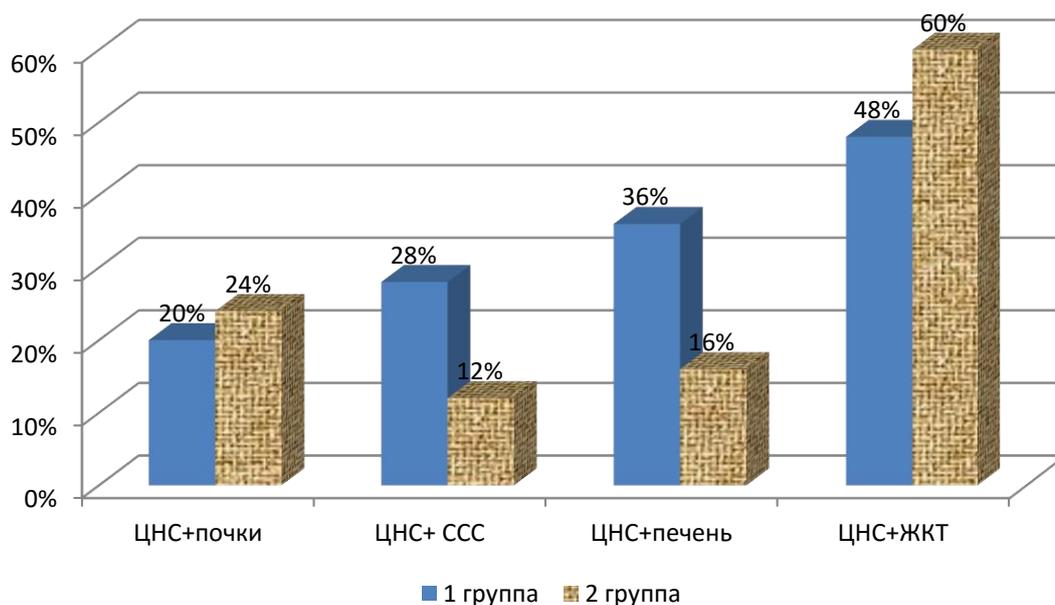
Изменения на ЭКГ, обусловленные гипоксией, регистрировались к 4 суткам в виде синусовой брадикардии у 12% доношенных и 8% недоношенных детей, нарушений внутрижелудочковой проводимости, неполной блокадой правой ножки пучка Гиса у 16% и 12% соответственно, а

также разнонаправленных изменений конечной части желудочкового комплекса ST-T у каждого третьего ребенка в обеих группах (32% и 28%). У каждого второго ребенка обеих групп изменения ритма сохранялись к 10 суткам, что обуславливало применение кардипротекторов. Несмотря на интенсивность терапии, вышеуказанные изменения сохранялись к концу периода новорожденности у 52% новорожденных в обеих группах.

Таким образом у доношенных детей с ГИЭ наиболее частым поражением внутренних органов является поражение сердечно-сосудистой системы и печени, а у недоношенных новорожденных поражение желудочно-кишечного тракта, при этом в обеих группах также отмечается высокая частота постгипоксического поражения почек (рисунок 3.1.10)

**Рисунок 3.1.10.**

### **Полиорганные поражения у новорожденных, перенесших гипоксию**



Оценка **неврологического статуса** новорожденных при осмотре показала, что у новорожденных с гипоксической энцефалопатией на 5-7 день жизни основным клиническими синдромами являлись синдром угнетения и возбуждения, а также повсеместно преобладал синдром вегето-висцеральных нарушений (ВВН), который диагностирован у 72% доношенных и 68% недоношенных детей.

Таблица 3.1.5.

**Синдромы пост гипоксического поражения ЦНС у новорожденных  
сравниваемых групп.**

	1 группа			2 группа		
	Легкой степени ГИЭ	Средней степени ГИЭ	Тяжелой степени ГИЭ	Легкой степени ГИЭ	Средней степени ГИЭ	Тяжелой степени ГИЭ
Синдром вегетовисцеральных нарушений	16%	16%	8%	12%	16%	12%
Синдром угнетения	-	4%	20%	-	4%	48%
Синдром возбуждения	8%	32%		4%	40%	
Гипертензионо-гидроцефальный синдром	-	12%	16%	-	8%	8%
Судорожный синдром	4%	8%	12%	-	-	4%

Во всех наблюдаемых группах имел место синдром возбуждения как у доношенных новорожденных (52%), так и у недоношенных детей (48%). Следует отметить, что синдром возбуждения не имел достоверной разницы в зависимости от срока гестации, и в основном являлся прерогативой ГИЭ средней степени тяжести. Однако, у недоношенных новорожденных 2 группы со средней степенью поражения ЦНС чаще диагностировался синдром возбуждения (40%) по сравнению с доношенными новорожденными с ГИЭ средней степени тяжести (32%).

Синдром угнетения был выявлен у 24% доношенных детей, и у 52% новорожденных со сроками гестации 32-37 недель. При этом показатели

недоношенных детей достоверно отличались от значений доношенных новорожденных ( $P < 0,001$  и  $P < 0,01$ ) и являлись основным синдромом у новорожденных с тяжелой степенью ГИЭ.

Гипертензионно-гидроцефальный синдром реже (16%) диагностировался у недоношенных новорожденных. Наибольшее количество детей с гипертензионно-гидроцефальным синдромом наблюдалось у детей 1 группы с нормальными сроками гестации при рождении – 28%.

Судорожный синдром был отмечен у 24% доношенных детей и только у 1 ребенка 2 группы (4%).

Следует отметить, что судорожный синдром был отмечен больше в клинической картине доношенных новорожденных. Вероятно, это обусловлено тем, что у доношенных новорожденных центральная нервная система к моменту рождения является более сформированной и может адекватно реагировать на действие патологического процесса. Тогда как у недоношенных новорожденных с незрелостью центральной нервной системы, в ответ на неблагоприятный фактор развивается не судорожный синдром, а выраженный синдром угнетения.

Таким образом, в клинической картине раннего неонатального периода у новорожденных 1 группы преобладали синдром возбуждения, а также судорожный и гипертензионно-гидроцефальный синдром. На высоком уровне отмечалась частота синдрома угнетения у недоношенных новорожденных.

Анализ результатов НСГ и доплерографического исследования сосудов головного мозга показал, что перивентрикулярный отек головного мозга, который возникает в результате перенесенной внутриутробной или интранатальной гипоксии, значительно чаще среди других выявлялся у всех обследованных детей. Во всех группах сравнения как у доношенных, так и у недоношенных новорожденных перивентрикулярный отек отмечался примерно с одинаковой частотой. Достоверность различий между группами не была отмечена (таблица 3.1.6).

При этом показатель индекса резистивности сосудов головного мозга ( $R_i$ ) в среднем составлял  $0,62 \pm 0,03$  и  $0,59 \pm 0,02$ .

Дилатация боковых желудочков, как проявление гипертензионного синдрома, выявлялся как у новорожденных доношенных, так и у недоношенных новорожденных 1 и 2 групп (25% и 20% соответственно)

Среди исследуемых групп в возрасте 5 - 7 дней детей с признаками перивентрикулярной лейкомаляции выявлено не было. У недоношенных новорожденных 1 и 2 групп чаще регистрировались геморрагические изменения на НСГ (ВЖК I и II степени) по сравнению с доношенными детьми.

**Таблица 3.1.6.**

**Характеристика данных нейросонографии у новорожденных на 1-3 сутки жизни**

Клинические синдромы	1 группа	2 группа
Перивентрикулярный отек	72%	80%
Дилатация боковых желудочков	24%	20%
ВЖК 1 степени	12%	16%
ВЖК 2 степени	12%	24%
Вазопаралич и вазодилатация	20%	24%
Вазопарез	16%	24%

Нормализация нейросонографической картины к 7 суткам жизни отмечалась у 50% новорожденных 1 и 25% новорожденных 2 группы, в 75% случаев сохранялся отек паренхимы головного мозга у доношенных детей и 90% у недоношенных, у 20% и 32% соответственно детей 1 и 2 группы наблюдалось - повышение эхогенности паренхимы головного мозга.

При проведении анализа изменений артериального кровотока головного мозга в возрасте 7 суток жизни у всех детей диагностированы патологические изменения, при этом одинаково часто встречался вазопаралич и вазодилатация (20% и 24% детей), вазопарез (16% и 24%). Сочетанное нарушение кровотока и

визуальной картины при НСГ отмечалось более чем в четверти случаев как 1 так и во 2 группе (24%).

Следует отметить, что изменения нейросонограммы сохранялись к концу неонатального периода у 56% (28 детей) детей основной группы. Из них большинство (50%) составили новорожденные с нарушением кровообращения в виде ишемии, у 32% детей диагностирован синдром внутричерепной гипертензии, в 16% случаев сохранялось повышение эхогенности паренхимы мозга.

### **3.2. Метаболический статус у новорожденных детей с ГИЭ в зависимости от срока гестации**

Перинатальная гипоксия может вызвать множественные полиорганные дисфункции с непрерывной связью отдельных звеньев патологического процесса, вызванных, гипоксией, возникшими еще внутриутробно. Сдвиги в метаболическом статусе у детей, перенесших гипоксию на фоне снижения, иммунологической реактивности, играют ведущую роль в нарушении нейроэндокринной регуляции процессов адаптации у этих детей [5,55,85].

На этом фоне есть риск формирования ранних проявлений пост гипоксического синдрома, в частности это гипоксически ишемическая энцефалопатия. В то же время изменения метаболического статуса при гипоксии могут наслаиваться как еще один вариант неонатального поражения мозга, т.е дисметаболической энцефалопатии.

Маркером тяжести поражения головного мозга и развития патологической проницаемости ГЭБ в нашем исследовании был выбран уровень щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови на 1 и 5-7 сутки и 1 месяц жизни детей сравниваемых групп.

Щелочная фосфатаза является основным ферментом, при помощи которых можно оценить состояние окислительно-восстановительных процессов организма. Щелочная фосфатаза отражает ферментативный статус лимфоцитов которые являются элементами единой информационной системы и характеризуют состояние организма [85], они же в свою очередь отражают ферментативный статус головного мозга.

Как видно из таблицы, наиболее низкие показатели окислительно-восстановительного фермента в возрасте 1 и 5-7 суток жизни отмечались у доношенных новорожденных с легкой степенью ГИЭ, но не смотря на это активность ЩФ в данной группе детей была в 1,5раза выше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой контроля.

У не доношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС в данном возрастном периоде активность ЩФ была также повышена по

сравнению с контрольной группой детей ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что у недоношенных детей с на фоне тяжелой ГИЭ в неонатальном периоде были выявлены самые высокие показатели ЩФ ( $88,3 \pm 7,4$  ммоль/л). Данные представлены в таблице 3.2.1.

**Таблица 3.2.1.**

**Показатели щелочной фосфатазы у новорожденных исследуемых групп в возрасте 5-7 дней и через 1 месяц ( $M \pm m$ )**

	1 группа		2 группа		Контрольная группа
	Средней степени	Тяжелой степени	Средней степени	Тяжелой степени	
ЩФ на 5-7 день (ммоль/л)	$76, \pm 2,9^*$	$84,2 \pm 6,3^*$	$80,4 \pm 3,1^*$	$88,3 \pm 7,4^{**}$	$38,4 \pm 6,2$
ЩФ через 1 месяц (ммоль/л)	$69,0 \pm 5,6^*$	$73,2 \pm 6,3^*$	$69,1 \pm 4,2^*$	$75,5 \pm 4,3^{**}$	$29,8 \pm 7,8$

Примечание: достоверность различий с контролем  $^* - p < 0,05$ ;  $^{**} - p < 0,01$

При проведении индивидуального анализа было выявлено, что у большинства (84%) доношенных новорожденных, вошедших в исследование, среднее значение ЩФ составило  $82,3 \pm 3,1$  ммоль/л. У 4 новорожденных (16% случаев) повышение показателя отмечалось более чем в 3 раз ( $100,5 \pm 2,8$  ммоль/л), а у 48% детей (15 новорожденных) более чем в 2 раз ( $85,5 \pm 2,71$  ммоль/л).

У недоношенных частота трехкратного превышения уровня ЩФ наблюдалась в 20%, а двукратная в 52%, при количество детей с общим высоким уровнем ЩФ составило 88% (рисунок 3.2.1).

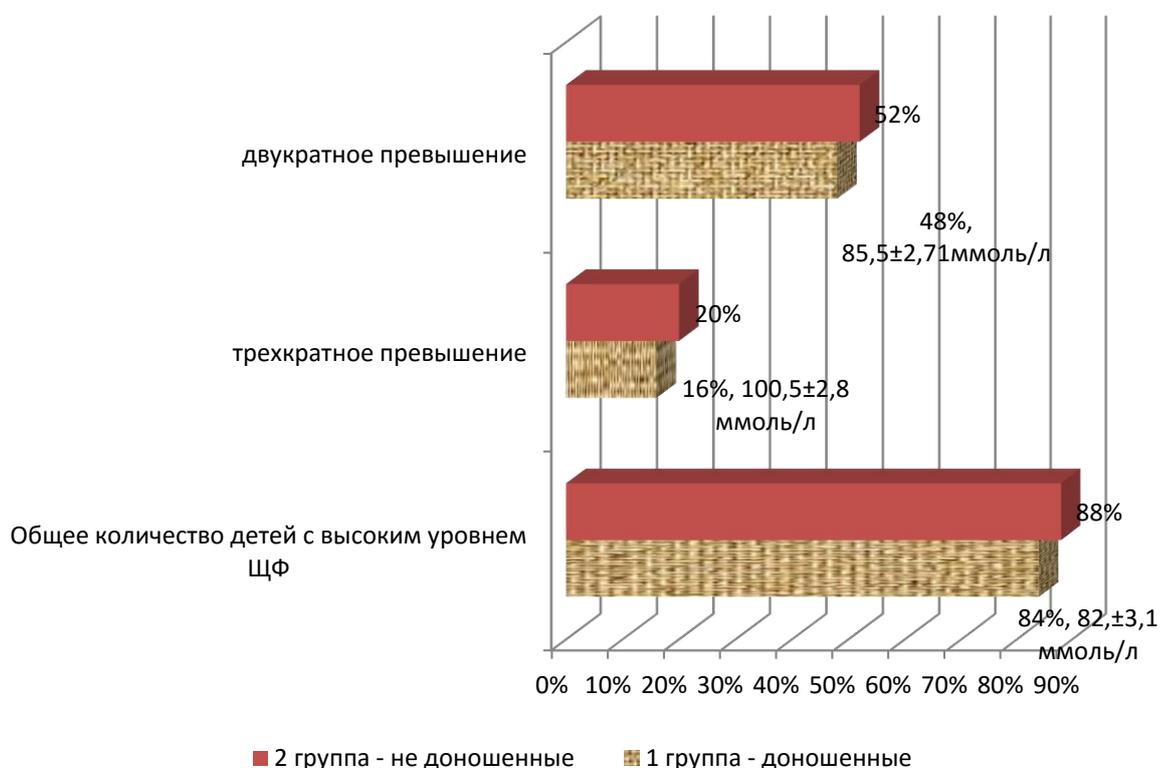
Все 9 детей с крайне высоким уровнем ЩФ поступили в отделение патологии новорожденных детей более чем через час после рождения, а 95% из них реализовали инфекционно-воспалительные осложнения в первые

7 дней жизни (пневмония).

При проведении корреляционных исследований выявлено, что отмечалась прямая тесная связь с уровнем щелочной фосфатазы как у доношенных ( $r=0,703$ ), так и у недоношенных детей ( $r=0,690$ ). При этом зависимости уровня ЩФ от сроков гестации мы не нашли ( $r=0,304$  и  $r=0,341$  соответственно в 1 и 2 группах)

**Рисунок 3.2.1.**

**Частота случаев повышенного уровня щелочной фосфатазы у новорожденных с ГИЭ сравниваемых групп.**



У основной группы исследования в возрасте 1 месяца сохранялось достоверное повышение активности изучаемого фермента ЩФ по сравнению с группой контроля ( $p<0,05$ ). Однако, по сравнению с уровнем данных ферментов в возрасте 5-7 дней, отмечалась тенденция к уменьшению активности ЩФ во всех исследуемых группах особенно в группе доношенных новорожденных (таблица 3.2.1).

Таким образом, отмечено, что в ответ на окислительный стресс при

рождении у новорожденных контрольной группы отмечается повышение активности окислительно-восстановительных ферментов, уровень которых незначительно снижается к концу первого месяца жизни, при этом наиболее тяжелые изменения обнаружены у недоношенных детей. При этом уровень ЩФ позволял отражать тяжесть гипоксического процесса в организме новорожденного.

Основными органами играющими большое значение в обмене веществ, а также выводу и инаktivации продуктов обмена веществ являются почки и печень, в связи с этим с позиции исследования метаболических процессов было интересно изучение именно их функции в совокупности с метаболическими процессами.

Так, постгипоксическое поражение почек у детей сравниваемых групп клинико-лабораторно проявлялось повышением уровня азотистых шлаков в сыворотке крови и нарушением диуреза (таблица 3.2.2).

При инструментальном обследовании детей основной группы органических признаков поражения почечной паренхимы не выявлялось. Изменения по доплерографии сосудов почек характеризовались как ишемический кровоток у всех новорожденных, имеющих повышение показателей креатинина и мочевины, что свидетельствует о преренальном форме острого почечного поражения.

Повышение уровня креатинина в сыворотке крови выше в 1,5 раз при сравнении с нормой ( $89,8 \pm 5,3$  мкмоль/л,  $p < 0,01$ ) к 5 суткам жизни диагностировалось в 24% случаев у не доношенных новорожденных (20% у доношенных новорожденных), при этом у 2х не доношенных новорожденных (8%) и у 1 доношенного (4%) показатель сохранялся повышенным к 7 суткам жизни.

Так же у данных детей сохранялся высокий уровень мочевины крови. На 1 сутки жизни высокие показатели мочевины наблюдались у 16% недоношенных детей 8% доношенных детей с ГИЭ и составили в среднем  $10,15 \pm 1,21$  ммоль/л и  $11,87 \pm 1,33$  ммоль/л соответственно ( $p < 0,01$ ) что

былопочтив 2,5 раз выше показателей нормы. Нормализация мочевины у большинства детей происходила к 7 суткам жизни, сохраняясь на высоком уровне по 1 больному новорожденному в каждой группе.

У недоношенных новорожденных были выявлены аналогичные данные (таблица 3.2.2.)

**Таблица 3.2.2**

**Показатели белкового обмена у новорожденных детей с ГИЭ  
наблюдаемых групп.**

№	Показатели	1 группа, доношенные новорожденные		2 группа не доношенные новорожденные		Контрольн ая группа
		1 день	5-7 день	1 день	5-7 день	
1	Креатинин(мкмоль /л)	89,8±5,3	65,3±2,1	101,4±2, 8	68,3±1,9	55,44±1,12
2	Мочевина (ммоль/л)	10,87±1, 33	4,05±1,1 3	11,15±1, 21	6,12±1,0 9	3,83±0,27
3	Общий белок (г/л)	52,3±2,1	52,4±1,7	51,5±1,9 .	50,5±1,8	68,1±1,4
4	<b>Р (1,78-1,29 ммоль/л)</b>	<b>0,95 ±0,66</b>	<b>0,74±0,0 1</b>	<b>1,13 ±0,53</b>	<b>0,84±0, 16</b>	<b>1,81 ±0,33</b>

Данные показатели также характеризовали катаболическую направленность обмена при постгипоксических осложнениях у наблюдаемых нами доношенных новорожденных. При этом дифференциацию между почечным поражением и повышенным катаболизмом имел уровень креатинина, который зачастую снижался у больных с усиленным катаболизмом, тогда как при почечной патологии уровень креатинина продолжался оставаться на том же уровне и мел тенденцию к повышению.

При проведении корреляционного анализа между уровнем креатинина и мочевины в зависимости от степени тяжести ГИЭ было выявлено, что с

уровнем мочевины имелась положительная связь ( $r=0,589$  и  $r=0,603$  в 1 и 2 группе соответственно), тогда как с уровнем креатинина тесной корреляционной связи выявлено не было ( $r=0,355$  и  $r=0,401$  в 1 и 2 группе соответственно) (таблица 3.2.3).

Анализ взаимосвязи данных параметров от срока гестации показал, что уровень мочевины и креатинина имел прямую взаимосвязь у как больных доношенных новорожденных ( $r=0,640$  и  $r=0,508$ ) так и у недоношенных новорожденных ( $r=0,599$  и  $r=0,502$ ).

Сложившаяся гипофосфотемия с тенденцией к снижению (таблица 3.2.2) указывает на ограничения участия фосфора в синтезе белков и уменьшение в составе АТФ, АДФ. Гипофосфатемия в первые дни умеренная, но в динамике почти в 2 раза ниже показателей, чем у здоровых новорожденных.

Следует учесть, что состояние гипофосфатемии приводит к торможению миелинизации нервных волокон, что усугубляет последствия ГИЭ

**Таблица 3.2.3.**

**Корреляционные взаимосвязи показателей белкового метаболизма у больных новорожденных с ГИЭ в группах обследования.**

		1 группа, доношенные новорожденные		2 группа не доношенные новорожденные	
		тяжесть ГИЭ	гестационный возраст	тяжесть ГИЭ	гестационный возраст
	Креатинин	$r=0,355$	$r=0,640$	$r=0,401$	$r=0,599$
	Мочевина	$r=0,589$	$r=0,508$	$r=0,603$	$r=0,502$
	Общий белок	$r=-0,526$	$r=0,607$	$r=-0,602$	$r=0,587$

Незрелость ферментных систем печени, задержка постнатального созревания желчных протоков и их дифференцировка особенно у не

доношенных новорождённых привела к тому, что у больных сравниваемых групп наблюдалось значительные нарушения характеризующие функцию печени.

Так, наиболее стабильными клиническими признаками поражения гепатобилиарной системы в периоде новорожденности явились желтуха, различной интенсивности и продолжительности, увеличение размеров печени, определяемых не только при пальпации, но и при ультразвуковом исследовании, выявлявшем изменения состояния ее паренхимы в большинстве наблюдений.

При УЗ-исследовании печени диагностировано диффузное повышение паренхимы печени без увеличения ее размеров, с нормализацией УЗ параметров к 14 суткам жизни.

Принимая во внимание, что печень - основной орган белкового обмена, в паренхиматозных и мезенхимальных клетках которого совершаются самые различные процессы, связанные прежде всего с синтезом собственных белков, мы вправе были предположить у обследованных детей различные нарушения в белковом спектре плазмы.

В периоде новорожденности наиболее существенным их выражением явилась гипоальбуминемия, колебавшаяся от 45 до 55 г/л. Так, у больных доношенных новорожденных средний уровень белка составил  $52,3 \pm 2,1$  г/л, тогда как у не доношенных новорожденных уровень общего белка крови составил  $51,5 \pm 1,9$  г/л (таблица 3.2.2.). При проведении корреляционного анализа было выявлено, что уровень белка крови имел четкую зависимость как от степени тяжести гипоксии ( $r = -0,526$  и  $r = -0,602$  в 1 и 2 группе соответственно) так и от гестационного возраста ( $r = 0,607$  и  $r = 0,587$  в 1 и 2 группе соответственно), т.е. чем меньше срок гестации, тем меньше был уровень белка крови.

Нельзя исключить, что на состояние белкового обмена у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию, могут оказывать влияние различные факторы. Мнение многих авторов указывают на

катаболическую направленность метаболических процессов у данного контингента детей, связанную на первых этапах с глубокими метаболическими нарушениями, в том числе и клеточной биоэнергетики. В последующем более значимыми становятся расстройства нейро-эндокринной и вегетативной регуляции.

Изучение обменно-гормонального статуса у детей, перенесших перинатальную гипоксию, проведенное на протяжении ряда лет многими авторами выявило существенные изменения гормонального обмена. В связи с чем нельзя не принимать во внимание, что гормональный дисбаланс, особенно тиреоидных гормонов, кортизола, инсулина, может существенно влиять на состояние анаболических и катаболических процессов в организме, определяя особенности белкового обмена.

Однако, принимая во внимание сложный механизм регуляции белкового обмена; изменения белкового спектра крови у обследованных новорожденных мы связывали, прежде всего, с нарушением белково-синтетической функции печени.

Анализ метаболического статуса как в группе доношенных так и не доношенных новорожденных с перинатальной гипоксией указывал на развитие гипербилирубинемии в период адаптации и в первые дни стационарного лечения ( $32,3 \pm 0,7$  и  $31,5 \pm 0,5$  мкмоль/л соответственно в 1 и 2 группах), причем в динамике уровень общего билирубина продолжает нарастать в обеих группах. В процессе лечения тенденция к нарастанию сохранялась у части детей, что создавала риск развития неврологической симптоматики на фоне гипоксии, так как отягощенный фон формирует условия токсического эффекта непрямого билирубина. При этом зависимости от сроков гестации и уровня билирубина мы не нашли ( $r=0,356$  и  $r=0,318$ ), но наблюдалась корреляционная взаимосвязь от степени тяжести ГИЭ и уровнем билирубина ( $r=509$  и  $r=578$ ) (таблица 3.2.4.).

**Таблица 3.2.3.**

**Показатели билирубина и трансаминаз крови у новорожденных  
исследуемых групп в возрасте 5-7 дней**

Степень поражения ЦНС	1 группа			2 группа			Контрольная группа
	Средней степени	Тяжелой степени	Общий показатель	Средней степени	Тяжелой степени	Общий показатель	
Общий билирубин крови (мкмоль/л)	30,6±0,9	35,6±0,7	32,3±0,7	29,3±1,2	34,2±0,8	31,5±0,5	15,4±0,7
АСТ	0,46±0,04	0,63*±0,01	0,59±0,02	0,49±0,01	0,70*±0,02	0,62*±0,03	0,30±0,02
АЛТ	0,66±0,08	0,75*±0,01	0,71±0,06	0,77*±0,12	0,79*±0,11	0,79*±0,08	0,45±0,03

Примечание: \* P<0,05 по отношению к контролю

При определении уровня печеночных ферментов было выявлено, что наблюдалось как повышение АЛТ так и повышение АСТ, данные показатели превысили результаты нормы всего в 1,5 раз, но были достоверны по отношению к уровню здоровых детей.

Необходимо отметить, что в 20% случаев повышение уровня трансаминаз отмечалось к 14 суткам, а в 30% случаев сохранялось высоким к концу периода новорожденности, что свидетельствует о снижении регенерационной способности клеток печени в условиях гипоксии и низкой устойчивости к повреждающим факторам.

Таблица 3.2.4.

**Корреляционные взаимосвязи общего билирубина у больных  
новорожденных с ГИЭ в группах обследования.**

		1 группа, доношенные новорожденные		2 группа не доношенные новорожденные	
		тяжесть ГИЭ	гестационный возраст	тяжесть ГИЭ	гестационный возраст
	Общий билирубин крови	r=0,509	r=0,356	r=0,578	r=0,318

При изучении липидного спектра крови в первые сутки жизни выяснилось, что уровень общего холестерина уменьшался с возрастанием степени тяжести гипоксии, превышая возрастные нормы. Так, у детей с легкой степенью ГИЭ он составлял  $3,01 \pm 0,23$  ммоль/л, средней тяжести –  $2,89 \pm 0,24$  ммоль/л, у детей с тяжелой ГИЭ –  $2,84 \pm 0,21$  ммоль/л (таблица 3.2.5). При этом выявлено, что у не доношенных детей уровень холестерина был ниже и составил  $2,81 \pm 0,31$  ммоль/л, у детей с легкой степенью,  $2,64 \pm 0,19$  ммоль/л у детей со средней степенью ГИЭ и  $2,25 \pm 0,16$  ммоль/л при тяжелой гипоксии ЦНС что было ниже чем у детей первой группы ( $p < 0,05$ ).

При анализе фракций липопротеидов высокой и низкой плотности у новорожденных детей с различной степенью тяжести перинатальной гипоксией выявлены следующие результаты. Уровень ХС-ЛПНП уменьшался с возрастанием степени тяжести перинатальной гипоксией. При первой степени он составил  $1,76 \pm 0,17$  ммоль/л, при второй степени –  $1,36 \pm 0,11$  ммоль/л, при третьей степени –  $1,09 \pm 0,15$  ммоль/л.

Причем средний уровень триглицеридов имел такую же четкую зависимость, так в группе детей со легкой степенью поражения ЦНС он составил  $1,31 \pm 0,16$  ммоль/л и превышал уровень при средней степени ГИЭ –  $1,19 \pm 0,12$  ммоль/л и тяжелой степени ГИЭ  $0,94 \pm 0,07$  ммоль/л ( $p > 0,05$ ).



Таблица 3.2.5.

## Показатели липидного спектра крови новорожденных с ГИЭ наблюдаемых групп

		1 группа доношенные новорожденные			2 группа не доношенные дети			Контрольная группа
		Легкая степень ГИЭ	Средней степени ГИЭ	Тяжелой степени ГИЭ	Легкая степень ГИЭ	Средней степени ГИЭ	Тяжелой степени ГИЭ	
<b>1</b>	<b>Общий холестерин крови</b>	3,01±0,23	2,89±0,24	2,84*±0,21	2,81±0,31	2,64*±0,19	2,25*±0,16	4,05±0,19
<b>2</b>	<b>Триглицериды</b>	1,31±0,16	1,19±0,12	0,94*±0,07	1,29±0,14	1,18±0,14	0,91*±0,08	1,41±0,15
<b>3</b>	<b>ХС ЛПНП</b>	1,76±0,17	1,36±0,11	1,09*±0,15	1,71±0,14	1,36±0,15	1,02*±0,14	1,88±0,15
<b>4</b>	<b>ХС ЛПВП</b>	0,93±0,08	0,92±0,08	0,67*±0,05	1,02±0,06	0,98±0,08	0,75*±0,04	1,21±0,04

Примечание: \* - P&lt;0,05 по сравнению с контрольной группой

Средний уровень ХС-ЛПВП также уменьшался с возрастанием степени тяжести перинатальной гипоксии, однако при первой и второй степени

ГИЭ укладывались в интервал нормальных значений и составляли  $0,93 \pm 0,08$  ммоль/л и  $0,92 \pm 0,08$  ммоль/л соответственно. При ГИЭ третьей степени значение ниже нормального уровня и составляло  $0,67 \pm 0,05$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ).

Аналогичные данные были получены и при анализе липидного спектра крови у больных не доношенных детей с ГИЭ (таблица 3.2.5).

При этом установлены тесные обратные корреляционные связи с уровнем холестерина и триглицеридов крови от степени тяжести гипоксии ЦНС, которые составили у доношенных ( $r=0,575$  и  $r=0,640$ ) а у не доношенных ( $r=0,602$  и  $r=0,659$ ). Так же наблюдалась прямая связь с уровнем гестации (таблица 3.2.6). При этом более тесные связи отмечены с уровнем триглицеридов крови.

**Таблица 3.2.6.**

**Корреляционные взаимосвязи показателей липидного обмена у больных новорожденных с ГИЭ в группах обследования.**

№		1 группа, доношенные новорожденные		2 группа не доношенные новорожденные	
		тяжесть ГИЭ	гестационный возраст	тяжесть ГИЭ	гестационный возраст
1	Общий холестерин	$r=0,575$	$r=0,505$	$r=0,602$	$r=0,509$
2	Триглицериды	$r=0,640$	$r=0,623$	$r=0,659$	$r=0,707$

Также по **данным Вахитовой Л.Ф. [14]** установлено, что в зависимости от тяжести перенесённой гипоксии у новорожденных идет снижение уровня общего холестерина и повышение триглицеридов. В

нашем исследовании уровень общего холестерина был выше нормы, но в зависимости от тяжести перинатальной гипоксии ЦНС определялось снижение его уровня. Содержание триглицеридов крови повышается пропорционально тяжести перенесенной гипоксии новорожденного. Объясняются данные изменения, по-видимому, рядом обстоятельств: во-первых, при гипоксии многочисленными исследованиями доказана патогенетическая роль изменений структурно-функциональных свойств компонентов биомембран, обусловленных интенсификацией процессов свободнорадикального окисления липидов на фоне дефицита факторов антиоксидантной защиты при перинатальных поражениях ЦНС [70]. При перинатальном поражении ЦНС по данным В.Г.Якимовой и Б.С.Хышиктуева [95] происходит активизация свободно-радикальных процессов, которая в конечном итоге приводит к необратимым последствиям в ЦНС. Кроме того при гипоксии происходит гибель нейронов и связано это с рядом процессов [66]. Один из них - это увеличение потока ионов в клетку и выраженный отек, а затем и гибель нейрона. Возможно, уровень основных показателей липидного спектра повышен еще и за счет повышения активности триглицеридлипазы, осуществляющей липолиз в тканях, поскольку её активность зависит от действия ряда гормонов (СТГ гипофиза, глюкагона поджелудочной железы и адреналина надпочечников), а при гипоксии отмечается повышение уровня адреналина и норадреналина [66].

Таким образом, отмечается тесная взаимосвязь между показателями белкового обмена и степенью тяжести ЦНС, из наиболее чувствительных является показатель уровня белка крови на фоне гипербилирубинемии.

Снижения уровня белка в сыворотке крови, способствовало высвобождению, и накоплению токсического непрямого билирубина и длительному сохранению пролонгированной неонатальной гипербилирубинемии с нарастанием неврологической симптоматики билирубиновой энцефалопатии. При этом это сопровождалось повышением

уровня основного фермента характеризующим окислительные процессы в организме – уровнем щелочной фосфатазы.

Данный высокий уровень окислительных процессов сопровождающийся повреждением мембран клеток и повышением липолиза подтвержден низким уровнем холестерина и триглицеридов, которые также имели значительную корреляционную связь с уровнем перинатальной гипоксии ЦНС

Таким образом наблюдаемые метаболические сдвиги при постгипоксическом синдроме во взаимосвязи с анамнезом ,предыдущими показателями лабораторного обследования объясняют причинно-следственную связь формирования постгипоксических осложнений у новорожденного и могут служить чувствительным маркером предрасположенности к мембранной патологии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В научной среде активно продолжается изучение диагностики и клинических последствий перинатальных поражений центральной нервной системы (ЦНС), а также достигнут значительный прогресс в изучении механизмов развития тех или иных форм гипоксически - ишемических поражений ЦНС у новорожденных. В проводимых ранее исследованиях выявлено, что центральными звеньями патогенеза гипоксических поражений центральной нервной системы являются как церебро-васкулярные расстройства, так и метаболические нарушения [7,9,36,59].

Выявление динамики метаболических нарушений при поражении ЦНС у новорожденных с ВПС остается актуальной задачей и открывает принципиально новые возможности как для понимания патогенеза, так и для ранней диагностики и коррекции выявленных нарушений [25,67,83].

Целью исследования работы явилось: установить закономерности формирования тяжести гипоксически-ишемических повреждений головного мозга новорожденных детей в условиях нарушенного метаболического статуса для уточнения механизмов рассматриваемой патологии.

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.

На первом этапе работы в исследования методом сплошной выборки были отобраны 50 новорожденных детей, родившихся на сроке гестации 32 - 41 недели ( $37,5 \pm 2,3$  недели), перенесших асфиксию в родах или внутриутробную гипоксию с реализацией клинических проявлений не позднее 2 часов после родов, наблюдаемых в палатах интенсивной терапии новорожденных родовспомогательных учреждений г. Самарканда и отделения патологии новорожденных Специализированного детского многопрофильного центра г. Самарканда.

У всех детей наблюдаемой группы было диагностировано

гипоксическое поражение ЦНС различной степени тяжести: у 11 новорожденных (в 22% случаев) имело место поражение ЦНС легкой степени, у 23 (46%) – средней, и у 16 (32%) тяжелой степени.

Диагноз гипоксического поражения ЦНС у новорожденных был выставлен в соответствии с Классификацией перинатальных поражений нервной системы у новорожденных, 2000 [15].

Учитывая то, что степень гестационной зрелости плода определяет как морфологические особенности церебрального повреждения, так и спектр соматической патологии неонатального периода, при анализе и изложении полученных результатов в качестве основного группирующего признака использовали гестационный возраст. В соответствии с поставленными задачами наблюдаемых новорожденных разделили на следующие группы:

1 группа доношенные дети – 25 ребенка в возрасте 38-41 неделя и 2 группа недоношенные дети со сроком гестации 32-37 недели. При этом наблюдалось следующее распределение новорожденных по тяжести ГИЭ в наблюдаемых группах. В 1 группе: 6 детей с легкой ГИЭ, 13 детей со средней степенью тяжестью ГИЭ и 6 новорожденных с тяжелой степенью ГИЭ.

Во второй группе 5 недоношенных новорожденных наблюдалось с легкой степенью ГИЭ 5 детей, 12 детей были с ГИЭ средней степенью тяжести и 10 новорожденных с тяжелой степенью ГИЭ.

В первую очередь нас интересовали данные соматического и акушерского анамнеза матерей.

Анализ данных фактов показал, что в первой группе преобладали матери в возрасте 20-30 лет - 60%, тогда как во 2 группе преобладали матери 18-20 лет (40 %) и женщины в возрасте старше 30 лет (36%) лет.

Известно, что одним из социально – биологических факторов невынашивания является возраст родителей. Преждевременное рождение детей чаще отмечается у первородящих женщин в возрасте до 18 и старше 30 лет [92]. Возраст отца моложе 18 и старше 50 лет также считают фактором риска[85]. В данном исследовании у недоношенных детей 28 %

случаев отцы были старше 30 лет, в 24 % случаев – старше 35 лет (по 20 % и 20% случаев в группе доношенных новорожденных).

Проживание в техногенных зонах, крупных городах, неблагополучных жилищно– бытовых условиях может рассматриваться как социально– экономическая причина не доношения. Но в наших исследованиях в сравниваемых группах представлены в равных долях городские и сельские жительницы, с различным состоянием здоровья, что позволило считать группу репрезентативной.

Существенных профессиональных вредностей выделить не удалось. Чаще всего женщины относились к рабочей профессии, также встречались домохозяйки, педагогические и экономические специальности, предприниматели, учащиеся. Особо следует выделить низкий образовательный уровень родителей, в группе недоношенных чаще всего матери закончили только среднюю школу. Тогда как в группе с доношенными новорожденными матери зачастую имели средне специальное и высшее образование.

Оценка акушерского анамнеза матерей выявила, что если детей в 1 группе доношенных новорожденных были рождены от 1 и 3 беременностей (по 32% и 32% каждый), то в группе недоношенных детей дети были рождены от 4 и более беременностей (40%). При этом большое количество беременностей говорило об отягощенном акушерском анамнезе.

Осложненный акушерский анамнез был выявлен у 56% женщин 1 и 80 % женщин 2 группы, из них у 8% и 20% женщин 1 и 2 группы имело место медицинское прерывание предыдущих беременностей (8% и 16% из них имели три и более медицинских аборта); самопроизвольные выкидыши в анамнезе были у 20% и 32% женщин соответственно в 1 и 2 группе; факт мертворождения обнаружен у 8% 2 группы; «не развивающаяся» беременность в анамнезе отмечалась у 8% и 16% женщин в 1 и 2 группе, внематочные беременности были отмечены в 4% случаев у женщин 1 группы и 8% женщин в группе не доношенных новорожденных.

Беременность протекала с угрозой прерывания в 12% случаев у женщин 1 и 24% у женщин 2 группы, у 44% женщин 1 группы и у 60% матерей детей 2 группы диагностирован гестоз, при этом сочетанный гестоз наблюдался у 20% матерей новорожденных родившихся недоношенными (12% соответственно у женщин 1 группы).

У 2 рожениц 1 группы и 3 женщин 2 группы наблюдалась преэклампсия. Беременность протекала с одинаково высокой частотой анемией как в первой так и во 2 группе женщин (88% и 92% соответственно). При этом у 44% и 48% женщин 1 и 2 группы наблюдалась тяжелая степень анемии.

Инфекционные заболевания в первой половине беременности перенесли 16% женщин 1 группы и 16% женщин 2 группы (из них неоднократно в 4% и 8% случаев соответственно), во всех 16% и 16% случаев потребовалось применение антибактериальной терапии.

Практически половина (48%) матерей 1 и (52%) 2 групп имела хроническую соматическую патологию, из них 32% и 36% - гинекологические заболевания (заболевания яичников 32% и 28%, кольпит 32% и 36%, TORCH инфекции 16% и 20%), сердечно - сосудистые заболевания (артериальная гипертензия, ВСД) - 24% и 24% соответственно, патология со стороны мочевыводящей системы и другие заболевания встречались у 12% матерей доношенных и 16% матерей не доношенных детей. Такие заболевания как миопия наблюдались в в обоих случаях по 8%, сахарный диабет встречался только у 1 матери в группе не доношенных детей, бронхо-легочная патология наблюдалась в 8% и 12%, вирусные гепатиты повсеместно по 4% в каждой группе).

Основное количество детей вошедших в исследование были рождены через естественные родовые пути (72% и 68% соответственно), почти в трети случаев роды были путем «кесарева сечения» (28% и 32% соответственно в 1 и 2 группе), в 90% случаев операции были проведены в экстренном порядке. Оперативные роды проводились с использованием перидуральной анестезии. У значительного количества матерей наблюдался отягощенный

интранатальный анамнез (слабость родовой деятельности 24% и 20% соответственно в 1 и 2 группах), дородовое излитие околоплодных вод (24% и 32%), мекониальные околоплодные воды (16% и 12%)

У недоношенных детей в 16% случаев дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность, требующая проведения реанимационных мероприятий и перевода в реанимационное отделение развилась менее чем через 2 часа после рождения. Тогда как у доношенных детей данное процентное соотношение составило 8%. Отсроченное, через некоторое время после рождения, развитие симптомов постгипоксического повреждения у данной группы пациентов можно объяснить развитием реперфузионного синдрома.

В результате проведенного исследования было установлено, что гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы сочеталось в 20% и 24% соответственно в 1 и 2 группе с гипоксическим повреждением почек, тогда как постгипоксическая кардиопатия развилась в большем количестве у недоношенных 28% и 12% случаев соответственно в 1 и 2 группе.

Отмечалось преобладание гепатопатий у доношенных новорожденных (имели 36% и 16% соответственно в 1 и 2 группе), тогда как поражение желудочно-кишечного тракта больше наблюдалось у недоношенных детей (48% и 60% во второй группе соответственно новорожденных). Поражение 3-х и более систем было диагностировано более чем у половины пациентов 1 группы (52%) и трети случаев в группе недоношенных детей (64%).

Из патологических состояний у доношенных новорожденных преобладало внутриутробное инфицирование - 24%, внутриутробная пневмония наблюдалась в 16%, пролонгированная неонатальная желтуха – у 32% доношенных.

У недоношенных новорожденных в 28% случаев преобладала ателектатическая пневмония, пролонгированная неонатальная желтуха у 24% и внутриутробное инфицирование – 32%.

Для оценки поражения **сердечно-сосудистой** системы всем детям

круглосуточно проводился мониторинг частоты сердечных сокращений, УЗИ исследование, ЭКГ в динамике.

Изменения на ЭКГ, обусловленные гипоксией, регистрировались к 4 суткам в виде синусовой брадикардии у 12% доношенных и 8% не доношенных детей, нарушений внутрижелудочковой проводимости, неполной блокадой правой ножки пучка Гиса у 16% и 12% соответственно, а также разнонаправленных изменений конечной части желудочкового комплекса ST-T у каждого третьего ребенка в обеих группах (32% и 28%). У каждого второго ребенка обеих групп изменения ритма сохранялись к 10 суткам, что обуславливало применение кардипротекторов. Несмотря на интенсивность терапии, вышеуказанные изменения сохранялись к концу периода новорожденности у 52% новорожденных в обеих группах.

Таким образом у доношенных детей с ГИЭ наиболее частым поражением внутренних органов является поражение сердечно-сосудистой системы и печени, а у не доношенных новорожденных поражение желудочно-кишечного тракта, при этом в обеих группах также отмечается высокая частота постгипоксического поражения почек.

Оценка **неврологического статуса** новорожденных при осмотре показала, что у новорожденных с гипоксической энцефалопатией на 5-7 день жизни основным клиническими синдромами являлись синдром угнетения и возбуждения, а также повсеместно преобладал синдром вегето-висцеральных нарушений (ВВН), который диагностирован у 72% доношенных и 68% недоношенных детей.

Маркером тяжести поражения головного мозга и развития патологической проницаемости ГЭБ в нашем исследовании был выбран уровень щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови на 1 и 5-7 сутки и 1 месяц жизни детей сравниваемых групп.

Щелочная фосфатаза является основным ферментом, при помощи которых можно оценить состояние окислительно-восстановительных процессов организма. Щелочная фосфатаза отражает ферментативный статус

лимфоцитов которые являются элементами единой информационной системы и характеризуют состояние организма [84], они же в свою очередь отражают ферментативный статус головного мозга.

Как видно из таблицы, наиболее низкие показатели окислительно-восстановительного фермента в возрасте 1 и 5-7 суток жизни отмечались у доношенных новорожденных с легкой степенью ГИЭ, но не смотря на это активность ЩФ в данной группе детей была в 1,5раза выше ( $p<0,05$ ) по сравнению с группой контроля.

У не доношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС в данном возрастном периоде активность ЩФ была также повышена по сравнению с контрольной группой детей ( $p<0,05$ ). Следует отметить, что у недоношенных детей с на фоне тяжелой ГИЭ в неонатальном периоде были выявлены самые высокие показатели ЩФ ( $88,3\pm 7,4$  ммоль/л).

При проведении индивидуального анализа было выявлено, что у большинства (84%) доношенных новорожденных, вошедших в исследование, среднее значение ЩФ составило  $82,3\pm 3,1$  ммоль/л. У 4 новорожденных (16% случаев) повышение показателя отмечалось более чем в 3 раз ( $100,5\pm 2,8$  ммоль/л), а у 48% детей (15 новорожденных) более чем в 2 раз ( $85,5\pm 2,71$  ммоль/л).

У недоношенных частота трехкратного превышения уровня ЩФ наблюдалась в 20%, а двукратная в 52%, при количество детей с общим высоким уровнем ЩФ составило 88% . Все 9 детей с крайне высоким уровнем ЩФ поступили в отделение патологии новорожденных детей более чем через час после рождения, а 95% из них реализовали инфекционно-воспалительные осложнения в первые 7 дней жизни (пневмония).

При проведении корреляционных исследования выявлено, что отмечалась прямая тесная связь с уровнем щелочной фосфатазы как у доношенных ( $r=0,703$ ), так и у не доношенных детей ( $r=0,690$ ). При этом зависимости уровня ЩФ от сроков гестации мы не нашли ( $r=0,304$  и  $r=0,341$  соответственно в 1 и 2 группах)

У основной группы исследования в возрасте 1 месяца сохранялось достоверное повышение активности изучаемого фермента ЩФ по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ). Однако, по сравнению с уровнем данных ферментов в возрасте 5-7 дней, отмечалась тенденция к уменьшению активности ЩФ во всех исследуемых группах особенно в группе доношенных новорожденных.

Таким образом, отмечено, что в ответ на окислительный стресс при рождении у новорожденных контрольной группы отмечается повышение активности окислительно-восстановительных ферментов, уровень которых незначительно снижается к концу первого месяца жизни, при этом наиболее тяжелые изменения обнаружены у недоношенных детей. При этом уровень ЩФ позволял отражать тяжесть гипоксического процесса в организме новорожденного.

Основными органами играющими большое значение в обмене веществ, а также выводу и инаktivации продуктов обмена веществ являются почки и печень, в связи с этим с позиции исследования метаболических процессов было интересно изучение именно их функции в совокупности с метаболическими процессами.

Так, постгипоксическое поражение почек у детей сравниваемых групп клинико-лабораторно проявлялось повышением уровня азотистых шлаков в сыворотке крови и нарушением диуреза.

При инструментальном обследовании детей основной группы органических признаков поражения почечной паренхимы не выявлялось. Изменения по доплерографии сосудов почек характеризовались как ишемический кровоток у всех новорожденных, имеющих повышение показателей креатинина и мочевины, что свидетельствует о преренальном форме острого почечного поражения.

Повышение уровня креатинина в сыворотке крови выше в 1,5 раз при сравнении с нормой ( $89,8 \pm 5,3$  мкмоль/л,  $p < 0,01$ ) к 5 суткам жизни диагностировалось в 24% случаев у не доношенных новорожденных (20% у

доношенных новорожденных), при этом у 2х не доношенных новорожденных (8%) и у 1 доношенного (4%) показатель сохранялся повышенным к 7 суткам жизни.

Так же у данных детей сохранялся высокий уровень мочевины крови. На 1 сутки жизни высокие показатели мочевины наблюдались у 16% недоношенных детей 8% доношенных детей с ГИЭ и составили в среднем  $10,15 \pm 1,21$  ммоль/л и  $11,87 \pm 1,33$  ммоль/л соответственно ( $p < 0,01$ ) что было почти в 2,5 раз выше показателей нормы. Нормализация мочевины у большинства детей происходила к 7 суткам жизни, сохраняясь на высоком уровне по 1 больному новорожденному в каждой группе. У недоношенных новорожденных были выявлены аналогичные данные. Данные показатели также характеризовали катаболическую направленность обмена при постгипоксических осложнениях у наблюдаемых нами доношенных новорожденных. При этом дифференциацию между почечным поражением и повышенным катаболизмом имел уровень креатинина, который зачастую снижался у больных с усиленным катаболизмом, тогда как при почечной патологии уровень креатинина продолжался оставаться на том же уровне и мел тенденцию к повышению.

При проведении корреляционного анализа между уровнем креатинина и мочевины в зависимости от степени тяжести ГИЭ было выявлено, что с уровнем мочевины имелась положительная связь ( $r=0,589$  и  $r=0,603$  в 1 и 2 группе соответственно), тогда как с уровнем креатинина тесной корреляционной связи выявлено не было ( $r=0,355$  и  $r=0,401$  в 1 и 2 группе соответственно).

Анализ взаимосвязи данных параметров от срока гестации показал, что уровень мочевины и креатинина имел прямую взаимосвязь у как больных доношенных новорожденных ( $r=0,640$  и  $r=0,508$ ) так и у недоношенных новорожденных ( $r=0,599$  и  $r=0,502$ ).

Сложившаяся гипофосфотемия с тенденцией к снижению указывает на ограничения участия фосфора в синтезе белков и уменьшение в составе

АТФ, АДФ. Гипофосфатемия в первые дни умеренная, но в динамике почти в 2 раза ниже показателей, чем у здоровых новорожденных.

Следует учесть, что состояние гипофосфатемии приводит к торможению миелинизации нервных волокон, что усугубляет последствия ГИЭ

Незрелость ферментных систем печени, задержка постнатального созревания желчных протоков и их дифференцировка особенно у недоношенных новорожденных привела к тому, что у больных сравниваемых групп наблюдалось значительное нарушение характеризующие функцию печени.

Так, наиболее стабильными клиническими признаками поражения гепатобилиарной системы в периоде новорожденное явились желтуха, различной интенсивности и продолжительности, увеличение размеров печени, определяемых не только при пальпации, но и при ультразвуковом исследовании, выявлявшем изменения состояния ее паренхимы в большинстве наблюдений.

При УЗ-исследовании печени диагностировано диффузное повышение паренхимы печени без увеличения ее размеров, с нормализацией УЗ параметров к 14 суткам жизни.

Принимая во внимание, что печень - основной орган белкового обмена, в паренхиматозных и мезенхимальных клетках которого совершаются самые различные процессы, связанные прежде всего с синтезом собственных белков, мы вправе были предположить у обследованных детей различные нарушения в белковом спектре плазмы.

В периоде новорожденности наиболее существенным их выражением явилась гипоальбуминемия, колебавшаяся от 45 до 55 г/л. Так, у больных доношенных новорожденных средний уровень белка составило  $52,3 \pm 2,1$  г/л, тогда как у недоношенных новорожденных уровень общего белка крови составил  $51,5 \pm 1,9$  г/л. При проведении корреляционного анализа было выявлено, что уровень белка крови имел четкую зависимость как от степени

тяжести гипоксии ( $r=-0,526$  и  $r=-0,602$  в 1 и 2 группе соответственно) так и от гестационного возраста ( $r=0,607$  и  $r=0,587$  в 1 и 2 группе соответственно), т.е. чем меньше срок гестации, тем меньше был уровень белка крови.

Нельзя исключить, что на состояние белкового обмена у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию, могут оказывать влияние различные факторы. Мнение многих авторов указывают на катаболическую направленность метаболических процессов у данного контингента детей, связанную на первых этапах с глубокими метаболическими нарушениями, в том числе и клеточной биоэнергетики. В последующем более значимыми становятся расстройства нейро-эндокринной и вегетативной регуляции.

Изучение обменно - гормонального статуса у детей, перенесших перинатальную гипоксию, проведенное на протяжении ряда лет многими авторами выявило существенные изменения гормонального обмена. В связи с чем нельзя не принимать во внимание, что гормональный дисбаланс, особенно тиреоидных гормонов, кортизола, инсулина, может существенно влиять на состояние анаболических и катаболических процессов в организме, определяя особенности белкового обмена.

Однако, принимая во внимание сложный механизм регуляции белкового обмена; изменения белкового спектра крови у обследованных новорожденных мы связывали, прежде всего, с нарушением белково-синтетической функции печени.

Анализ метаболического статуса как в группе доношенных так и не доношенных новорожденных с перинатальной гипоксией указывал на развитие гипербилирубинемии в период адаптации и в первые дни стационарного лечения ( $32,3 \pm 0,7$  и  $31,5 \pm 0,5$  мкмоль/л соответственно в 1 и 2 группах), причем в динамике уровень общего билирубина продолжает нарастать в обеих группах. В процессе лечения тенденция к нарастанию сохранялась у части детей, что создавала риск развития неврологической симптоматики на фоне гипоксии, так как отягощенный фон формирует условия токсического

эффекта непрямого билирубина. При этом зависимости от сроков гестации и уровня билирубина мы не нашли ( $r=0,356$  и  $r=0,318$ ), но наблюдалась корреляционная взаимосвязь от степени тяжести ГИЭ и уровнем билирубина ( $r=509$  и  $r=578$ ).

При определении уровня печеночных ферментов было выявлено, что наблюдалось как повышение АЛТ так и повышение АСТ, данные показатели превысили результаты нормы всего в 1,5 раз, но были достоверны по отношению к уровню здоровых детей .

Необходимо отметить, что в 20% случаев повышение уровня трансаминаз отмечалось к 14 суткам, а в 30% случаев сохранялось высоким к концу периода новорожденности, что свидетельствует о снижении регенерационной способности клеток печени в условиях гипоксии и низкой устойчивости к повреждающим факторам.

При изучении липидного спектра крови в первые сутки жизни выяснилось, что уровень общего холестерина уменьшался с возрастанием степени тяжести гипоксии, превышая возрастные нормы. Так, у детей с легкой степенью ГИЭ он составлял  $3,01 \pm 0,23$  ммоль/л, средней тяжести –  $2,89 \pm 0,24$  ммоль/л, у детей с тяжелой ГИЭ –  $2,84 \pm 0,21$  ммоль/л. При этом выявлено, что у недоношенных детей уровень холестерина был ниже и составил  $2,81 \pm 0,31$  ммоль/л, у детей с легкой степенью,  $2,64 \pm 0,19$  ммоль/л у детей со средней степенью ГИЭ и  $2,25 \pm 0,16$  ммоль/л при тяжелой гипоксии ЦНС что было ниже чем у детей первой группы ( $p < 0,05$ ).

При анализе фракций липопротеидов высокой и низкой плотности у новорожденных детей с различной степенью тяжести перинатальной гипоксией выявлены следующие результаты. Уровень ХС-ЛПНП уменьшался с возрастанием степени тяжести перинатальной гипоксией. При первой степени он составил  $1,76 \pm 0,17$  ммоль/л, при второй степени –  $1,36 \pm 0,11$  ммоль/л, при третьей степени –  $1,09 \pm 0,15$  ммоль/л.

Причем средний уровень триглицеридов имел такую же четкую зависимость, так в группе детей со легкой степенью поражения ЦНС он

составил  $1,31 \pm 0,16$  ммоль/л и превышал уровень при средней степени ГИЭ -  $1,19 \pm 0,12$  ммоль/л и тяжелой степени ГИЭ  $0,94 \pm 0,07$  ммоль/л ( $p > 0,05$ ).

Средний уровень ХС-ЛПВП также уменьшался с возрастанием степени тяжести перинатальной гипоксии, однако при первой и второй степени

ГИЭ укладывались в интервал нормальных значений и составляли  $0,93 \pm 0,08$  ммоль/л и  $0,92 \pm 0,08$  ммоль/л соответственно. При ГИЭ третьей степени значение ниже нормального уровня и составляло  $0,67 \pm 0,05$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ).

Аналогичные данные были получены и при анализе липидного спектра крови у больных не доношенных детей с ГИЭ.

При этом установлены тесные обратные корреляционные связи с уровнем холестерина и триглицеридов крови от степени тяжести гипоксии ЦНС, которые составили у доношенных ( $r = 0,575$  и  $r = 0,640$ ) а у не доношенных ( $r = 0,602$  и  $r = 0,659$ ). Так же наблюдалась прямая связь с уровнем гестации. При этом более тесные связи отмечены с уровнем триглицеридов крови.

Также по данным Вахитовой Л.Ф. [14] установлено, что в зависимости от тяжести перенесённой гипоксии у новорожденных идет снижение уровня общего холестерина и повышение триглицеридов. В нашем исследовании уровень общего холестерина был выше нормы, но в зависимости от тяжести перинатальной гипоксии ЦНС определялось снижение его уровня. Содержание триглицеридов крови повышается пропорционально тяжести перенесенной гипоксии новорожденного. Объясняются данные изменения, по-видимому, рядом обстоятельств: во-первых, при гипоксии многочисленными исследованиями доказана патогенетическая роль изменений структурно-функциональных свойств компонентов биомембран, обусловленных интенсификацией процессов свободнорадикального окисления липидов на фоне дефицита факторов антиоксидантной защиты при перинатальных поражениях ЦНС [70]. При перинатальном поражении ЦНС по данным В.Г.Якимовой и

Б.С.Хышиктуева [95] происходит активизация свободно-радикальных процессов, которая в конечном итоге приводит к необратимым последствиям в ЦНС. Кроме того при гипоксии происходит гибель нейронов и связано это с рядом процессов [66]. Один из них- это увеличение потока ионов в клетку и выраженный отек, а затем и гибель нейрона. Возможно, уровень основных показателей липидного спектра повышен еще и за счет повышения активности триглицеридлипазы, осуществляющей липолиз в тканях, поскольку её активность зависит от действия ряда гормонов (СТГгипофиза, глюкагона поджелудочной железы и адреналина надпочечников), а при гипоксии отмечается повышение уровня адреналина и норадреналина [66].

Таким образом, отмечается тесная взаимосвязь между показателями белкового обмена и степенью тяжести ЦНС, из наиболее чувствительных является показатель уровня белка крови на фоне гипербилирубинемии.

Снижения уровня белка в сыворотке крови, способствовало высвобождению, и накоплению токсического непрямого билирубина и длительному сохранению пролонгированной неонатальной гипербилирубинемии с нарастанием неврологической симптоматики билирубиновой энцефалопатии. При этом это сопровождалось повышением уровня основного фермента характеризующим окислительные процессы в организме – уровнем щелочной фосфатазы.

Данный высокий уровень окислительных процессов сопровождающийся повреждением мембран клеток и повышением липолиза подтвержден низким уровнем холестерина и триглицеридов, которые также имели значительную корреляционную связь с уровнем перинатальной гипоксии ЦНС

Таким образом наблюдаемые метаболические сдвиги при постгипоксическом синдроме во взаимосвязи с анамнезом, предыдущими показателями лабораторного обследования объясняют причинно-следственную связь формирования постгипоксических осложнений у

новорожденного и могут служить чувствительным маркером  
предрасположенности к мембранной патологии.

## ВЫВОДЫ

1. Наиболее частым фактором риска по развитию ГИЭ являются экстрагенитальная патология, наличие тяжелой анемии, отягощенный интранатальный анамнез, на фоне низкого образовательного уровня матери.
2. Перинатальное гипоксическое поражение ЦНС наиболее часто у доношенных детей сопровождается поражением ССС и печени, тогда как у недоношенных детей наиболее часто поражается ЖКТ, при этом в одинаковом процентном соотношении отмечается постгипоксическое поражение почек.
3. Отмечается тесная взаимосвязь между показателями белкового обмена и степенью тяжести ЦНС, из наиболее чувствительных является показатель уровня белка крови на фоне гипербилирубинемии и интенсификации фермента щелочной фосфатазы.
4. Высокий уровень окислительных процессов сопровождающийся повреждением мембран клеток и повышением липолиза подтвержден низким уровнем холестерина и триглицеридов, которые также имели значительную корреляционную связь с уровнем перинатальной гипоксии ЦНС.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При постановке диагноза и тяжести перинатального гипоксического поражения ЦНС необходимо учитывать такие факторы риска как экстрагенитальная и интранатальная патология, из них наиболее важными являются тяжелая анемия, и поражение ССС беременной.
2. Уровень ЩФ, общего белка, билирубина и холестерина может служить чувствительными маркерами тяжести перинатального гипоксического поражения ЦНС

## **СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ДИССЕРТАНТА**

## ЛИТЕРАТУРА

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 26.11.11гво дворце Симпозиумов. возникновения и прогрессирования.
3. Андреева, Н. Н. Влияние озонированной аутокрови и актовегина на спектральный состав липидов печени в постреперфузионном периоде / Н. Н. Андреева, И. В. Мухина // I Научно-практическая конференция Азиатско-Европейского союза озонотерапевтов и производителей медицинского оборудования «Озон в биологии и медицине». – Н. Новгород, 2006. – С.192-196.
4. Андреева, Н. Н. Состояние липидного обмена жизненно важных органов в постреперфузионном периоде и его модификация антигипоксантами : дис. ... д-ра биол. наук / Н. Н. Андреева. - Н. Новгород, 2007. - 48с.
5. Андрушкевич, В. В. Биохимические показатели крови, их референсные значения, причины изменения уровня в сыворотке крови / В. В. Андрушкевич. - Новосибирск, 2006. – 256 с.
6. Афанасьева, А. Н. Синдромы эндогенной интоксикации и системного воспалительного ответа: общность и различия / А. Н. Афанасьева, И. Н. Одинцова, В. В. Удут // Анестезиология и реаниматология. - 2007. - N 4. - С. 67-71.
7. Базовая помощь новорожденному — международный опыт / под ред. Н. Н. Володина, Г. Т. Сухих. - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2008. - 208 с.
8. Байбарина, Е. Н. Нарушение функции почек при критических состояниях у новорожденных: диагностика, профилактика: руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии / Е. Н. Байбарина, А. Г. Антонов // Неонатология. — М., 2004. — С. 61—68.

9. Белоусова, Т. В. Перинатальные поражения центральной нервной системы у новорожденных: Методическое пособие / Т. В. Белоусова, Л. А. Рыжина. – Новосибирск, 2010. – 49 с.
10. Бизенкова, М. Н. О роли активации процессов липопероксидации в патогенезе эндотоксического шока / М. Н. Бизенкова, Н. П. Чеснокова, Е. В. Понукалина // Фундаментальные исследования. - 2007. - № 10. - С. 30-31.
11. Блинов Д. В. Общность ряда нейробиологических процессов при расстройствах деятельности ЦНС / Д. В. Блинов // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2011. - № 2. – С. 28-33.
12. Блинов Д. В. Объективные методы определения тяжести и прогноза перинатального гипоксически - ишемического поражения ЦНС / Д. В. Блинов // Акушерство, гинекология и репродукция - 2011. - № 2. - С. 5-12.
13. Блинов, Д. В. Современные подходы к патогенезу и прогнозированию исходов гипоксически-ишемического поражения ЦНС в перинатальном периоде / Д. В. Блинов // Акушерство, гинекология, репродукция. – 2012. – Т. 6, № 3. – С. 34-38.
14. Вахитова Л.Ф. Состояние показателей мембранолиза и липидного обмена у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию, и методы коррекции: Автореф. канд. мед. наук-Казань, 2004,-23С
15. Володин, Н. Н. Перинатальная неврология - проблемы и пути решения / Н. Н. Володин // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2009. - № 10. — С. 4-8.
16. Вопросы ранней диагностики и интенсивной терапии некротического энтероколита у детей раннего возраста / Х. Н. Мухитдинова, Э. А. Сатвалдиева, Х. А. Акилова [и др.] // Вестник экстренной медицины. – 2009. - № 3. – С. 78-81,
17. Гигиена труда :учебное пособие / авт.-сост. Л. В. Козачук. - Балашов: Изд-во «Николаев», 2005. - 60 с.
18. Глебов, А. Н. Роль кислородсвязывающих свойств крови в развитии окислительного стресса, индуцированного липополисахаридом / А.

Н. Глебов, Е. В. Шульга, В. В. Зинчук; под ред. В. В. Зинчука. – Гродно, 2011. – 216 с.

19. Гнусаев, С. Ф. Сердечно-сосудистые нарушения у новорождённых, перенёсших перинатальную гипоксию / С. Ф. Гнусаев, А. Н. Шиббаев, О. Б. Федерякина // Педиатрия. - 2006. - № 1. - С. 9 -14.

20. Голосная, Г. С. Нейрохимические аспекты патогенеза гипоксических поражений мозга у новорожденных / Г. С. Голосная. – М.: Медпрактика-М, 2009. - 128 с.

21. Горев, В. В. Состояние протеолитических систем, сосудистого эндотелия и церебральной гемодинамики у новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС : автореф. дис. ... канд. мед.наук / В. В. Горев. – Томск, 2008. - 24 с.

22. Горюнов, И. А. Некоторые патофизиологические механизмы респираторного дистресс-синдрома новорожденных : автореф. дис. ... канд. мед.наук / И. А. Горюнов. – Владикавказ, 2009. – 19 с.

23. Громада, Н. Е. Клинико-диагностическое значение цитокинов и нейроспецифической енолазы у новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС / Н. Е. Громада // Материалы Всероссийского научного конгресса с международным участием, посв. 150-летию со дня рождения В. М. Бехтерева, Казань, 27-30 июня 2007 г. - Казань, 2007. - С. 99-100.

24. Даваа, Я. Х. Церебральная ишемия новорожденных: факторы риска и структурно-функциональное состояние мембран эритроцитов пуповинной крови : автореф. дис. ... канд. мед.наук / Я. Х. Даваа. – Красноярск, 2012. – 24 с.

25. Демьянова, И. М. Предикторы и последствия перинатальной гипоксической энцефалопатии у детей первого года жизни : автореф. дис. ... канд. мед.наук / И. М. Демьянова. – Красноярск, 2008. – 27 с.

26. Диагностика и лечение почечной недостаточности у новорожденных и детей первых месяцев жизни / О. Л. Чугунова, А. И.

Макулова, В. И. Лифшиц [и др.] // Педиатрия. — 2007. — Т. 46, № 6. — С. 40-45.

27. Евсеева, М. А. Механизмы развития острой гипоксии и пути ее фармакологической коррекции / М. А. Евсеева, А. В. Евсеев, В. А. Правдивцев // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. - 2008. - Т. 6, № 1. - С. 3-25.

28. Евсюкова, И. И. Свободнорадикальное окисление у доношенных новорожденных детей с различной патологией / И. И. Евсюкова, Т. В. Савельева // Педиатрия. - 2005. - № 1. - С. 13-16.

29. Желев, В. А. Особенности калликреин-кининовой системы и дисфункция эндотелия у новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы / В. А. Желев, А. С. Погудина, В. В. Горев // Бюллетень сибирской медицины. - 2013. – Т. 12, № 3. – С. 106-110.

30. Зауральский, Р. В. Опыт применения эфферентных методов у новорожденных при септических состояниях / Р. В. Зауральский, Я. Д. Прокопчук, И. А. Лоринец // Сборник научных трудов Ассоциации акушеров-гинекологов Украины. - Киев: Интермед, 2005. – С. 180-183.

31. Изменение гомеостаза при гипоксически-ишемических поражениях центральной нервной системы у новорожденных / Л. В. Ледяйкина, А. П. Власов, Л. А. Балыкова [и др.] // Детская больница. – 2012. - № 3. – С. 40-42.

32. Исеналиева, З. Г. Особенности соматического и нервно-психического здоровья детей, перенесших перинатальные поражения центральной нервной системы с синдромом полиорганной недостаточности : автореф. дис. ... канд. мед.наук / З. Г. Исеналиева. – Астрахань, 2011. – 24 с.

33. Карпова, И. Ю. Анализ показателей крови у новорожденных при некротическом энтероколите / И. Ю. Карпова, В. В. Паршиков // Журнал «Вестник ВолгГМУ». – 2011. - Вып. 3 (39). - С. 106-108.

34. Карпова, И. Ю. Некротический энтероколит у новорожденных: клиника диагностика лечение / И. Ю. Карпова // Современные технологии в медицине. – 2012. - № 2. - С. 138-142.
35. Карпова, Л. Н. Клинико-метаболические особенности церебральной ишемии у доношенных новорожденных детей с анемическим синдромом : автореф. дис. ... канд. мед.наук // Л. Н. Карпова. – Красноярск, 2011. – 25 с.
36. Карпова, Л. Н. Клинико-метаболические особенности церебральной ишемии у доношенных новорожденных с анемией / Л. Н. Карпова, Т. Е. Таранушенко, А. Б. Салмина // Педиатрия. - 2011. – Т. 90, № 1. - С. 23-29.
37. Кленова, Н. А. Биохимия патологических состояний : учебное пособие / Н. А. Кленова. – Самара: Изд-ство «Самарский университет», 2006. – 216 с.
38. Клиническая лабораторная диагностика : Национальное руководство: в 2 т. Т. 1.;– М.: ГЭОТАР-медиа, 2012. - С. 928.
39. Козлова, Е. М. Нарушения функций почек у новорожденных, перенесших гипоксию : автореф. дис. ... канд. мед.наук / Е. М. Козлова. – Н. Новгород, 2003. – 27 с.
40. Козлова, Е. М. Особенности позднего неонатального периода у новорожденных, перенесших тяжелую перинатальную гипоксию : автореф. дис. ... д-ра мед.наук / Е. М. Козлова. – Н. Новгород, 2009. – 43 с.
41. Конторщикова, К. Н.Переокисление липидов в норме и патологии : Учебное пособие / К. Н. Конторщикова. - Н. Новгород, 2000. – 23 с.
42. Коррекция цитолитических явлений в печени при эндотоксикозе / А. П. Власов, Т. И. Григорьева, Н. Ю. Лещанкина [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. 19, № 1. – Прил. 33. – С. 63.

43. Крючко, Д. С. Транзиторная ишемия миокарда у новорожденных с респираторной патологией / Д. С. Крючко, Е. В. Мурашко, Е. Н. Байбарина // Вопросы практической педиатрии. - 2008. - № 5. - С. 40-45.

44. Куликова, Н. Ю. Клинико-функциональная характеристика ишемической нефропатии у доношенных новорожденных, находящихся в критическом состоянии (механизмы формирования, прогнозирования, ранняя диагностика, профилактика, коррекция) : автореф. дис. ... д-ра мед.наук / Н. Ю. Куликова. - Иваново. - 2011. – 40 с.

45. Кушнерик, Л. А. Особенности кислородного статуса у новорожденных детей в критическом состоянии : автореф. дис. ... канд. мед.наук / Л. А. Кушнерик. – СПб., 2012. – 22 с.

46. Лашина, Н. Б. 4 варианта постгипоксического синдрома дезадаптации сердечно-сосудистой системы / Н. Б. Лашина // Медицинская панорама. – 2010. - № 8. – С. 22.

47. Лашина, Н. Б. Дифференциальная диагностика поражений миокарда инфекционного и гипоксического генеза у новорожденных детей / Н. Б. Лашина // Медицинская панорама. – 2010. - № 8. – С. 27.

48. Линчевский, Г. Л. Некротический энтероколит новорожденных / Г. Л. Линчевский, О. К. Головкин, О.В. Воробьева // Журнал «Здоровье ребенка». – 2007. - 1(4). – С. 160 - 166.

49. Литвинова, А. М. Содержание нейроспецифической енолазы в пуповинной крови при асфиксии новорожденных / А. М. Литвинова, И. А. Газиева, Г. Н. Чистякова // Уральский медицинский журнал. – 2008. - № 12 (52). – С. 34-38.

50. Логинова, О. В. Патогенетический подход к коррекции эндогенной интоксикации перитонеального генеза с использованием препаратов антиоксидантного и антигипоксикантного типа действия : автореф. дис. ... д-ра мед.наук / О. В. Логинова. - М., 2011. – 47 с.

51. Макулова, А. И. Клинико-лабораторные особенности и лечение ренальной острой почечной недостаточности и хронической почечной

недостаточности у новорожденных и детей первых месяцев жизни : дис. ... канд. мед.наук / А. И. Макулова. – М., 2010. – 141 с.

52. Малинин, А. Н. Клинико-функциональная характеристика детей первого года жизни, перенесших критическое состояние в период новорожденности : автореф. дис. ... канд. мед.наук / А. Н. Малинин. – М., 2010. – 23 с.

53. Мамаев, А. Н. Основы медицинской статистики / А. Н. Мамаев. – М.: «Практическая медицина», 2011. - С. 128.

54. Маркеры нейродеструктивных процессов в пуповинной крови новорожденных, перенесших гипоксию / С. В. Быскова, Г. Н. Чистякова, В. В. Ковалев, И. А. Газиева // Тезисы 1 конгресса федерации педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания». - Киев, 2009. – С. 24-25.

55. Метаболические нарушения в головном мозге у новорожденных детей с церебральной ишемией на фоне анемического синдрома / Т. Е. Таранушенко, Л. Н.Карпова, А. Б. Салмина, С. И. Устинова // Сибирское медицинское обозрение. - 2011. - N 3. - С. 50-53.

56. Методическое письмо «Первичная и реанимационная помощь новорожденным детям» / под ред. Н. Н. Володина, Е. Н. Байбариной, Г. Т. Сухих. – М., 2010. - С. 31.

57. Можяева, А. Н. Клиническое значение определения активности ферментов нефротелия в моче у новорожденных с ишемической нефропатией / А. Н. Можяева. – Иваново, 2011. – 20 с.

58. Неонатология / под ред. Н. Н. Володина, Ю. Г. Мухиной, А. И. Чубаровой. – М.: Изд-во «Династия», 2011. – Т. 1. - С. 512.

59. Неонатология : Национальное руководство / под ред. Н. Н. Володина. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 848 с.

60. Неонатология: национальное руководство / под ред. Н.Н. Володина. - М: ГЭОТАР-медиа, 2013. – 896 с.

61. Окунева, М. А. Нейроиммунные особенности в клинике последствий перинатальных поражений центральной нервной системы легкой степени у детей : автореф. дис. ... канд. мед.наук / М. А. Окунева. – СПб., 2008. - 22 с.

62. Особенности кислородного статуса у новорожденных детей в зависимости от этиологии критического состояния / Ю. С. Александрович, К. В. Пшениснов, Л. А. Кушнерик [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2011. - Т. 8, № 6. - С. 41-47.

63. Особенности оксидативного гомеостаза у новорожденных с перинатальной гипоксией в первую неделю жизни /Ю. В. Кореновский, О. В. Ремнева, Н. И. Фадеева, С. А. Ельчанинова // Сибирский консилиум. - 2006. - Т. 50, № 3. - С. 83-84.

64. Особенности течения синдрома полиорганной недостаточности у доношенных и недоношенных новорожденных / Ю. С. Александрович, В. К. Нурмагамбетова, К. В. Пшениснов, Е. В. Паршин // Вопросы практической педиатрии. - 2009. - № 4. - С. 43 - 44.

65. Оценка здоровья новорожденных детей, находящихся в критическом состоянии : Методическое пособие / А. Г. Антонов, Е. Н. Байбарина, А. С. Буркова [и др.] - М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2005. - 16 с.

66. Пальчик, А. Б. Гипоксически - ишемическая энцефалопатия новорожденных / А. Б.Пальчик, Н. П. Шабалов. - 2-е изд. - М.: «МЕДпресс-информ», 2011. – 271 с.

67. Пальчик, А. Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных . - 2-е изд. - М.: «МЕДпресс-информ», 2006. - 256.с.

68. Пальчик, А. Б. Лекции по неврологии развития / А. Б.Пальчик. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 368 с.

69. Панова, Л. Д. Патология органов мочевой системы у новорожденных с инфекционно-воспалительными заболеваниями (перинатальные факторы риска, клинико-физиологическая характеристика,

диагностика, лечение, профилактика) : автореф. дис. ... д-ра мед.наук / Л. Д. Панова. – Уфа, 2010. – 47 с

70. Петрушина А.Д. и др. // Роль структурно-функциональных нарушений клеточных мембран в клинко-патогенетических проявлениях перинатальной гипоксии у новорожденных, пути коррекции. Российский вестник перинатологии и педиатрии. №1.-2000.-С.22-23.

71. Подвигин, С. Н. Особенности процессов иммунорегуляции у новорожденных детей перенесших тяжелую асфиксию / С. Н. Подвигин, А. В. Будневский, О. Ю. Ширяев // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. - 2011. - № 43 (I квартал). - С. 33-37.

72. Подгорная, О. А. Метод прогнозирования перинатальных гипоксических поражений ЦНС в родах / О. А. Подгорная, М. Ю. Гиляновский, А. В. Орлов // Материалы IX Всероссийского научного форума «Мать и дитя», Москва, 2- 5 окт. 2007г. – 2007. – 694 с.

73. Полиорганная недостаточность у новорожденных при тяжелой гипоксии / Е. М. Козлова, О. В. Халецкая, Е. В. Князева [и др.] // Материалы III Междисциплинарного Конгресса «Ребенок, врач, лекарство». – СПб., 2008. - С. 55-58.

74. Протокол интенсивной терапии у новорожденных с тяжелой асфиксией / А. П. Колесниченко, И. В. Кузнецова, Д. А. Вшивков, Д. В. Мелкозеров // Материалы V Ежегодного Конгресса специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии и качество». – М., 2010. – 33 с.

75. Пшениснов, К. В. Диагностика и интенсивная терапия полиорганной недостаточности у новорожденных, нуждающихся в межгоспитальной транспортировке / К. В. Пшениснов. – СПб., 2009. - С. 24.

76. Ранняя (доклиническая) диагностика перинатальных гипоксически-ишемических поражений центральной нервной системы у новорожденных из группы риска / А. А. Афонин, В. А. Линде, Е. А. Папшева [и др.] // Материалы V Ежегодного Конгресса специалистов

перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии и качество». – М., 2010. – С. 5-6.

77. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. - М.: МедиаСфера, 2006. - 312 с.

78. Ровенская, Ю. В. Маркеры церебральной ишемии у детей раннего возраста, перенесших перинатальное поражение центральной нервной системы : автореф. дис. ... канд. мед.наук / Ю. В. Ровенская. – М., 2011. - С. 26.

79. Роголёва, Т. Е. Состояние иммунитета и гемостаза при перинатальных поражениях ЦНС у новорожденных детей от матерей с гестозами : автореф. дис. ... канд. мед.наук / Т. Е. Роголёва. – Чита, 2009. – 23 с.

80. Роль гипоксически-травматических повреждений головного мозга в формировании инвалидности с детства / Ю. И. Барашнев, А. В. Розанов, В. О. Панов, А. И. Волобуев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2006. - № 4. - С. 41-46.

81. Роль окислительного стресса и антиоксидантной системы в патогенезе врожденных пороков сердца / Н. П. Котлукова, М. П. Давыдова, О. Н. Ильина [и др.] // Педиатрия. - 2009. - Т. 87, № 1. - С. 24 -28.

82. Романенко, В. А. Патогенез нарушений органного кровотока и направления их коррекции у новорожденных с гипоксически –ишемической энцефалопатией тяжелой степени / В. А. Романенко, С. В. Попов // Журнал интенсивная терапия. – 2007. – N 4 – С. 45-47.

83. Рооз, Р. Неонатология Практические рекомендации/ Р. Рооз, О. Генцель-Боровичени, Г. Прокитте. – М.: Медлит., 2011. – 592 с.

84. Сахарова, Н. В. Прогнозирование ишемической нефропатии и ее тяжелого течения у доношенных новорожденных, антенатальная профилактика : автореф. дис. ... канд. мед.наук / Н. В. Сахарова. – Иваново, 2009. - 24 с.

85. Современные биохимические критерии диагностики перинатальных гипоксических поражений ЦНС у новорожденных детей / М. И. Баканов, О. В. Гончарова, А. Г. Муталов // Российский педиатрический журнал, - 2007. - N 4. - С. 13-18.

86. Содержание серотонина в сыворотке крови новорожденных детей с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС / И. Г. Михеева, Е. Н. Рюкерт, О. С. Брусов [и др.] // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, № 1. - С. 40-44.

87. Соколовская, М. А. Факторы риска и профилактика развития синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных с первичным поражением центральной нервной системы и легких : автореф. дис. ... канд. мед.наук / М. А. Соколовская. – Томск, 2008. – 27 с.

88. Ультразвуковая диагностика в неонатологии и педиатрии: дифференциально-диагностические критерии: практическое руководство / под ред. И. В. Дворяковского, Г. М. Дворяковской. – М.: издательство атмосфера, 2012. – 172 с.

89. Факторы риска развития синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных / Ю. С. Александрович, В. И. Орел, Б. К. Нурмагамбетова [и др.] // Тольяттинский медицинский консилиум. – 2011. - № 3-4. - С. 13-17

90. Фармакологическая коррекция иммунных и функциональных кардиоваскулярных нарушений у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию / С. В. Гарина, Л. А. Балыкова, Л. В. Ледяйкина [и др.] // Тезисы 1 конгресса федерации педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания», 2009г. – Киев, 2009. – 37 с.

91. Харламова, Н. В. Постгипоксические нарушения сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей (механизмы формирования, прогнозирование, профилактика, коррекция) : автореф. дис. ... д-ра мед.наук / Н. В. Харламова. – Иваново, 2011. – 42 с.

92. Шабалов, Н. П. Неонатология : Учебное пособие для вузов: в 2 т. Т. 1. / Н. П. Шабалов. - М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 736 с.
93. Шунькина, Г. Л. Биохимические аспекты диагностики нарушений функций почек у новорожденных детей, перенесших гипоксию : автореф. дис. ... канд. биол. наук / Г. Л. Шунькина. – Н. Новгород, 2011. – 26 с.
94. Яковлева О. В. Ведущие факторы формирования церебральной ишемии у новорожденного / О. В. Яковлева, Л. В. Музурова, Н. И. Зрячкин // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2010. – Т. 6, № 4. – С. 772-774.
95. Якимова В.Г.; Хышиктуев Б.С. // Проблемы диагностики гипоксических поражений головного мозга у новорожденных Актуальные проблемы биологии, медицины и экологии. №1.-2004г. 2С.
96. Яцык, Г. В. Комплексная терапия детей с гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы, роль Кортиксина / Г. В. Яцык, В. Г. Пинелис, Н. А. Харитоновна // TerraMedicaNova. - 2008. - № 2. - С. 3-5.
97. A role for human neuroglobin in apoptosis / T. Brittain, J. Skommer, K. Henty [et al.] // IUBMB Life. - 2010. - Vol. 62, № 12. - P. 878-885.
98. Abbot, N. J. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier / N. J. Abbot, L. Ronnback, E. Hansson // Nature Rev. Neurosci. - 2006. - Vol. 7. - P. 41-53.
99. Abend, N. S. Predicting outcome in children with hypoxic ischemic encephalopathy «Pediatric critical care medicine / N. S. Abend, D. J. Licht // a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care » Societies. – 2008. – Vol. 9 (1), Jan. – P. 32-39.
100. Amato, M. Update on perinatal hypoxic insult: mechanism, diagnosis and interventions / M. Amato, F. Donati // Eur. J. Paediatr. Neurol. Switzerland. - 2000. - № 4. - P. 3- 9.

101. An antiapoptotic neuroprotective role for neuroglobin / T. Brittain, J. Skommer, S. Raychaudhuri [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* - 2010. - Vol. 11, № 6. - P. 2306-2321.
102. Bartkowska, K. Neurotrophins and their receptors in early development of the mammalian nervous system / K. Bartkowska, K. Turlejski, R. L. Djavadian // *Acta Neurobiol. Exp.* - 2010. - Vol. 70, № 4. - P. 454-467.
103. Bauer, J. Metabolic rate analysis of healthy preterm and full-term infants during the first weeks of life / J. Bauer, C. Werner, J. Gerss // *Am. J. Clin. Nutr.* - 2009. - P. 90; 1517-1524.
104. Biomarkers of oxidative stress and antioxidant status in children born small for gestational age: evidence of lipid peroxidation / M. C. Franco, E. M. Kawamoto, R. Gorjao [et al.] // *Pediatr Res.* - 2007. - Vol. 62, N 2. - P. 204-208.
105. Campbell, C. G. Medical and cognitive outcome in children with traumatic brain injury / C. G. Campbell, S. M. Kuehn, P. M. Richards // *Can. J. Neurol. Sci. Canada.* - 2004. - № 31. - P. 3-9.
106. Cardiovascular dysfunction in infants with neonatal encephalopathy / K. Armstrong, O. Franklin, D. Sweetman, E. J. Molloy // *Archives of disease in childhood.* - 2012. - Vol. 97 (4). - P. 372-375.
107. Changes in laboratory parameters indicating cell necrosis and organ dysfunction in asphyxiated neonates on moderate systemic hypothermia / A. Róka, B. Vásárhelyi, E. Bodrogi [et al.] // *Acta paediatrica.* - 2007. - Vol. 96 (8). - P. 1118-1121.
108. Chao, C. P. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: multimodality imaging findings / C. P. Chao, C. G. Zaleski, A. C. Patton // *Radio Graphics.* - 2006. - Vol. 26. - P. 159-172.
109. Characteristics of multisystem organ failures in neonates / A. Avanoglu, O. Ergum, F. Bakirtas [et al.] // *Eur. J. Pediatr. Surg.* - 1997. - Vol. 7. - P. 263-266.
110. Chauhan Suneet, P. Neonatal organ system injury in acute birth asphyxia sufficient to result in neonatal encephalopathy / P. Chauhan Suneet, F.

Magann Everett, C. Morrison John // *Obstetrics and gynecology*. - 2003 – Vol. 101 (1). – P. 203–204.

111. Chuang, Y. C. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in seizure-induced neuronal cell death / Y. C. Chuang // *Acta Neurol. Taiwan*. - 2010. - Vol. 19, № 1. - P. 3-15.

112. Circulating biochemical markers of brain damage in infants complicated by ischemia reperfusion injury / D. Gazzolo, R. Abella, E. Marinoni [et al.] // *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. - 2009. - Vol. 7, № 2. - P. 108-126.

113. Cowansage, K. K. Brain-derived neurotrophic factor: a dynamic gatekeeper of neural plasticity / K. K. Cowansage, J. E. LeDoux, M. H. Monfils // *Curr. Mol. Phannacol*. - 2010. - Vol. 3, № 1. - P. 12-29.

114. Detection of transitory myocardial ischemia secondary to perinatal asphyxia / C. A. Tapia-Rombo [et al.] // *Arch. Med. Res*. - 2000. - № 31 (4). - P. 377-383.

115. Different apoptotic mechanisms are activated in male and female brains after hypoxia-ischemia / C. Zhu, F. Xu, X. Wang [et al.] // *J. Neurochem*. – 2006. – Vol. 96. – P. 1016-1027.

116. Distefano, G. D. Actualities on molecular pathogenesis and repairing processes of cerebral damage in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy / G. D. Distefano, A. Pratico // *Ital J Pediatr*. - 2010. - Vol. 36. - P. 63.

117. Diurnal variation and gender differences of plasma brain-derived neurotrophic factor in healthy human subjects / S. W. Choi, S. Bhang [et al.] // *Psychiatry Res*. - 2011. - Vol. 186, № 2-3. - P. 427-430.

118. Du Press, A. J. Perinatal brain injury in the preterm and term newborn / A. J. Du Press, J. J. Volpe // *Cut. Opin. Neurol. N. Amer*. - 2002. - № 15. - P. 1-7.

119. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischemic encephalopathy / M. Douglas-Escobar, C. Yang, J. Bennett [et al.] // *Pediatr. Rec*. – 2010 - Aug. - P. 24.

120. Evaluation of renal and tubular functional and structural integrity in neonates / H. Awad, I. el-Safty, M. el-Barbary, S.Imam // Am J Med Sci. - 2002. - vol. 324 (5). - P. 261-266.

121. Evaluation of Renal Functions in Asphyxiated Newborns / A. Aggarwal, P. Kumae, G. Chowdhary [et al.] // J.Trop.Pediatr. - 2005. - Vol. 51. - P. 295-299.

122. Flidel-Rimon, O. Neonatal aspects of the relationship between intrapartum events and cerebral palsy / O. Flidel-Rimon, E. S. Shinwell // Clin.Perinatol. – 2007. - Vol. 34. - P. 439-449.

123. Forsyth, R. Back to the future rehabilitation of children after brain injury / R. Forsyth // Arch Dis Child. - 2010. - Vol. 95, № 7. - P. 554-559.

124. Hemorrhagic Shock and Encephalopathy Syndrome: Clinical Course and Neurological Outcome / R. Gefen, G. Eshel, I. Abu-Kishk [et al.] // J.Child.Neurol. - 2008. - Vol. 23. - P. 589-592.

125. Horowitz, I. N. Hypoalbuminemia in critically ill children / I. N. Horowitz, K. Tai // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. - 2007. - № 161 (11). - P. 1048-1052.

126. Hypoxia-ischemia preferentially triggers glutamate depletion from oligodendroglia and axons in perinatal cerebral white matter / A. Craig. R. J. Kayton [et al.] // J. of Cerebral blood flow and metabolism. - 2007. - Vol. 27, № 2. - P. 334-347.

127. Kurinczuk, J. J. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischemic encephalopathy / J. J. Kurinczuk, M. White-Koning, N. Badawi // Early Hum. Dev. – 2010. – Vol. 86 (6). – P. 239-338.

128. Leung, P. S. Role of oxidative stress in pancreatic inflammation / P. S. Leung, Y. C. Chan // Antioxidants and redox signaling. - 2009. - № 1. - P. 135-165.

129. Macaya, A. Cell death in neonatal hypoxia-ischemia // A. Macaya // Rev Neurol. N. Amer. - 2000. - № 31. - P. 4 – 9.

130. Marshall, J. C. Measuring organ dysfunction in the intensive care unit: why and how? / J. C. Marshall // *Canadian J Anesthesia*. – 2005. - V. 52. – P. 224-230.
131. Mizock, B. A. Redox pairs, tissue hypoxia, organ dysfunction and mortality / B. A. Mizock // *Crit. Care Med.* - 2000. - Vol. 28, № 1. - P. 270-271.
132. Moghal, N. E. Furosemide and acute kidney injury in neonates / N. E. Moghal, M. Shenoy // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* - 2008. - Vol. 93. - P. 313-316.
133. Morecroft, J. A. Necrotizing enterocolitis- multisystem organ failure of the newborn? / J. A. Morecroft, L. Spitz, P. A. Hamilton // *Acta Paediatr.* - 1994. - Vol. 396. - P. 21-23.
134. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy / P. Shah' [et al.] // *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition*. - 2004. - Vol. 89. - P. 152-157.
135. Multiple organ involvement in perinatal asphyxia / Ana Marthn-Ancel [et al.] // *J Pediatr.* - 2005. - Vol. 127 (5). - P. 786-793.
136. Multiple organ failure syndrome in the newborn: morphological and immunohistochemical data / G. Faa, D.Fanni, C, Gerosa [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2012. – Vol. 25 (Suppl 5). – P. 68-71.
137. Necrotizing enterocolitis: a multifactorial disease with no cure / K L. Schnäble, J. E Van Aerde, A. B Thompson, M. T. Clandinin // *World J Gastroenterol.* - 2008. - Vol. 14 (14). - P. 2142-2161.
138. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: Incidence and prevalence in first decade of the 21<sup>st</sup> century / A. Garcia-Alix, M. Martinez-Biarge, J. Diez [et al.] // *An. Pediatr. (Barc.)*. – 2009, Oct. – Vol. 71 (4). – P. 319-326.