

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ » МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ПОГУДИНА АННА СЕРГЕЕВНА

**КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГИПОКСИЧЕСКИХ
ПОРАЖЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ С
ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА**

14.01.08 – Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Желев Виктор Александрович

Томск-2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА I ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1 Распространенность, этиология и современные аспекты врожденных пороков сердца у новорожденных.....	11
1.2 Гипоксические поражения центральной нервной системы: этиология, патогенез, клиника и диагностика.....	13
1.3 Эндотелиальная дисфункция и особенности гемостаза у новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы при врожденных пороках сердца.....	23
ГЛАВА II ГРУППЫ НАБЛЮДЕНИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	26
2.1 Общая характеристика групп наблюдения.....	26
Критерии включения и исключения.....	30
2.2 Методы исследования	33
2.2.1 Клинико-инструментальные методы.....	33
2.2.2 Метод количественной оценки двигательных, речевых и психических функций ребенка по Л.Т. Журбе.....	35
2.2.3 Ультразвуковые методы исследование	36
2.2.3.1 Нейросонографический метод исследования.....	36
2.2.3.2 Эхокардиография.....	37
2.2.4 Цитохимические методы исследования	38
2.2.5 Иммуноферментный метод исследования.....	38

2.2.5.1	Определение нейроспецифической енолазы	38
2.2.5.2	Определение активности эндотелина-1	39
2.2.6	Оценки системы гемостаза на анализаторе АРП-01 «Меднорд».....	39
2.3	Статистическая обработка результатов	40
ГЛАВА III. КЛИНИКО–МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ АДАПТАЦИЯ ДЕТЕЙ		
	КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ	41
3.1.	Клиническая характеристика детей контрольной группы	41
3.2.	Изучение метаболической адаптации детей контрольной группы.....	43
ГЛАВА IV. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ГИПОКСИЧЕСКИХ		
	ПОРАЖЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ	
	У НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННЫМИ	
	ПОРОКАМИ СЕРДЦА.....	46
ГЛАВА V. МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ АДАПТАЦИЯ, СОДЕРЖАНИЕ		
	НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКОГО БЕЛКА, ОСОБЕННОСТИ	
	ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ГЕМОСТАЗА	
	У НОВОРОЖДЕННЫХ С ГИПОКСИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ	
	ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И	
	ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА.....	68
	ОБСУЖДЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	93
	ВЫВОДЫ.....	110
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	111
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	112

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

α -ГФДГ- α -глицерофосфатдегидрогеназа

ВЖК – внутрижелудочковые кровоизлияния

ВПР – врожденный порок развития

ВПС – врожденный порок сердца

ГИЭ – гипоксически - ишемическая энцефалопатия

ДМЖП- дефект межжелудочковой перегородки

ДМПП- дефект межпредсердной перегородки

ЗВУР – задержка внутриутробного развития

КФ – кислая фосфатаза

НСЕ – нейроспецифическая енолаза

НСГ – нейросонография

ОАП – открытый артериальный проток

ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция

ПВО – перивентрикулярный отек

СДГ - сукцинатдегидрогеназа

ЦНС – центральная нервная система

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Врожденные пороки развития (ВПР) у детей представляют серьезную медицинскую и социальную проблему, так как занимают одно из первых мест среди причин детской заболеваемости, инвалидности и смертности [9, 27]. По официальным данным, в России только за последние 5 лет отмечается рост ВПР в структуре заболеваемости среди новорожденных более чем на 35%. Среди всех врожденных аномалий врожденные пороки сердца (ВПС) занимают ведущее место и составляют 8 на 1000 или 1 на 125 живорожденных [17].

Частота врождённых пороков развития в Томской области за 2012 год по официальным данным составила 61,2 на 1000 заболевших детей, при этом в структуре младенческой смертности врожденные аномалии занимают долю - 16,7 на 10000 родившихся[70].

Врожденные пороки сердца представляют собой весьма обширную и разнородную группу заболеваний, в которую входят как относительно легкие формы, так и состояния, несовместимые с жизнью ребенка. Кроме того, врожденные пороки сердца у детей представляют серьезную медико-социальную проблему, а некоторыми авторами отмечена тенденция к увеличению числа врожденных заболеваний, и среди них удельного веса пороков сердца, что свидетельствует о необходимости их дальнейшего изучения [13,18].

Изменения центральной гемодинамики, наблюдаемые при врожденных пороках сердца у детей, могут влиять на церебральный кровоток и являются причиной острых и хронических гипоксически-ишемических повреждений мозга[5,19].

Гипоксически - ишемические поражения головного мозга в перинатальном периоде является одной из главных причин смертности новорожденных, а также развития тяжелой патологии нервной системы с неблагоприятным исходом в инвалидизацию [1,33,36,46].

В структуре ранней детской инвалидности перинатальные поражения нервной системы составляют по разным данным до 60-70% [92,96].

Неонатальный период и первый год жизни ребенка характеризуются наиболее активным периодом созревания головного мозга, и действие столь агрессивного фактора, как гипоксия на развивающийся мозг ребенка диктует необходимость дальнейшего изучения данной патологии[6,10,59].

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 [69,76,83,97].

Выявление динамики нейроспецифических белков и гемодинамических 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 [4,6,32].

Поскольку в структуре врожденных пороков сердца на пороки «бледного» типа приходится от половины до двух третей всех сердечных аномалий, особый интерес представляет изучение клинико-метаболических характеристик гипоксических поражений центральной нервной системы у новорожденных с ВПС с обогащением малого круга кровообращения.

Малоизученными и требующими дополнительного научного обоснования остаются вопросы особенностей клинического течения гипоксических поражений центральной нервной системы у новорожденных с врожденными пороками сердца даже фоне минимальной недостаточности кровообращения, влияния порока сердца на метаболическую адаптацию, систему гемостаза и функциональную состоятельность эндотелия, а также на дальнейшее нервно-психическое развитие детей.

Немаловажным является разработка дополнительных критериев степени тяжести гипоксических поражений центральной нервной системы у новорожденных с ВПС для своевременной, точной диагностики патологических состояний и более корректного динамического наблюдения за детьми с данной кардиальной патологией.

Цель исследования: установить характер клинико-метаболических изменений и особенностей гемостаза при гипоксических поражениях центральной нервной системы у новорожденных с врожденными пороками сердца с обогащением малого круга кровообращения для определения дополнительных факторов неблагоприятного неврологического прогноза.

Задачи:

1. Оценить характер гипоксических поражений ЦНС и динамику нервно- психического развития у новорожденных при врожденных пороках сердца с обогащением малого круга кровообращения;
2. Изучить особенности внутриклеточных метаболических изменений при гипоксических поражениях центральной нервной системы у новорожденных с врожденными пороками сердца и обогащением малого круга кровообращения в неонатальном периоде;
3. Провести сравнительный анализ эндотелиальной дисфункции при гипоксических поражениях центральной нервной системы у новорожденных с врожденными пороками сердца на фоне обогащения малого круга кровообращения и детей без кардиальной патологии;
4. Охарактеризовать состояние системы гемостаза при гипоксических поражениях центральной нервной системы у новорожденных с врожденными пороками сердца;
5. Выявить взаимосвязь между клиническими проявлениями гипоксической энцефалопатии, данными нейросонографической картины и изучаемыми лабораторными маркерами у новорожденных при ВПС с обогащением малого круга кровообращения. Определить факторы риска неблагоприятного прогноза в нервно-психическом развитии новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС и ВПС.

Научная новизна. Проведено изучение структуры гипоксических поражений центральной нервной системы у новорожденных с ВПС с обогащением малого круга кровообращения. Установлено, что у 84% детей наблюдается церебральная ишемия средней и тяжелой степени тяжести, а в 16% случаев поражение центральной нервной системы у новорожденных имеет гипоксически- геморрагический характер: внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) I-II степени. Показано, что у детей с ВПС сочетанного типа и тяжелым гипоксическим поражением центральной нервной системы в возрасте 6 месяцев сохраняются наиболее низкие показатели нервно-психического развития, сопровождающиеся нарушением мышечного тонуса и сенсорно-моторного поведения.

Впервые проанализирована активность окислительно-восстановительных ферментов - сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и α – глицерофосфатдегидрогеназы (α – ГФДГ) в лейкоцитах у новорожденных с ВПС с обогащением малого круга кровообращения. Установлено, что в ответ на окислительный стресс у новорожденных с церебральной ишемией и ВПС отмечается быстрое истощение активности СДГ и α –ГФДГ к концу раннего неонатального периода с медленным восстановлением их ферментативной активности на протяжении первых 6 месяцев жизни. Отмечена корреляционная взаимосвязь цитохимических показателей внутриклеточной ферментативной активности с показателями нервно-психического развития и степени тяжести церебральной ишемии.

Проведен сравнительный анализ содержания эндотелина-1 в сыворотке крови при гипоксических поражениях центральной нервной системы у новорожденных с ВПС и детьми с гипоксической энцефалопатией на протяжении первых 6 месяцев жизни. Выявлено, что у новорожденных с ВПС на фоне обогащения малого круга кровообращения при тяжелой церебральной ишемии в раннем неонатальном периоде уровень эндотелина-1 превышает показатели детей с гипоксической энцефалопатией без ВПС и здоровых новорожденных, и сохраняется на высоком уровне до 6 месяцев жизни. Отмечено, что высокие концентрации эндотелина-1 у новорожденных с церебральной ишемией и ВПС ассоциированы с неблагоприятными неврологическими исходами.

В работе дана оценка состояния системы гемостаза у новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы и ВПС, сопровождающимся обогащением малого круга кровообращения. Установлено, что у детей с ВПС наблюдался гиперкоагуляционный сдвиг, сохраняющийся на протяжении всего неонатального периода.

Получены данные о содержании уровня нейронспецифической енолазы (НСЕ) в сыворотке крови при гипоксической энцефалопатии у новорожденных с врожденными пороками сердца. Самая высокая активность НСЕ в неонатальном периоде отмечена у новорожденных с открытым артериальным протоком и у детей с гипоксически-геморрагическим поражением центральной нервной системы.

Теоретическая и практическая значимость работы. В результате исследования получены данные о механизмах клинико-метаболической адаптации и изменениях гемостаза при гипоксических поражениях ЦНС у новорожденных с ВПС с обогащением малого круга кровообращения. Отмечены гиперкоагуляционные изменения гемостаза на фоне повышения уровня эндотелина-1, сопровождающиеся истощением внутриклеточных метаболических ферментов в ответ на гипоксию, с последующим повреждением нейронов головного мозга и

значительным повышением активности нейроспецифической енолазы в сыворотке крови новорожденных на протяжении всего неонатального периода. Установлена взаимосвязь между выраженностью метаболических нарушений, уровнем эндотелина-1 в неонатальном периоде и показателями нервно-психического развития в грудном возрасте.

Рекомендовано использование цитохимических показателей и эндотелина-1 как дополнительных критериев оценки тяжести перенесенной гипоксии, отражающих тяжелое течение гипоксического поражения ЦНС у детей при ВПС с обогащением малого круга кровообращения.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. В структуре гипоксических энцефалопатий новорожденных с ВПС и обогащением малого круга кровообращения преобладают поражение центральной нервной системы гипоксически-ишемического характера (84%), тогда как гипоксически-геморрагические повреждения ЦНС (ВЖК I и II степени) встречаются в 16 % случаев. В клинической картине неонатального периода гипоксических поражений ЦНС у новорожденных с ВПС преобладают синдромом угнетения, возбуждения и гипертензионные проявления. В динамике грудного возраста отмечается более медленно становление нервно-психического развития детей с ВПС, характеризующееся снижением двигательных, речевых и психических функций, с задержкой моторного развития и синдрома гипервозбудимости в 35% и 12,7% случаев, соответственно.

2. Развитие гипоксических поражений центральной нервной системы у новорожденных с ВПС с обогащением малого круга кровообращения характеризуется угнетением окислительно-восстановительных ферментов (сукцинатдегидрогеназы и α -глицерофосфатдегидрогеназы) в лейкоцитах, сопровождается высокой активностью нейроспецифической енолазы, повышенным уровнем эндотелина-1 и изменением гемостатической функции в сторону гиперкоагуляции, сохраняющихся на протяжении всего неонатального периода. Уровень эндотелина-1 и выраженность метаболических нарушений в неонатальном периоде ассоциированы с наличием сочетанных форм пороков сердца и могут являться дополнительными критериями степени тяжести церебральной ишемии, а также прогностическими факторами нервно-психического развития новорожденных с ВПС с обогащением малого круга кровообращения.

Внедрение результатов работы в практику: результаты исследования в рамках диссертационной работы используются в лечебной деятельности отделения патологии новорожденных ОГАУЗ «Детская больница №1».

Апробация материалов диссертации: основные положения диссертации доложены на кафедре госпитальной педиатрии СибГМУ.

Публикации: по материалам диссертации опубликовано 2 статьи в журналах «Перечня ВАК», 5 тезисов, 2 из которых - на международной конференции.

Структура и объем работы: диссертация изложена на 124 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав (обзор литературы, характеристику групп наблюдений и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение, выводы и указателя литературы), иллюстрирована 9 рисунками и 39 таблицами; выполнена на базе кафедры госпитальной педиатрии (зав. каф. – д.м.н., профессор Г.П.Филиппов) СибГМУ и отдела гематологии (зав. – к.м.н. Н.М.Шевцова) Центральной научно-исследовательской лаборатории СибГМУ (зав. ЦНИЛ – д.м.н., профессор А.Н.Байков).

Глава I ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Распространенность, этиология и современные аспекты врожденных пороков сердца у новорожденных

Охрана материнства и детства являются приоритетными направлениями развития здравоохранения Российской Федерации на современном этапе [9,96].

В настоящее время в структуре детской заболеваемости и смертности все большее значение приобретают врожденные пороки развития (ВПР), которые встречаются у 4-6 % новорожденных, а их вклад в структуру младенческой смертности составляет более 20% [17].

Врожденные пороки развития и хромосомные нарушения отнесены к социально значимым заболеваниям, так как определяют структуру и уровень не только педиатрической заболеваемости и смертности, но и инвалидности.

За последние десятилетия анализ причин младенческой смертности и показателей детской инвалидности по Российской Федерации и по ряду стран мира показал, что пороки развития в структуре этих показателей по-прежнему занимают лидирующие позиции.

Частота врожденных пороков развития в Томской области за 2012 год по официальным данным составляет 61,2 на 1000 заболевших детей, при этом в структуре младенческой смертности врожденные аномалии занимают долю - 16,7 на 10000 родившихся [70].

Изучение причин перинатальной и младенческой смертности в Российской Федерации, проведенное в динамике за последние 15-20 лет, выявило сокращение удельного веса инфекционных заболеваний, болезней органов дыхания, расстройств пищеварения и других форм перинатальной патологии, но отмечено увеличение доли ВПР в этой структуре [17].

В научных кругах продолжают прения о том, что возросший процент врожденных пороков в структуре причин заболеваемости и смертности детей до года, вероятно, является следствием как повышения качества диагностики, так и абсолютного увеличения их распространенности в результате ухудшения здоровья будущих матерей и обострения экологической обстановки в России [2,30,67].

Среди причин, приводящих к формированию ВПР, выделяют факторы окружающей среды, генетические причины (мутации), а также их сочетание. Эффект тератогенов- факторов

окружающей среды, вызывающих ВПР, обусловлен влиянием на гисто- и органогенез эмбриона, рост и развитие плода. Особенно значимым и опасным является воздействия тератогенов в раннем критическом. Развитие аномалий головного мозга, скелета, а также врожденных пороков сердца зачастую связано с влиянием на плод алкоголя и наркотиков [39, 92].

У детей с врожденными пороками развития довольно часто диагностируются и патологические изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. Кроме того, около 20% смертельных исходов в неонатальном периоде обусловлено именно врожденными нарушениями, большую часть из которых составляет патология сердечно-сосудистой системы, и прежде всего врожденные пороки сердца (ВПС) [18,20].

По данным статистики Всемирной Организации Здравоохранения за последние несколько лет частота рождения детей с пороками развития достигла 5-6 %, которые в половине случаев являются тяжелыми и летальными. Среди врожденных пороков сердца до 80% случаев заканчивается летальным исходом в неонатальном или младенческом возрасте. Реабилитационная помощь таким детям в полной мере не обеспечивает необходимый уровень поддержание здоровья, а также качества их жизни, необходимое для полноценной интеграции в обществе [17].

По официальным данным, в России только за последние 5 лет отмечается рост ВПР в структуре заболеваемости среди новорожденных более чем на 35%. Среди всех врожденных аномалий врожденные пороки сердца занимают лидирующее место, и составляют 8 на 1000 или 1 на 125 живорожденных [13,17]. По оценке разных авторов частота встречаемости ВПС колеблется, но, в среднем, имеет значения 0,8 - 1,2% от всех новорожденных [20,63,64].

Врожденные пороки сердца представляют собой весьма обширную и разнородную группу заболеваний, в которую входят как относительно легкие формы, так и состояния, несовместимые с жизнью ребенка.

Врожденные пороки сердца у детей представляют серьезную медицинскую и социальную проблемы, так как занимают одно из первых мест среди причин детской заболеваемости, инвалидности и смертности. Кроме того, некоторыми авторами отмечена тенденция к увеличению числа врожденных заболеваний и среди них удельного веса пороков сердца, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения и актуальности данной патологии у детей [88].

Изменения центральной гемодинамики, наблюдаемые при врожденных пороках сердца у детей, могут влиять на церебральный кровоток и являются причиной острых и хронических гипоксически-ишемических повреждений мозга[19].

Головной мозг в отличие от других органов может выдержать лишь короткие периоды гипоксии и ишемии, так как нуждается в постоянной доставке кислорода, глюкозы и элиминации продуктов метаболизма, что в полной мере зависит от церебрального кровотока.

Неонатальный период и первый год жизни детей характеризуются наиболее активным периодом созревания головного мозга, и действие столь агрессивного фактора, как гипоксия на развивающийся мозг ребенка диктует необходимость дальнейшего изучения и разработки методов нейропротекции [10,16,22, 33]. С повреждениями ЦНС у новорожденных связан не только высокий уровень перинатальной смертности, но и качество дальнейшей жизни.

Поскольку в структуре врожденных пороков сердца на пороки с обогащением малого круга кровообращения (открытый артериальный проток (ОАП), дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), дефект межпредсердной перегородки (ДМПП), и др.) приходится от половины до двух третей всех сердечных аномалий, особый интерес представляет изучение клинико-метаболических характеристик гипоксических поражений центральной нервной системы у новорожденных с ВПС с обогащением малого круга кровообращения.

1.2 Гипоксические поражения центральной нервной системы: этиология, патогенез, клиника и диагностика

Главный фактор, который обеспечивает демографическую безопасность страны-эффективность репродуктивного процесса как в количественном отношении (число деторождений), так и в качественном (уровень жизнеспособности родившегося потомства). Последний, в свою очередь, характеризуется качеством здоровья рожденных детей, а также уровнем и структурой репродуктивных потерь [70].

Состояние здоровья детей и подростков на современном этапе характеризуется ростом нервно-психических нарушений. Одной из причин отклонений в нервно-психическом здоровье детей во все возрастные периоды являются поражения центральной нервной системы (ЦНС) перинатального периода. Частота перинатальной патологии в популяции составляет 15–20%, в структуре заболеваний новорожденных и детей первого года жизни — до 60–70% и продолжает неуклонно расти [2,50,56,92].

Гипоксически - ишемические поражения головного мозга в перинатальном периоде является одной из главных причин смертности новорожденных, а также развития тяжелой патологии центральной нервной системы с неблагоприятным прогнозом и дальнейшим исходом в инвалидизацию [96].

В 2000 году Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины была разработана «Классификация перинатальных поражений нервной системы у новорожденных» на основании положений МКБ-10, в которой на основании причин и патогенетического механизма повреждения нервной системы выделены гипоксические, травматические, токсико - метаболические и инфекционные варианты [49].

Гипоксические поражения центральной нервной систему у новорожденных классифицируются также на церебральную ишемию, внутричерепные кровоизлияния и сочетанные ишемически-геморрагические повреждения. В предложенной классификации впервые представлены различия в клинических, неврологических симптомах и синдромах, а также наиболее типичные виды церебральных повреждений у недоношенных новорожденных.

Однако, в предложенной «Классификации перинатальных поражений нервной системы у новорожденных» основным недостатком, по мнению А.Б.Пальчика, является отражение только острого периода поражения центральной нервной системы и отсутствие разграничений физиологических состояний новорожденных в периоде адаптации и клинических синдромов [67].

Среди ученых и клиницистов широкое распространение получила классификация Н.В. Sarnat и M.S. Sarnat- «постанатоксической энцефалопатии», в основу которой заложен фазовый трехстадийный принцип гипоксического поражений центральной нервной системы, с оценкой наиболее информативных и значимых показателей новорожденного в динамике (уровень сознания, рефлексы, нервно-мышечный контроль, работа вегетативной нервной системы, судороги, а также данные электроэнцефалографии)[107].

В настоящее время достигнут значительный прогресс в изучении механизмов, лежащих в основе развития тех или иных форм гипоксически - ишемических поражений центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденных различного гестационного возраста. С учетом имеющихся данных ведется активный поиск оптимальных подходов к тактике ведения новорожденных с высоким риском развития гипоксически - ишемических церебральных повреждений [34,56].

Основной причиной неонатальной гипоксически - ишемической энцефалопатии является неадекватное поступление кислорода в ткани мозга вследствие комбинации гипоксемии и ишемии. Как правило, оба эти процесса развиваются взаимосвязанно и поэтому обсуждаются в литературе совместно. Причинами перинатальной гипоксии - ишемии являются: внутриутробная гипоксия (нарушение маточно - плацентарного и фетоплацентарного кровотока), интра - и постнатальная асфиксия, респираторный дистресс – синдром, повторяющиеся приступы апноэ, врожденная пневмония или аспирационный синдром; врожденный порок сердца, гемодинамически - значимый открытый артериальный проток (ОАП); постнатальные нарушения системной гемодинамики, приводящие к резкому падению системного артериального давления, приводящие к снижению церебральной перфузии [1,5,11].

По данным российских и зарубежных научных исследований мозг, как развивающаяся структура, по степени зрелости тканевых и сосудистых компонентов является гетерогенным образованием, как морфологически, так и функционально. Выявлены особенности морфологии церебральных сосудов, которые обеспечивают механизмы регуляции мозгового кровотока в ответ на гипоксию [10,34,92,97,110].

В научной среде активно продолжается изучение и последствий перинатальных поражений ЦНС, учитывая мнения ученых, что ЦНС после повреждения не способна к регенерации, являющихся темой острых дискуссий педиатров, неонатологов и неврологов на протяжении многих десятилетий [69,74,126].

Однако, по некоторым данным современной литературы и опыту практической работы существуют мнения, что у детей с церебральными нарушениями и повреждениями отмечается частичная или полная нормализация неврологического статуса. Такое восстановление неврологических функций связано прежде всего с активацией компенсаторных механизмов, которые способствуют возобновлению утраченных нервных связей и сохранению функционального единства нервной системы. По данным многих исследований, наибольшими компенсаторными возможностями обладает именно незрелый мозг, находящийся в стадии развития к моменту рождения, особенно у недоношенных новорожденных [55, 96].

Головной мозг детей, перенесших гипоксию и не имеющих тяжелых неврологических последствий, имеет определенного рода особенности, которые учеными были отмечены как «феномены самозащиты». К этим «феноменам» отнесена толерантность развивающегося мозга к гипоксии и его нейропластичность (современные ученые утверждают, что в ответ на действие повреждающего агента возможно образование новых нейронов в мозговой ткани).

Кроме того, отмечается уменьшение очага повреждения за счет нейротрофических факторов, которые активно восстанавливают мозговую ткань, а также ауторегуляция мозгового кровотока с перераспределением крови в мозговой ткани [121,124].

Также, в ряде исследований было замечено, что новорожденные с тяжелой перинатальной асфиксией и длительным периодом недостатка кислорода могут сохранять церебральные функции более чем в 50% случаев. При этом, недооценить вклад перинатальной патологии центральной нервной системы в формирование детской заболеваемости и смертности нельзя, ведь в структуре инвалидности детского возраста перинатальная энцефалопатия составляет более 50% [67].

Одну из серьезных проблем неонатологии представляют интра- и перивентрикулярные кровоизлияния, перивентрикулярные лейкомаляции (ПВЛ), которые тяжелых гипоксически-ишемических процессов в головном мозге. Эти повреждения особенно характерны для недоношенных новорожденных и являются одной из главных причин летальных исходов и психо-неврологических нарушений. Кроме того, для новорожденных с малым сроком гестации характерно развитие внутрижелудочковых кровоизлияний, что связано с анатомо-физиологической особенностью головного мозга недоношенных детей- наличием герминативного матрикса, который дно боковых желудочков с эмбрионального периода. Герминативный матрикс перестает существовать к 32 недели гестации, а до этого срока является источником нейронального и глиального материала в процессе раннего онтогенеза. Эта структура хорошо кровоснабжается из бассейна передней мозговой артерии, имеет сосуды с широкими просветами без базальной мембраны и мышечных волокон, в ней повышена фибринолитическая активность, что способствуют повышенной ранимости сосудов герминативного матрикса, особенно у детей с очень низкой массой тела [55,76].

Учеными также доказано, что у новорожденных со сроком гестации менее 35 недель в ответ на гипоксемию происходит усиление кровотока в стволе головного мозга и перивентрикулярных зонах белого вещества головного мозга. Однако, у доношенных новорожденных явления гипоксемии вызывают усиление кровотока преимущественно в глубоких отделах больших полушарий и базальных ганглиях, которые обеспечивают жизненно важные функции и рефлекторно - двигательные реакции [74].

В настоящее время учеными доказано, что недостаток кровоснабжения приводит к ишемическому повреждению различных зон мозга, а состояние гипоксемии сопровождается нарушениями окислительно-восстановительных процессов, с последующим развитием ацидоза и избытком нейромедиаторов, что нарушает метаболизм глии и нейронов головного мозга.

Ацидоз в свою очередь повышает проницаемость сосудистой стенки, что приводит к развитию межклеточного отека, а также нарушению церебральной гемодинамики [47, 69].

В клинической картине перинатальных поражений центральной нервной системы гипоксического генеза выделяют несколько периодов: 1 месяц жизни является острым периодом, восстановительным считается период с 1 месяца до 1 года, далее – исход заболевания. В период острого течения гипоксической энцефалопатии в клинической картине новорожденных отмечаются такие синдромы, как повышение нервно-рефлекторной возбудимости, судорожный, гипертензионно - гидроцефальный, синдром угнетения и коматозный. Чаще у новорожденных в клинике диагностируется сочетание синдромов, или доминирование общемозговых нарушений без выраженных локальных явлений.

Последствия перинатального поражения центральной нервной системы определяются по мере созревания головного мозга, а исход заболевания становится очевидным только к возрасту 9-12 месяцев, и зависит от момента и длительности воздействия повреждающего фактора. Замечено, что клинические синдромы не всегда отражают истинную картину, тяжесть и степень перинатального поражения центральной нервной системы, что, вероятно, объясняется высокой степенью нейропластичности и компенсаторных механизмов головного мозга детей на первом году жизни [56].

В современных исследованиях отмечено, что нервно-психическое развитие ребенка определяется степенью поражения ЦНС в неонатальном периоде. Показано, что у детей с перинатальной энцефалопатией в клинике наиболее часто диагностируются малые мозговые дисфункции, нарушения памяти, гиперкинетический синдром, который к возрасту 1 года характерен для трети детей, а к младшему школьному периоду (6-7 лет) определяется у 40 % детей [50].

Известно, что около 40 % детей-инвалидов имели гипоксическое повреждение центральной нервной системы в перинатальном периоде, а у 30% школьников с перинатальной энцефалопатией в анамнезе регистрируются малые мозговые дисфункции, которые в значительной степени определяют биологическую и социальную адаптацию детей в обществе [11].

Диагностика гипоксических поражений центральной нервной системы у новорожденных и разработка новых методов занимает умы многих современных ученых. На данный период она основывается на данных анамнеза, особенностей клинических синдромов, а также на результатах инструментальных методов исследований.

Предпочтение отдается неинвазивным методам оценки состояния структур мозга и мозгового кровотока, которыми в современной неонатологии являются нейросонография (НСГ), компьютерная томография (КТ), а также магнитно-резонансная томография (МРТ).

Среди всех методов прижизненной диагностики поражений головного мозга у новорожденных детей и в раннем возрасте основным и ведущим является нейросонографический метод, ценность которого определяется простотой выполнения, неинвазивностью, высокой степенью информативности, а также возможностью многократных и безопасных исследований, что особенно важно в неонатальном периоде. С помощью данного метода хорошо визуализируются все основные структуры головного мозга, желудочковая система, а также перивентрикулярные структуры, которые эхографически отображаются за счет различного акустического сопротивления [25].

Многими учеными в своих исследованиях были отмечены неблагоприятные прогностические признаки на нейросонографии у новорожденных с перинатальным повреждением центральной нервной системы, среди которых были выделены длительно сохраняющиеся или усиливающиеся признаки отека–набухания головного мозга; неравномерность повышения эхогенности головного мозга («пестрый» мозг); повышение эхогенности; расширение и «смазанность» рисунка борозд и щелей; расширение желудочковой системы головного мозга при динамическом наблюдении [26].

Однако, связь между данными нейросонографии и клиническими проявлениями не всегда имеют закономерность: сравнительное изучение методов визуализации головного мозга и клинических исходов показало, что при наличии изменений на НСГ возможны нормальные неврологические исходы. Несмотря на то, что НСГ является доступным и достаточно информативным методом диагностики, данных нейросонографического исследования не всегда достаточно для определения долговременного прогноза последующего развития ребенка и возможности формирования у него неврологических отклонений. Отмечено, что 10% детей с нормальными показателями на НСГ, которые перенесли внутриутробную гипоксию, в динамике имели отклонения в неврологическом статусе [30].

В современной неонатологии нейросонографический метод является скрининговым, с помощью которого определяются дети, подлежащие более глубокому компьютерно-томографическому, магнитно-резонансному или протонно-спектроскопическому исследованию. Но при этом нейросонографический метод остается незаменимым в диагностике субэпендимальных и внутрижелудочковых кровоизлияний.

Для оценки мозгового кровотока у новорожденных используется метод доплерометрии, который позволяет охарактеризовать кровоток в церебральных сосудах. Сущность метода основана на способности ультразвукового сигнала отражаться и изменять свою частоту от движущихся поверхностей, что получило название- эффект доплера [24].

Прогностически неблагоприятными нарушениями мозгового кровотока, предшествующими структурным изменениям головного мозга у недоношенных новорожденных являются снижение систолической и диастолической скорости кровотока, повышение индекса резистентности до 0,9 - 1,0.

По мнению А.Б. Пальчика, метод доплерографии наиболее информативен только при окклюзионных процессах, тогда как при гипоксических поражениях центральной нервной системы определяются только фазовые изменения церебрального кровотока, прогностическая ценность которых довольно мала, поскольку отсутствует взаимосвязь между интенсивностью мозгового кровотока в неонатальном периоде и неврологическим исходом в возрасте 12 месяцев. Поэтому, при гипоксической энцефалопатии ценность доплерографии отмечается только в комплексе с клиническими и лабораторными методами исследования [67].

Поскольку неврологические синдромы у новорожденных зачастую не имеют ясной клинической картины, диагностика поражений центральной нервной системы бывает затруднительна. Именно использование различных лабораторных методов в современной неонатологии позволяет значительно улучшить раннюю диагностику перинатальных поражений ЦНС.

За последнее десятилетие достигнуты существенные результаты в улучшении органоспецифической диагностики поражений центральной нервной системы, особенно в области энзимодиагностики [62].

К наиболее информативным нейроспецифическим белком, наряду с антигенами группы S100, нейрональными молекулами клеточной адгезии- NCAM, антигенами, ассоциированными с миелином - MAG, относятся также нейроспецифическая енолаза (HSE), глиофибриллярный кислый протеин, а также изофермент креатинкиназы– BB, лейцинаминопептидаза.

Учитывая тот факт, что гемато-энцефалический барьер обладает высокой избирательностью по отношению к метаболитам с различной молекулярной массой, использование нейроспецифических белков как маркеров повреждения нервной ткани является вполне оправданным [69].

При наличии патологического процесса в головном мозге происходит локальное или генерализованное нарушение структурной и функциональной целостности нервных клеток, что сопровождается выходом в интерстициальное пространство ткани головного мозга большого количества нейроспецифических белков, которые определяются в венозной крови за счет процессов резорбции из цереброспинальной жидкости.

Согласно данным литературы, фермент нейроспецифическая енолаза является маркером цитоплазмы и дендритов нейронов и считается одним из наиболее специфичных показателей их повреждения (в норме в сыворотке крови присутствует в незначительных количествах от 2 до 5 нг/мл), тогда как увеличение активности в сыворотке крови и ликворе является маркером повреждения олигодендроглиоцитов головного мозга [7, 32]. Отмечено увеличение уровня НСЕ при наличии опухолей нейроэктодермального происхождения. Высокое содержание белка S100 и НСЕ в цереброспинальной жидкости и сыворотке крови у больных с атеротромботическим инсультом обусловлено как разрушением клеток ткани мозга, так и нарушением целостности гематоэнцефалического барьера, и указывает на тяжелую степень структурных изменений мозга.

По данным ряда исследований, ишемия и гипоксия мозга плода при гестозе приводят к гибели части нейронов и высвобождению антигенных структур наружных мембран и так называемых скрытых (внутринейрональных) нейроантигенов во внеклеточное пространство.

Известно, что перинатальная гипоксия инициирует процессы, приводящие к повышению проницаемости клеточных мембран, гибели нейронов и глиальных клеток вследствие некроза и апоптоза, нарушению целостности структур гематоэнцефалического барьера, что способствует попаданию в системный кровоток антигенов, стимулирующих иммунную систему на выработку аутомозговых антител [134].

В исследованиях показано, что повышение концентрации НСБ в сыворотке пуповинной крови плодов на ранних сроках гестации отражает степень антенатального поражения глиальных и нейрональных клеток головного мозга и является ранним диагностическим критерием [107].

Особенности экспрессии нейроспецифических белков у новорожденных и возможность их использования для диагностики перинатальных поражений ЦНС представляют особый интерес. В настоящее время практически отсутствуют данные по изучению активности НСЕ у новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы и врожденными пороками сердца и обогащением малого круга кровообращения.

Немаловажное значение в патогенезе гипоксических энцефалопатий у детей имеют внутриклеточные метаболические нарушения. По одной из теорий, главным условием для развития гипоксического поражения головного мозга является кислородный дефицит в клетке, который необходим для аэробного образования внутриклеточной энергии [83, 85].

Основой митохондриальной недостаточности является нарушение внутриклеточного энергообмена, что приводит не только к развитию энцефалопатий у новорожденных, а также к нарушению ритма сердца, дилатационной кардиомиопатии, мышечной слабости.

Именно под действием гипоксии отмечается быстрое истощение окислительно-восстановительных ферментов, что свидетельствует о грубых нарушениях в энергетическом обмене клетки, переходе на анаэробный путь окисления, и в свою очередь затрудняет развитие адаптационных реакций новорожденных [84, 128, 129].

Ферменты, при помощи которых можно оценить состояние окислительно-восстановительных процессов организма – это сукцинатдегидрогеназа (СДГ), α -глицерофосфатдегидрогеназа (α -ГФДГ) и кислая фосфатаза (КФ). Определение данных ферментов в лейкоцитах и лимфоцитах позволяет судить о величине энергетического потенциала в митохондриях и характеризовать состояние ферментного статуса клеток, в том числе клеток мозга.

В исследованиях показано, что с помощью цитохимических показателей можно прогнозировать нервно-психическое развитие детей: чем ниже активность цитохимических ферментов в неонатальном периоде, тем более выраженными являются изменения в неврологическом и психическом статусе детей с гипоксической энцефалопатией в динамике, с неблагоприятными неврологическими исходами [34].

Несмотря на диагностическую значимость метаболических ферментов, в современной литературе практически отсутствуют сведения о состоянии цитохимических показателей при гипоксическом поражении ЦНС у новорожденных с врожденными пороками сердца.

Разработка эффективных методов терапии поражений ЦНС у новорожденных является крайне значимой и актуальной. Проведенный анализ литературных данных показал, что, несмотря на значительное количество предлагаемых методов терапии при гипоксических поражениях ЦНС у новорожденных, летальность при этой патологии по-прежнему остается на высоком уровне.

Так, среди медикаментозных средств коррекции неврологических нарушений у новорожденных с поражениями центральной нервной системы различного генеза наиболее часто используются препараты симптоматического и патогенетического действия (пираретам, энцефабол, пантогам, танакан, кавинтон) [14, 22].

В тоже время существует мнение, что недостаточно использовать у новорожденных ноотропных и вазоактивных препаратов. В некоторых научных работах показано, что у детей, перенесших перинатальное повреждение центральной нервной системы в анамнезе и получавших нейротрофическую терапию, к концу первого года жизни по-прежнему сохранялись симптомы неврологических нарушений у половины обследованных детей [56].

Однако, разработка новых методов лечения, направленная на снижение неврологических осложнений у новорожденных, активно продолжается. Используется метод лечения новорожденных, находящихся на искусственной вентиляции легких, путем наиболее раннее назначение ингаляции оксида азота, что позволяет своевременно нормализовать скорость кровотока в вене Галена и устранить острую легочную вазоконстрикцию, вызванную гипоксией, нормализуя венозный отток [110].

Нейропротекторный эффект гипотермии, как метода терапии гипоксически-ишемической энцефалопатии, активно обсуждается в научных кругах. В экспериментальных и клинических исследованиях доказано, что терапевтическая гипотермия уменьшает степень нарушений при мозговой травме и улучшает неврологический исход. Однако ряд экспертов и врачей предполагают, что данных пока еще недостаточно для широкого внедрения терапевтической гипотермии.

Основной нейропротективного действия гипотермии является снижение индукции апоптоза нейроцитов посредством уменьшения в них скорости метаболических процессов, что снижает расход АТФ. Снижение температуры головного мозга на 1 градус Цельсия снижает интенсивность процессов метаболизма в этом органе на 5-7%. Использование терапевтической гипотермии при гипоксически-ишемической энцефалопатии снижает риск смерти или развития серьезных нарушений нервной системы и увеличивает выживаемость детей с нормальными неврологическими функциями.

Таким образом, терапевтическая гипотермия ингибирует течение процессов альтерации в фазе «отсроченного повреждения» головного мозга и является жизнесохраняющей и улучшающей качество жизни технологией [124, 127].

Однако, в ряде исследований также было замечено, что гипотермия может вызывать ряд негативных эффектов, таких как снижение сердечного выброса, электролитный дисбаланс, нарушения в системе гемостаза, а так же развитие некроза подкожной жировой клетчатки [115].

Таким образом, проведенный анализ российских и зарубежных исследований показал, что в настоящее время недостаточно изучены все звенья патогенеза перинатального поражения ЦНС, особенно у новорожденных с ВПС с обогащением малого круга кровообращения.

1.3 Эндотелиальная дисфункция и особенности гемостаза у новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы при врожденных пороках сердца

По данным современных научных исследований, эндотелий является важным компонентом системы свертывания, регуляции сосудистого тонуса и артериального давления, а также он обеспечивает сократительную активность сердечной мышцы и метаболическое обеспечение мозга. Кроме того, эндотелин-1 может являться диагностическим критерием гипоксического поражения ЦНС [54, 82]. Эндотелиальная дисфункция при гипоксических поражениях центральной нервной системы у новорожденных с врожденными пороками сердца по литературным данным также изучена недостаточно.

Доказано, что эндотелий очень чувствителен как химическим, так и к анатомическим повреждениям, которые могут приводить к адгезии циркулирующих клеток крови, повышенной агрегации тромбоцитов, с последующим развитием тромбозов и нарушений микроциркуляции, и в том числе, церебральной гемодинамики [38, 42].

Учеными отмечено, что в низких концентрациях эндотелин-1 оказывает вазодилатирующий эффект, тогда как в высоких- опосредует вазоконстрикцию за счет активации Ca^{2+} -каналов, вызывая пролиферацию гладких миоцитов и фибробластов сосудистой стенки, а также участвует в процессе запрограммированной гибели клетки- апоптозе [44].

Выявлено, что развитие начальных стадий хронической церебральной ишемии сопровождается дисбалансом в системе вазорегулирующих эндотелиальных субстанций со сдвигом в сторону вазоконстрикторов. На современном этапе степень эндотелиальной дисфункции оценивается именно по уровню эндотелина-1[66].

Нарушения системы гемостаза в детском возрасте занимают особое место, так как они не только часто встречаются в практике, но и при этом являются звеном патогенеза многих патологических состояний [80].

Среди заболеваний новорожденных одними из самых распространенных являются именно геморрагические расстройства- симптомы кровотечения и кровоизлияния, которые, по данным различных авторов, встречаются в неонатальном периоде с частотой 2%-16%. Зачастую, нарушения в системе гемостаза развиваются значительно чаще, чем диагностируются, поскольку могут иметь маловыраженное или бессимптомное течение. Период новорожденности характеризуется значительными изменениями в гемостазиологических процессах ребенка. Особенно часто расстройства в системе гемостаза возникают у детей с различной перинатальной патологией. Риск развития тромботических и геморрагических осложнений в неонатальном периоде значительно выше у недоношенных новорожденных. Учеными замечено, что становление системы гемостаза до статуса зрелого организма может происходить в течение первого полугодия жизни ребенка [12, 53].

При этом, гемостаз параллельно с другими органами и система организма новорожденного проходит через адаптационные изменения. Однако, по мнению Н.П. Шабалова, динамичные изменения в системе гемостаза у новорожденных, отражая характер процессов системной адаптации, не должны при этом выходить за границы, опасные развитием тромбозов или кровотечений, то есть должен сохраняться баланс внутри самой системы [93].

У детей с врожденными пороками сердца значительным фактором, обуславливающим изменения в системе гемостаза, является наличие патологического сброса в камерах сердца крови, ненасыщенной кислородом.

В исследованиях прошлых лет доказано, что именно гипоксемия и нарушения гемодинамики могут явиться одними из причин нарушений в гемостатической функции. В условиях гипоксемии включаются компенсаторные механизмы, которые будут направлены на облегчение доставки кислорода тканям, что приводит к увеличению объема циркулирующей крови, а также гемоглобина и эритроцитов, с развитием полицитемического синдрома. Кроме того, повышенная вязкость крови является благоприятным условием развития процессов тромбообразования, для предотвращения которых возникают следующие компенсаторные механизмы, направленные на нарушение механизмов свертывания крови (снижение содержания фибриногена, нарушение фибринолитической активности) [88].

Анализ отечественной и зарубежной литературы по состоянию вопроса изучения системы гемостаза у детей с врожденными пороками сердца показал, что наибольший интерес для ученых представляют пороки «синего» типа с более выраженными явлениями гипоксемии и нарушениями гемодинамики. Так в проведенных исследованиях было отмечено, что существует разница в выявленных нарушениях с разными пороками: у детей с пороками «синего» типа определяется резкая активация процессов фибринолиза в неонатальном периоде, в то время, как у больных с «бледным» типом порока эти изменения выражены в меньшей степени. Нарушения в системе гемокоагуляции, вероятно, объясняются функциональной несостоятельностью печени под влиянием гипоксемии, а также нарушениями гемодинамики при пороках сердца, которые способствуют поддержанию циркуляторной гипоксии и нарушению обменных процессов. Кроме того, замечено, что несмотря на не резко выраженные изменения в системе гемостаза у новорожденных с ВПС «бледного» типа, в динамике, на фоне гемодинамических нарушений, возникшие изменения усугубляются, но зачастую остаются без внимания [119, 131].

Таким образом, проблема определения возможных коагуляционных сдвигов у новорожденных с ВПС в аспекте изучения звеньев системы адаптации представляется весьма актуальной. Особенно недостаточно изученным считаем вопрос влияния гемостазиологических изменений на развитие и течение гипоксических поражений центральной нервной системы и дальнейшее нервно-психическое развитие детей с ВПС «бледного» типа.

В целом, на основании проведенного анализа литературных данных можно отметить, что в настоящее время происходит интенсивное изучение механизмов развития гипоксических поражений ЦНС у новорожденных с различной сопутствующей патологией. Выделено и изучено несколько звеньев патогенеза, которые могут определять степень тяжести поражения ЦНС. Разрабатываются и эффективно внедряются новые методы диагностики и медикаментозной коррекции выявленных нарушений.

В то же время, практически отсутствуют сведения о состоянии метаболических нарушений, степени эндотелиальной дисфункции, активности нейроспецифических белков у новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС и врожденными пороками сердца.

Малоизученными и требующими дополнительного научного обоснования остаются вопросы особенностей клинического течения гипоксических поражений центральной нервной системы у новорожденных с врожденными пороками сердца даже фоне минимальной недостаточности кровообращения, влияния порока сердца на метаболическую адаптацию, систему гемостаза и функциональную состоятельность эндотелия, а также на дальнейшее нервно-психическое развитие детей.

Глава II

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика групп наблюдения

За период с 2010 по 2013 год под нашим наблюдением методом сплошной выборки находилось 50 новорожденных сроком гестации 35 недель и более с церебральной ишемией и врожденными пороками сердца с обогащением малого круга кровообращения, 30 детей - с гипоксическим поражением ЦНС без ВПС. Группу контроля сформирована из 20 доношенных новорожденных с I-II а группой здоровья.

Обследование детей проводилось на базе ОГАУЗ «Областной перинатальный центр» (главный врач А.В. Холопов) и отделения патологии новорожденных и II-го этапа выхаживания недоношенных ОГАУЗ «Детской больницы №1» (главный врач А.П. Балановский).

На всех этапах исследования и наблюдения за новорожденными проводился сбор гинекологического, акушерского анамнеза, изучались особенности течения беременности и родов. Ранний неонатальный период оценивался с учетом данных гестационного возраста, массы и длины тела при рождении, окружности головы и грудной клетки, физиологической убыли массы тела, анализировалось состояние ребенка при рождении по шкале Ангар, наличие реанимационных мероприятий, а также вид вскармливания. В динамике оценивалось время появления симптомов заболевания и их течение на протяжении первого полугодия жизни, а также нервно-психический статус обследованных детей..

Изучение нервно-психического статуса проводилось методом количественной оценки двигательных, речевых и психических функций по Л.Т.Журбе в возрасте 1,3 и 6 месяцев [43].

Диагноз гипоксического поражения ЦНС у новорожденных был выставлен в соответствии с «Классификацией перинатальных поражений нервной системы у новорожденных», предложенной в 2000 [49]. Последствия перинатальных поражений нервной системы у детей первого года жизни классифицировались, согласно рекомендациям, принятым Российской Ассоциацией Специалистов Перинатальной Медицины в Москве, 2005 [68].

Критериями степени тяжести поражения ЦНС являлись:

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

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

Распределение обследованных детей по группам исследования представлено в таблице 1.

Таблица 1

Общая характеристика обследованных групп

Нозологические формы	I Основная группа (n=50)		II Группа сравнения (n=30)		III Группа контроля (n=20)
	Доношен. (n=34)	Недоношен. 35-37 нед. (n=16)	Доношен. (n=18)	Недоношен. 35-37 нед. (n=12)	
Церебральная ишемия II-III ст.	32 (64%)	10 (20%)	16 (53,3 %)	8 (26,7 %)	0
Гипоксически-геморрагические поражения ЦНС (ВЖК I-II ст.)	2 (4%)	6 (12%)	2 (6,7 %)	4 (13,3 %)	0

Первую группу (основную) составили 50 новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС на фоне ВПС с обогащением малого круга кровообращения. Из них 42 (84%) ребенка имели церебральную ишемию различной степени тяжести, среди которых доношенных новорожденных было 64% и 20% недоношенных со сроком гестации 35-37 недель. У 8 (16%) детей отмечалось гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС (2 доношенных и 6 недоношенных новорожденных 35-37 недель гестации).

Вторую группу (сравнения) составили 30 новорожденных с церебральной ишемией без ВПС. Из них 80% (24 ребенка: 16 (53,3%) доношенных и 8 (26,7%) недоношенных 1 ст.) имели гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, а у 20% (6 детей: 2 (6,7%) доношенных и 4 (13,3%) недоношенных 1 ст.) было выявлено гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС.

В **третью группу** вошли 20 доношенных новорожденных, имевших I-IIa группы здоровья.

У детей основной группы отмечались такие пороки сердца, как дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП)- 36%, дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) -16% и сочетанные пороки сердца: ДМПП+ДМЖП (16%). Открытый артериальный проток (ОАП) был характерен только для недоношенных новорожденных (35-37 недель гестации) и встречался у 14 (28%) детей (таблица 2).

Таблица 2

Характеристика врожденных пороков сердца у новорожденных основной группы исследования в неонатальном периоде (n=50)

Порок сердца	Доношенные	Недоношенные 35-37 нед.
Открытый артериальный проток (ОАП)	0	14 (28%)
Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП)	18 (36%)	0
Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП)	8 (16%)	0
Сочетанные пороки сердца:		
ДМПП+ДМЖП	8 (16%)	0
ДМЖП+ ОАП	0	2 (4%)
Недостаточность кровообращения 1 степени	8 (16%)	2 (4%)
Легочная гипертензия 1 степени	1 (2%)	1 (2%)

Недостаточность кровообращения (НК) у детей с ВПС из основной группы проявлялась только в легкой степени (1ст.), и была характерна лишь для новорожденных, имевших сочетанную форму врожденного порока сердца: ДМПП+ДМЖП- 6(12%) доношенных новорожденных и 2(4%) недоношенных 1ст. с ДМЖП+ ОАП. Легочная гипертензия легкой степени выявлена у 2 (4%) новорожденных (1 доношенный и 1 недоношенный), имевших сочетанный порок сердца ДМПП+ДМЖП.

К возрасту 1 месяца по данным эхокардиографии у недоношенных новорожденных, имевших открытый артериальный проток (одиночный и сочетанный с ДМЖП), произошло самостоятельное закрытие фетальной коммуникации.

Недоношенные новорожденные с ОАП в неонатальном периоде с возраста 1 месяца и старше оценивались как группа новорожденных с персистирующей фетальной гемодинамикой (таблица 3).

Таблица 3

Характеристика врожденных пороков сердца у новорожденных основной группы исследования в 1 месяц (n=50)

Порок сердца	Доношенные	Недоношенные 35-37 нед.
Новорожденные с персистирующей гемодинамикой в неонатальном периоде	0	14 (28%)
Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП)	20 (40%)	0
Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП)	8 (16%)	0
Сочетанные пороки сердца: ДМПП+ДМЖП	8 (16%)	0
Недостаточность кровообращения 1 степени	8 (16%)	0
Легочная гипертензия 1 степени	1 (2%)	0

Новорожденным из основной группы исследования за период участия в научном исследовании не проводилось оперативного вмешательства по поводу врожденного порока сердца по причине самостоятельного закрытия ОАП, или скомпенсированного соматического статуса детей, не требующего хирургической коррекции порока к возрасту 6 месяцев по рекомендации врача-кардиолога.

К возрасту 6 месяцев у детей из основной группы исследования по данным эхокардиографии сохранялись ДМЖП и ДМПП с наличием патологического лево-правого сброса крови в камерах сердца. У 8 (16%) детей с сочетанным пороком ДМЖП+ДМПП явления недостаточности кровообращения сохранялись в легкой степени.

Критериями для включения детей в основную группу являлись:

1. Срок гестации новорожденных 35 недель и более, имеющих гипоксическое поражение центральной нервной системы средней или тяжелой степени и врожденный порок сердца с обогащением малого круга кровообращения (открытый артериальный проток, дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки);
2. Течение беременности у матери без обострения хронических очагов инфекции, клинических и лабораторных признаков течения инфекционного процесса (сифилис, токсоплазмоз, ЦМВИ, герпес, хламидиоз и др.);
3. Отсутствие генетической патологии у ребенка (б. Дауна, Паттау и др.);
4. Отсутствие у новорожденного по данным клинического осмотра и инструментальных методов исследования врожденных пороков развития центральной нервной системы (микроцефалия, врожденная гидроцефалия, синдрома Денди Уокера, Арнольда-б. Киари и др.);
5. Отсутствие у новорожденных и детей первого полугодия жизни клинических и лабораторных признаков TORCH- синдрома;
6. Отрицательные показатели неспецифических признаков воспаления в общем (лейкоцитоз, увеличение СОЭ, сдвиг формулы) и биохимическом анализе крови (СРБ, тимоловая проба, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза) ;
7. Отсутствие у новорожденного клинических признаков местной гнойно-воспалительной патологии;

8. Отсутствие по данным нейросонографии признаков вентрикулита;
9. Наличие информированного согласия родителей на участие в научном исследовании.

Критерии исключения: обострение хронических инфекций во время течения беременности; клинические и лабораторные признаки инфекционного процесса у новорожденных в неонатальный период; отказ родителей от исследования.

Критериями для включения детей в группы сравнения являлись:

1. Срок гестации новорожденных 35 недель и более с гипоксическим поражением центральной нервной системы средней или тяжелой степени без врожденного порока сердца;
2. Течение беременности у матери без обострения хронических очагов инфекции, клинических и лабораторных признаков течения инфекционного процесса (сифилис, токсоплазмоз, ЦМВИ, герпес, хламидиоз и др.);
3. Отсутствие генетической патологии у ребенка (б. Дауна, Паттау и др.);
4. Отсутствие у новорожденного по данным клинического осмотра и инструментальных методов исследования врожденных пороков развития центральной нервной системы (микроцефалия, врожденная гидроцефалия, синдрома Денди Уокера, Арнольда-Киари и др.);
5. Отсутствие у новорожденных и детей первого полугодия жизни клинических и лабораторных признаков TORCH- синдрома;
6. Отрицательные показатели неспецифических признаков воспаления в общем (лейкоцитоз, увеличение СОЭ, сдвиг формулы) и биохимическом анализе крови (СРБ, тимоловая проба, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза) ;
7. Отсутствие у новорожденного клинических признаков местной гнойно-воспалительной патологии;
9. Отсутствие по данным нейросонографии признаков вентрикулита;
10. Наличие информированного согласия родителей на участие в научном исследовании.

Критерии исключения: обострение хронических инфекций во время течения беременности; клинические и лабораторные признаки инфекционного процесса у новорожденных в неонатальный период; отказ родителей от исследования.

Критериями для включения детей в контрольную группу являлись:

1. Срок гестации новорожденных 38 - 40 недели, с оценкой по шкале Апгар 8-10 баллов, соответствие физического развития новорожденного сроку гестации;
2. Физиологическое течение беременности у матери без обострения хронических очагов инфекции, клинических и лабораторных признаков течения инфекционного процесса (сифилис, токсоплазмоз, ЦМВИ, герпес, хламидиоз и др.);
3. Отсутствие генетической патологии у ребенка (б. Дауна, Паттау и др.);
4. Отсутствие у новорожденного по данным клинического осмотра и инструментальных методов исследования врожденных пороков развития центральной нервной системы (микроцефалия, врожденная гидроцефалия, синдрома Денди Уокера, Арнольда-Киари и др.);
5. Отсутствие у новорожденных и детей первого полугодия жизни клинических и лабораторных признаков TORCH- синдрома;
6. Отрицательные показатели неспецифических признаков воспаления в общем (лейкоцитоз, увеличение СОЭ, сдвиг формулы) и биохимическом анализе крови (СРБ, тимоловая проба, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза);
7. Отсутствие у новорожденного клинических признаков местной гнойно-воспалительной патологии;
8. Наличие информированного согласия родителей на участие в научном исследовании.

Критерии исключения: обострение хронических инфекций во время течения беременности; клинические и лабораторные признаки инфекционного процесса у новорожденных в неонатальный период; отказ родителей от исследования.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Клинико-инструментальные методы

Обследование новорожденных и детей первого полугодия жизни осуществлялось в несколько этапов. На первом этапе (ОГАУЗ «Областной перинатальный центр» и отделение патологии новорожденных ОГАУЗ «Детской больницы №1») проводилась оценка общего состояния новорожденного, неврологического статуса, данные дыхательной и сердечно-сосудистой системы, верификация диагноза ВПС (ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН).

На втором этапе (отделение патологии новорожденных ОГАУЗ «Детской больницы №1» и третьем (амбулаторном) проводилась оценка двигательных, речевых и психических функций детей по методу Л.Т.Журбы в возрасте 1, 3 и 6 месяцев [43].

Дизайн исследования: простое, сравнительно-контролируемое, проспективное исследование (рис. 1).

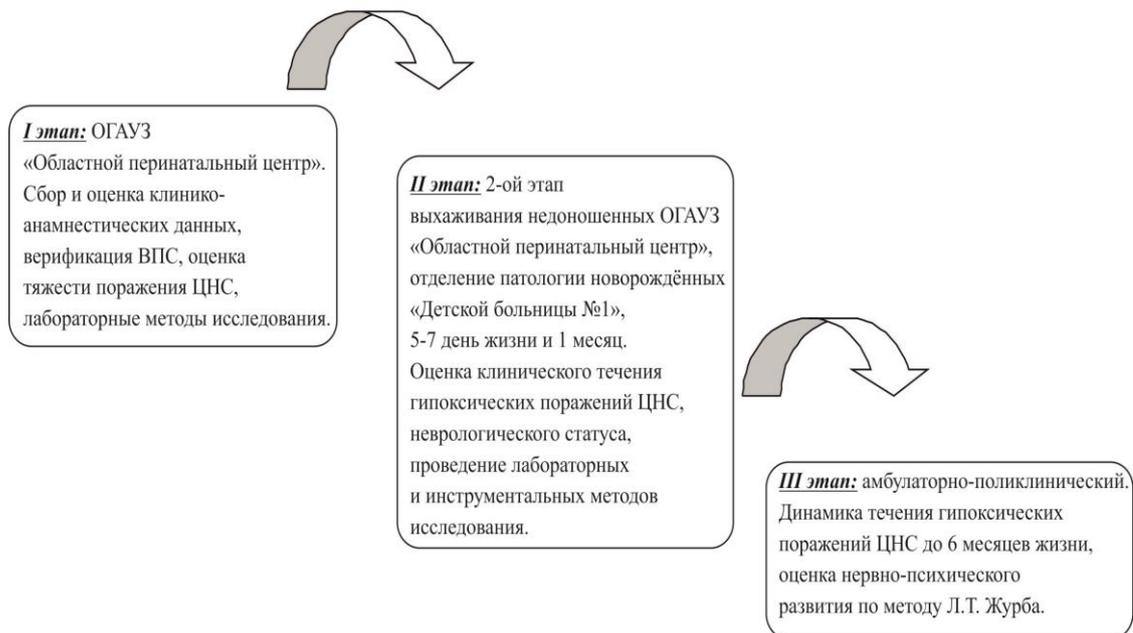


Рисунок 1. Схема исследования.

На всех этапах наблюдения проводилась оценка физического развития с определением массы тела, роста с последующим определением индекса Кетле. Зрелость ребенка определяли по совокупности клинических и неврологических признаков, оценка нервно-психического развития проводилась по методу Л.Т. Журба [43].

Новорожденным и детям грудного возраста также проводились: осмотр узкими специалистами (невропатолог, окулист, кардиолог); электрокардиограмма по общепринятой методике; нейросонография, эхокардиография; рентгенография головы и шейного отдела позвоночника в двух проекциях.

Таблица 4

Количественная характеристика проведенных исследований

Показатели исследования	5-7 день жизни (1 визит)	1 мес. (2 визит)	3 мес. (3 визит)	6 мес. (4 визит)	Всего
Клинический осмотр, оценка НПР по Л.Т. Журба	118	100	100	100	418
Нейросонография	95	90	90	90	365
Эхокардиография	67	50	-	50	167
СДГ	110	100	-	52	262
ГФДГ	110	100	-	52	262
КФ	110	100	-	52	262
Эндотелин-1	105	100	-	50	255
НСЕ	110	100	-	46	256
Показатели гемостаза	110	100	-	45	255

В декретированные сроки проводились стандартные лабораторные исследования: общий анализ крови, биохимический анализ крови (определение белка, билирубина и его фракций, глюкоза, аминотрансферазы, С-реактивный белок, кальций, фосфор, калий, натрий, тимоловая проба), общий анализ мочи, копрологическое исследование.

Диагноз врожденного порока сердца детям из основной группы исследования был верифицирован в ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН г. Томска на основании заключения эхокардиографии и консультации врача-кардиолога.

Забор крови для изучения цитохимических показателей производился из указательного пальца правой кисти; нейроспецифических белков и эндотелина-1 из локтевой вены в объеме 3 мл, показателей гемостаза- из локтевой вены в объеме 0,5-0,7 мл на 5-7-й день жизни и в возрасте 1 и 6.

2.2.2. Метод количественной оценки двигательных, речевых и психических функций ребенка[43]

Метод количественной диагностики двигательных, речевых и психических функций ребенка по методу Л.Т. Журба является универсальным для оценки состояния ребенка в любом возрасте до 1 года, что позволяет проследить динамику психомоторного развития в этом периоде. Оптимальная суммарная оценка по шкале возрастного развития соответствует 30 баллам [68].

В каждом возрастном периоде изучаются 10 показателей нервно-психического развития, в том числе коммуникабельность, безусловные рефлексы, сенсорные реакции, а также факторы риска- стигмы, функции черепных нервов, патологические движения.

Оценку 27-29 баллов следует расценивать как вариант возрастной нормы в том случае, если ребенок теряет по одному баллу на различных функциях. Если имеется потеря 3 баллов по одной функции или из-за факторов риска, ребенка относят в группу риска по задержке развития. При оценке 23-26 баллов детей относят к безусловной группе риска. Оценка 22-13 баллов и ниже свидетельствует о выраженной задержке психомоторного развития.

2.2.3 Ультразвуковые методы исследования

2.2.3.1 Нейросонографический метод исследования [26]

Преимущества ультразвуковых методов в обследовании мозга у детей первого года жизни очевидны. Неинвазивность, отсутствие лучевой нагрузки, возможность динамического исследования ставят эхографию в число основных диагностических методов в перинатальной неврологии. Специальной подготовки и анестезии не требуется. Современные ультразвуковые методы позволяют оценивать не только структуры мозга, но и состояния мозгового кровотока. Тяжесть состояния основного заболевания не является противопоказанием для проведения нейросонографии.

Нейросонография - метод двухмерного ультразвукового исследования анатомических структур головного мозга, в котором используется свойство звука отражаться от границ тканевых структур. Акустические окна: большой и малый родничок, дефекты костей черепа, увеличенные швы, большое затылочное отверстие у новорожденных. Метод неинвазивен, не требует предварительной подготовки и позволяет проследить динамику патологического процесса в режиме реального времени. Изображение представлено на экране монитора в виде сигналов гипер- и гипоехогенной плотности. Метод используется для пренатальной и постнатальной диагностики пороков развития головного мозга; гипоксически-ишемических, геморрагических, травматических и воспалительных повреждений головного мозга и их последствий; опухолей, вентрикуломегалии. Признаком церебральной ишемии является наличие диффузных гиперэхогенных очагов, чаще в перивентрикулярной области, расширение межполушарной борозды, субарахноидальных пространств, симметричное расширение желудочковой системы. Внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) и паренхиматозные- гиперэхогенные образования с четкими контурами, расположенные интравентрикулярно, субкортикально или кортикально.

Ультразвуковая диагностика головного мозга в работе проводилась диагностическим прибором S6 BASIC SonoScape аппаратом «Aloka ssD- 5000» (Япония), оснащенного датчиком секторального сканирования, работающим в В - режиме реального времени. Чрезродничковая секторальная эхоэнцефалография осуществлялась по общепринятой методике (Ватолин К.В, 1995). В ходе научной работы ультразвуковое исследование головного мозга у детей проводилось в возрасте 5-7 дней жизни и в периоды 1,3 и 6 месяцев.

2.2.3.2 Эхокардиография [13]

Эхокардиография (ЭхоКГ) — метод ультразвуковой диагностики, направленный на исследование морфологических и функциональных изменений сердца и его клапанного аппарата. Основан на улавливании отраженных от структур сердца ультразвуковых сигналов. Физические принципы эхокардиографии: в основе метода лежит регистрация отраженных ультразвуковых волн, что происходит при прохождении их через границу раздела сред с различными акустическими свойствами. В эхокардиографии используют ультразвуковые импульсы длительностью около 1 микросекунды. Интенсивность принятых эхо-сигналов может быть графически представлена на экране эхокардиографа (осциллоскопа) в различных режимах.

Поскольку тканевая миокардиальная доплер-ЭхоКГ позволяет измерять амплитуду и скорость движения различных участков миокарда и сердечных структур, метод может дать ценную информацию о состоянии глобальной и региональной систолической и диастолической функции миокарда левого желудочка. При помощи тканевой миокардиальной доплер-ЭхоКГ можно также анализировать функцию правого желудочка, проводить дифференциальную диагностику между констриктивным перикардитом и рестриктивной кардиомиопатией, рассчитывать давление в полостях сердца и легочной артерии, диагностировать отторжение сердечного трансплантата. Возможны и многие другие перспективы развития метода.

Допплер-эхокардиография (доплер-ЭхоКГ) — неинвазивный метод оценки параметров кровотока в крупных сосудах и сердце. Эффект Доплера заключается в изменении длины волны (частоты), наблюдаемой при движении источника волн относительно их приемника.

При ВПС ЭхоКГ должна не только количественно оценить функцию сердца, но и определить анатомические и физиологические отклонения от нормы. Положение сердца и ориентацию от основания до верхушки используют для диагностики левокардии (верхушка сердца в левой половине грудной клетки), мезокардии (по средней линии) или декстракардии (в правой половине грудной клетки). Внутренний сердечный крест — важный ЭхоКГ-признак, используемый при диагностике многих сложных ВПС. В четырехкамерной позиции компоненты внутреннего креста включают МПП и МЖП, септальные отделы МК и ТК. ТК отходит от гребня МЖП, тогда как септальная часть МК располагается выше, на уровне нижних отделов МПП. Часть МЖП между двумя клапанами представляет собой АВ (возможное сообщение между ЛЖ и ПП). В ходе научной работы ЭхоКГ у исследуемых детей с ВПС проводилась при рождении (верификация диагноза), а также в динамике — в возрасте 1 и 6 месяцев.

2.2.4 Цитохимические методы исследования [84]

Состояние окислительно-восстановительных процессов организма можно оценить по активности внутриклеточных ферментов – сукцинатдегидрогеназы (СДГ), α -глицерофосфатдегидрогеназы (α -ГФДГ) в лейкоцитах и кислой фосфатазы (КФ) в лимфоцитах. Определение данных ферментов в клетках крови позволяет судить о величине энергетического потенциала митохондрий и характеризовать состояние ферментного статуса клеток, в том числе клеток мозга. Цитохимический метод является простым, щадящим и малоинвазивным, что особенно актуально в исследованиях неонатального периода. Данные энзимы играют ключевую роль в аэробном и анаэробном энергообеспечении клетки (сукцинатдегидрогеназа-показатель энергетических процессов в цикле Кребса), и способны определить митохондриальную недостаточность.

Активность сукцинатдегидрогеназы и α -глицерофосфатдегидрогеназы в лейкоцитах определялась по методу Р.П. Нарциссова (в модификации 1996 года), активность кислой фосфатазы в лимфоцитах проводилась по методу Goldberg и Barka (1962) [57, 81].

Данные методики широко используются в современных научных исследованиях на основании своей простоты, малой инвазивности для пациентов и высокой диагностической значимости. Разработаны патенты цитохимической диагностики и прогнозирования различных патологических состояний в педиатрической практике: «Способ прогнозирования митохондриальных заболеваний у детей с недифференцированными формами задержки нервно-психического развития» (Е.В. Тозлиян, В.С. Сухоруков и др.), № RU 2366959, 2010; «Способ прогнозирования степени тяжести гипоксического перинатального поражения ЦНС у новорожденных» (А.А. Афонин, Н.А. Друккер и др.), № RU 2463603, 2012.

2.2.5 Иммуноферментный метод исследования

2.2.5.1 Определение нейроспецифической енолазы [40]

Принцип метода: набор определения НСЕ является твердофазным, неконкурентным методом, основанном на двух моноклональных антителах (полученных из мыши), направленных против двух различных антигенных детерминант в молекуле НСЕ. Используемые моноклональные антитела связываются с α -субъединицей фермента, детектируют α и α_2 -формы. Стандарты и сыворотки пациентов инкубируются вместе с биотенилированными анти-НСЕ антителами E21и пероксидазой хрена, меченной моноклональными антителами E17 в покрытых стрептавидином ячейках микропланшета. После

промывки в каждую ячейку добавляется буферный субстрат - хромогенный реагент (перекись водорода 43,3,5,5- тетраметилбензидин), в результате происходит ферментативная реакция.

В процессе реакции развивается голубая окраска, если присутствует антиген. Интенсивность окраски пропорциональна количеству НСЕ, присутствовавшего в образце. Интенсивность окраски измеряется на микропланшетном ридере при 620нм. Концентрация НСЕ в образцах пациента рассчитывается по калибровочной кривой.

2.2.5.2 Определение активности эндотелина-1[66]

Принцип метода: Набор для определения эндотелина-1 (э-1) является твердофазным, неконкурентным методом, основанном на двух моноклальных антителах (полученных из мыши), направленных против двух различных антигенных детерменант в молекуле э-1. Используемые моноклональные антитела связываются с у-субъединицей фермента, детектируют уу и у а - формы. Стандарты и сыворотки пациентов инкубируются вместе с биотенилированными анти-э-1 антителами Е21 и пероксидазой хрена, меченной моноклональными антителами Е17в покрытых стрептавидином ячейках микропланшета. После промывки в каждую ячейку добавляется буферный субстрат/хромогенный реагент (перекись водорода и 3,3,5, 5-тетраметилбензидин), в результате происходит ферментативная реакция. В процессе реакции развивается голубая окраска, если присутствует антиген. Интенсивность окраски пропорциональна количеству э-1, присутствующего в образце. Интенсивность окраски измеряется на микропланшетном ридере при 620 нм. Концентрация э-1 в образцах пациента рассчитывается по калибровочной кривой.

2.2.6 Оценки системы гемостаза на анализаторе АРП-01 «Меднорд» [60]

Применялась интегральная экспресс-оценка фаз свертывания и суммарной литической активности крови по данным пьезоэлектрической гемовискозиметрии цельной нестабилизированной крови на приборе АРП-01 «Меднорд». Данный анализатор разрешен к применению в медицинской практике комиссией по лабораторному оборудованию Минздрава России (протокол #5 от 25.06.1996), зарегистрирован в Российской Федерации и внесен в государственный реестр медицинских изделий (регистрационное удостоверение #29/07050696/4334-02 от 15.10.2002; ТУ 9443-001-0668933-95). Прибор позволяет оценить процессы гемокоагуляции, ретракции сгустка крови и фибринолиза. Для исследования брали кровь из периферической вены в объеме 0,6 мл иглой диаметром 0,8 мм. Определяли основные количественные вязкостные характеристики сосудисто-тромбоцитарного звена,

коагуляционного звена и фибринолиза: интенсивность спонтанной агрегации тромбоцитов; период реакции (время формирования активной протромбиназы); константу тромбина (время формирования активного тромбина); фибрин-тромбоцитарную константу крови (отражает структурные свойства сгустка, его максимальную плотность); время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка (время тотального свертывания крови); суммарный показатель ретракции и спонтанного лизиса сгустка (фибринолитическая активность).

Нормальные показатели у новорожденных: Ag – интенсивность спонтанной агрегации тромбоцитов (в норме от -4 до -10 отн. ед.; r – период реакции (в пределах нормы от 3 до 5 мин); k – константа тромбина (в норме от 2,5 до 4 мин); T – время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка (в норме от 35 до 55 мин); AM – фибрин-тромбоцитарная константа крови в норме от 500 до 700 отн. ед.; F – суммарный показатель ретракции и спонтанного лизиса (в норме от 7 до 19 %).

2.3 Статистическая обработка результатов [27]

Статистическая обработка полученных результатов производилась с помощью программы Statistika 6 Mikrosoft Excel 2007.

Для количественных показателей рассчитывалось среднее –M и стандартная ошибка среднего- m. Для качественных признаков- абсолютные и относительные (%) частоты.

При сравнении значений в двух группах для нормально распределенных показателей использовался параметрический t-критерий Стьюдента, а для непараметрической статистики- U-критерий Манна-Уитни.

Проверку на нормальность распределения признака определяли с помощью W-критерия Шапиро-Уилка. Разницу значений считали значимой при $p < 0,05$.

Оценка динамики показателей осуществлялась по непараметрическому критерию Вилкоксона. Степень взаимосвязи между признаками оценивали, вычисляя непараметрический коэффициент корреляции Спирмена.

Для определения достоверности различий качественных признаков использовался анализ таблиц сопряженностей с вычислением значения критерия «Хи-квадрат» и точного F-критерия Фишера.

Также рассчитывалась чувствительность (Se), специфичность (Sp), прогностичность положительного (PP) и отрицательного (PN) результата результатов теста.

ГЛАВА III

Клинико-метаболическая адаптация детей контрольной группы

3.1 Клиническая характеристика детей контрольной группы

Под динамическим наблюдением в данном исследовании находилось 20 детей в возрасте до 6 месяцев. Возраст матерей в данной группе составил: от 18 до 20 лет – 2 (10%), от 20 до 30 лет- 11 (55%), >30 лет - 7 (35%). Все женщины состояли на учете в женской консультации, наблюдались регулярно. Вредных привычек (табакокурение, прием алкоголя) не отмечалось.

Все дети рождены доношенными (38-40 недель гестации), из них 11 -мальчиков и 9 - девочек. Оценка по шкале Апгар составила 8 – 10 баллов.

Состояние здоровья матерей характеризовалось наличием у 3-х женщин (15%) анемии легкой степени, ожирения I степени – у 2-х (10%), хронического пиелонефрита у 2-х (10%) женщин, хронического цистита у 1 (5%), ВСД гипотонического типу у 1 (5%). Обострения хронических очагов инфекций во время беременности выявлено не было.

При анализе акушерско-гинекологического анамнеза гинекологических заболеваний у матерей контрольной группы выявлено не было. Все женщины были обследованы на ранних сроках беременности в женских консультациях по нормативным документам МЗ РФ. Первая беременность отмечалась у 12 (60%) женщин и 8 (40%) имели повторные беременности.

Во время беременности у 4-х (20%) женщин в 1-й половине диагностировался гестоз легкой степени и у 2-х (10%) – во 2-й половине.

Во всех 20 случаях роды были в срок 38-40 недель в головном предлежании, из них 7 (35%) путем кесарева сечения. Послеродовый период во всех случаях протекал без осложнений.

Состояние новорожденных при рождении и за время наблюдения в родильном доме оценивалось как удовлетворительное. С рождения дети находились на грудном вскармливании. Патологии со стороны внутренних органов выявлено не было.

В периоде адаптации у 9 детей наблюдались пограничные состояния: физиологическая желтуха новорожденных отмечалась у 7 детей, к моменту выписки из родильного дома ее проявления значительно уменьшились, и у 2-х детей имели место признаки полового криза (нагрубание молочных желез).

Новорожденным проведена вакцинация против вирусного гепатита В (из них отказов родителей от вакцинации- 4) и БЦЖ (в соответствии с приказом МЗ РФ № 229 от 27.06.2001 г.).

Новорожденные дети были выписаны на 3 - 5 сутки из родильного дома в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового педиатра.

Показатели увеличения массы и длины тела у детей данной группы в первом полугодии жизни соответствовали среднестатистическим: к первому месяцу жизни отмечалась прибавка в весе от 600-800гр, к 6 месяцам жизни произошло удвоение первоначальной массы тела; рост тела происходил пропорционально нарастающей массе и в среднем ежемесячно увеличивался на 1,0-3,0см. Физиологическая убыль массы тела не превышала 6%. Таким образом, физическое развитие детей контрольной группы было средним, гармоничным и соответствовало среднестатистическим показателям. Физическое развитие детей контрольной группы представлено в таблице 5.

Таблица 5

Физическое развитие детей контрольной группы (M± m)

Показатель	Возраст обследованных детей		
	При рождении	1 месяц	6 месяцев
Масса тела, гр	3345± 56,0	4005 ± 53,0	7370 ±21,0
Длина тела, см	50,3± 2,1	53,1 ± 2,7	68,0 ± 2,2
Индекс Кетле	1,17± 0,3	1,13 ± 0,4	1,65 ± 0,3

Все новорожденные были приложены к груди в первые сутки жизни. В дальнейшем на естественном вскармливании до 6 месяцев находилось 15 (75%) детей, на смешанном 3 (15%) и 2 (10%) детей были переведены на искусственное вскармливание.

Оценка нервно-психического статуса, двигательных, речевых функций проводилась согласно метода Л.Т. Журбы[43]. Полученные показатели во всех возрастных группах составили 28-29-30 баллов, что соответствовало нормальным показателям нервно-психического развития детей данной группы: к концу первого месяца жизни они могли удерживать голову в вертикальном положении, появилось зрительно-слуховое сосредоточение, улыбались во сне; Мышечный тонус и безусловные рефлексы были физиологическими. Патологии со стороны черепно-мозговых нервов не выявлено.

К 6 месяцам жизни у детей отмечались выразительные мимические и эмоциональные реакции: смеются, по-разному реагируют на строгий и ласковый тон в голосе взрослых, сидят при поддержке, уверенно берут игрушки и тянут их в рот. У всех детей отмечался полный объем пассивных и произвольных движений. Тремор рук и подбородка не определялся. При проведении ультразвукового исследования головного мозга патологии у обследованных детей из контрольной группы выявлено не было.

Таким образом, проведенный анализ анамнестических, клинических и инструментальных данных у обследованных детей позволяет отнести их к I-Па группе здоровья, а полученные результаты использовать в качестве контрольных значений.

3.2 Изучение метаболической адаптации детей контрольной группы

Нами изучена активность окислительно-восстановительных ферментов цикла Кребса: сукцинатдегидрогеназа (СДГ) и водород переносящего митохондриального глицерофосфатного шунта - α -глицерофосфатдегидрогеназа (α -ГФДГ), а также активность кислой фосфатазы (КФ) [84].

Результаты проведенных исследований показали (таблица 6), что в динамике 6 месяцев жизни активность СДГ не претерпевает существенных изменений и достоверно не отличается. Однако, активность α -ГФДГ у обследованных новорожденных контрольной группы в возрасте 1 и 6 месяцев жизни увеличивается по сравнению с ранним неонатальным периодом, что, вероятно, связано с увеличением образование АТФ.

Таблица 6

Характеристика цитохимических показателей активности ферментов лейкоцитов у детей контрольной группы ($M \pm m$)

Показатели усл. ед.	Возраст детей (n=20)		
	5-7 дней	1 месяц	6 месяцев
СДГ	6,17 \pm 0,03	5,79 \pm 0,19	6,22 \pm 0,1
α -ГФДГ	3,24 \pm 0,01	3,1 \pm 0,1	4,24 \pm 0,07
КФ	0,88 \pm 0,04	0,88 \pm 0,02	0,85 \pm 0,03

Примечание: СДГ- сукцинатдегидрогеназа; α -ГФДГ – α -глицерофосфатдегидрогеназа; КФ – кислая фосфатаза.

Учитывая тот факт, что диагностика гипоксических поражений ЦНС зачастую бывает затруднительна вследствие не всегда четкой и ясной картины неврологических симптомов у новорожденных, наиболее перспективным является изучение у детей нейроспецифических белков, которые могут отражать глубину и степень тяжести поражения ЦНС [32]. Нами проведено исследование нейроспецифической енолазы у детей на протяжении 6 месяцев жизни. Результаты исследования детей контрольной группы представлены в таблице 7.

Таблица 7

Содержание нейроспецифической енолазы в сыворотке крови у детей контрольной группы (M±m)

Показатели	Возраст детей (n=20)		
	5-7 дней	1 месяц	6 месяцев
НСЕ, мкг/л	11,5± 1,02	7,58± 1,01*	4,85± 0,37**

Примечание: достоверность различий с 5-7 днем жизни *-p<0,05, **- p<0,01; НСЕ – нейроспецифическая енолаза;

Наиболее высокие показатели НСЕ отмечаются у здоровых новорожденных на протяжении раннего неонатального периода, к 1 месяцу жизни содержание НСЕ в сыворотке крови новорожденных уменьшается в 1,5 раза (p<0,05), а к 6 месяцам активность НСЕ снижается до 4,85±0,37 (p<0,01). Отсутствие клинических данных поражения ЦНС и нормальные показатели нейровизуализирующих методов исследования позволяют считать полученные значения вариантом нормы для здоровых новорожденных.

При изучении уровня эндотелина-1 у новорожденных контрольной группы было отмечено (таблица 8), что содержание данного показателя в сыворотке крови у новорожденных к возрасту 1-го месяца практически совпадает со значениями у здоровых взрослых и не имеет достоверных различий по сравнению с активностью эндотелина-1 на 5-7 сутки.

Таблица 8

Содержание активности эндотелина-1 у детей контрольной группы (M±m)

Показатель (фмоль/л)	5-7 день жизни	1 месяц	6 месяцев
эндотелин-1	0,54±0,03	0,45±0,02	0,38±0,04

Нами проведено исследование сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного компонентов системы гемостаза и фибринолиза у новорожденных контрольной группы с помощью пьезоэлектрической гемовискозиметрии на анализаторе реологических свойств крови АРП-01 «Меднорд». Данные представлены в таблице 9.

Таблица 9

Показатели системы гемостаза у детей контрольной группы (M±m)

Показатели	5-7-е сутки	1 месяц	6 месяцев
Интенсивность спонтан. агрегации тромбоцитов (Ag, отн. ед.)	-7,0±0,3	-7,4±0,5	-6±0,5
Период реакции (r, мин)	4,2±0,1	3,9±0,3	3,1±0,1
Константа тромбина (k, мин)	3,7±0,06	3,3±0,2	2,7±0,2
Фибрин-тромбоцитарная константа (AM отн.ед.)	622±6,1	689±6,3	715±4,1
Время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка (T, мин)	47,2±1,6	38,6±0,7	37,1±0,7
Суммарный показатель ретракции спонтанного лизиса сгустка (F, %)	15,5±0,9	10,5±0,6	9,1±0,8

У здоровых новорожденных по данным нашего исследования в возрасте 5-7 суток жизни наблюдалась хронометрическая (увеличены показатели r, k) и структурная (снижена AM) гипокоагуляции на фоне относительного ускорения фибринолиза (F), что связано со снижением уровня свободного гепарина, антитромбина III, фактора XIII на фоне увеличения содержания антиплазминовой активности. К концу неонатального периода отмечается увеличение факторов контактной фазы свертывания, улучшаются структурные свойства сгустка. Активность фибринолитической системы снижается. Подобные изменения в системе гемостаза по данным ранее проведенных исследований расценивается как физиологическая перестройка у новорожденных в неонатальном периоде [41].

Глава IV

Особенности клинического течения гипоксических поражений центральной нервной системы у новорожденных с врожденными пороками сердца

Под наблюдением находилось 80 новорожденных со сроком гестации 35 недель и более, из них 50 новорожденных имели церебральную ишемию и врожденный порок сердца с обогащением малого круга кровообращения (основная группа), и 30 детей с гипоксическим поражением ЦНС без врожденного порока сердца, которые составили группу сравнения.

Возраст матерей обследованных групп детей достоверно не различался и в среднем составил $25,3 \pm 1,6$ лет. Характеристика соматических заболеваний у матерей обследованных групп представлена в таблице 10.

Таблица 10

Характеристика соматических заболеваний у матерей обследованных групп

Соматические заболевания	Основная группа, n=50		Группа сравнения, n=30	
	абс.	отн.	абс.	отн.
Анемия	24	23,5%	14	23,7%
Хр. пиелонефрит	15	14,7%	9	15,2%
Ожирение	-		1	1,7%
ВСД	5	4,9%	2	3,4%
Эутиреоз	2	1,9%	-	-
Заболевания ротоглотки	3	2,9%	1	1,7%
Заболевания ЖКТ	27	26,5%	17	28,8%

Примечание: различия статистически незначимы.

Как видно из таблицы, во всех группах наблюдения у матерей отмечался большой удельный вес соматических заболеваний. При этом наиболее часто регистрировались хронический пиелонефрит (14,7% и 15,2% соответственно), анемия (23,5% и 23,7% соответственно), заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)- 26,5% и 28,8% соответственно.

Следует отметить, что достоверных различий между исследуемыми группами выявлено не было. Обострений хронических заболеваний во время беременности у женщин не наблюдалось. Структура гинекологических заболеваний у женщин в основной и группе сравнения представлена в таблице 11.

Таблица 11

Характеристика гинекологических заболеваний у женщин в обследованных группах

Заболевания	Основная группа, n=50	Группа сравнения, n=30
Эрозия шейки матки	7 (14%)	4 (13,3%)
Хронический аднексит	5 (10%)	2 (6,7%)
Кольпит	15 (30%)	5 (16,7%)
Миома матки	3 (6%)	0
Отсутствие патологии	20 (40%)	19 (63,3%)

Примечание: различия статистически незначимы.

В структуре гинекологической заболеваемости ведущие места занимают неспецифические воспалительные заболевания нижнего отдела половых органов и органов малого таза, которые не имели достоверных различий между группами. Во всех группах исследования отмечалась высокая частота кольпитов– 30% и 16,6%, а также эрозий шейки матки - 14% и 13,3%, соответственно.

Отмечено, что у матерей новорожденных основной группы исследования во время беременности часто регистрировался гестоз 1-й половины беременности (46%), угроза прерывания беременности первой и второй половины по сравнению с группой сравнения (78% и 56%, соответственно).

Характеристика течения беременности у женщин в обследованных группах детей представлена в таблице 12.

Таблица 12

Характеристика течения беременности у женщин обследованных групп

Течение беременности	Основная группа, n=50	Группа сравнения, n=30
Без осложнений	7 (14%)	9 (30%)*
Гестоз I-й пол. беременности	23 (46%)	16 (53,3%)
Гестоз II-й пол. беременности	17 (34%)	11 (36,6%)
Угроза прерывания беременности I пол.	39 (78%)	13 (43,3%)*
Угроза прерывания беременности II пол.	28 (56%)	11 (36,7%)
Хроническая фетоплацентарная недостаточность	41 (82%)	19 (63,3%)

Примечание: достоверность различий с основной группой *- $p < 0,05$;

В группе сравнения достоверно чаще беременность протекала без осложнений - у 30% матерей, чем в основной группе исследования ($p < 0,05$). При анализе течения беременности матерей исследуемых новорожденных отмечена высокая частота фетоплацентарной недостаточности, которая диагностировалась в основной группе в 82% случаев, а в группе сравнения только при 63,3% беременностей.

Таким образом, результаты исследований показали, что в основной группе исследования матери, родившие новорожденных с врожденными пороками сердца, имеют высокую частоту соматических и неспецифических заболеваний органов малого таза, а также патологии течения беременности, что способствовало развитию высокой частоты фетоплацентарной недостаточности во время беременности.

Основной шкалой, используемой для определения оценки состояния новорожденного и степени асфиксии у ребенка, является шкала Апгар. Результаты представлены в таблице 13.

Таблица 13

Распределение детей исследуемых групп при оценке по шкале Апгар

Оценка по Апгар (баллы)	Основная группа, n=50		Группа сравнения, n=30		Группа контроля, n=20	
	1 мин	5 мин	1 мин	5 мин	1 мин	5 мин
8 -10 баллов	29 * (58%)	40 (80%)	23 (76,7%)	28 (93,3%)	25 (100%)	25 (100%)
5- 7 баллов	21 # (42%)	10 # (20%)	7 (23,3%)	2 (6,7%)	0	0

Примечание: достоверность различий с группой контроля: * $p < 0,05$; достоверность различий с группой сравнения # $-p < 0,05$;

В ходе исследования установлено, что низкие показатели оценки по шкале Апгар (5-7 баллов) на 1 минуте жизни выявлялись у новорожденных обеих групп, но с большей частотой у новорожденных с обогащением малого круга кровообращения при ВПС и с гипоксическим поражением нервной системы по сравнению с контрольной и группой детей без ВПС ($p < 0,05$).

Показатели жизнедеятельности новорожденных на 5 минуте жизни в основной группе исследования улучшились, и у 80% новорожденных оценивались на 8-10 баллов, однако у 10 (20%) детей сохранялись низкие значения по шкале Апгар на 5-7 баллов.

Таким образом, асфиксия средней степени регистрировалась во всех исследуемых группах, но у новорожденных с ВПС дольше сохранялись явления перенесенной гипоксии.

При анализе показателей сатурации кислорода в крови (SpO_2) в раннем неонатальном периоде у новорожденных исследуемых групп было отмечено, что в среднем насыщение кислородом крови у детей с обогащением малого круга кровообращения при ВПС ($89 \pm 4\%$) и новорожденных из группы сравнения ($93 \pm 3\%$) достоверно не отличалось. Следует отметить, что у новорожденных с сочетанными пороками сердца (ДМЖП+ОАП, ДМЖП+ДМПП) отмечались самые низкие значения $SpO_2 = 88 \pm 2\%$.

Основную группу новорожденных составили 50 детей со сроком гестации 35 недель и более. Из них 28 детей были мальчиками и 22 девочки. Характеристика врожденных пороков сердца у новорожденных основной группы исследования представлена в таблице 14.

Таблица 14

Характеристика врожденных пороков сердца у новорожденных основной группы исследования (n=50)

Порок сердца	Доношенные	Недоношенные 35-37 нед.
Открытый артериальный проток (ОАП)	0	14 (28%)
Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП)	18 (36%)	0
Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП)	8 (16%)	0
ДМПП+ДМЖП	8 (16%)	0
ДМЖП+ ОАП	0	2 (4%)
Недостаточность кровообращения 1 степени	8 (16%)	2 (4%)
Легочная гипертензия 1 степени	1 (2%)	1 (2%)

Как видно из представленной таблицы, у исследуемых детей основной группы выявлялись такие пороки сердца, как ДМЖП (36%), ДМПП (16%) и сочетанные пороки сердца: ДМПП+ДМЖП (16%). Открытый артериальный проток был отмечен только у недоношенных новорожденных (35-37 недель гестации) и встречался у 14 (28%) детей.

Следует отметить, что недостаточность кровообращения (НК) у детей данной группы проявлялась только в легкой степени (1ст.), и была характерна лишь для новорожденных, имевших сочетанную форму врожденного порока сердца: ДМПП+ДМЖП- 6(12%) доношенных новорожденных и 2(4%) недоношенных 1ст. с ДМЖП+ ОАП. Легочная гипертензия легкой степени выявлена у 2 (4%) новорожденных (1 доношенный и 1 недоношенный), имевших только сочетанный порок сердца ДМПП+ДМЖП.

При оценке внутрисердечной гемодинамики (таблица 15) по данным эхокардиографии у новорожденных основной и группы сравнения в неонатальном периоде отмечались нормальные размеры камер сердца, сократительная способность левого и правого желудочков оставалась в рамках физиологической нормы. У новорожденных с ВПС из основной группы исследования изучаемые показатели находились на верхней границе нормы или умеренно превышали ее, но значительных дилатаций камер сердца не наблюдалось.

Таблица 15

Показатели эхокардиографии у исследуемых новорожденных в неонатальном периоде (M±m)

Показатели ЭхоКГ	Основная группа		Группа сравнения		Нормативные показатели
	доношенные	недоношенные 35-37 нед.	доношенные	недоношенные 35-37 нед.	
ФВ, %	79±3	75±1	76±2	74±1	70-80%
КСР, мм	12,2±1,05	9,8±0,9	10,1±0,7	8,7±0,8	8,9-13 мм
КДР, мм	20±1,7	18,5±1,2	17,1±0,9	16,9±0,7	15,4-22 мм
ПЖ, мм	10,8±0,9	10,3±0,5	9,7±0,7	8,3±0,6	7,8-11,7 мм
УО, мл	9,8±0,9	9,1±0,07	8,2±0,5	8,1±0,2	5,6-10,7 мл

Примечание: ФВ- фракция выброса; КСР- конечно- систолический размер левого желудочка; КДР- конечно-диастолический размер левого желудочка; ПЖ- правый желудочек; УО- ударный объем.

К возрасту 1 месяца по данным ЭхоКГ у недоношенных новорожденных, имевших открытый артериальный проток (одиночный и сочетанный с ДМЖП), произошло самостоятельное закрытие фетальной коммуникации. С возраста 1 месяца эта группа детей оценивалась как новорожденные с персистирующей фетальной гемодинамикой (ОАП) в неонатальном периоде (таблица 16).

Характеристика врожденных пороков сердца у новорожденных основной группы исследования в 1 месяц (n=50)

Порок сердца	Доношенные	Недоношенные 35-37 нед.
Новорожденные с персистирующей гемодинамикой в неонатальном периоде	0	14 (28%)
Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП)	20 (40%)	0
Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП)	8 (16%)	0
Сочетанные пороки сердца: ДМПП+ДМЖП	8 (16%)	0
Недостаточность кровообращения 1 степени	8 (16%)	0
Легочная гипертензия 1 степени	1 (2%)	0

Новорожденным из основной группы за период участия в научном исследовании не проводилось оперативного вмешательства по поводу врожденного порока сердца по причине самостоятельного закрытия ОАП, или компенсированного соматического статуса детей, не требующего хирургической коррекции порока сердца к возрасту 6 месяцев по рекомендации врача-кардиолога.

Диагноз гипоксического поражения ЦНС у новорожденных был выставлен в соответствии с Классификацией перинатальных поражений нервной системы у новорожденных, 2000 [49]. Последствия перинатальных поражений нервной системы у детей первого года жизни классифицировались, согласно рекомендациям, принятым Российской Ассоциацией Специалистов Перинатальной Медицины в Москве, 2005[68].

Тяжелую степень поражения ЦНС в основной группе исследования имели 18 детей, 32 новорожденных были отнесены к средней степени тяжести поражения ЦНС.

Степень тяжести гипоксической энцефалопатии устанавливалась на основании клинических синдромов и результатов обследования по следующим критериям:

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

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

У доношенных новорожденных основной группы исследования гипоксические поражения центральной нервной системы средней степени тяжести выявлены у 22 (64,7%) детей, у большинства детей (41,3%) из которых был ДМЖП. Тяжелую степень поражения ЦНС диагностирована у 12 (35,3%) новорожденных, чаще всего при пороках сердца ДМЖП и ДМПП+ДМЖП (11,7% и 17,6% соответственно). Данные представлены в таблице 17.

Таблица 17

Распределение детей основной группы по степени тяжести гипоксического поражения ЦНС в зависимости от типа ВПС

Врожденный порок сердца	Доношенные, n= 34		Недоношенные 35-37 нед., n=16	
	Сред. ст. поражения ЦНС	Тяж. ст. поражения ЦНС	Сред. ст. поражения ЦНС	Тяж. ст. поражения ЦНС
ДМЖП	14 (41,3%)	4 (11,7%)	0	0
ДМПП	6 (17,6%)	2 (5,9%)	0	0
ДМПП+ДМЖП	2 (5,9%)	6 (17,6%)	0	0
ДМЖП+ ОАП	0	0	1 (6,25%)	1 (6,25%)
ОАП	0	0	9 (56,2%)	5 (31,3%)

При оценке недоношенных новорожденных со сроком гестации 35-37 недель было выявлено 10 (62,5%) детей со средней степенью гипоксической энцефалопатии и 6 (37,5%) новорожденных, имевших тяжелое гипоксическое поражение ЦНС. У новорожденных с ОАП в 56,2% случаев отмечалось поражение ЦНС средней степени тяжести, и только у трети детей (31,3%)- тяжелое течение.

Показатели физического развития в обследованных группах детей представлено в таблице 18, где отмечено, что масса тела при рождении новорожденных основной группы в среднем составила $2032 \pm 65,0$ г, длина тела $45,3 \pm 1,6$ см., а индекс Кетле $1,14 \pm 0,2$ усл.ед. Физиологическая убыль массы тела составила $10,0 \pm 0,8\%$. Восстановление первоначальной массы тела происходило к $14,0 \pm 1,3$ суткам жизни. Задержка внутриутробного развития плода по гипотрофическому типу первой степени была отмечена у 10 (20%) новорожденных.

В возрасте 1 месяца масса тела данных детей составляла $2572 \pm 77,0$ г, длина тела $48,1 \pm 1,3$ см., индекс Кетле $1,12 \pm 0,5$ усл.ед. Гипотрофию первой степени сохраняли 4 ребенка. В возрасте 6 месяцев масса тела детей увеличилась в 2,5 раза по сравнению с массой тела при рождении. Однако средние показатели были достоверно ниже ($p < 0,05$) по сравнению с детьми контрольной группы.

Таблица 18

Физическое развитие детей обследованных групп (M±m)

Показатели	Возраст (мес.)	Основная группа (n=50)	Группа сравнения (n=30)	Группа контроля (n=20)
Масса (г)	0	$2032 \pm 65,0^*$	$2160 \pm 54,0^*$	$3345 \pm 56,0$
	1	$2572 \pm 77,0^*$	$2810 \pm 56,0^*$	$4005 \pm 53,0$
	6	$5336 \pm 428,3^*$	$6408 \pm 423,7$	$7370 \pm 21,0$
Рост (см)	0	$45,3 \pm 1,6$	$46,5 \pm 1,2$	$50,3 \pm 2,1$
	1	$48,1 \pm 1,3$	$48,6 \pm 1,7$	$53,1 \pm 2,7$
	6	$59,2 \pm 1,7$	$60,8 \pm 1,3$	$68,0 \pm 2,2$
Индекс Кетле	0	$1,14 \pm 0,2$	$1,11 \pm 0,3$	$1,17 \pm 0,3$
	1	$1,12 \pm 0,5$	$1,15 \pm 0,4$	$1,13 \pm 0,4$
	6	$1,57 \pm 0,4$	$1,68 \pm 0,4$	$1,65 \pm 0,3$

Примечание: достоверность различий с контролем *- $p < 0,05$;

Длина тела за полугодие жизни в среднем увеличилась на $11,2 \pm 2,3$ см и достоверно не отличалась от значений детей контрольной группы. Средние значения массы и длины тела детей с врожденными пороками сердца были ниже, чем в группе контроля и группах сравнения, но достоверных различий в изучаемых показателях отмечено не было.

Таким образом, у новорожденных основной группы на протяжении всего грудного возраста отмечаются более низкие показатели физического развития.

Группа сравнения состояла из 30 новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС, у которых не было врожденного порока сердца, со сроком гестации 35 недель и более. Мальчиков было 16, девочек 14.

Тяжелую степень поражения ЦНС имели 13 детей, а среднюю степень поражения ЦНС выявлена у 17 новорожденных. Масса тела детей данной группы в среднем составила $2160 \pm 54,0$ г., длина тела $46,5 \pm 1,2$ см. Физиологическая убыль массы тела составила $6,7 \pm 0,6\%$. Восстановление первоначальной массы тела происходило к $12 \pm 1,4$ суткам жизни. Задержка внутриутробного развития по гипотрофическому типу первой степени отмечалась у 3 (10%) новорожденных. В возрасте первого месяца жизни масса тела у наблюдаемых детей достигла $2810 \pm 56,0$ г., длина тела $48,6 \pm 1,7$ см. Дефицита массы тела в данном возрасте у детей не наблюдалось. В возрасте 6 месяцев жизни увеличение массы тела происходило в 3 раза, длины тела в 1,4 раза и достоверно не различалась с группой контроля.

В раннем неонатальном периоде у 43 (86%) детей основной группы исследования отмечались пограничные состояния: физиологическая желтуха новорожденных была выявлена у 39 детей (78%), которая появлялась на 2-3 сутки жизни, по своей интенсивности она достигала I степени и сохранялась до 15 суток; у 4 (8%) новорожденных были признаки полового криза в виде нагрубания молочных желез.

В группе сравнения у 19 (63,3%) детей имелись пограничные состояния. При этом физиологическая желтуха новорожденных наблюдалась у 16 (53,3%) детей, средняя продолжительность которой составила $12 \pm 1,3$ дня, а признаки полового криза были отмечены у 3 (10%).

Таким образом, во всех группах наблюдения частота пограничных состояний сравнительно одинаковая и не зависела от степени поражения ЦНС новорожденных и наличия врожденного порока сердца.

Соматические заболевания (респираторные инфекции верхних дыхательных путей) на первом полугодии жизни отмечались у 20 (40%) новорожденных из основной группы исследования, третью часть которых (35%) составили 8 детей с сочетанными пороками сердца (ДМЖП+ДМПП), в группе сравнения этот показатель был ниже и соответствовал 21%. Железодефицитная анемия была диагностирована в обеих группах в легкой форме, развивалась к 3-х месячному возрасту у 18 (36%) детей с ВПС и у 10 (33,3%) детей из группы сравнения.

Грудное вскармливание с момента рождения в основной группе детей получали 11 (22%) детей, 9 (18%) новорожденных получали смешанное питание, а 30 (60%) детей - адаптированные молочные смеси. В группе сравнения на естественном вскармливании находилось 15 (50%) детей, на смешанном – 8 (26,7%), питание молочными смесями получали 7 (23,3%) новорожденных.

Полученные данные свидетельствуют, что в группе новорожденных с врожденными пороками сердца отмечается самая низкая частота грудного вскармливания.

В ходе проводимого исследования, при оценке клинической картины новорожденных с гипоксической энцефалопатией и врожденными пороками сердца было выявлено, что на 5-7 день жизни основным клиническими синдромами у обследованных новорожденных отмечались синдром угнетения и возбуждения.

В основной группе исследования синдром возбуждения у доношенных новорожденных отмечался в 42,1% случаев, у недоношенных – 37,4%, и не имел достоверной разницы в зависимости от срока гестации. Однако, у недоношенных новорожденных со средней степенью поражения ЦНС реже диагностировался синдром возбуждения (18,7%) по сравнению с доношенными новорожденными этой же группы.

Синдром угнетения был выявлен у 58,8% доношенных детей с ВПС и у 62,5% недоношенных новорожденных основной группы исследования. При этом показатели недоношенных детей достоверно отличались от значений доношенных новорожденных. Так, у новорожденных со сроком гестации 35-37 недель при гипоксической энцефалопатии средней степени тяжести синдром угнетения отмечался в клинике достоверно чаще (50%, $p < 0,05$), чем у доношенных новорожденных (35,3%).

Гипертензионно-гидроцефальный синдром реже (6,25%) диагностировался у недоношенных новорожденных со средней степенью поражения ЦНС. Судорожный синдром был отмечен только у 1 (2,9%) доношенного ребенка из основной группы исследования.

Клиническая характеристика гипоксических поражений ЦНС у новорожденных на 5- 7-е сутки жизни представлена в таблице 19.

Таблица 19

Клиническая характеристика гипоксических поражений ЦНС у новорожденных на 5-7 сутки жизни

	Основная группа				Группа сравнения			
	Доношенные, n=34		Недонош. 35-37 нед., n=16		Доношенные, n=18		Недонош. 35-37 нед., n=12	
Степень поражения ЦНС	Сред.	Тяж.	Сред.	Тяж.	Сред.	Тяж.	Сред.	Тяж.
Синдром возбуждения	9 26,5%	5 14,7%	3 18,7%	3 18,7%	5 27,8%	3 16,7%	1 8,3%	1 8,3%
Синдром угнетения	12 35,3%	8 23,5%	8 * 50%	2 12,5%	7 38,9%	3 16,7%	6 50%	4 * 33,4%
Судорожный синдром	0	1 2,9%	0	0	0	1 5,5%	0	0
Гипертензионный синдром	5 14,7%	2 5,9%	1 6,25%	1 6,25%	1 5,5%	1 5,5%	2 16,7%	1 8,3%

Примечание: достоверность различий с доношенными новорожденными *- $p < 0,05$;

В группе сравнения синдром возбуждения (8,3%) реже встречался у недоношенных новорожденных, по сравнению с доношенными (27,8%, 16,7%), как при тяжелом, так и при средней степени тяжести гипоксического поражения ЦНС. Однако, синдром угнетения преобладал (83,3%,) в клинической картине новорожденных со сроком гестации 35-37 недель.

Тогда как у доношенных детей данный синдром встречался в 55,6% случаев. Судороги в клинической картине гипоксического поражения ЦНС у детей из группы сравнения были выявлены только у 1 (5,5%) доношенного новорожденного с тяжелой степенью церебральной ишемии.

Частота гипертензионного синдрома у недоношенных новорожденных из группы сравнения (16,7%) превышала показатели доношенных детей (5,5%) со средней степенью поражения ЦНС.

При сравнительном анализе детей основной группы и новорожденных с гипоксической энцефалопатией было отмечено, что частота встречаемости в клинической картине синдромов угнетения и возбуждения у доношенных новорожденных не имела достоверной разницы. Тогда как у новорожденных сроком гестации 35-37 недель синдром возбуждения чаще диагностировался у детей с ВПС (18,7%), чем у новорожденных из группы сравнения, при тяжелом и средней степени поражения ЦНС. Гипертензионный синдром средней степени тяжести чаще регистрировался у новорожденных из основной группы исследования (14,7%), тогда как у детей без ВПС (5,5%) этот синдром встречался реже.

Следует отметить, что судорожный синдром в обеих группах наблюдения был отмечен только 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 с церебральной ишемией и ВПС с обогащением малого круга кровообращения преобладали синдром возбуждения, а также гипертензионно-гидроцефальный синдром. На высоком уровне отмечалась частота синдрома угнетения.

Динамика клинических симптомов у новорожденных основной группы и группы сравнения показала, что к концу неонатального периода снижалось количество детей с синдромом угнетения. Так в основной группе детей данный показатель уменьшился до 13,9% при тяжелой церебральной ишемии, в группе недоношенных новорожденных с персистирующей фетальной коммуникацией- до 7,1% , а у новорожденных из группы сравнения уменьшение частоты синдрома угнетения в клинической картине отмечалось только

у недоношенных новорожденных ($p < 0,05$). В то же время уменьшилось количество детей с синдромом возбуждения в группе с церебральной ишемией без ВПС.

Частота судорожного синдрома к концу первого месяца жизни оставалась на прежнем уровне, и не имела достоверных различий с возрастом 5-7 дней.

Клинические особенности гипоксических поражений ЦНС у новорожденных в возрасте 1-го месяца представлена в следующей таблице 20.

Таблица 20

Клиническая характеристика гипоксических поражений ЦНС у новорожденных в возрасте 1-го месяца

	Основная группа доношенные, n=36		Недоношенные 35-37 недель с ОАП, n=14		Группа сравнения			
	Сред.	Тяж.	Сред.	Тяж.	Доношенные, n=18		Недоношенные 35-37 недель, n=12	
Степень поражения ЦНС	Сред.	Тяж.	Сред.	Тяж.	Сред.	Тяж.	Сред.	Тяж.
Синдром возбуждения	8 (22,2%)	4 (11,1%)	4 (28,6%)	2 (14,3%)	4 (22,2%)	1 (5,5%)	1 (8,3%)	1 (8,3%)
Синдром угнетения	12 (33,3%)	5 (13,9%)	6 ^ (43%)	1 (7,1%)	5 (27,8%)	2 (11,1%)	3 ^ (25%)	1 (8,3%)
Судорожный синдром	0	1 (2,8%)	0	0	0	1 (5,5%)	0	0
Гипертензионный синдром	4 (11,1%)	2 (5,7%)	3 (21,4%)	1 (7,1%)	1 (5,5%)	1 (5,5%)	1 (8,3%)	1 (8,3%)
Синдром 2- сторонней пирамидной недост-ти	5 (13,9%)	4 (11,1%)	4 (28,6%)	2 (14,3%)	2 (11,1%)	1 (5,5%)	2 (16,7%)	2 (16,7%)

Примечание: достоверность различий с ранним неонатальным периодом ^- $p < 0,05$.

Частота гипертензионно-гидроцефального синдрома снизилась до 8,3% только у недоношенных новорожденных с гипоксической энцефалопатией из группы сравнения. В клинической картине данный синдром характеризовался у новорожденных наличием горизонтального нистагма, симптома Грефе, а также отмечалось изменение мышечного тонуса конечностей и гиперрефлексия.

Частота синдрома двухсторонней пирамидной недостаточности у недоношенных новорожденных из группы сравнения (16,7%) и детей с персистирующей фетальной коммуникацией (28,6%) превышала показатели доношенных новорожденных из основной группы, но достоверных различий не имела.

Следует отметить, что синдром возбуждения и гипертензионный синдромы у детей с ВПС и персистирующей фетальной коммуникацией в неонатальном периоде сохраняли более высокие значения по сравнению с показателями группы сравнения.

Таким образом, на протяжении неонатального периода у новорожденных с церебральной ишемией и ВПС с обогащением малого круга кровообращения ведущими клиническими синдромами по-прежнему оставались синдром угнетения, сохранялись клинически выраженными синдром возбуждения и гипертензионно-гидроцефальный синдромы.

В клинической картине детей основной группы в возрасте 3 месяцев отмечались гипертензионный синдром (8,3%) и синдром двигательных нарушений в 56% случаев. Судорожный синдром сохранялся у 1(2,7%) ребенка. У 33% детей клинических признаков поражения ЦНС не наблюдалось. В группе сравнения не имели патологии ЦНС 15 (50%) обследованных, у 3(10%)- выявлена внутричерепная гипертензия, а у 40% детей в клинической картине отмечался синдром двигательных нарушений. Для новорожденных из группы с персистирующим артериальным протоком в неонатальном периоде в клинической картине было характерно наличие внутричерепной гипертензии у 2 (14,6%) детей, так же отмечался синдром двигательных нарушений в 57% случаев, отсутствие патологии со стороны ЦНС отмечалось только у 4 (28,4%).

При клиническом обследовании детей в возрасте 6 месяцев было выявлено, что у 15 (47,2%) детей с ВПС с обогащением малого круга кровообращения клинически патологии ЦНС не определяется, тогда как у 1 (2,8%) -сохраняется внутричерепная гипертензия, задержка моторного развития отмечалась в 35% случаев. Синдром гипервозбудимости диагностировался у 4 (12,3%) детей. Судорожный синдром сохранялся в клинической картине у 1 (2,7%) ребенка.

У детей из группы сравнения только у 1 (3,3%) недоношенного ребенка сохранялась внутричерепная гипертензия доброкачественного характера, 10% детей имели задержку моторного развития, тогда как 26 (86,7%) детей не имели клинических признаков поражения ЦНС. В группе детей с персистирующим ОАП в неонатальном периоде синдром внутричерепной гипертензии выявлялся в 1 (7,1%) случае, задержка моторного развития отмечалась у 5 (35,7%) детей, 57% детей из этой группы имели здоровый неврологический статус.

Таким образом, восстановительный период после перенесенной перинатальной гипоксии для новорожденных с ВПС и персистирующим артериальным протоком в неонатальном периоде характеризовался наличием внутричерепной гипертензии и двигательными нарушениями.

Для проведения дифференциальной диагностики и уточнения степени тяжести поражения ЦНС был проведен комплекс лабораторных и инструментальных методов исследования. Всем новорожденным в возрасте 5-7 дней и 1, 3 и 6 месяцев жизни проводилось ультразвуковое исследование головного мозга. Результаты исследования представлены в таблице 21.

Таблица 21

Характеристика данных нейросонографии у новорожденных на 5-7-е сутки жизни

Клинические синдромы	Основная группа		Группа сравнения	
	доношенные n=34	недоношенные 35-37 нед. n=16	доношенные n=18	недоношенные 35-37 нед. n=12
Перивентрикулярный отек	27 (79,4%)	13 (81,3%)	16 (88,9%)	10 (83,3%)
ВЖК I степени	1 (2,9%)	4 (25%)	1 (5,6%)	3 (25%)
ВЖК II степени	1 (2,9%)	2 (12,5%)	1 (5,6%)	1 (8,3%)
Дилатация боковых желудочков	7 (20,6%)	3 (18,7%)	3 (16,7%)	3 (25%)

Примечание: различия статистически незначимы.

Перивентрикулярный отек (ПВО) головного мозга, который возникает в результате перенесенной внутриутробной или интранатальной гипоксии, значительно чаще среди других выявлялся у всех обследованных детей. В основной и группе сравнения как у доношенных, так и у недоношенных новорожденных ПВО отмечался примерно с одинаковой частотой. Достоверность различий между группами не была отмечена.

Дилатация боковых желудочков, как проявление гипертензионного синдрома, выявлялся как у новорожденных основной группы (20,6% у доношенных и 18,7% у недоношенных), так и у детей без ВПС – 16,7% и 25% соответственно.

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

Таким образом, в ранний неонатальный период у новорожденных с церебральной ишемией и ВПС с обогащением малого круга кровообращения по данным ультразвукового исследования головного мозга достаточно часто выявляются дилатация боковых желудочков и явления перивентрикулярного отека головного мозга, что свидетельствует о глубокой степени поражения ЦНС у новорожденных данной группы. Гипоксически-геморрагические поражения ЦНС достоверно чаще отмечались у недоношенных новорожденных.

В возрасте одного месяца у новорожденных с церебральной ишемией сохранялись различные изменения структуры головного мозга. По данным НСГ в динамике отмечалось значительное уменьшение частоты встречаемости ПВО, но он по-прежнему сохранялся у 15 (41,7%) детей основной исследуемой группы, у новорожденных с персистирующей фетальной коммуникацией в 35,7% случаев, а в группе сравнения в 27,3% и 33,3% случаях (5 доношенных и 4 недоношенных ребенка). Данный показатель гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы снизился почти в 2 раза ($p < 0,05$) по сравнению с ранним неонатальным периодом во всех группах наблюдения.

Данные нейросонографии новорожденных в 1 месяц жизни приведены в таблице 22.

**Характеристика данных нейросонографии у новорожденных
в 1 месяц жизни**

Клинические синдромы	Основная группа (доношенные) n=36	Недоношенные 35-37 нед. с ОАП в неонатальном периоде, n=14	Группа сравнения	
			доношенные, n=18	недоношенные 35-37 нед., n=12
Перивентрикулярный отек	15 (41,7%) ^	5 (35,7%) ^	5 (27,8%)^	4 (33,3%)^
Субэпендимальная киста	2 (5,5%)	2 (14,3%)	1 (5,5%)	1(8,3%)
Дилатация боковых желудочков	5(13,9%)	2 (14,3%)	2 (11,1%)	2 (16,7%)
ВЖК I степени	1 (2,8%)	2 (14,3%)	0	1 (8,3%)
Отсутствие патологических изменений	13 (36,1%)	3(21,4%)#	10 (55,6%)	4 (33,3%)

Примечание: достоверность различий с группой сравнения #- $p < 0,05$; достоверность различий с возрастом 5-7 дней жизни ^ - $p < 0,05$.

Субэпендимальные кисты по данным ультразвукового исследования головного мозга, в большинстве случаев как последствия перенесенных внутрижелудочковых кровоизлияний, регистрировались чаще у новорожденных с персистирующей фетальной коммуникацией - 2 ребенка (14,3%), чем у детей остальных групп, но достоверных различий не отмечалось. Дилатация боковых желудочков у новорожденных с ОАП в 1 месяц отмечалась реже (14,3%), чем в раннем неонатальном периоде (18,7%). В остальных исследуемых группах достоверных различий по частоте встречаемости дилатация боковых желудочков тоже не было выявлено.

Также отмечено, что количество недоношенных новорожденных гестационного возраста 35-37 недель с ОАП в неонатальном периоде, не имевших патологических изменений на нейросонографии, достоверно ($p < 0,05$) меньше, чем в группе сравнения, где нормальные показатели нейросонограммы были выявлены у половины обследованных новорожденных.

Дети с ВПС с обогащением малого круга кровообращения в 36,1% случаев к 1 месяцу жизни не имели патологии на НСГ.

Гипоксически-геморрагические поражения ЦНС (ВЖК I ст.) в конце неонатального периода были диагностированы у детей с ВПС (2,8%) и недоношенных с персистирующей фетальной коммуникацией (14,3%). У 1 недоношенного новорожденного из группы сравнения также сохранялось ВЖК I ст.

Полученные результаты свидетельствуют, что у новорожденных с церебральной ишемией и ВПС, сопровождающихся обогащением малого круга кровообращения, дольше сохраняются грубые структурные изменения головного мозга по данным ультразвукового исследования (ПВО, ВЖК).

В возрасте 3 месяцев при проведении нейросонографии было отмечено, что в группе доношенных новорожденных с ВПС большинство детей не имели патологических изменений (86,1%), незначительно уменьшилось количество дилатаций боковых желудочков (8,3%) по сравнению с возрастом 1 месяца (11,7%) (таблица 23).

Таблица 23

Характеристика данных нейросонографии у детей в 3 месяца

Клинические синдромы	Основная группа, доношенные, n=36	Недоношенные 35-37 нед. с ОАП в неонатальном периоде, n=14	Группа сравнения	
			доношенные, n=18	недоношен. 35-37 нед., n=12
Субэпендимальная киста	2 (5,6%)	1(7,1%)	0	1(8,3%)
Дилатация боковых желудочков	3(8,3%)	2 (14,3%)	1 (5,6%)	1 (8,3%)
Отсутствие патологических изменений	31(86,1%) [^]	11(78,6%) [^]	17 (94,5%) [^]	10 (83,4%) [^]

Примечание: достоверность различий с группой сравнения #-p<0,05; достоверность различий с возрастом 1 месяц [^]-p<0,05;

Субэпендимальные кисты сохранялись у 2 (5,6%) новорожденных из основной группы исследования.

В группе детей с персистирующим артериальным протоком в неонатальном периоде чаще встречались только дилатации боковых желудочков (14,3%) по сравнению с основной и группой новорожденных без ВПС. У 11(78,6%) детей отсутствовали патологические изменения на НСГ. Кроме того, во всех группах наблюдения достоверно ($p<0,05$) увеличилось количество детей с нормальными показателями НСГ.

В ходе динамического наблюдения к 6 месяцам жизни у исследуемых детей всех групп наблюдения было проведено ультразвуковое исследование головного мозга (таблица 24).

Таблица 24

Характеристика данных нейросонографии у детей в 6 месяцев

Клинические синдромы	Основная группа, доношенные, n=36	Недоношенные 35-37 нед. с ОАП в неонатальном периоде, n=14	Группа сравнения	
			доношенные n=18	недоношенные 35-37 нед. n=12
Субэпендимальная киста	0	1(7,1%)	0	1(8,3%)
Дилатация боковых желудочков	1(2,8%)	1(7,1%)	0	1 (8,3%)
Отсутствие патологических изменений	35 (97,2%)	12 (85,8%)	18 (100%)	10 (83,4%)

Примечание: различия статистически незначимы.

Отсутствие патологических изменений на НСГ отмечалось у большинства обследованных детей, и у 100% доношенных новорожденных из группы сравнения. Следует отметить, что у детей с ВПС и персистирующей фетальной коммуникацией в неонатальном периоде произошло снижение частоты гипертензионных изменений на НСГ по сравнению с возрастом 3–х месяцев: до 2,8% и 7,1% соответственно.

С целью оценки нервно-психических функций у новорожденных исследуемых групп проведено изучение показателей психомоторного развития методом количественной оценки двигательных, речевых и психических функций детей с учетом факторов риска по методу Журбы Л.Т. [43] Изучение показателей психомоторного развития проводилась в возрасте 1, 3 и 6-ти месяцев. Полученные в ходе исследования данные представлены в таблице 25.

Таблица 25

Количественная оценка нервно-психического развития новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС

Тяжесть поражения ЦНС	Основная группа			Группа сравнения			Контрольная группа
	Динам. ф-ции	Ф. риска	Об. кол-во баллов	Динам. ф-ции	Ф. риска	Об. кол-во баллов	Об. кол-во. баллов
Месяц жизни							
тяжелая степень	8,4± 0,2	6,3± 0,1	13,8± 0,9 ##	11,4± 0,6	6,4± 0,4	17,1± 1,4 #	27,40± 0,1
средняя степень	10,9± 0,5	6,9± 0,2	17,6± 0,7#	13,6± 0,5	8,3± 0,4	21,3± 0,7	
Три месяца							
тяжелая степень	15,3± 0,2	7,5± 0,2	22,7± 0,5*	18,0± 0,4	8,5± 0,1	26,3± 0,6*	28,58± 0,7
средняя степень	16,4± 0,3	8,3± 0,2	24,7± 0,6*	18,8± 0,4	8,7± 0,1	27,5± 0,7*	
Шесть месяцев							
тяжелая степень	17,4± 0,5**	7,4± 0,4	25,8± 0,7	19,2± 0,3	8,5± 0,2	27,7± 0,1	29,84± 0,8
средняя степень	19,7± 0,4**	8,9± 0,2*	27,3± 0,6	19,9± 0,5	8,5± 0,4	28,4± 0,5	

Примечание: достоверность различий с первым месяцем жизни *-p<0,05; достоверность различий с контрольной группой # -p<0,05, ## -p<0,01.

При изучение нервно-психического развития в различные возрастные периоды у новорожденных с ВПС и гипоксическим поражением ЦНС выявлено, что в первый месяц жизни во всех группах наблюдения отмечалось достоверное снижение показателей количественной оценки динамических функций и факторов риска по сравнению с группой контроля ($27,40 \pm 0,1$ балла, $p < 0,01$). При этом, наиболее низкие значения психомоторных функций были отмечены у новорожденных с сочетанными ВПС (ДМЖП+ДМПП) и тяжелым гипоксическим поражением ЦНС ($13,8 \pm 0,9$ балла).

В 3-х месячном возрасте во всех группах наблюдения отмечалось достоверное улучшение показателей динамических функций и факторов риска по сравнению с ранним неонатальным периодом ($p < 0,05$).

Однако, у детей с ВПС сохранялись самые низкие показатели, особенно при тяжелой гипоксической энцефалопатии и сочетанной форме ДМЖП+ДМПП ($22,7 \pm 0,5$ балла), но статистически достоверной разницы с аналогичными данными новорожденных их группы сравнения не имели.

При динамическом наблюдении за новорожденными с ВПС и гипоксическим поражением ЦНС в возрасте шести месяцев у детей обследованных групп также увеличивались показатели количественной оценки речевых, двигательных и психических функций по сравнению с первым месяцем жизни, но по-прежнему не достигали уровня психомоторного развития детей контрольной группы ($29,84 \pm 0,8$ баллов).

При этом наиболее низкие значения психомоторных функций были выявлены у детей с тяжелым гипоксическим поражением ЦНС и ВПС, которые к полугоду достигли уровня только $25,8 \pm 0,7$ баллов. Характерными для детей с ВПС и обогащением малого круга кровообращения (сочетанные и изолированные пороки) при оценке по методу Журбы Л.Т. были нарушения мышечного тонуса, сенсорно-моторного поведения и асимметричность рефлексов.

Таким образом, у новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС и ВПС отмечается более медленное становление нервно-психического развития на первом полугодии жизни по сравнению с контрольной группы и детьми с гипоксическим поражением ЦНС без пороков сердца.

Глава V

Метаболическая адаптация, содержание нейроспецифического белка, особенности эндотелиальной дисфункции и гемостаза у новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы и врожденными пороками сердца

Гипоксия новорожденного изменяет структуры и функции клеточных мембран, нарушая энергообмен в клетках на фоне окислительного стресса, который приводит к деструкции мембран нейронов и их гибели [47].

Состояние ферментативного статуса клеток мозга может отражать, по ряду исследований, ферментативный статус лимфоцитов, которые являются элементами единой информационной системы и характеризуют состояние организма [84]. Основными ферментами, при помощи которых можно оценить состояние окислительно-восстановительных процессов организма – это сукцинатдегидрогеназа (СДГ), α -глицерофосфатдегидрогеназа (α -ГФДГ) и кислая фосфатаза (КФ).

Как видно из таблицы, наиболее низкие показатели окислительно–восстановительных ферментов в возрасте 5-7 суток жизни отмечались у новорожденных основной группы с церебральной ишемией и ВПС: активность СДГ и α -ГФДГ в данной группе детей была в 1,5 раза ниже ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля.

У новорожденных группы сравнения с гипоксическим поражением ЦНС в данном возрастном периоде активность СДГ была также снижена по сравнению с контрольной группой детей ($p < 0,05$). Достоверных различий в активности СДГ между основной и группой сравнения выявлено не было, также как и между новорожденными различного гестационного возраста.

В группе сравнения уровень α -ГФДГ относительно здоровых новорожденных был снижен, но статистически значимой разницы не отмечалось. Достоверных различий в активности α -ГФДГ между основной и группой сравнения также выявлено не было.

Данные представлены в таблице 26.

**Показатели окислительно-восстановительных ферментов у новорожденных
исследуемых групп в возрасте 5-7 дней (M ± m)**

	Основная группа				Группа сравнения				Группа контроля n=20
	доношенные, n=36		недонош. 35- 37 нед., n=14		доношенные, n=18		недонош.35- 37 нед., n=12		
Степень поражения ЦНС	Сред. ст.	Тяж. ст.	Сред. ст.	Тяж. ст.	Сред. ст.	Тяж. ст.	Сред. ст.	Тяж. ст.	
СДГ, усл.ед.	4,2± 0,2 *	4,1± 0,1*	4,28± 0,08*	4,13± 0,02*	4,7± 0,08*	4,64± 0,1*	4,57± 0,05*	4,5± 0,07*	6,17 ± 0,03
α – ГФДГ, усл.ед.	2,26± 0,06*	2,15± 0,08*	2,38± 0,09*	2,16± 0,1*	2,88± 0,07	2,6± 0,04	2,69± 0,07	2,59± 0,02	3,24 ± 0,01
КФ, усл.ед.	1,08 ± 0,02	1,1 ± 0,03	1,0 ± 0,01	1,1± 0,02	1,0 ± 0,01	0,98± 00,03	0,99± 0,02	0,98± 0,01	0,88 ± 0,04

Примечание: достоверность различий с контролем *-p<0,05; **-p<0,01; СДГ – сукцинатдегидрогеназа; α -ГФДГ - глицерофосфатдегидрогеназа; КФ – кислая фосфатаза;

Показатели активности кислой фосфатазы во всех группах новорожденных не имели достоверных различий по сравнению с группой контроля. Отмечалась лишь тенденция к увеличению активности данного фермента, в большей степени у новорожденных основной группы с церебральной ишемией и ВПС

У основной группы исследования в возрасте 1 месяца сохранялось достоверное снижение активности изучаемых ферментов СДГ по сравнению с группой контроля (p<0,05). Однако, по сравнению с уровнем данных ферментов в возрасте 5-7 дней, отмечалась тенденция к усилению активности СДГ и α –ГФДГ во всех исследуемых группах. Уровень КФ не имел достоверных различий с контрольной группой детей (таблица 27).

Показатели окислительно-восстановительных ферментов у новорожденных исследуемых групп в возрасте 1 месяца (M ± m)

	Основная группа, доношенные, n=36		Недоношенные 35-37 нед. с ОАП в неонатальном периоде, n=14		Группа сравнения				Группа контроля, n=20
					доношенные, n=18		недонош. 35-37 нед., n=12		
Степень поражения ЦНС	Сред. ст.	Тяж. ст.	Сред. ст.	Тяж. ст.	Сред. ст.	Тяж. ст.	Сред. ст.	Тяж. ст.	
СДГ, усл. ед.	4,73 ± 0,18*	4,7 ± 0,2*	4,98 ± 0,19*	4,86 ± 0,16*	5,66 ± 0,13	5,6 ± 0,09	5,47 ± 0,1	5,55 ± 0,18	5,79 ± 0,19
α – ГФДГ, усл. ед.	3,08 ± 0,08	3,0 ± 0,1	3,17 ± 0,13	3,11 ± 0,09	3,27 ± 0,1	3,24 ± 0,09	3,23 ± 0,07	3,16 ± 0,1	3,10 ± 0,10
КФ, усл. ед.	0,9 ± 0,02	0,88 ± 0,03	0,91 ± 0,01	0,9 ± 0,01	1,0 ± 0,09	0,99 ± 0,1	0,98 ± 0,07	0,97 ± 0,1	0,88 ± 0,02

Примечание: достоверность различий с контролем *-p<0,05; СДГ – сукцинатдегидрогеназа; α -ГФДГ - глицерофосфатдегидрогеназа; КФ – кислая фосфатаза;

Следует отметить, что у детей с сочетанными пороками сердца (ДМЖП+ДМПП) и недостаточностью кровообращения I ст. на фоне тяжелой церебральной ишемии в неонатальном периоде были выявлены самые низкие показатели СДГ (4,7±0,2 усл.ед.) и α – ГФДГ (3,0 ± 0,1 усл.ед.) среди новорожденных с ВПС.

Таким образом, отмечено, что в ответ на окислительный стресс при рождении у здоровых новорожденных контрольной группы отмечается повышение активности окислительно-восстановительных ферментов, уровень которых незначительно снижается к концу первого месяца жизни.

Однако, в ходе нашего исследования было установлено, что у новорожденных с церебральной ишемией и ВПС в ответ на окислительный стресс происходит снижение активности окислительно-восстановительных ферментов к концу раннего неонатального периода с медленным восстановлением их активности к концу первого месяца жизни.

При изучении активности окислительно-восстановительных ферментов у новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС на фоне ВПС выявлено, что в основной группе детей в возрасте 6 месяцев (таблица 28) сохраняется достоверно низкая активность СДГ и α -ГФДГ по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$).

Таблица 28

Показатели окислительно-восстановительных ферментов у новорожденных исследуемых групп в возрасте 6 месяца (M \pm m)

Показатели, усл. ед.	Основная группа, n=36	Недоношенные 35-37 нед. с ОАП, n=14	Группа сравнения, n=30	Группа контроля, n=20
СДГ	5,6 \pm 0,03*	5,68 \pm 0,02	5,9 \pm 0,1	6,22 \pm 0,1
α - ГФДГ	3,7 \pm 0,1*	3,81 \pm 0,1	3,9 \pm 0,1	4,24 \pm 0,07
КФ	0,9 \pm 0,03	0,85 \pm 0,06	0,8 \pm 0,02	0,85 \pm 0,03

Примечание: достоверность различий с контролем *- $p < 0,05$; СДГ – сукцинатдегидрогеназа; α -ГФДГ - глицерофосфатдегидрогеназа; КФ – кислая фосфатаза;

Тогда как у новорожденных с гипоксической энцефалопатией группы сравнения и детей с ОАП в неонатальном периоде показатели активности данных ферментов были снижены в меньшей степени и достоверно не отличались от аналогичных данных групп контроля. Активность кислой фосфатазы в возрасте 6 месяцев во всех исследуемых группах была ниже, чем в неонатальный период и достигла значений детей контрольной группы.

Анализ корреляционных взаимосвязей между цитохимическими показателями и клиничко-анамнестическими данными показал, что у обследованных новорожденных имелась прямая корреляционная зависимость между активностью окислительно-восстановительных ферментов и сроком гестации, массой тела при рождении ($r = +0,73$; $p < 0,01$).

При оценке цитохимических показателей и нервно-психического развития детей в возрасте 1 месяца у детей с сочетанными пороками сердца и НК I ст. была отмечена положительная корреляционная взаимосвязь между активностью СДГ, α - ГФДГ и величинами количественной оценки речевых, двигательных и психических функций ($r=+0,38$, $p<0,05$).

Изучение активности СДГ и α - ГФДГ и степени тяжести поражения ЦНС у новорожденных с гипоксической энцефалопатией и ВПС «бледного» типа выявило прямую корреляционную зависимость между этими показателями ($r=+0,54$, $p<0,05$).

При расчёте операционных характеристик активности окислительно-восстановительного фермента сукцинатдегидрогеназы у новорождённых с гипоксической энцефалопатией и ВПС с обогащением малого круга кровообращения была выявлена высокая чувствительность и специфичность данного диагностического метода для определения вероятности неблагоприятного неврологического исхода (таблица 29).

Таблица 29

Расчет операционных характеристик определения активности СДГ у новорожденных с гипоксической энцефалопатией и ВПС с обогащением малого круга кровообращения

Характеристики теста	СДГ
Чувствительность	85
Специфичность	70
Прогностичность положительного результата	75,7
Прогностичность отрицательного результата	82,3

Таким образом, полученные в ходе исследования данные свидетельствуют, что у новорожденных с церебральной ишемией и ВПС отмечается быстрое истощение активности СДГ и α –ГФДГ, которое приводит к нарушению биоэнергетики в клетке и может способствовать усилению активности процессов перекисного окисления липидов, кроме того, более низкая активность окислительно-восстановительных ферментов в лимфоцитах может свидетельствовать о возможной несостоятельности последующего ответа лимфоцитов на любое внешнее воздействие у детей данной группы. Цитохимические показатели также могут являться дополнительными критериями в оценке тяжести перенесенной гипоксии и степени тяжести поражения ЦНС.

Регуляция сосудистого тонуса во многом зависит от состояния эндотелия сосудов, дисфункция которого лежит в основе механизмов развития многих заболеваний за счет высвобождения вазодилататорных и вазоконстрикторных веществ. Так, воздействие гипоксии, сопровождающей период новорожденности, на эндотелий сосудов приводит к повышенному образованию вазоконстрикторов и коагулянтов, что отмечено рядом авторов [79]. Эндотелин-1 (э-1) является одним из основных показателей, отражающих степень и характер эндотелиальной дисфункции [66].

В нашей работе исследовано содержания э-1 у новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы и ВПС при рождении и в динамике неонатального периода. Результаты исследования представлены в таблице 30.

Таблица 30

Содержание эндотелина-1 в сыворотке крови у исследуемых новорожденных в неонатальном периоде (M±m)

	Основная группа				Группа сравнения				Группа контроля n=20
	доношенные, n=36		недонош.35-37 нед., n=14		доношенные, n=18		недонош.35-37 нед., n=12		
Степень поражения ЦНС	Сред.	Тяж.	Сред.	Тяж.	Сред.	Тяж.	Сред.	Тяж.	
	ст.	ст.	ст.	ст.	ст.	ст.	ст.	ст.	
	5-7 день жизни								
э-1 (фмоль/л),	1,49± 0,08 **	1,51± 0,09 **	1,45± 0,06 **	1,47± 0,07 **	1,35± 0,13 *	1,36± 0,8 *	1,38± 0,03 *	1,39± 0,9 *	0,54± 0,03
	1 месяц								
э-1 (фмоль/л),	1,11± 0,22 * #	1,09± 0,13 * #	1,01± 0,16 * #	1,05± 0,06 * #	0,52± 0,24 #	0,55± 0,14 #	0,57± 0,09 #	0,58± 0,03 #	0,45± 0,02

Примечание: *- p<0,05, ** p<0,01- достоверность различий с контролем; #- p<0,05- достоверность различий с 5-7 сутками жизни.

Уровень эндотелина-1 во всех группах наблюдения в несколько раз превышал показатели здоровых новорожденных из контрольной группы. В основной группе детей у доношенных новорожденных с ВПС и тяжелой церебральной ишемией в ранний неонатальный период уровень эндотелина-1 достиг $1,51 \pm 0,09$ фмоль/л, и имел статистически достоверную разницу с показателями детей из группы контроля ($p < 0,01$). У новорожденных из группы сравнения уровень э-1 также превышал показатели здоровых новорожденных ($p < 0,05$). Однако, показатели э у детей основной и группы сравнения как у доношенных, так и у недоношенных новорожденных, не имели достоверных отличий между собой.

В возрасте 1 месяца средние показатели эндотелина-1 в сыворотке крови новорожденных с церебральной ишемией и врожденными пороками сердца сохранялись самыми высокими ($1,11 \pm 0,22$ фмоль/л) со статистически значимой разницей по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$) и ранним неонатальным периодом ($p < 0,05$). У детей с гипоксической энцефалопатией из группы сравнения также отмечались значительное ($p < 0,05$) снижение э-1 на протяжении неонатального периода, уровень которого достоверно не отличался от показателей контрольной группы здоровых новорожденных.

При обследовании детей в возрасте 6 месяцев было отмечено, что во всех группа наблюдения произошло снижение уровня э-1, хотя и без достоверных значений. Однако, только в основной группе у детей с ВПС ($0,96 \pm 0,05$ фмоль/л) показатель э-1 сохранялся на достоверно высоком уровне по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Статистической разницы между значениями основной группы и детей с ОАП в неонатальном период выявлено не было (таблица 31).

Таблица 31

Содержание эндотелина-1 в сыворотке крови у исследуемых новорожденных в 6 месяцев ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа, n=36	Недоношенные 35-37 нед. с ОАП в неонатальном периоде, n=14	Группа сравнения, n=30	Группа контроля, n=20
э-1, фмоль/л	$0,96 \pm 0,05^*$	$0,77 \pm 0,03$	$0,49 \pm 0,02$	$0,38 \pm 0,04$

Примечание: *- $p < 0,05$ - достоверность различий с контролем;

Высокие концентрации э-1 у новорожденных основной группы с гипоксической энцефалопатией и ВПС в неонатальный период ассоциировались с неблагоприятными неврологическими исходами. Дети данной группы имели большее количество нарушений нервно-психического статуса в неонатальный период и в катамнезе. Нами отмечена обратная корреляция между содержанием э-1 и снижением количественной оценки двигательных, речевых и психических функций по Л.Т. Журба в возрасте 6 месяцев ($r=-0,53$, $p<0,05$).

Также высокая концентрация э-1 в сыворотке крови находилась в положительной зависимости от выраженности перивентрикулярного отека ($r=0,28$, $p=0,039$). Кроме того, нами получена прямая зависимость между высоким содержанием эндотелина-1 и наличием сочетанного порока сердца с недостаточностью кровообращения I ст. ($r=0,58$, $p<0,05$), а также взаимосвязь от степени тяжести поражения ЦНС ($r=0,45$; $p<0,05$).

При расчёте операционных характеристик уровня эндотелина-1 в сыворотке крови новорождённых с гипоксической энцефалопатией и ВПС с обогащением малого круга кровообращения была выявлена высокая чувствительность и специфичность данного диагностического метода для определения вероятности неблагоприятного неврологического исхода (таблица 32).

Таблица 32

Расчет операционных характеристик определения уровня эндотелина-1 у новорожденных с гипоксической энцефалопатией и ВПС с обогащением малого круга кровообращения

Характеристики теста	Эндотелин-1
Чувствительность	76
Специфичность	79
Прогностичность положительного результата	73,5
Прогностичность отрицательного результата	81,5

Таким образом, отмечено, что у новорожденных с врожденными пороками сердца и гипоксическим поражением центральной нервной системы имеются высокие показатели эндотелина-1 на протяжении длительного периода, что отражает тяжелое течение гипоксического поражения ЦНС у детей, имеющих сочетанный порок сердца, с неблагоприятным прогнозом в нервно-психическом развитии.

Изменения центральной гемодинамики, наблюдаемые при врожденных пороках сердца, влияют на церебральный кровоток и являются причиной острых и хронических гипоксически-ишемических повреждений мозга [19].

Нами были отмечены также изменения уровня гематокрита и эритроцитов в общем анализе крови обследуемых детей. Результаты представлены в таблице 33.

Таблица 33

**Показатели общего анализа крови новорожденных исследуемых групп в
неонатальном периоде (M±m)**

	Основная группа				Группа сравнения				Группа контроля, n=20
	доношенные, n=36		недонош.35-37 нед., n=14		доношенные, n=18		недонош.35-37 нед., n=12		
Степень поражения ЦНС	Сред.	Тяж.	Сред.	Тяж.	Сред.	Тяж.	Сред.	Тяж.	
	ст.	ст.	ст.	ст.	ст.	ст.	ст.	ст.	
	5-7 день жизни								
Гематокрит, %	63,8 ± 0,13*	62,1± 0,6*	62,7± 0,8*	61,5± 0,11*	60,0 ± 0,5	59,8± 0,7	57,1± 0,2	57,7± 0,9	58,7± 0,7
Эритроциты, Т/л	6,4 ± 0,08 * ^	6,24± 0,07 * ^	6,2± 0,1 * ^	6,21± 0,09 * ^	5,5± 0,10	5,6± 0,09	5,5± 0,08	5,4± 0,07	5,3± 0,05
	1 месяц								
Гематокрит, %	60,0 ± 0,4 * ^	58,2± 0,2 *^	56,3± 0,3 *^	55,6± 0,9 *^	49,0 ±0,2 #	48,3± 0,1 #	47,6± 0,9 #	46,6± 0,4 #	48,2± 0,3
Эритроциты, Т/л	5,10 ± 0,10 #	5,17± 0,14 #	5,2± 0,8 #	5,17± 0,9 #	3,5± 0,10 #	3,45± 0,9 #	3,37± 0,9 #	3,33± 0,7 #	4,1± 0,8

Примечание: *- p<0,05- достоверность различий с контролем; ^ p<0,05- достоверность различий с группой сравнения; #- p<0,05- достоверность различий с 5-7 сутками жизни.

В основной группе новорожденных с ВПС уровень гематокрита и эритроцитов значительно превышали нормативные показатели ($p < 0,05$) и характеризовали состояние полицитемии, которое сохранялось на протяжении всего неонатального периода. Тогда как в группе сравнения, у детей без врожденных пороков сердца, явления полицитемии были характерны только для возраста 5-7 дней жизни, а к концу неонатального периода изучаемые показатели приближались к норме. Полученные результаты, вероятно, следует расценивать, как компенсаторный механизм адаптации новорожденных с врожденными пороками сердца на обогащение «малого круга» кровообращения.

В дальнейшем, в ходе исследования гемостатической функции методом пьезоэлектрической гемовискозиметрии на АРП-01 «Меднорд» были также отмечены изменения в системе гемостаза. Полученные результаты представлены в таблице 34.

Таблица 34

Показатели гемостаза исследуемых новорожденных в возрасте 5-7 дней

(M±m)

Показатели	Основная группа		Группа сравнения		Группа контроля, n=20
	доношенные, n=36	недонош. 35-37 нед., n=14	доношенные, n=18	недонош. 35-37 нед., n=12	
Ag, отн. ед.	-3,8±0,2*	-3,3±0,3*	-4,5±0,5*	-4,3±0,08*	-7±0,3
г, мин	1,5±0,1*	1,6±0,08*	2,7±0,4*	2,8±0,09	4,2±0,1
к, мин	1,5±0,08*	1,52±0,07*	2,9±0,4	2,7±0,16	3,7±0,06
AM, отн. ед.	572±2,7*	579±3,16	559,3±7,4*	589±3,8	622±6,1
T, мин	27,9±0,8*	25,7±0,7*	31,6±0,6	32,4±1,1	47,2±1,6
F, %	17±1,06*	17,5±0,8*	15,8±0,5	16,0±1,0	15,5±0,9

Примечание: Ag- Интенсивность спонтанной агрегации тромбоцитов; г- Период реакции; к- Константа тромбина; AM- Фибрин-тромбоцитарная константа крови; T- Время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка; F- Суммарный показатель ретракции и спонтанного лизиса сгустка; *- $p < 0,05$ - достоверность различий с контролем;

Замечено, что для новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС и ВПС в раннем неонатальном периоде характерно изменение параметров гемостаза в виде хронометрической гиперкоагуляции, сопровождающейся структурной гипокоагуляцией (неполноценность структуры кровяного сгустка) по сравнению с показателями гемостаза здоровых новорожденных.

В показателях гемограммы доношенных новорожденных отмечено достоверное ($p < 0,05$) снижение показателя периода реакции ($r = 1,5 \pm 0,1$, мин.), показателя тромбиновой активности ($k = 1,5 \pm 0,08$, мин.), времени формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка ($T = 27,9 \pm 0,8$, мин.) по сравнению с контрольной группой. Фибринолитическая активность ($F = 17,5 \pm 0,8\%$) повышена в большей степени у недоношенных детей. Статистической разницы между показателями новорожденных разного гестационного возраста выявлено не было.

У детей из группы сравнения с гипоксической энцефалопатией показатели коагуляционного гемостаза в возрасте 5-7 суток жизни изменялись в сторону умеренной гиперкоагуляции, на что указывало снижение показателей ($r = 2,7 \pm 0,4$, мин., $k = 2,9 \pm 0,4$, мин. и $T = 31,6 \pm 0,6$, мин.) относительно значений группы контроля ($p < 0,05$).

В возрасте 1 месяца у детей из группы сравнения отмечалась структурная гипокоагуляция ($AM = 644 \pm 8,1$ отн.ед., $T = 35,2 \pm 1,6$ мин., $p < 0,05$) в сочетании с умеренно повышенной активностью системы фибринолиза ($F = 12,2 \pm 0,9\%$).

У новорожденных из основной группы исследования, а также у детей с ОАП в конце неонатального периода сохранялось достоверное ($p < 0,05$) снижение показателей периода реакции (r), показателя тромбиновой активности (k), времени формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка (T) по сравнению с контрольной группой, что отражало гиперкоагуляционное состояние системы гемостаза, хотя и в менее выраженной степени, чем в возрасте 5-7 дней жизни. Сохранялась повышенная фибринолитическая активность.

Следует отметить, что в раннем и позднем неонатальном периодах не было выявлено зависимости показателей гемовискозиметрии от степени тяжести церебральной ишемии и гестационного возраста обследованных детей

Результаты представлены в таблица 35.

Показатели гемостаза исследуемых новорожденных в возрасте 1 месяца

(M±m)

Показатели	Основная группа, n=36	Группа с ОАП в неонатальном периоде, n=14	Группа сравнения, n=30	Группа контроля, n=20
Ag, отн. ед.	-5,8±0,2*	-6,1±0,3	-6,9±0,8	-7,4±0,5
г, мин	2,4±0,18*	2,7±0,12	3,8±0,1	3,9±0,3
к, мин	2,15±0,1*	2,12±0,07*	4,2±0,2	3,3±0,2
AM, отн.ед.	701±3,6*	706±4,5*	644±8,1*	689±6,3
T, мин	27,2±1,4*	31,7±0,1	35,2±1,6	38,6±0,7
F, %	15,6±0,9*	14,5±0,8*	12,2±0,9	10,5±0,6

Примечание: Ag- Интенсивность спонтанной агрегации тромбоцитов; г- Период реакции; к- Константа тромбина; AM- Фибрин-тромбоцитарная константа крови; T- Время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка; F- Суммарный показатель ретракции и спонтанного лизиса сгустка; *- p<0,05- достоверность различий с контролем;

В возрасте 6 месяцев показатели детей всех групп исследования не имели статистически достоверных различий, отмечалась нормакоагуляция по всем показателям гемостаза (таблица 36).

Показатели гемостаза исследуемых новорожденных в возрасте 6 месяцев

(M±m)

Показатели	Основная группа, n=36	Группа с ОАП в неонатальном периоде, n=14	Группа сравнения, n=30	Группа контроля, n=20
Ar, отн. ед.	-7,3±0,6	-7,1±0,4	-6,1±0,2	-6±0,5
r, мин	2,5±0,2	2,7±0,1	3,7±0,3	3,1±0,1
k, мин	2,4±0,2	2,2±0,09	2,9±0,08	2,7±0,2
AM, отн.ед.	710±1,6	712±2,3	713±1,8	715±4,1
T, мин	33±2,5	35,6±1,7	39,4±1,3	37,1±0,7
F, %	10,8±0,7	10,9±0,9	10,2±1,1	9,1±0,8

Примечание: Ar- Интенсивность спонтанной агрегации тромбоцитов; r- Период реакции; k- Константа тромбина; AM- Фибрин-тромбоцитарная константа крови; T- Время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка; F- Суммарный показатель ретракции и спонтанного лизиса сгустка.

Анализ корреляционных взаимосвязей между показателями гемовискозиметрии и клиническими синдромами у новорожденных с ВПС в раннем неонатальном периоде показал, что при явлениях гиперкоагуляции у обследованных новорожденных отмечается прямая корреляция с синдромом угнетения в клинической картине ($r=+0,43$, $p<0,05$).

Кроме того, обратная корреляционная взаимосвязь наблюдалась между сниженными показателями периода реакции, тромбиновой активности, времени формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка и высоким уровнем э-1 у детей основной группы с ВПС «белого типа» в возрасте 1 месяца ($r=+0,61$, $p<0,05$).

Нарушения механизмов адаптации новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы являются косвенными критериями степени тяжести поражения ЦНС. В то же время, данные изменения являются неспецифическими и не могут в полной мере отражать тяжесть поражения ЦНС, и дальнейший прогноз нервно-психического развития [67].

На современном этапе науки и медицины существует несколько работ по изучению специфических биохимических маркеров повреждения клеток головного мозга у детей, к которым, в том числе, относится нейроспецифическая енолаза (НСЕ). Прогностическая ценность данного фермента у новорожденных при гипоксических поражениях ЦНС является очень значимой [7].

В нашей работе проведено изучение НСЕ у новорожденных всех групп наблюдения в сыворотке крови на протяжении неонатального периода жизни, полученные данные представлены в таблице 37.

Таблица 37

Активность нейроспецифической енолазы в сыворотке крови у новорожденных групп наблюдения в неонатальном периоде (M ± m)

	Основная группа				Группа сравнения				Группа контроля n=20
	доношенные, n=36		недонош.35- 37 нед., n=14		доношенные, n=18		недонош.35- 37 нед., n=12		
Степень поражения ЦНС	Сред.	Тяж.	Сред.	Тяж.	Сред.	Тяж.	Сред.	Тяж.	
	ст.	ст.	ст.	ст.	ст.	ст.	ст.	ст.	
	5-7 день жизни								
НСЕ, мкг/л	24,18 ± 0,08 **	25,21 ± 0,03 **	23,16 ± 0,09 **	26,19 ± 0,1 **	20,03 ± 0,09 **	21,07 ± 0,04 **	22,09 ± 0,09 **	23,11 ± 0,07 **	11,5 ± 1,02
	1 месяц								
НСЕ, мкг/л	19,39 ± 0,09 ** #	20,38 ± 0,1 ** #	17,4 ± 0,06 **	18,41 ± 0,09 **	12,01 ± 0,13 ##	12,09 ± 0,03 ##	13,0 ± 0,05 **	13,2 ± 0,09 * #	7,58 ± 1,01

Примечание: *- p<0,05, ** p<0,01- достоверность различий с контролем; #-p<0,05, ##- p<0,01- достоверность различий с 5-7 сутками жизни.

Результаты исследований показали, что в группах наблюдения содержание НСЕ в сыворотке крови было значительно выше, чем у здоровых новорожденных.

При этом, в раннем неонатальном периоде у новорожденных с ВПС активность НСЕ были самой высокой, особенно у недоношенных с ОАП- $26,19 \pm 0,1$ мкг/л и сочетанными пороками сердца ДМЖП+ДМПП - $25,21 \pm 0,03$, и превышала аналогичные показатели группы контроля более чем в 2 раза ($p < 0,01$).

В группе сравнения у новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы повышение активности нейроспецифической енолазы было так же выраженным, и ее уровень составил максимальное значение у недоношенных новорожденных- $23,11 \pm 0,07$ мкг/л, который также значительно превышал показатели здоровых новорожденных ($p < 0,01$). Следует отметить, что активность НСЕ в сыворотке крови детей основной и группы сравнения не имела статистически значимой разницы как у доношенных, так и у недоношенных новорожденных.

При анализе показателей нейроспецифической енолазы в зависимости от характера поражения центральной нервной системы у новорожденных с врожденными пороками сердца в раннем неонатальном периоде более высокие значения НСЕ в сыворотке крови (в среднем $25,11 \pm 0,13$ мкг/л) были отмечены у детей с гипоксически-геморрагическим поражением центральной нервной системы (ВЖК I-II степени).

В возрасте 1 месяца у новорожденных с церебральной ишемией во всех группах наблюдения происходило статистически значимое снижение концентрации НСЕ по сравнению с ранним неонатальным периодом ($p < 0,05$), особенно у доношенных новорожденных из группы сравнения ($p < 0,01$), но по-прежнему не достигало соответствующих значений детей из группы контроля. У новорожденных с ВПС и тяжелой церебральной ишемией в конце неонатального периода сохранялись самые высокие показатели активности НСЕ ($20,38 \pm 0,1$ мкг/л), но статистически значимой разницы с показателями группы с ОАП в неонатальном периоде выявлено не было.

Обследование детей в динамике (в возрасте 6 месяцев, таблица 38) показало, что несмотря на снижение активности НСЕ по сравнению с неонатальным периодом во всех группах наблюдения ($p < 0,01$), при наличии у ребенка ВПС ($9,58 \pm 0,45$ мкг/л, $p < 0,01$) или ОАП в неонатальном периоде ($7,23 \pm 0,27$ мкг/л, $p < 0,05$) уровень нейроспецифического белка в сыворотке крови сохранялся на достоверно высоком уровне по сравнению с группой контроля ($4,85 \pm 0,37$ мкг/л).

Активность нейроспецифической енолазы в сыворотке крови у новорожденных групп наблюдения в 6 месяцев ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа, n=36	Недоношенные 35-37 нед. с ОАП в неонатальном периоде, n=14	Группа сравнения, n=30	Группа контроля, n=20
НСЕ, мкг/л	9,58±0,45** ##	7,23±0,27* ##	6,11±0,65 ##	4,85±0,37

Примечание: *- $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ - достоверность различий с контролем; ##- $p < 0,01$ - достоверность различий с неонатальным периодом.

Показатели основной группы и детей с ОАП достоверно не отличались друг от друга. В группе сравнения у детей без ВПС активность НСЕ достоверно не отличалась от показателей здоровых новорожденных.

При проведении корреляционного анализа получена положительная ассоциация между развитием ВЖК II степени у новорожденных с ВПС «бледного» типа, тяжестью состояния ребенка и высокими значениями НСЕ в раннем неонатальном периоде ($r=0,38$, $p < 0,05$ и $r=0,46$, $p < 0,05$ соответственно), что свидетельствует о четкой взаимосвязи выраженных деструктивных процессах в тканях головного мозга с повышением концентрации НСЕ в сыворотке крови при наличии у новорожденного ВПС.

Кроме того, выявлена положительная ассоциация изучаемого нейроспецифического белка с высоким содержанием эндотелина-1 в сыворотке крови новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы и ВПС в раннем неонатальном периоде ($r=0,51$, $p < 0,05$). Корреляционная взаимосвязь отмечена и при сравнении высокого уровня НСЕ у новорожденных с сочетанными пороками сердца (ДМЖП+ДМПП) и сниженными показателями нервно-психического развития по методу Л.Т. Журбы ($r=-0,59$, $p < 0,05$).

При расчёте операционных характеристик содержания нейроспецифической енолазы в сыворотке крови новорождённых с гипоксической энцефалопатией и ВПС с обогащением малого круга кровообращения была выявлена высокая чувствительность и специфичность данного диагностического метода для определения вероятности неблагоприятного неврологического исхода (таблица 39).

Таблица 39

Расчет операционных характеристик определения активности СДГ у новорожденных с гипоксической энцефалопатией и ВПС с обогащением малого круга кровообращения

Характеристики теста	Нейроспецифическая енолаза
Чувствительность	94,5
Специфичность	68
Прогностичность положительного результата	73,6
Прогностичность отрицательного результата	85,4

Таким образом, было отмечено, что у новорожденных с гипоксической энцефалопатией и ВПС с наличием обогащения малого круга кровообращения отмечается быстрое истощение активности СДГ и α -ГФДГ, приводящее к нарушению внутриклеточного метаболизма. При этом, цитохимические показатели могут являться дополнительными критериями в оценке степени перенесенной гипоксии, характера клинических синдромов и степени тяжести поражения ЦНС.

Кроме того, изменение гемостатической функции у новорожденного с ВПС с обогащением малого круга кровообращения в виде хронометрической гиперкоагуляции, сохраняющейся на протяжении на всего неонатального периода и сопровождающейся гемодинамическими нарушениями, в совокупности с высоким уровнем эндотелина-1 являются агрессивными повреждающими факторами для клеток головного мозга, приводящих к церебральной ишемии со значительным повышением нейроспецифического белка (НСЕ) и задержке нервно-психического развития.

Клинический пример (история болезни № 199):

Девочка К. родилась от 3-й беременности, 2-х родов (1 медаборт в 6 недель). В первой половине беременности у матери отмечался токсикоз легкой степени, во 2-й половине угроза прерывания, анемия легкой степени, резус-отрицательная кровь без титров антител.

Роды путем Кесарева сечения в срок 35-36 недель в головном предлежании. Оценка по шкале Апгар 7/7 баллов. При рождении масса тела составляла 2850 г, длина тела 48 см., окружность головы 33 см, окружность груди 32 см. Ребенок переведен в отделение патологии новорожденных ДБ№1 в возрасте 6 дней. При поступлении состояние девочки тяжелое. Реакция на осмотр значительно снижена. Рефлексы новорожденного получены: хватательный, р. Моро ограничен, р. Робинсона и р.опоры быстро угасают. Двигательная активность умеренно снижена. При кормлении срыгивает часто, обильно. Срединное положение тела не удерживает. При беспокойстве и нагрузке - явления судорожной готовности. Большой родничок 3x3 см, напряжен, малый родничок 0,5x0,5 см, сагиттальный и лобный швы приоткрыты до 0,3 см. Мышечный тонус переменный, к усиленному. Сухожильный рефлексы оживлены.

Кожные покровы бледно-розовый, с «мраморным» оттенком, тургор тканей удовлетворительный. Аускультативно дыхание пуэрильное, 48 в минуту. Сердечные тоны громкие, ритмичные, 160 в минуту, на верхушке сердца выслушивается грубый систолический шум, проводится в аксиллярную область. Живот мягкий, безболезненный, печень выступает на 2 см, селезенка не пальпируется.

Нейросонография: 1 сутки жизни-перивентрикулярный отек. Двухстороннее субэпендимальное кровоизлияние; 7 сутки - умеренный ПВО. 2-стороннее ВЖК I ст.; 27 сутки - динамика положительная, 2-стороннее ВЖК I ст. (формирование кист).

Общий анализ крови: Нб 166 г/л, эр 6,4x10¹²/л, гематокрит- 61,3, лейкоциты 14x10⁹/л, э-1%, п/я -5%, с/я-38%, л-43%, мон- 13 %, СОЭ-8мм/ч.

Биохимический анализ крови: общий белок- 51,4 г/л, билирубин общий -29,3 мкмоль/л, глюкоза -6,8 ммоль/л, АСТ- 48, АЛТ- 36.

Эхо-КГ: функционирует АП 1,3 мм, мышечный ДМЖП 2,6 мм с лево-правым сбросом. НК 1, ЛГ 0-1.

ЭКГ: без патологии.

Rg- графия органов грудной клетки и ШОП: подвывих С1 влево. Rg-признаки ВПС.

Консультация невролога: ППЦНС: гипоксически-травматического генеза, судорожный синдром, тяжелой степени. Двухстороннее ВЖК 1 ст., острый период.

Клинический диагноз при поступлении:

Осн.: ППЦНС: гипоксически-геморрагически-травматическое, судорожный синдром, тяжелой степени. Двухстороннее ВЖК 1 ст., острый период. Недоношенность 35-36 недель.

Сопут.: Врожденный порок сердца (ДМЖП, ОАП). НК 1, ЛГ1.

Уровень эндотелина-1

период изучения	э-1, (фмоль/л)
5-7 день	1,43
1 месяц	1,02
6 месяцев	0,98

Уровень эндотелина-1 повышен во все периоды.

Активность нейроспецифической енолазы в сыворотке крови

период наблюдения	5-7 день жизни	1 месяц	6 месяцев
НСЕ, мкг/л	22,27	19,44	9,45

Уровень НСЕ превышает нормативные показатели.

Показатели окислительно-восстановительных ферментов

усл.ед	СДГ	α - ГФДГ	КФ
5-7-е сутки	4,32	2,30	1,1
Один месяц	5,1	3,18	0,92
Шесть месяцев	5,62	3,75	0,91

Уровень метаболических ферментов снижен.

Из полученных данных видно, что у ребенка с тяжелой формой поражения ЦНС и врожденным пороком сердца отмечаются явные лабораторные признаки эндотелиальной дисфункции, снижение активности СДГ и α –ГФДГ, которое может привести к нарушению биоэнергетики в клетке, а также значительное повышение активности нейроспецифической енолазы, что указывает на выраженные гипоксические изменения в тканях головного мозга.

При обследовании у ребенка гемостатической функции было замечено изменение параметров гемостаза в виде гиперкоагуляционного сдвига. Во все периоды наблюдения отмечается снижение показателя периода реакции (r), показателя тромбиновой активности (k), времени формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка (T). В 6 месяцев сохранялись гиперкоагуляционные изменения системы гемостаза сохранялись, хотя и менее выраженные.

Характеристика гемостаза

	5-7 сутки	1 месяц	6 месяцев
Интенсивность спонтан. агрегации тромбоцитов (Ag, отн.ед.)	-3,66	-5,3	-7,5
Период реакции (r, мин)	1,51	2,52	2,5
Константа тромбина (k, мин)	1,5	2,1	2,4
Фибрин-тромбоцитарная константа (AM, отн.ед.)	541	708	710
Время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка (T, мин)	27,9	27,3	33,7
Суммарный показатель ретракции и спонтанного лизиса сгустка (F, %)	17,1	15,2	10,4

В условиях отделения патологии новорожденных ДБ №1 проводилось лечение: фенобарбитал, бифибумбактерин, инфузионная терапия: 10% глюкоза, 40% глюкоза, 10% аминoven, 25% магния сульфат, 10% глюконат кальция. Состояние в динамике на фоне проводимого лечения улучшилось. В весе стабильно прибавляла. Вскармливание грудным молоком и докорм смесью Нан1. На осмотр реагировала адекватно, спокойно. Нормализовалась спонтанная двигательная активность. Большой родничок 2,5*2,5, не напряжен, швы закрыты. Судорог не было. Мышечный тонус оставался повышенным в дистальных отделах рук и ног. Опора с поджатыми пальцами. Автоматическая походка с перекрестом в нижней трети

голеней. Рефлекс Бабинского положительный с обеих сторон. Кожа бледно-розовая, чистая. В легких дыхание пуэрильное, хрипов и одышки нет. Тоны сердца ритмичные, сохраняется грубый проводной шум систолического характера на верхушке сердца и по левому краю грудины. Печень, селезенка не увеличены.

Клинический диагноз при выписке: Основной: ППЦНС: гипоксически-травматически-геморрагического генеза, судорожный синдром, тяжелой степени. Двухстороннее ВЖК 1 ст., ранний восстановительный период.

Сопутствующий: Врожденный порок сердца (ДМЖП, ОАП). НК 1, ЛГ1. Недоношенность 35-36 недель. Постконцептуальный возраст 39-40 недель.

Показатели количественной оценки по методу Журбы в возрасте 1 месяца составляла 14 баллов, в 3 месяца – 23 баллов, в 6 месяцев - 26 баллов, что соответствовало клинически задержке нервно-психического развития.

Таким образом, в данном клиническом случае у ребенка с тяжелым поражением ЦНС и врожденным пороком сердца на протяжении всего раннего возраста отмечались значительные метаболические нарушения, явления гемостатической и эндотелиальной дисфункции, которые способствовали более тяжелому повреждению ЦНС и течению неонатального периода, что привело к задержке физического и нервно-психического развития ребенка с неблагоприятным прогнозом в неврологическом статусе в старшем возрасте.

Клинический пример (история болезни № 205):

Мальчик Ю. родился от 2-й беременности, 2-х родов. В первой половине беременности у матери отмечался токсикоз легкой степени, во 2-й- анемия легкой степени. Гинекологический и соматический статусы- без патологии.

Роды в срок 36 недель в головном предлежании. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. При рождении масса тела составляла 2995 г, длина тела 50 см., окружность головы 35 см, окружность груди 34 см. Ребенок переведен в отделение патологии новорожденных ДБ№1 в возрасте 5 дней. При поступлении состояние оценивалось вредней тяжести. Реакция на осмотр снижена. Рефлексы новорожденного получены: хватательный, р. Моро спонтанный, р. Робинсона и р. опоры быстро угасают. Двигательная активность умеренно снижена, тремор рук и подбородка при нагрузке. Вскармливание сцеженным грудным молоком, сосет вяло, срыгивает не обильно. Срединное положение тела удерживает. Большой родничок 2,5x2,5 см, не напряжен, малый родничок 0,5x0,5 см, сагиттальный и лобный швы приоткрыты до 0,3 см. Мышечный тонус переменный, ксниженному. Кожные покровы бледно-розовые, с «мраморным» оттенком, тургор тканей удовлетворительный. Аускультативно дыхание пузрильное, 48 в минуту. Сердечные тоны громкие, ритмичные, 152 в минуту. Живот мягкий, безболезненный, печень выступает на 2 см, селезенка не пальпируется.

Нейросонография: 1 сутки жизни-перивентрикулярный отек.; 7 сутки - умеренный ПВО; 20 сутки - динамика положительная, эхоскопически без патологии.

Общий анализ крови: Нв 146 г/л, эр 4,4x10¹²/л, гематокрит- 58,3, лейкоциты 12x10⁹/л, э- 2%, п/я -6%, с/я-15%, л-68%, мон- 9 %, СОЭ-5 мм/ч.

Биохимический анализ крови: общий белок- 59,4 г/л, билирубин общий -109,3 мкмоль/л, глюкоза -4,8 ммоль/л, АСТ- 38, АЛТ- 29.

Rg- графия ШОП: подвывих С1 влево.

Консультация невролога: ППЦНС: гипоксически-травматического генеза, синдром угнетения, средней степени тяжести, острый период.

Клинический диагноз при поступлении: Осн.: ППЦНС: гипоксически-травматического генеза, синдром угнетения, средней степени тяжести, острый период; Сопут.: Недоношенность 36 недель. ПКВ 37 недель.

Уровень эндотелина-1

период изучения	э-1 (фмоль/л)
5-7 день	1,33
1 месяц	0,57
6 месяцев	0,46

Уровень эндотелина повышен в ранний неонатальный период, к возрасту 1 месяца показатель в пределах верхней границы нормы.

Активность нейроспецифической енолазы в сыворотке крови

период наблюдения	5-7 день жизни	1 месяц	6 месяцев
НСЕ, мкг/л	21,01	12,80	6,2

Уровень НСЕ превышает нормативные показатели по все периоды наблюдения.

Показатели окислительно-восстановительных ферментов

усл.ед	СДГ	α - ГФДГ	КФ
5-7-е сутки	4,9	2,0	1,01
Один месяц	5,7	3,2	0,9
Шесть месяцев	6,2	3,9	0,81

Уровень метаболических ферментов умеренно снижен.

Характеристика гемостаза

	5-7 сутки	1 месяц	6 месяцев
Интенсивность спонтан. агрегации тромб. (Ag, отн. ед.)	-4,9	-7,8	-6,2
Период реакции (г, мин)	2,8	3,9	3,4
Константа тромбина(k, мин)	2,6	4,2	2,9

Фибрин- тромбоцитарная константа (АМ, отн.ед.)	558	632	714
Время формирования фибрин- тромбоцитарной структуры сгустка(Т, мин)	31,2	43,1	38,7
Суммарный показатель ретракции и спонтанного лизиса сгустка(F, %)	14,1	13,0	10,4

При обследовании у ребенка гемостатической функции было замечено, что хронометрические показатели коагуляционного гемостаза в возрасте 5-7 суток жизни изменялись в сторону гипокоагуляции, так как увеличены показатели г, k и Т. К концу неонатального периода показатели гемостаза отражали тенденцию к гиперкоагуляции за счет укорочения периода реакции, константа тромбина укорочена. Время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка укорочено. А также уменьшена фибрин-тромбоцитарная константа крови. К 6 месяцам показатели группы сравнения не отличались от нормативных значений.

Из полученных данных видно, что у ребенка с гипоксическим поражением ЦНС отмечаются явные лабораторные признаки эндотелиальной дисфункции, снижение активности СДГ и α -ГФДГ, а также значительное повышение активности нейроспецифической енолазы, что указывает на выраженные гипоксические изменения в тканях головного мозга.

В условиях отделения патологии новорожденных ДБ №1 проводилось лечение: бифибумбактерин, витамин Е, инфузионная терапия: 10% глюкоза, 25% магния сульфат, 10% глюконат кальция, 5% витамин С.

Состояние в динамике на фоне проводимого лечения улучшилось, ближе к удовлетворительному. В весе стабильно прибавлял. Вскармливание грудным молоком, груди матери сосал активно. На осмотр реакция адекватная. Нормализовалась спонтанная двигательная активность. Большой родничок 2*2 не напряжен, швы закрыты. Мышечный тонус

переменный. Кожа бледно-розовая, чистая. В легких дыхание пуэрильное, хрипов и одышки нет. Тоны сердца ритмичные, громкие. Печень, селезенка не увеличены.

Клинический диагноз при выписке:

Осн.: Недоношенность 36 недель. ПКВ 39 недель.

Сопут.: ППЦНС: гипоксически-травматического генеза, синдром угнетения, средней степени тяжести, восстановительный период.

Показатели количественной оценки по методу Журбы в возрасте 1 месяца у данного ребенка составляла 22 балла, что соответствовало клинически задержке нервно-психического развития, а в 3 месяца – 28 баллов, в 6 месяцев - 29 баллов, характеризовали правильное нервно-психическое развитие.

Таким образом, в данном клиническом случае у ребенка с гипоксическим поражением ЦНС средней степени тяжести на протяжении раннего неонатального периода отмечались метаболические нарушения, явления гемостатической и эндотелиальной дисфункции, показатели которых значительно улучшались или приближались к норме в возрасте 1 месяца и старше, с благоприятным прогнозом в дальнейшем неврологическом развитии ребенка.

ОБСУЖДЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Охрана материнства и детства является приоритетным направлением стратегического развития здравоохранения Российской Федерации на современном этапе. В настоящее время в структуре детской заболеваемости и младенческой смертности все большее значение приобретают врожденные пороки развития, которые встречаются у 4-6 % новорожденных, а их вклад в структуру младенческой смертности составляет более 20% [17]. Врожденные пороки развития отнесены к социально значимым заболеваниям, так как определяют структуру и уровень не только педиатрической заболеваемости и смертности, но и инвалидности. По официальным данным, в России только за последние 5 лет отмечается рост ВПР в структуре заболеваемости среди новорожденных на 35,7%. Среди всех врожденных аномалий врожденные пороки сердца занимают главенствующее место- 8 на 1000 или 1 на 125 живорожденных. По оценке разных авторов частота встречаемости ВПС колеблется, но, в среднем, составляет 0,8 - 1,2% от всех новорожденных[18].

Изменения центральной гемодинамики, наблюдаемые при врожденных пороках сердца, влияют на церебральный кровоток и являются причиной острых и хронических гипоксически-ишемических повреждений мозга. С повреждениями ЦНС у новорожденных связан не только высокий уровень перинатальной смертности, но и качество дальнейшей жизни. В связи с этим, определенный интерес представляет изучение характера гипоксических энцефалопатий у новорожденных с врожденными пороками сердца, сопровождающихся обогащением малого круга кровообращения.

Особенностью, характеризующей состояние здоровья детей и подростков на современном этапе, является рост нервно-психических нарушений и заболеваний [2]. Одной из причин отклонений в нервно-психическом здоровье детей являются поражения центральной нервной системы, возникшие в перинатальном периоде. Частота перинатальной патологии в популяции составляет 15–20%, в структуре заболеваний новорожденных и детей первого года жизни — 60–80% и продолжает неуклонно расти [9, 29].

Выявление динамики метаболической адаптации, степени и характера эндотелиальной дисфункции, активности нейроспецифических белков на фоне гемодинамических 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 у детей с данной патологией.

Учитывая вышеизложенные данные, целью исследования явилось-установить характер клинико-метаболических, гемостазиологических изменений при гипоксических поражениях центральной нервной системы у новорожденных с врожденными пороками сердца и обогащением малого круга кровообращения в неонатальном периоде.

В ходе исследования, за период с 2010 по 2013 год под нашим наблюдением находилось 80 новорожденных различной степени гестации с гипоксическим поражением ЦНС и врожденными пороками сердца с обогащением малого круга кровообращения, из которых были сформированы следующие группы: первую группу (основную) составили 50 новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС на фоне ВПС с обогащением малого круга кровообращения (из них 42 (84%) детей имели гипоксически-ишемическое поражение ЦНС и 8(16%) детей с гипоксически-геморрагическим поражением ЦНС); вторую группу (сравнения) составили 30 новорожденных с гипоксическими поражениями центральной нервной системы без ВПС (из них 24 (80%) ребенка с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС и 6 (20%) детей с гипоксически-геморрагическим поражением ЦНС). В третью группу вошли 20 доношенных новорожденных, имевших I-Па группу здоровья.

Критериями для включения детей в исследуемые группы являлись: новорожденные со сроком гестации 35 недель и более с гипоксическими поражениями центральной нервной системы (средней и тяжелой степени) и врожденным пороком сердца с обогащением малого круга кровообращения; новорожденные со сроком гестации 35 недель и более с гипоксическими поражениями центральной нервной системы (средней и тяжелой степени) без ВПС; течение беременности у матерей без обострения хронических очагов инфекции и отсутствия данных, свидетельствующих о течении инфекционного процесса (сифилис, ЦМВИ, токсоплазмоз, хламидиоз, герпес); отсутствие генетической патологии, отсутствие клинических и лабораторных признаков TORCH синдрома, отсутствие клинических признаков гнойно-воспалительной патологии, отрицательные показатели неспецифических признаков воспаления в общем и биохимическом анализах крови, отсутствие эндокринной патологии у матерей, наличие информированного согласия родителей.

В работе были использованы следующие методы исследования: клинические, лабораторные, инструментальные и методы статистической обработки.

Проведенный анализ клиничко – анамнестических данных показал, что в большинстве случаев во всех группах наблюдения у матерей отмечался большой удельный вес соматических заболеваний, и наиболее чаще регистрировались хронический пиелонефрит (14,7%), анемия (23,5%) и заболевания желудочно-кишечного тракта (26,5%), примерно с одинаковой частотой. Возраст матерей в данных обследованных группах достоверно не различался и в среднем составил $25,3 \pm 1,6$ лет. В структуре гинекологической заболеваемости ведущие места занимают неспецифические воспалительные заболевания нижнего отдела половых органов и органов малого таза, которые не имели достоверных различий между группами. Во всех группах родильниц отмечалась высокая частота кольпитов – 30% и 16,6%, а также эрозий шейки матки – 14% и 13,3% соответственно.

При анализе течения беременности было отмечено, что у матерей новорожденных основной группы исследования часто регистрировался гестоз 1-й половины беременности (46%), угроза прерывания беременности первой и второй половины (78% и 56% соответственно). В группе сравнения достоверно чаще беременность протекала без осложнений - у 30% матерей, чем в основной группе исследования ($p < 0,05$). Кроме того, выявлена высокая частота фетоплацентарной недостаточности, которая диагностировалась в основной группе в 82% случаев.

Таким образом, результаты исследований показали, что в основной группе исследования матери, родившие новорожденных с врожденными пороками сердца, имеют высокую частоту соматических и неспецифических заболеваний органов малого таза, а также патологии течения беременности, что способствовало развитию высокой частоты фетоплацентарной недостаточности во время беременности.

Основную группу новорожденных составили 50 детей со сроком гестации 35 недель и более. Из них 28 детей- мальчики и 22 девочки. Тяжелую степень поражения ЦНС имели 18 детей, 32 новорожденных были отнесены к средней степени тяжести поражения ЦНС. По данным НСГ в остром периоде гипоксически-ишемические поражения ЦНС выявлены у 42 новорожденного из основной группы исследования, гипоксически-геморрагические - у 8 детей.

В группе сравнения мальчиков было 16, девочек 14. Тяжелую степень поражения ЦНС имели 13 детей, а среднюю степень поражения ЦНС выявлена у 17 новорожденных. Из 30 новорожденных без ВПС у 24 было диагностировано поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза, а у 6 детей- гипоксически-геморрагического характера.

У детей основной группы отмечались такие пороки сердца, как ДМЖП (36%), ДМПП (16%) и сочетанные пороки сердца: ДМПП+ДМЖП (16%). Открытый артериальный проток был характерен только для недоношенных новорожденных (35-37 недель гестации) и встречался у 14 (28%) детей. Недостаточность кровообращения у детей с ВПС из основной группы проявлялась только в легкой степени (1ст.), и была характерна лишь для новорожденных, имевших сочетанную форму врожденного порока сердца: ДМПП+ДМЖП- 6(12%) доношенных новорожденных и 2(4%) недоношенных 1ст. с ДМЖП+ ОАП. Легочная гипертензия легкой степени выявлена у 2 (4%) новорожденных (1 доношенный и 1 недоношенный), имевших сочетанный порок сердца ДМПП+ДМЖП. К возрасту 1 месяца по данным ЭхоКГ у недоношенных новорожденных, имевших открытый артериальный проток (одиночный и сочетанный с ДМЖП), произошло самостоятельное закрытие фетальной коммуникации.

При оценке физического развития детей исследуемых групп было отмечено, что новорожденные с гипоксическим поражением ЦНС и врожденными пороками сердца основной группы на протяжении всего грудного возраста отставали в показателях физического развития, прибавки массы тела и роста. Задержка внутриутробного развития плода по гипотрофическому типу первой степени была отмечена у 10 (20%) новорожденных.

В ходе проводимого исследования, при оценке клинической картины новорожденных с гипоксической энцефалопатией и врожденными пороками сердца было выявлено, что на 5-7 день жизни основным клиническими синдромами у обследованных новорожденных отмечались синдром угнетения и возбуждения.

В основной группе исследования синдром возбуждения у доношенных новорожденных отмечался в 42,1% случаев, у недоношенных – 37,4%, и не имел достоверной разницы в зависимости от срока гестации. Однако, у недоношенных новорожденных со средней степенью поражения ЦНС реже диагностировался синдром возбуждения (18,7%) по сравнению с доношенными новорожденными этой же группы.

Синдром угнетения был выявлен у 58,8% доношенных детей с ВПС и у 62,5% недоношенных новорожденных основной группы исследования. При этом показатели недоношенных детей достоверно отличались от значений доношенных новорожденных. Так, у новорожденных со сроком гестации 35-37 недель при гипоксической энцефалопатии средней степени тяжести синдром угнетения отмечался в клинике достоверно чаще (50%, $p < 0,05$), чем у доношенных новорожденных (35,3%).

Гипертензионно-гидроцефальный синдром реже (6,25%) диагностировался у недоношенных новорожденных со средней степенью поражения ЦНС. Судорожный синдром был отмечен только у 1 (2,9%) доношенного ребенка из основной группы исследования(рис.2).

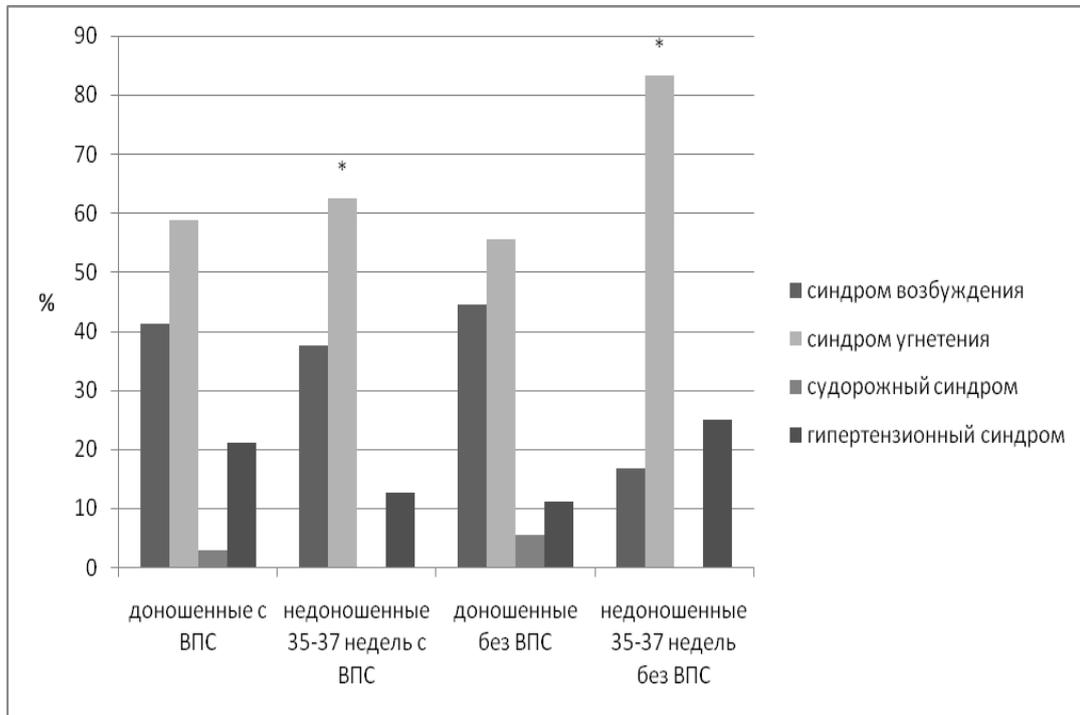


Рисунок 2. Клиническая характеристика гипоксических поражений ЦНС у новорожденных на 5-7 сутки жизни.

Примечание: достоверность различий с доношенными новорожденными *- $p < 0,05$;

В группе сравнения синдром возбуждения (8,3%) реже встречался у недоношенных новорожденных, по сравнению с доношенными (27,8%, 16,7%), как при тяжелом, так и при средней степени тяжести гипоксического поражения ЦНС. Однако, синдром угнетения преобладал (83,3%), в клинической картине новорожденных со сроком гестации 35-37 недель.

Тогда как у доношенных детей данный синдром встречался в 55,6% случаев. Судороги в клинической картине гипоксического поражения ЦНС у детей из группы сравнения были выявлены только у 1 (5,5%) доношенного новорожденного с тяжелой степенью церебральной ишемии. Частота гипертензионного синдрома у недоношенных новорожденных из группы сравнения (16,7%) превышала показатели доношенных детей (5,5%) со средней степенью поражения ЦНС.

При сравнительном анализе детей основной группы и новорожденных с гипоксической энцефалопатией было отмечено, что частота встречаемости в клинической картине синдромов угнетения и возбуждения у доношенных новорожденных не имела достоверной разницы. Тогда

как у новорожденных сроком гестации 35-37 недель синдром возбуждения чаще диагностировался у детей с ВПС (18,7%), чем у новорожденных из группы сравнения, при тяжелом и средней степени поражения ЦНС. Гипертензионный синдром средней степени тяжести чаще регистрировался у новорожденных из основной группы исследования (14,7%), тогда как у детей без ВПС (5,5%) этот синдром встречался реже.

Следует отметить, что судорожный синдром в обеих группах наблюдения был отмечен только 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 с церебральной ишемией и ВПС с обогащением малого круга кровообращения преобладали синдром возбуждения, а также гипертензионно-гидроцефальный синдром. На высоком уровне отмечалась частота синдрома угнетения.

Динамика клинических симптомов у новорожденных основной группы и группы сравнения показала, что к концу неонатального периода снижалось количество детей с синдромом угнетения. Так в основной группе детей данный показатель уменьшился до 13,9% при тяжелой церебральной ишемии, в группе недоношенных новорожденных с персистирующей фетальной коммуникацией - до 7,1% , а у новорожденных из группы сравнения уменьшение частоты синдрома угнетения в клинической картине отмечалось только у недоношенных новорожденных ($p < 0,05$). В то же время уменьшилось количество детей с синдромом возбуждения в группе с церебральной ишемией без ВПС.

Частота судорожного синдрома к концу первого месяца жизни оставалась на прежнем уровне, и не имела достоверных различий с возрастом 5- 7 дней. Частота синдрома двухсторонней пирамидной недостаточности у недоношенных новорожденных из группы сравнения (16,7%) и детей с персистирующей фетальной коммуникацией (28,6%) превышала показатели доношенных новорожденных из основной группы, но достоверных различий не имела.

Следует отметить, что синдром возбуждения и гипертензионный синдромы у детей с ВПС и персистирующей фетальной коммуникацией в неонатальном периоде сохраняли более высокие значения по сравнению с показателями группы сравнения.

Таким образом, на протяжении неонатального периода у новорожденных с церебральной ишемией и ВПС с обогащением малого круга кровообращения ведущими клиническими синдромами по-прежнему оставались синдром угнетения, сохранялись клинически выраженными синдром возбуждения и гипертензионно-гидроцефальный синдромы.

В клинической картине детей основной группы в возрасте 3 месяцев отмечались гипертензионный синдром (8,3%) и синдром двигательных нарушений в 56% случаев. У 33% детей клинических признаков поражения ЦНС не наблюдалось. В группе сравнения не имели патологии ЦНС 15 (50%) обследованных, у 3(10%)- выявлена внутричерепная гипертензия, а у 40% детей в клинической картине отмечался синдром двигательных нарушений. Для новорожденных из группы с персистирующим артериальным протоком в неонатальном периоде в клинической картине было характерно наличие внутричерепной гипертензии у 2 (14,6%) детей, так же отмечался синдром двигательных нарушений в 57% случаев, отсутствие патологии со стороны ЦНС отмечалось только у 4 (28,4%).

При клиническом обследовании детей в возрасте 6 месяцев было выявлено, что у 15 (47,2%) детей с ВПС и обогащением малого круга кровообращения клинически патологии ЦНС не определяется, тогда как у 1 (2,8%) -сохраняется внутричерепная гипертензия, задержка моторного развития отмечалась в 35% случаев. Синдром гипервозбудимости диагностировался у 4 (12,3%) детей. Судорожный синдром сохранялся в клинической картине у 1 (2,7%) ребенка. У детей из группы сравнения только у 1 (3,3%) недоношенного ребенка сохранялась внутричерепная гипертензия доброкачественного характера, 10% детей имели задержку моторного развития, тогда как 26 (86,7%) детей не имели клинических признаков поражения ЦНС. В группе детей с персистирующим ОАП в неонатальном периоде синдром внутричерепной гипертензии выявлялся в 1 (7,1%) случае, задержка моторного развития отмечалась у 5 (35,7%) детей, 57% детей из этой группы имели здоровый неврологический статус.

Таким образом, восстановительный период после перенесенной перинатальной гипоксии для новорожденных с ВПС и персистирующим артериальным протоком в неонатальном периоде характеризовался наличием внутричерепной гипертензии и двигательными нарушениями.

В ранний неонатальный период у новорожденных с церебральной ишемией и ВПС с обогащением малого круга кровообращения по данным ультразвукового исследования головного мозга достаточно часто выявляются дилатация боковых желудочков и явления перивентрикулярного отека головного мозга (80%), что свидетельствует о глубокой степени

поражения ЦНС у новорожденных данной группы, и сохранялись на протяжении всего неонатального периода. Гипоксически-геморрагические поражения ЦНС достоверно чаще отмечались у недоношенных новорожденных (37,5%).

В 1 месяц отмечено (рис.3), что количество недоношенных новорожденных гестационного возраста 35-37 недель с ОАП в неонатальном периоде, не имевших патологических изменений на нейросонографии, достоверно ($p < 0,05$) меньше, чем в группе сравнения, где нормальные показатели нейросонограммы были выявлены у половины обследованных новорожденных. Детей с ВПС и обогащением малого круга кровообращения в 36,1% случаев к 1 месяцу жизни не имели патологии на НСГ.

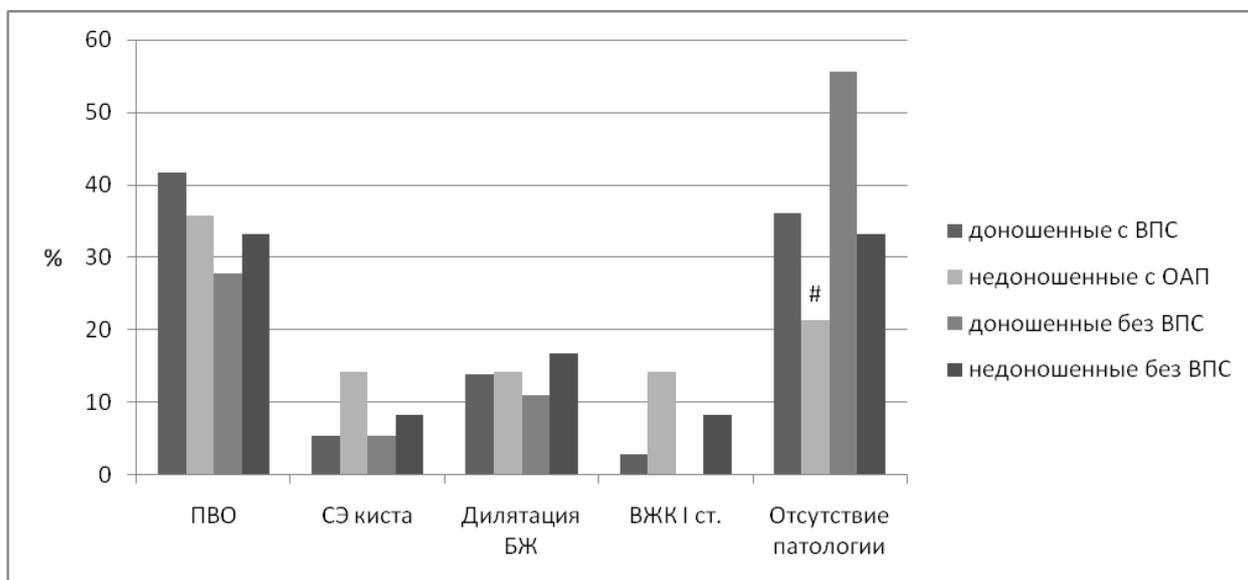


Рисунок 3. Характеристика данных нейросонографии у новорожденных

в 1 месяц жизни. Примечание: достоверность различий с группой сравнения #- $p < 0,05$;

При изучение нервно-психического развития в различные возрастные периоды у новорожденных с ВПС и гипоксическим поражением ЦНС выявлено, что в первый месяц жизни наиболее низкие значения психомоторных функций были отмечены у новорожденных с сочетанными ВПС (ДМЖП+ДМПП) и тяжелым гипоксическим поражением ЦНС ($13,8 \pm 0,9$ балла), сохраняющиеся на низком уровне до 3 месяцев.

В возрасте 3 месяцев при проведении нейросонографии было отмечено, что в группе доношенных новорожденных с ВПС большинство детей не имели патологических изменений (86,1%), незначительно уменьшилось количество дилатаций боковых желудочков (8,3%) по сравнению с возрастом 1 месяца (11,7%). Субэпендимальные кисты сохранялись у 2 (5,6%) новорожденных из основной группы исследования.

В группе детей с персистирующим артериальным протоком в неонатальном периоде чаще встречались только дилатации боковых желудочков (14,3%) по сравнению с основной и группой новорожденных без ВПС. У 11(78,6%) детей отсутствовали патологические изменения на НСГ. Кроме того, во всех группах наблюдения достоверно ($p<0,05$) увеличилось количество детей с нормальными показателями НСГ.

В ходе динамического наблюдения к 6 месяцам жизни у исследуемых детей всех групп наблюдения было проведено ультразвуковое исследование головного мозга. Отсутствие патологических изменений на НСГ отмечалось у большинства обследованных детей, и у 100% доношенных новорожденных из группы сравнения. Следует отметить, что у детей с ВПС и персистирующей фетальной коммуникацией в неонатальном периоде произошло снижение частоты гипертензионных изменений на НСГ по сравнению с возрастом 3-х месяцев: до 2,8% и 7,1% соответственно.

При динамическом наблюдении за новорожденными с ВПС и гипоксическим поражением ЦНС в возрасте шести месяцев у детей обследованных групп также увеличивались показатели количественной оценки речевых, двигательных и психических функций по сравнению с первым месяцем жизни, но по-прежнему не достигали уровня психомоторного развития детей контрольной группы ($29,84 \pm 0,8$ баллов).

При изучение нервно-психического развития в различные возрастные периоды у новорожденных с ВПС и гипоксическим поражением ЦНС выявлено, что в первый месяц жизни во всех группах наблюдения отмечалось достоверное снижение показателей количественной оценки динамических функций и факторов риска по сравнению с группой контроля ($27,40 \pm 0,1$ балла, $p<0,01$). При этом, наиболее низкие значения психомоторных функций были отмечены у новорожденных с сочетанными ВПС (ДМЖП+ДМПП) и тяжелым гипоксическим поражением ЦНС ($13,8 \pm 0,9$ балла). В 3-х месячном возрасте во всех группах наблюдения отмечалось достоверное улучшение показателей динамических функций и факторов риска по сравнению с ранним неонатальным периодом ($p<0,05$).

Однако, у детей с ВПС сохранялись самые низкие показатели, особенно при тяжелой гипоксической энцефалопатии и сочетанной форме ДМЖП+ДМПП ($22,7 \pm 0,5$ балла), но статистически достоверной разницы с аналогичными данными новорожденных их группы сравнения не имели.

При этом наиболее низкие значения психомоторных функций были выявлены у детей с тяжелым гипоксическим поражением ЦНС и ВПС, которые к полугоду достигли уровня только $25,8 \pm 0,7$ баллов.

Характерными для детей с ВПС и обогащением малого круга кровообращения (сочетанные и изолированные пороки) при оценке по методу Журбы Л.Т. были нарушения мышечного тонуса, сенсорно-моторного поведения и асимметричность рефлексов.

Таким образом, у новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС и ВПС отмечается более медленное становление нервно-психического развития на первом полугодии жизни по сравнению с контрольной группы и детьми с гипоксическим поражением ЦНС без пороков сердца.

Под действием кислородной недостаточности наблюдается более быстрое истощение активности окислительно-восстановительных ферментов, что свидетельствует о нарушении энергетического обмена с переходом на анаэробный путь окисления и затрудняет развитие адаптационных реакций новорожденных в постнатальном периоде [47, 84].

Состояние ферментативного статуса клеток мозга может отражать, по ряду исследований, ферментативный статус клеток крови. Основываясь на этих данных, при помощи сукцинатдегидрогеназы (СДГ), α -глицерофосфатдегидрогеназы (α -ГФДГ) и кислой фосфатазы (КФ) в нашем исследовании оценивалось состояние окислительно-восстановительных процессов организма.

Было замечено, что наиболее низкие показатели окислительно-восстановительных ферментов в возрасте 5-7 суток жизни отмечались у новорожденных основной группы с церебральной ишемией и ВПС: активность СДГ и α -ГФДГ в данной группе детей была в 1,5 раза ниже ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля. Достоверных различий в активности СДГ между основной и группой сравнения выявлено не было, также как и между новорожденными различного гестационного возраста.

У основной группы исследования в возрасте 1 месяца (рис.4) сохранялось достоверное снижение активности изучаемых ферментов СДГ по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Однако, по сравнению с уровнем данных ферментов в возрасте 5-7 дней, отмечалась тенденция к усилению активности СДГ и α -ГФДГ во всех исследуемых группах. Уровень КФ не имел достоверных различий с контрольной группой детей.

Следует отметить, что у детей с сочетанными пороками сердца (ДМЖП+ДМПП) и недостаточностью кровообращения I ст. на фоне тяжелой церебральной ишемии в неонатальном периоде были выявлены самые низкие показатели СДГ ($4,7 \pm 0,2$ усл.ед.) и α -ГФДГ ($3,0 \pm 0,1$ усл.ед.) среди новорожденных с ВПС.

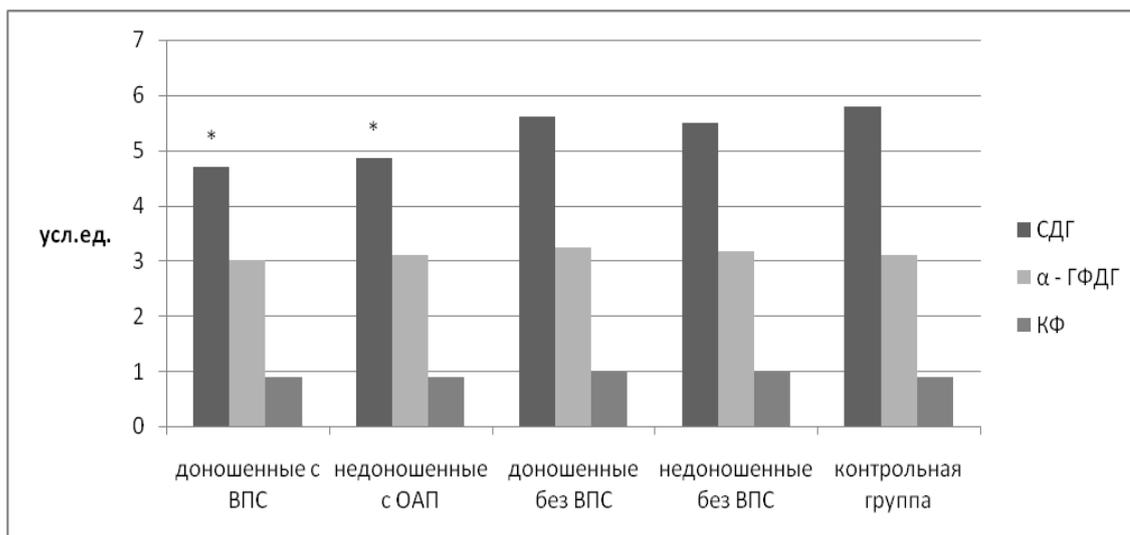


Рисунок 4. Показатели окислительно-восстановительных ферментов у новорожденных исследуемых групп в возрасте 1 месяца. Примечание: достоверность различий с контролем * - $p < 0,05$;

При изучении активности окислительно-восстановительных ферментов у новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС на фоне ВПС выявлено, что в основной группе детей в возрасте 6 месяцев сохраняется достоверно низкая активность СДГ и α -ГФДГ по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Тогда как у новорожденных с гипоксической энцефалопатией группы сравнения и детей с ОАП в неонатальном периоде показатели активности данных ферментов были снижены в меньшей степени и достоверно не отличались от аналогичных данных групп контроля.

Таким образом, полученные в ходе исследования данные свидетельствуют, что у новорожденных с церебральной ишемией и ВПС отмечается быстрое истощение активности СДГ и α -ГФДГ, которое приводит к нарушению биоэнергетики в клетке и может способствовать усилению активности процессов перекисного окисления липидов, кроме того, более низкая активность окислительно-восстановительных ферментов в лимфоцитах может свидетельствовать о возможной несостоятельности последующего ответа лимфоцитов на любое внешнее воздействие у детей данной группы. Цитохимические показатели также могут являться дополнительными критериями в оценке тяжести перенесенной гипоксии и степени тяжести поражения ЦНС.

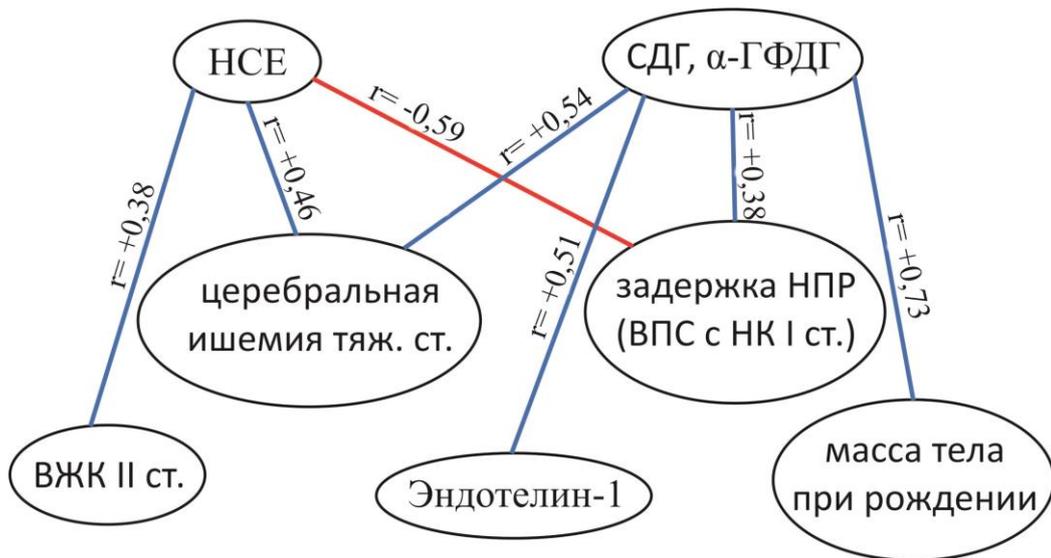


Рисунок 5. Взаимосвязь между активностью нейроспецифической енолазы (НСЕ), активностью окислительно-восстановительных ферментов (СДГ, ГФДГ), клиническими признаками и высоким уровнем эндотелина-1 на основании непараметрического коэффициента корреляции Спирмена ($p < 0,05$).

_____ обратная корреляционная взаимосвязь
 _____ прямая корреляционная взаимосвязь

В ходе нашего исследования было замечено, что уровень эндотелина-1 во всех группах наблюдения более чем в 5 раз ($p < 0,01$) превышал показатели здоровых новорожденных. В основной группе детей в ранний неонатальный период уровень эндотелина-1 достиг $1,51 \pm 0,09$ фмоль/л, но не имел статистически достоверной разницы с показателями группы детей без врожденного порока сердца (рис.6).

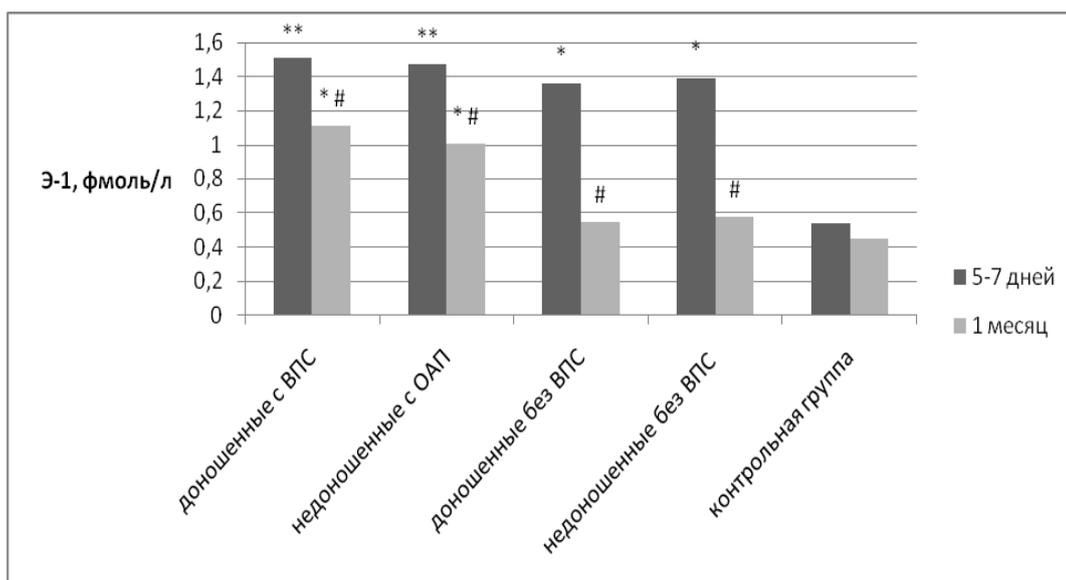


Рисунок 6. Содержание эндотелина-1 в сыворотке крови у исследуемых новорожденных в неонатальном периоде. Примечание: *- $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ - достоверность различий с контролем; #- $p < 0,05$ - достоверность различий с 5-7 сутками жизни.

В возрасте 1 месяца средние показатели эндотелина-1 в сыворотке крови новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы и врожденными пороками сердца сохранялись самыми высокими со статистически значимой разницей по сравнению с группой контроля и ранним.

При обследовании детей в возрасте 6 месяцев было отмечено, что во всех группа наблюдения произошло снижение уровня э-1, хотя и без достоверных значений.

Однако, только в основной группе у детей с ВПС ($0,96 \pm 0,05$ фмоль/л) показатель э-1 сохранялся на достоверно высоком уровне по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Статистической разницы между значениями основной группы и детей с ОАП в неонатальном период выявлено не было.

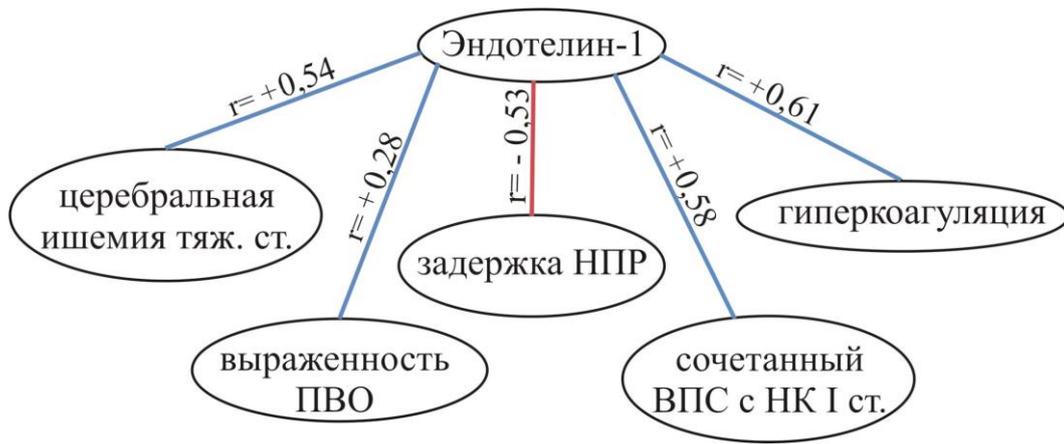


Рисунок 7. Взаимосвязь между уровнем эндотелина-1, клиническими признаками и показателями гемостаза на основании непараметрического коэффициента корреляции Спирмена ($p < 0,05$).

_____ обратная корреляционная взаимосвязь
 _____ прямая корреляционная взаимосвязь

При исследовании гемостатической функции было замечено, что для новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС и ВПС в раннем неонатальном периоде характерно изменение параметров гемостаза в виде хронометрической гиперкоагуляции, сопровождающейся структурной гипокоагуляцией, и характеризующейся неполноценностью структурных свойств кровяного сгустка по сравнению с показателями группы контроля.

В показателях гемокоагулографа доношенных новорожденных отмечено достоверное ($p < 0,05$) снижение показателя периода реакции ($r = 1,5 \pm 0,1$, мин.), показателя тромбиновой активности ($k = 1,5 \pm 0,08$, мин.), времени формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка ($T = 27,9 \pm 0,8$, мин.) по сравнению с контрольной группой. Фибринолитическая активность ($F = 17,5 \pm 0,8\%$) повышена в большей степени у недоношенных детей. Статистической разницы между показателями новорожденных разного гестационного возраста выявлено не было.

У детей из группы сравнения с гипоксической энцефалопатией показатели коагуляционного гемостаза в возрасте 5-7 суток жизни изменялись в сторону умеренной гиперкоагуляции, на что указывало снижение показателей ($r = 2,7 \pm 0,4$, мин., $k = 2,9 \pm 0,4$, мин. и $T = 31,6 \pm 0,6$, мин.) относительно значений группы контроля ($p < 0,05$).

В возрасте 1 месяца у детей из группы сравнения хронометрическая гиперкоагуляция сменилась на структурную гипокоагуляцию ($AM=644\pm 8,1$ отн.ед., $p<0,05$) в сочетании с умеренно повышенной активностью системы фибринолиза ($F=12,2\pm 0,9\%$). У новорожденных из основной группы исследования, а также у детей с ОАП в конце неонатального периода сохранялось достоверное ($p<0,05$) снижение показателей периода реакции (r), показателя тромбиновой активности (k), времени формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка (T) по сравнению с контрольной группой, что отражало гиперкоагуляционное состояние системы гемостаза, хотя и в менее выраженной степени, чем в возрасте 5-7 дней жизни. Сохранялась повышенная фибринолитическая активность.

В возрасте 6 месяцев показатели детей всех групп исследования не имели статистически достоверных различий, отмечалась нормокоагуляция по всем показателям гемостаза.

Нами проведено динамическое изучение НСЕ у новорожденных групп наблюдения в сыворотке крови на протяжении неонатального периода жизни. Результаты исследований показали, что в группах наблюдения содержание НСЕ в сыворотке крови было значительно выше, чем у здоровых новорожденных. При этом, в раннем неонатальном периоде у новорожденных с ВПС активность НСЕ были самой высокой, особенно у недоношенных с ОАП- $26,19\pm 0,1$ мкг/л и сочетанными пороками сердца ДМЖП+ДМПП - $25,21\pm 0,03$, и превышала аналогичные показатели группы контроля более чем в 2 раза ($p<0,01$) (рис.8).

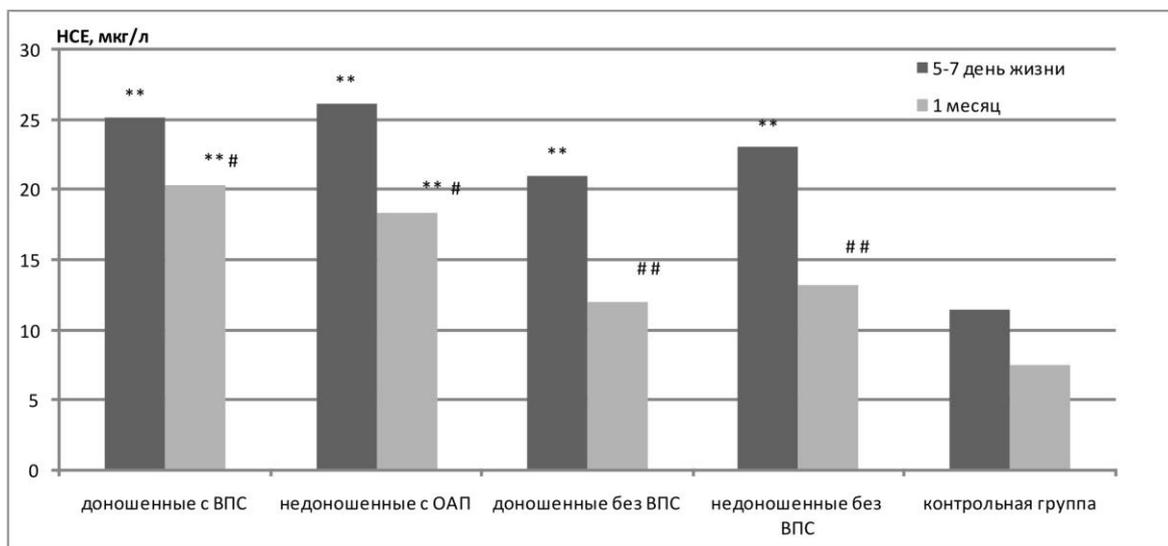


Рисунок 8. Активность нейроспецифической енолазы (мкг/л) в сыворотке крови у новорожденных групп наблюдения в неонатальном периоде. Примечание: * - $p<0,05$, ** $p<0,01$ - достоверность различий с контролем; # - $p<0,05$, ## - $p<0,01$ - достоверность различий с 5-7 сутками жизни.

В группе сравнения у новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы повышение активности нейроспецифической енолазы было таким же выраженным, и ее уровень составил максимальное значение у недоношенных новорожденных - $23,11 \pm 0,07$ мкг/л, который также значительно превышал показатели здоровых новорожденных ($p < 0,01$). Следует отметить, что активность НСЕ в сыворотке крови детей основной и группы сравнения не имела статистически значимой разницы как у доношенных, так и у недоношенных новорожденных.

При анализе показателей нейроспецифической енолазы в зависимости от характера поражения центральной нервной системы у новорожденных с врожденными пороками сердца в раннем неонатальном периоде более высокие значения НСЕ в сыворотке крови (в среднем $25,11 \pm 0,13$ мкг/л) были отмечены у детей с гипоксически-геморрагическим поражением центральной нервной системы (ВЖК I-II степени).

В возрасте 1 месяца у новорожденных с церебральной ишемией во всех группах наблюдения происходило статистически значимое снижение концентрации НСЕ по сравнению с ранним неонатальным периодом ($p < 0,05$).

У новорожденных с ВПС и тяжелой церебральной ишемией в конце неонатального периода сохранялись самые высокие показатели активности НСЕ ($25,21 \pm 0,03$ мкг/л), но статистически значимой разницы с показателями группы с ОАП в неонатальном периоде выявлено не было.

Таким образом, учитывая полученные нами данные следует отметить, что у новорожденных с гипоксической энцефалопатией и ВПС с наличием обогащения малого круга кровообращения отмечается быстрое истощение активности СДГ и α -ГФДГ, приводящее к нарушению внутриклеточного метаболизма. При этом, цитохимические показатели могут являться дополнительными критериями в оценке степени перенесенной гипоксии, характера клинических синдромов и степени тяжести поражения ЦНС.

Кроме того, изменение гемостатической функции у новорожденного с ВПС в виде хронометрической гиперкоагуляцией, сохраняющейся на протяжении на всего неонатального периода, в совокупности с высоким уровнем эндотелиина-1 являются агрессивными повреждающими факторами для клеток головного мозга, приводящих к церебральной ишемии со значительным повышением нейроспецифического белка и задержкой нервно-психического развития.

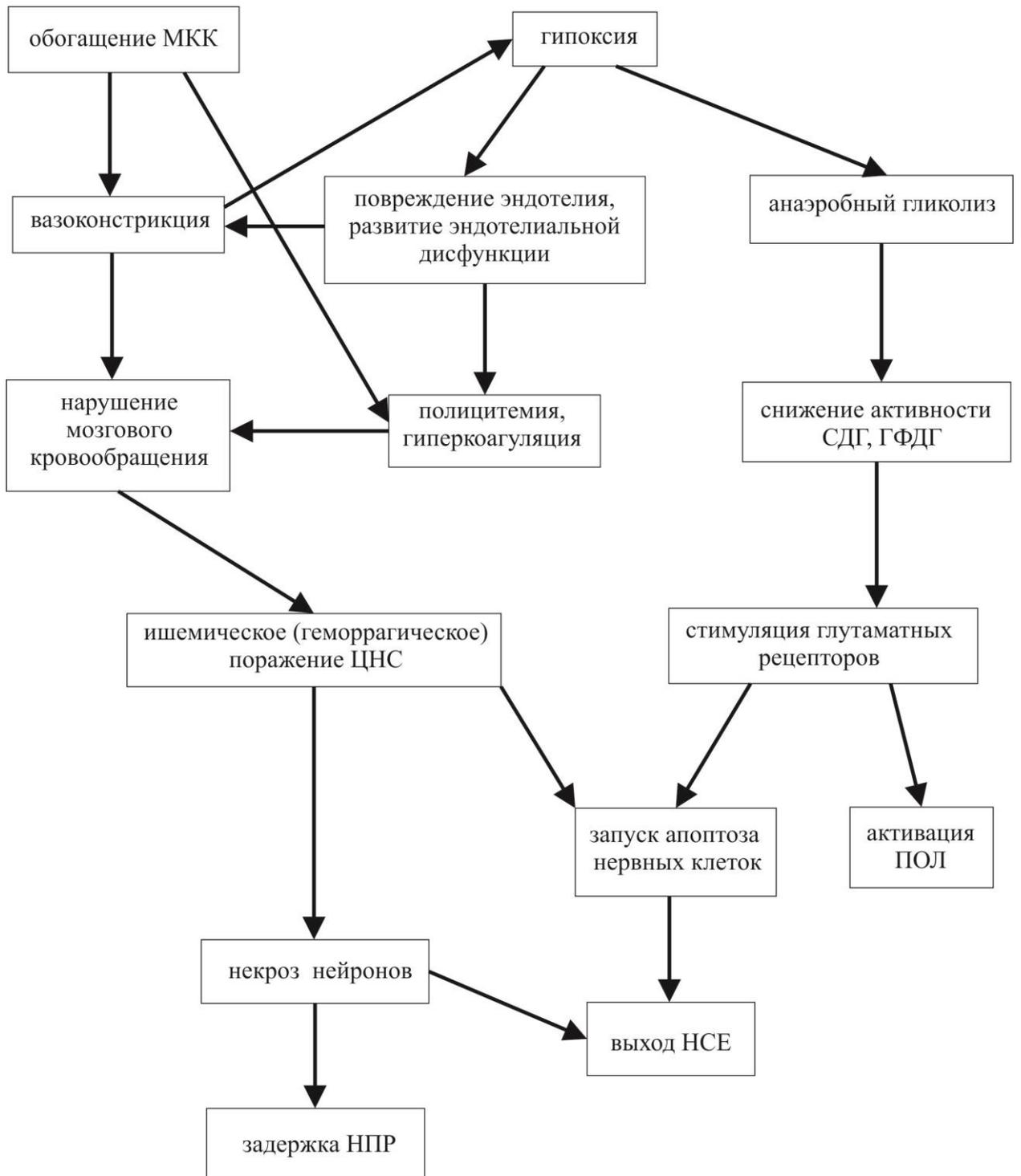


Рисунок 9. Схема патогенеза развития гипоксических поражений центральной нервной системы у новорожденных с врожденными пороками сердца и обогащением малого круга кровообращения.

ВЫВОДЫ

1. Гипоксически-ишемический характер поражения центральной нервной системы у новорожденных с врожденными пороками сердца с обогащением малого круга кровообращения в неонатальном периоде отмечается у 84 % детей, а гипоксически-геморрагического генеза (внутрижелудочковые кровоизлияния I и II степени)- в 16 % случаев, и проявляются в клинической картине синдромами угнетения, возбуждения и гипертензионно-гидроцефальными явлениями в зависимости от срока гестации новорожденных.
2. Снижение активности ферментов сукцинатдегидрогеназы и α -глицерофосфатдегидрогеназы в лейкоцитах новорожденных с врожденными пороками сердца, особенно выраженное при сочетанных формах пороков (ДМЖП+ДМПП) с недостаточностью кровообращения I ст., на протяжении неонатального периода играет значительную роль в механизмах гипоксического поражения ЦНС. Цитохимические показатели могут являться дополнительными критериями в оценке тяжести перенесенной гипоксии и степени церебральной ишемии.
3. В сыворотке крови новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС и врожденными пороками сердца на протяжении неонатального периода отмечаются достоверно высокие значения эндотелина-1, уровень которого находится в прямой корреляционной зависимости от степени тяжести поражения ЦНС и наличия сочетанной формы порока сердца с недостаточностью кровообращения.
4. Изменение гемостатической функции у новорождённых с врожденными пороками сердца с обогащением малого круга кровообращения характеризуется хронометрической гиперкоагуляцией и повышенной фибринолитической активностью, сохраняющихся на протяжении всего неонатального периода.
5. Высокое содержание нейроспецифической енолазы в сыворотке крови новорожденных с врожденными пороками сердца ассоциировано с наличием открытого артериального протока и гипоксически-геморрагическими поражениями ЦНС (внутрижелудочковыми кровоизлияниями I-II степени), и характеризует тяжелую степень гипоксической энцефалопатии в неонатальном периоде, что в совокупности с внутриклеточными метаболическими нарушениями, высоким уровнем эндотелина-1 и гиперкоагуляцией обуславливает задержку нервно-психического развития детей с врожденными пороками сердца, которое к возрасту 6 месяцев реализуется в задержке моторного развития и синдроме гипервозбудимости в 35% и 12,7% случаев, соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

С целью определения степени тяжести поражения центральной нервной системы у новорожденных с врожденными пороками сердца с обогащением малого круга кровообращения рекомендуется использовать комплекс клинико-функциональных и лабораторных исследований, включающих определение окислительно-восстановительных ферментов (сукцинатдегидрогеназы и α -глицерофосфатдегидрогеназы) в лейкоцитах, активности нейроспецифической енолазы и уровня эндотелина-1 в сыворотке крови новорожденных.

Прогностически неблагоприятными факторами неонатального периода для нервно-психического развития новорожденных с врожденными пороками сердца с обогащением малого круга кровообращения являются:

- уровень эндотелина-1 выше 1,47 фмоль/л;
- содержание нейроспецифической енолазы более 22,05 мкг/л при сочетанных формах пороков сердца с недостаточностью кровообращения и открытым артериальным протоком;
- снижение активности митохондриального фермента сукцинатдегидрогеназы менее 4,1 усл.ед. в лейкоцитах новорожденных с врожденными пороками сердца.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова, В. А. Перинатальные поражения центральной нервной системы и их последствия в практике педиатра: учебное пособие для врачей/ В.А. Александрова, Е.А.Братова.- СПб., 2008.- 70 с.
2. Альбицкий, В.Ю. Смертность подростков в Российской Федерации/ В.Ю. Альбицкий, А.Е. Иванова, А.Г. Ильин и др.// Российский педиатрический журнал. -2009.-№3.-С.4–10.
3. Амасьянц, Р. А. Клиника интеллектуальных нарушений: Учебник /Р.А. Амасьянц, Э.А. Амасьянц.- Москва: Педагогическое общество России, 2009.- 320с.
4. Артемьева, И.И. Клинико-биохимические особенности перинатального поражения ЦНС у новорожденных/ И.И. Артемьева, Н.С. Черкасин// Мать и дитя: Материалы II Российского форума.-М.-2000.-С.346-347.
5. Афонин, А.А. Динамика показателей церебральной гемодинамики и эндотелийзависимых факторов её регуляции у детей с перинатальным поражением ЦНС на первом году/ А.А. Афонин, В.В. Строгулин, И.Г. Логинова, Н.А. и др.//Педиатрия.- 2011.-Т. 90.-№ 1.-с.30-33.
6. Баканов, М.И. Клинико-диагностическое значение енолазы и основного миелина у новорождённых с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС/М.И. Баканов, В.В. Алтырцев, О.В. Гончарова и др.//Российский медицинский журнал.-2003.-№4.-С. 19-23.
7. Баканов, М.И. Новые биохимические критерии диагностики и прогноза перинатальных поражений ЦНС у новорожденных детей/ М.И. Баканов, В.В. Алтырцева, В.Н. Подкопаев//Научный центр здоровья детей Российской АМН.-Москва.-2001.-235с.
8. Баранец, Н.А. Проблемы профилактической медицины / Н.А. Баранец, Н.В. Баранец, Р.П. Нарциссов. - Омск. - 1996. - С. 181-193.
9. Баранов, А.А. Состояние здоровья детей в Российской Федерации/ А.А. Баранов //Педиатрия.-2012.-Т. 91.-№ 3.- С. 9-14.
10. Барашнев, Ю.И. Перинатальная неврология/Ю.И. Барашнев.- Москва: Триада-Х, 2001.- 640 с.

11. Барашнев, Ю.И. Роль гипоксически-травматических повреждений головного мозга в формировании инвалидности с детства/ Ю.И. Барашнев, А.В. Розанов, В.О. Панов и др.//Российский вестник перинатологии и педиатрии.-2006.-№4.-С. 41-46.
12. Баркаган, З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза/ З.С. Баркаган, А.П. Момот// Российский вестник перинатологии и педиатрии. -2001. -№5. – С.46-54.
13. Белозеров, Ю.М. Детская кардиология/ Ю. М. Белозеров.- Москва: МЕДпресс-информ, 2004.- 600 с.
14. Белоусова, Т.В. Особенности реабилитации и терапии в остром периоде перинатальной церебральной патологии/ Т.В. Белоусова, Л.А. Ряжина// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.-2010.-№11.-С.31-35.
15. Белоусова, Т.В. Система гемостаза у новорожденных детей: учебное пособие/ Т.В. Белоусова, И.В. Андрюшина.- Новосибирск: Сибмедиздат НГМА,2004.-64 с.
16. Блинов, Д.В. Современные подходы к патогенезу и прогнозированию исходов гипоксически-ишемического поражения ЦНС в перинатальном периоде/ Д.В. Блинов// Акушерство, гинекология и репродукция.-2012.-Т.6.-№3.-С.34-38.
17. Бокерия, Л. А. Некоторые аспекты проблемы врожденной патологии системы кровообращения в Российской Федерации / Л.А. Бокерия, Р.Г. Гудкова// Детские болезни сердца и сосудов.- №2.- 2004.- С. 1-7.
18. Бокерия, Л.А. Состояние вопроса по специальности "Детская кардиология" / Л.А. Бокерия, М.Р. Туманян, Р.Г. Гудкова// Детские болезни сердца и сосудов. -№1.-2004.-С. 31-39.
19. Бокерия, Л.А. Нарушения церебрального венозного кровообращения у больных с сердечно-сосудистой патологией / Л.А. Бокерия, Ю.И. Бузиашвили, М.В. Шумилина.- Москва: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2003.- 162с.
20. Бокерия, Л. А. Сердечно-сосудистая хирургия — 2002. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения / Л. А. Бокерия, Р. Г. Гудкова. - Москва: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2003. - 108 с.
21. Болдырев, А. А. Окислительный стресс и мозг / А. А. Болдырев // Соросовский образовательный журнал.- 2001. - № 4. - С. 21-28.

22. Бондаренко, Е.С. Перинатальная гипоксическая энцефалопатия /Е.С. Бондаренко, В.Л. Зыков.- Москва: Российская Медицинская Академия последипломного образования, Русс-Мед., 2002.-260с.
23. Бочкова, Л.Г. Состояние системы гемостаза новорожденных при острой перинатальной гипоксии: автореф. дис....канд.мед.наук:14.00.09/Л.Г. Бычкова.- Саратов, 1999.-23с.
24. Быкова , Ю.К. Допплерографическая характеристика венозной системы головного мозга при перинатальном поражении ЦНС у новорожденных: дисс....канд.мед.наук:14.01.13/Ю.К. Быкова.- Москва, 2003.-230 с.
25. Ватолин, К.В. Нейросонография: анализ причин ошибок в диагностике перинатальных кровоизлияний у недоношенных детей/ К.В. Ватолин// Ультразвуковая диагностика заболеваний головного мозга у детей.- Москва, 2000.- 127 с.
26. Ватолин, К.В. Ультразвуковая диагностика заболеваний головного мозга у детей/К.В. Ватолин. –2-е изд., доп.- Москва: Видар-М, 2000.-136 с.
27. Вельтищев, Ю.Е. Актуальные направления научных исследований в педиатрии/Ю.Е. Вельтищев// Российский вестник перинатологии и педиатрии.-2008.-№1.-С. 5-11.
28. Власова, А.Н. Социальные и биологические факторы риска врожденных пороков сердца у детей /А.Н. Власова, Т.М. Вишнякова, А.Б. Долина// Актуальные проблемы педиатрии: сб. материалов XV конгресса педиатров России.- Москва, 2011.- С. 143-144.
29. Волкова, О.А. Результаты клинико-лабораторного обследования детей раннего и дошкольного возраста с задержкой физического развития/О.А. Волкова, С.Ю. Захарова // Актуальные проблемы педиатрии: сб. материалов XV конгресса педиатров России - Москва, 2011.-С.148-149.
30. Володин, Н.Н. Перинатальная неврология – проблемы и пути решения/Н.Н. Володин// Неврология и психиатрия.- 2009.-№ 10.-С. 4–8.
31. Володин, Н.Н. Современные подходы к комплексной терапии перинатальных поражений ЦНС у новорожденных/ Н.Н. Володин, С.О. Рогаткин// Фарматека.-2009.-№2.-С.72.

32. Володин, Н.Н. Изменение содержания нейроспецифических белков, нейронспецифической енолазы, лейцин-аминопептидазы и цитокинов факторов опухолей альфа у детей с перинатальным поражением ЦНС/ Н.Н. Володин, Д.Н. Дегтярёв, А.А. Хачатрян, А.П. Хохлов //РГМУ, Москва.-Педиатрия.-№5.-2009.-С.15-19.
33. Володин, Н.Н. Неонатология. Национальное руководство под ред. Н.Н.Володина, Москва: Геотар-Медиа .-2007- С.78-79.
34. Володин, Н.Н. Новые подходы к диагностике перинатальных поражений нервной системы у детей первого года жизни и их классификация / Н.Н. Володин, М.И. Медведев, С.О. Рогаткин // Педиатрия.-2004.-№1- С. 5-9.
35. Выхрюстик, Ю. В. Патология тромбоцитарного звена гемостаза у новорожденных / Ю.В. Выхрюстик, О.В. Куликова, О.А. Майорова// Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. — 2003. — Т. 2.- № 2. — С. 38–43.
36. Галактионова, М.Ю. Неврологический статус подростков, перенёсших на первом году перинатальную энцефалопатию/ М.Ю. Галактионова, И.Н. Чистякова, А.Л. Рахимова, Е.Е. Колмагорова и др.// Актуальные проблемы педиатрии: сб. материалов XV конгресса педиатров России.-Москва,2011.-С.169-170.
37. Гнусаев, С.Ф. Малые аномалии развития сердца у детей /С.Ф. Гнусаев// Актуальные проблемы педиатрии: сб. материалов XV конгресса педиатров России. -Москва, 2011.- С. 187-188.
38. Горев, В.В.Состояние протеолитических систем, сосудистого эндотелия и церебральной гемодинамики у новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы: автореф. дис...канд.мед.наук:14.00.09/14.00.16/ В.В.Горев. -Томск, 2008.-23с.
39. Дементьева, Д.М. Влияние хронической патологии родителей на возникновение врождённых пороков развития у детей/ М.Д. Дементьева, С.М. Безроднова, О.Ю. Хорев и др.//Актуальные проблемы педиатрии: сб. материалов XV конгресса педиатров России.- Москва, 2011.-С.233-234.
40. Долгов, В.В. Иммуноферментный анализ в клинико- диагностических наблюдениях/ В.В. Долгов, Н.Г. Ракова, В.Е. Колупаев, Н.С. Рытикова.- Москва: Издательство Триада, 2007.- С. 220-223.

41. Дорофеева, Е.И. Особенности гемостаза у новорожденных детей/ Е.И. Дорофеева, В.Г. Демихов, Е.В. Демихова, В.Б. Скобин и др.//Тромбоз, гемостаз и реология.-2013.- №1(53).-С.44.
42. Егорова, А.Т. Роль маркеров эндотелиальной дисфункции в диагностике отслойки хориона / А.Т. Егорова, И.А. Невзорова, А.Б. Салмина и др.// Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии: материалы V всероссийского образовательного конгресса.- Москва- 2012.-С. 55-56.
43. Журба, Л.Т. Количественна оценка двигательных, речевых и психических функций детей первого года жизни/ Л.Т. Журба.-Москва,1999.-40 с.
44. Занина, Е.В. Функциональное состояние эндотелия у доношенных новорожденных, родившихся от женщин с гипертонической болезнью /Е.В. Занина, Г.Н. Чистякова, И.А. Газиева //Педиатрия.-2013.-Т. 92.-№ 2.- С.21-24.
45. Зиненко, Д.Ю. Новый подход к диагностике и лечению постгеморрагических гидроцефалий у недоношенных детей/ Д.Ю. Зиненко, М.Ю. Владимиров// Вопросы практической педиатрии.- 2009.- Т.3.- №3.- с.5-10.
46. Зыкова, В.П. Методы исследования в детской неврологии: уч. пособие под редакцией В.П. Зыкова.- Москва: Триада-Х, 2004.- 79с.
47. Камипов, Ф.Х. Свободнорадикальное окисление и механизмы клеточной адаптации у новорожденных / Ф.Х. Камипов, Э.Н. Ахмедеева, Н.Г. Крюкова, И.Э. Абропова // Здравоохранение Башкортостана. - 1999. - № 3. - С. 94-98.
48. Карнилов, А.В. Клинические и биохимические критерии оценки состояния новорожденных при ВПС: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09/ А.В. Карнилов. – Иваново, 2002. – 28 с.
49. Классификация перинатальных поражений нервной системы у новорожденных /Методические рекомендации №99/34 под ред. Н.Н. Володина, А.С. Петрухина- Москва- 2000.
50. Кривоногова, Т.С. Малые мозговые дисфункции и нарушение памяти у детей дошкольного возраста/ Т.С. Кривоногова, Л.А. Черновская, Т.Е. Тропова // Российский педиатрический журнал.-2007.-№3.- С.11-13.

51. Кузьмина, Л. А. Гематология детского возраста / Л. А. Кузьмина.- Москва: МЕДпресс-информ, 2001.-400 с.
52. Литвиненко, Л.А. Изменения системы антиоксидантной защиты крови новорожденных детей с различной патологией / Л.А. Литвиненко, Л.А. Данилова, Н.П. Шабалов// Вопросы медицинской химии. – 2002. – Т. 48. - № 5. – С. 513-518.
53. Лиховецкая, З. М. Реология крови в гематологии и трансфузиологии/ З.М. Лиховецкая//Патофизиология крови. - Москва, 2004. - С. 67-72.
54. Лупинская, З.А. Эндотелий сосудов - основной регулятор местного кровотока/ З.А. Лупинская// Вестник КРСУ.-2002.-№7.-С.3-10.
55. Макарова, Е.А. Перивентрикулярная лейкомаляция: факторы риска и прогноз/ Е.А. Макарова Е.А., В.Ю. Здвижкова, В.Ю. Мартынюк// Современная педиатрия.-2007.-№1(14).-С.195-197.
56. Медведев, М.И. Последствия перинатальных гипоксически-ишемических поражений головного мозга у доношенных новорождённых: диагностика и принципы восстановительного лечения/ М.И. Медведев, М.Г. Дегтярева, А.В. Горбунова, О.В. Гребенникова и др.//Педиатрия.-2011.-Т.90.-№1.-С. 66-70.
57. Михайлов, Г.Г. Активность кислой фосфатазы для оценки функционального состояния лизосом нейтрофилов/ Г.Г. Михайлов// Лабораторное дело.-1996.-№8.-С.46-48.
58. Михалев, Е. В. Структура сердечного ритма и клинические аспекты адаптации недоношенных новорожденных с гипоксически-травматическим поражением ЦНС на этапах реабилитации: автореф. дис. . . канд. мед. Наук:14.00.09/ Е. В. Михалев.- Томск, 1997. - 24 с.
59. Михалев, Е.В. Перинатальные поражения центральной нервной системы в структуре заболеваемости новорожденных детей города Томска/ Е.В. Михалев, Т.С. Кривоногова, Е.Г. Быбченко, Т.Е. Тропова, В.А. Желев //Мать и дитя в Кузбассе.- №4 (47).- 2009.- С.35-38.
60. Михалев, Е.В. Онтогенетические особенности гемостаза у новорождённых детей/ Е.В. Михалев, Г.П. Филиппов, С.П. Ермоленко// Анестезиология и реаниматология.-2003.-№1.-С. 28-30.

61. Момот, А. П. Принципы, методы и средства лабораторной диагностики патологии гемостаза на современном этапе / А.П. Момот//Лабораторная диагностика. — 2004. — № 2. — С. 52–70.
62. Моргунов, А.В. Диагностическое значение уровня белков нейрональной и глиальной природы в крови при гипоксически-ишемическом поражении головного мозга у новорождённых/ А.В. Моргун, О.С. Окунева, А.Б. Салмина и др.// Актуальные проблемы педиатрии: сб. материалов XV конгресса педиатров России.- Москва, 2011.- С.592-593.
63. Мутафьян, О. А. Частота встречаемости и структура ВПС среди больных детей Санкт-Петербурга / О. А. Мутафьян, А. Воробьев, Т. Н. Макушкина // Вестник аритмологии. - 2000. - № 18. - 110.
64. Мутафьян, О.А. Пороки и малые аномалии сердца у детей и подростков/ О.А. Мутафьян// СПб: МАЛО.-2005.-480 с.
65. Назаров, С.Б. Особенности эндотелиальной дисфункции от матерей с гестозом / С.Б. Назаров, И.Г. Попова// Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии: материалы V всероссийского образовательного конгресса.- Москва.- 2012.-С. 91-92.
66. Остроумова, О.Д. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях/ О.Д. Остроумова, Р.Э. Дубинская// Кардиология.-2005.-№2.- С.59-62.
67. Пальчик, А.Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорождённых/А.Б. Пальчик, Н.П. Шабалов.- СПб, 2010.- 510с.
68. Пальчик, А.Б. Неврология недоношенных детей/А.Б.Пальчик, Л.А. Федорова, Н.Е. Понятишин.- Москва: Медпресс-информ, 2012.- 345 с.
69. Панахова, Н.Ф. Патогенетические механизмы нарушений функций гематоэнцефалического барьера у недоношенных новорожденных с церебральной ишемией /Н.Ф. Панахова, С.А. Гусейнова, С.Ш. Гасанов и др.// Педиатрия.-2013.-Т. 92.- № 2.- С .28-33.
70. Перинатальные проблемы воспроизводства населения России (по данным анализа статистических форм №№13,32) 01.12.2012 г. Л.П. Суханова, Т.В. Кузнецова, ФГУ ЦНИИОИЗ.- Москва.- Социальные аспекты здоровья населения.- №16.

71. Полуэктова, М.Г. Структура расстройств сна у детей грудного и раннего возраста / М.Г. Полуэктов, Е.С. Тарасенко, Б.М. Блохин и др.// Актуальные проблемы педиатрии: сб. материалов XV конгресса педиатров России. -Москва, 2011.- С. 678-679.
72. Попова, И.Г. Клинико-лабораторная оценка функции эндотелия при развитии перинатальных поражений ЦНС у новорожденных от матерей с гестозом/ И.Г. Попова, Т.В. Чаша, Г.Н. Кузьменко и др.// Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2010.-№ 55(4). -С. 18–22.
73. Попова, И.Г. Эндотелиальная дисфункция в период ранней постнатальной адаптации доношенных новорождённых детей/ И.Г. Попова, С.Б. Назаров, Е.В. Филькина и др.//Педиатрия.-2013.-Т.92.- №2.- С.16-21.
74. Раяпов, Н.О. Оценка мозгового кровотока у новорожденных и детей первого года жизни с ВПС методом транскраниальной доплерографии: дисс...канд. мед. н.: 14.01.13/ Н.О. Раяпов.- Москва, 2004.- 120с.
75. Рогаткин, С.О. Перспективы иммунохимического определения нейронспецифических белков для диагностики ППЦНС у новорожденных / С.О. Рогаткин. Н.Н. Володин, О.И. Гурина// Педиатрия.- 2001- №4.- С.35-43
76. Руденко, Н.В.Состояние здоровья недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении/ Н.В. Руденко, С.Н. Бениова//Тихоокеанский медицинский журнал. -2012.-№ 3.-С.34–36.
77. Свирин, П.В. Тромбозы, не связанные с сосудистыми катетерами у детей/ П.В. Свирин, Г.А. Суханова, В.В. Вдовин и др.// Материалы конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии», Москва.- 2009.- С.451–452.
78. Сидоркин, А.Н. Биохимические основы системы гемостаза диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови/ А.Н. Сидоркин, В.Г. Сидоркин, М.В. Преснякова //Н. Новгород.-2001.- 256 с.
79. Смирнова, И.Е. Эндотелиальная дисфункция при гипоксически-ишемических поражениях мозга у детей/ И.Е. Смирнов, Л.Д. Шакина, Ю.В. Ровенская и др.// Российский педиатрический журнал.-2010.-№4.-С.32-37.

80. Суворова, А. В. Патология системы гемостаза у новорожденных: уч. пособие/А.В. Суворова, Л.И. Абраменко, И.В. Курдеко, Р.В. Назарова.— Барнаул: АГМУ, 2004. — 36 с.
81. Сулова, Г.Ф. Цитохимические показатели лейкоцитов у детей с гипоксическим поражением ЦНС / Г.Ф. Сулова, Р.П. Нарциссов // Архив анатомии. – 1975. - № 12. – С. 37-41.
82. Сухих, Г.Т. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии/ Г.Т. Сухих, Е.М. Вихляева, Л.В. Ванько и др.//Акушерство и гинекология. – 2008. - № 5. – С. 3-7.
83. Сухоруков, В.С. Индивидуальные особенности тканевого энергообмена их роль в развитии детских болезней/ В.С. Сухоруков//Российский вестник перинатологии и педиатрии.-2011.-Т.56.-№2.-С.4-11.
84. Сухоруков, В.С. Очерки митохондриальной патологии/ В.С. Сухоруков.-Москва: Медпрактика, 2011.-288 с.
85. Сухоруков, В.С. Проблемы диагностики митохондриальной недостаточности/ В.С. Сухоруков// Клинико-лабораторный консилиум.-2012.-№2.-С.41-47.
86. Таболин, В.А. Актуальные проблемы перинатальной кардиологии/В.А. Таболин, Н.П. Котлукова, Л.В. Симонова и др.//Педиатрия.-2005.-№3.-С. 13-18.
87. Тимофеева, Л.А. Особенности адаптации поздних недоношенных детей в раннем неонатальном периоде/ Л.А. Тимофеева, В.Л. Лачинян, Д.Н. Дегтярев, О.С. Кулакова и др.// Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии: материалы V всероссийского образовательного конгресса.- Москва.- 2012.-С. 123-124.
88. Туманян, М.Р. Сравнение особенностей гемостаза у детей первого года жизни с «бледными» и цианотическими врождёнными пороками сердца/ М.Р. Туманян, Н.Н. Самсонова, А.Н. Котова, М.А. Абрамян и др.//Бюллетень Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания», Москва.-2010.-Т.11.-№3.-С.171.
89. Харламова, Н.В. Особенности функционального состояния эндотелия сосудов у новорожденных с постгипоксическими нарушениями сердечно-сосудистой системы / Н. В. Харламова, Т. В. Чаша, Г. Н. Кузьменко, И. Г. Попова // Детские болезни сердца и сосудов. – 2009. – № 3. – С. 64–69.

90. Царегородцев, А.Д. Митохондриальная медицина-проблемы и задачи/А.Д. Царегородцев, В.С. Сухоруков//Российский вестник перинатологии и педиатрии.-2012.- Т.57.-№4(2).-С.4-12.
91. Чупрова, А.В. Система неонатального гемостаза в норме и при патологии/ А.В. Чупрова// Бюллетень СО РАМН.-2013.-№4.-С.13-19.
92. Шабалов Н.П. Неонатология/ Н.П. Шабалов.-Москва: МЕДпресс-информ.-2009.-1268с.
93. Шабалов, Н.П. Гемостаз в динамике первой недели жизни как отражение механизмов адаптации к внеутробной жизни новорождённого/ Н.П. Шабалов, Д.О. Иванов//педиатрия.-2000.-№3.-С.84-86.
94. Шабалов, Н.П. Ноотропные и нейропротекторные препараты в детской неврологической практике/ Н.П. Шабалов, А.А. Скоромец, А.П. Шумилина и др.// Вестник ВМА.-2005.- №1(5).-С.24-29.
95. Шляхто, Е.В. Клеточные и молекулярно-генетические аспекты эндотелиальной дисфункции/ Е.В. Шляхто, О.А. Берковия, О.М. Моисеева// Вестник РАМН.-2004.-№10.- С.50-52.
96. Шниткова, Е.В. Нервно-психическое здоровье детей, перенесших перинатальное поражение нервной системы / Е. В Шниткова., Е. М. Бурцев и др. // Журнал неврологии и психиатрии- 2000. - № 3. — С. 57-59.
97. Abel, H.T. Intracerebral hemorrhage and its sequelae in high risk newborn infants relation to oxygen deficiency status/ Kleinhaus F., Lamme W. et al. //Rienderartz Praz.-2002.-Vol. 60.- №2.-P. 40-42.
98. Azzopardi, D.V. Moderate Hypothermia to Treat Perinatal Asphyxial Encephalopathy/ Strohm D., Edwards A.D., et al. //N Engl J.- Med .-2009.- P.49-58.
99. Balduini, W. Long lasting behavioral alterations following a hypoxic/ischemic brain injury in neonatal rats/ Balduini W. //Brain Research.-2000.- Vol. 859.-P. 318-322.
100. Balladh, P. Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants: Mechanism of Disease/ Balladh P.// Pediatr Res.-2010.-№ 67(1).- P.1-8.
101. Bancalari, E. Patent ductus arteriosus in premature infants/ Bancalari E, Claure N.//Neonate.-2005.- Vol. 88.-№2.-P. 192-201.

102. Bassan, H. External Ventricular Drainage Study Investigators. Timing of external ventricular drainage and neurodevelopmental outcome in preterm infants with posthemorrhagic hydrocephalus/ Bassan H, Eshel R, Golan I et al. // *Eur J Paediatr Neurol.* - 2012. - № 16(6). - P. 662-670.
103. Bassan, H. Intracranial hemorrhage in the preterm infant: understanding it, preventing it/ Bassan H. // *Clin Perinatol.* - 2009. - № 36(4). - P. 737-762.
104. Begic, H. Risk factors for the development of congenital heart defects in children born/ Begic H., Carey E. // *Newborn and Infants Nursing Reviews.* - 2003. - Vol. 3. - № 4. - P. 126-135.
105. Biagoni, E. Electroencephalography in infants with periventricular leucomalacia: prognostic features at preterm and term age/ E. Biagoni, L. Bartalena, A. Boldrini, R. Pieri // *Child. Neurol.* - 2000. - № 5. - P. 1-6
106. Blackburn, E. H. Neonatal polycythemia causing multiple cerebral infarct / E. H. Blackburn // *Nature.* 1999. - Vol. 350. - P. 369-373.
107. Blennow, M. Brain specific proteins in the cerebrospinal fluid of severely asphyxiated newborn infants / Blennow M., Savman K., Liss P. et al. // *Acta Paediatr.* 2001. - № 90. - P. 1171-1175.
108. Collins-Nakai, R.L. When to consult a pediatric cardiologist: 2002 R. L. Collins – Nakai *Indian J. Ped.* 2002. Vol. 69. № 4. P. 315-319.
109. Dennis Azzopardi, Peter Brocklehurst, David Edwards, Henry Halliday, Malcolm Levene, Marianne Thoresen, Andrew Whitelaw, and The TOBY Study Group. The TOBY Study. Whole body hypothermia for the treatment of perinatal asphyxial encephalopathy: A randomised controlled trial. - *BMC Pediatr.* - 2008. - № 8(17); <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/8/17>.
110. Ellis, R.E. Mechanisms and function of cell death / R.E. Ellis, J.Y. Yuan, H.R. Horvitz // *Ann. Rev. cell. Biol.* - 2001. - Vol. 7 - P. 663-667.
111. Gazzolo, D. Circulating S 100 beta protein is; increased in intrauterine growth-retarded fetuses/ Gazzolo D., Marinoni E., Diborio R., Eituanian M., Bruschetti P.L. // *Pediatr. Res.* - 2002. - № 51(2). - P. 215-9.
112. Gupta, S.N. Intracranial hemorrhage in term newborns: management and outcomes/ Gupta S.N., Kechli A.M., Kanamalla U.S. // *Pediatr Neurol.* - 2009. - № 40. - P. 1-12.

113. Hathaway, W. E. Perinatal coagulation / W. E. Hathaway, J. Bonnar. New York e. a.// 2000.-P.235.
114. Lam, H.P. Ventricular access device versus ventriculosubgaleal shunt in post hemorrhagic hydrocephalus associated with prematurity/ Lam HP, Heilman CB// J Matern Fetal Neonatal Med.- 2009ю-№11.-P. 1097-1101.
115. Lippi G. Coagulation testing in pediatric patients: the young are not just miniature adults / Lippi G., Franchini M., Montagnana M., Guidi G. C.// Semin. Th romb. Hemost. — 2007. — Vol. 33.- № 8. — P. 816–820.
116. Mauer U.M. A survey on current practice in the neurosurgical management infants with posthemorrhagic hydrocephalus in Germany/ Mauer U.M., Unterreithmeir L., Jahn A. et al. //J Neurol Surg Cent Eur Neurosurg. -2013.-№ 74(2).-P.82-86.
117. Monagle P. Hemostasis in neonates and children: Pitfalls and dilemmas / Monagle P., Ignjatovic V., Savoia H. // Blood reviews. — 2010. — Vol. 24.- № 2. — P. 63–68.
118. Mupanemunda R. H. Cardiovascular support of the sick neonate/ R. H. Mupanemunda//Current Paediatrics. -2006. -Vol. 16. -№3.- P. 176-181.
119. Neds. De Alarcon P. A. Neonatal hematology /Neds. De Alarcon P. A., Werner E. J.// New York: Cambridge University Press.-2005. — 452 p.
120. Oechslin, E. Organizational and medical aspects of transition of juveniles with congenital heart defects to adult cardiology care / E. Oechslin, A. Hoffmann // Ther Umsch.- 2001. - Vol. 58.-№ 2. - P. 111-118.
121. Oza, V, Treat J, Cook N, Tetzlaff MT, Yan A. Subcutaneous fat necrosis as a complication of whole-body cooling for birth asphyxia/ Oza V., Treat J., Cook N., Tetzlaff M.T., Yan A.// Arch. Dermatol.– 2010.– Vol. 146. – P. 882–885.
122. Park, M. Pediatric cardiolodgy for practitioners / M. Park. - N.-Y.: Mosby, 2002. – P.534.
123. Rubanyi, G. M. Endothelins: molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and pathophysiology / G. M. Rubanyi, M. A. Polokoff // Pharmacol. Rev.- 2004. - Vol. 46 - P. 325-415.

124. Shankaran, S. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy/ Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, et al // N. Engl. J. Med. – 2005. – V. 353. – P. 1574–1584.
125. Taylor, K.M. Central nervous system effects of cardiopulmonary bypass/ Taylor K.M.//Ann Thorac Surg.- 1999.- 66. -P. 2-40.
126. Verdu – Perez, A. Blood neuronal specific enolase in newborns with perinatal asphyxia/ Verdu – Perez A., Falero M.P., Arroyos A. et al. //Rev Neural. 2001 – Vol. 32. – P. 714 – 717.
127. Wahlgren, N.G. Neuroprotection in cerebral ischemia/ N.G. Wahlgren, N.Ahmed//Cerebrovasc Dis.-2004.- Vol.17.-P.153-166.
128. Wallace, D.C. Energetics, epigenetics, mitochondrial genetics/ D.C. Wallace, W. Fan// Mitochondrion.-2010.- Vol.10.-P.12-31.
129. Wallace, D.C. Mitochondria as Chi/ D.C. Wallace// Genetics.-2008.-Vol.179.-P.727-735.
130. Watanabe, K. Neonatal EEG: a powerful tool in the assessment of brain damage in preterm infants/ Watanabe K., Haykawa F., Okumura A. //Brain Dev.- 1999.-№ 21 (6) .-P. 361-372.
131. Whitelaw, A. Management of posthaemorrhagic ventricular dilatation/ Whitelaw A, Aquilina K. //Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.- 2012.-№ 97(3).-P. 229-233.
132. Wickey, G.S. Brain protection during cardiac surgery / Wickey G.S., Hickey P.R. // The practice of cardiac anesthesia. Boston etc.,-1999.- P. 710-727.
133. Zahka, K.C. Associated abnormalities in children with congenital heart disease. In: Heart disease in infants, children and adolescents/ Zahka K.C.// Baltimore.-1995.- Vol. 1.- P. 614 – 626.
134. Zeb, A. Sclerema neonatorum: a review of nomenclature, clinical presentation, histological features, differential diagnoses and management/ Zeb A, Darmstadt GL. // J. Perinatol.– 2008.– V. 28.– P. 453–460.