

На правах рукописи

ПОГУДИНА

Анна Сергеевна

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

14.01.08 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск 2014

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Желев Виктор Александрович

Официальные оппоненты:

заведующий кафедрой факультетской педиатрии и неонатологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

д-р медицинских наук, профессор

Белоусова Тамара Владимировна

научный сотрудник отделения детской кардиологии ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН, кандидат медицинских наук

Свинцова Лилия Ивановна

Ведущая организация:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «22» мая 2014г. в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Автореферат разослан «__» _____ 2014г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Агеева Т.С.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

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. 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 (ВПС) занимают главенствующее место – 8 на 1000 или 1 на 125 живорожденных, и представляют серьезную медико-социальную проблему, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения и актуальности данной патологии у детей [Бокерия Л.А., 2004; Володин Н.Н., 2009; Баранов А.А., 2012; Дементьева Д.М., 2011].

Изменения центральной гемодинамики, наблюдаемые при врожденных пороках сердца, влияют на церебральный кровоток и являются причиной острых и хронических гипоксически-ишемических повреждений мозга, которые в перинатальном периоде является одной из главных причин смертности новорожденных, а также развития тяжелой патологии центральной нервной системы с исходом в инвалидизацию в 60-70% случаев [Володин Н.Н., 2009; Александрова В.А., 2008; Тарасенко Е.С., 2011].

В научной среде активно продолжается изучение диагностики и клинических последствий перинатальных поражений ЦНС при различных сопутствующих патологиях, а также достигнут значительный прогресс в изучении механизмов, лежащих в основе развития тех или иных форм гипоксически-ишемических поражений центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденных [Афонин А.А., 2011; Быкова Ю.К., 2003; Долгов В.В., 2007; Mauer U.M., 2013].

В проводимых ранее исследованиях выявлено, что центральными звеньями патогенеза гипоксических поражений ЦНС являются как цереброваскулярные расстройства, так и метаболические нарушения [Сухоруков В.С., 2002; Lam H.P., 2009; Логинова Н.А., 2011]. Гипоксия изменяет структуры и функции клеточных мембран, нарушая энергообмен в клетках на фоне окислительного стресса, который приводит к деструкции мембран нейронов и их гибели [Дагбаева Л.Ц., 2003; Тимофеева Л.А., 2012; Гусейнова С.А., 2013].

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 новые возможности для понимания патогенеза выявленных нарушений у детей с данной патологией. Поскольку в структуре врожденных пороков сердца на пороки с обогащением малого круга кровообращения 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 данного типа.

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.

Впервые 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 здоровых новорожденных, и сохраняется на высоком уровне до 6 месяцев жизни в отличие от детей с гипоксической энцефалопатией без ВПС. 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 нейроспецифической енолазы в неонатальном периоде отмечена у новорожденных с открытым артериальным протоком (ОАП) и у детей с гипоксически-геморрагическим поражением центральной нервной системы.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате исследования получены данные о механизмах клинко-метаболической адаптации и гемостазиологических изменениях при гипоксических поражениях ЦНС у новорожденных с ВПС с обогащением малого круга кровообращения. Отмечены гиперкоагуляционные изменения в системе гемостаза на фоне эндотелиальной дисфункции, которые сопровождаются истощением внутриклеточных метаболических ферментов в ответ на гипоксию, с последующим повреждением нейронов головного мозга и значительным повышением активности нейроспецифической енолазы в сыворотке крови у 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 (ВЖК I и II степени) повреждения ЦНС 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 (СДГ и α -ГФДГ) 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 ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 2 статьи в журналах «Перечня ВАК», 5 тезисов, в том числе 2 на международной конференции.

Личное участие автора

Весь клинический материал, представленный в диссертации, получен, обработан, проанализирован и описан лично автором.

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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика клинического материала

Научная работа 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). Обследование детей проводилось на базе ОГАУЗ «Областной перинатальный центр» (главный врач А.В. Холопов) и отделения патологии новорожденных ОГАУЗ «Детской больницы №1» (главный врач А.П. Балановский).

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 «бледного» типа с обогащением малого круга кровообращения, 30 детей–с гипоксическим поражением ЦНС без ВПС. Диагноз гипоксического поражения ЦНС устанавливался согласно «Классификации перинатальных поражений нервной системы у новорожденных» (Володин Н.Н., Петрухин А.С. 2000), последствия перинатальных поражений нервной системы у детей первого года–в соответствии с классификацией Российской Ассоциации специалистов перинатальной медицины (2005).

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

Основную группу составили 50 новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС на фоне ВПС с обогащением малого круга кровообращения. Из них 42 (84%) ребенка имели церебральную ишемию средней и тяжелой степени, среди которых доношенных новорожденных было 32 (64%) и 10 (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).

Группу сравнения составили 30 новорожденных с церебральной ишемией без ВПС. Из них 80% (24 ребенка: 16 (53,3%) доношенных и 8 (26,7%) недоношенных сроком гестации 35-37 недель) имели гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, а у 20% (6 детей: 2 (6,7%) доношенных и 4

(13,3%) недоношенных гестационного возраста 35-37 недель) было выявлено гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС.

В контрольную группу вошли 20 доношенных новорожденных с I-Па группой здоровья.

У детей основной группы отмечались такие пороки сердца, как дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) у 18 детей (36%), дефект межпредсердной перегородки (ДМПП)—у 8 новорожденных (16%) и сочетанные пороки сердца—ДМПП+ДМЖП (16%), в 8 случаях. 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 и ДМЖП+ОАП. Легочная гипертензия легкой степени выявлена у 2 (4%) новорожденных (1 доношенный и 1 недоношенный), имевших сочетанный тип порока 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 и с возраста 1 месяца эта группа детей оценивалась как—недоношенные 35-37 недель с ОАП в неонатальном периоде.

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 скомпенсированного соматического статуса детей.

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 с врожденным пороком сердца с обогащением малого круга кровообращения (открытый артериальный проток, дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки) и без ВПС; течение беременности без обострения хронических очагов инфекции и отсутствие во время беременности клинических и лабораторных данных инфекционного процесса (сифилис, цитомегаловирусная инфекция, токсоплазмоз, хламидиоз, герпес). Отсутствие у новорожденных: генетической патологии (болезнь Дауна, Паттау и др.); клинических и лабораторных признаков TORCH-синдрома; отрицательные показатели неспецифических признаков воспаления; отсутствие клинических признаков местной гнойно-воспалительной патологии; наличие информированного согласия родителей. **Критерии исключения:** обострение хронических инфекций во время течения беременности; клинические и лабораторные признаки инфекционного процесса у новорожденных в неонатальный период; отказ родителей от исследования.

Дизайн исследования: простое, сравнительно-контролируемое, проспективное исследование.

Методы исследования

Клинико-инструментальные методы. На первом этапе (ОГАУЗ «Областной перинатальный центр» и отделение патологии новорожденных «Детской больницы №1») проводилась клиническая оценка общего состояния новорожденного и неврологического статуса. На втором (отделение второго этапа выхаживания недоношенных) и третьем (амбулаторно) этапах наблюдения проводилась оценка двигательных, речевых и психических функций по методу Л.Т. Журбы в возрасте 1, 3 и 6 месяцев.

Ультразвуковая диагностика головного мозга в работе проводилась новорожденным в течение первого месяца жизни и в возрасте 3 и 6 месяцев ультразвуковым диагностическим прибором S6 BASIC SonoScape аппаратом «Aloka ssD- 5000» (Япония), оснащенного датчиком секторального сканирования, работающим в В-режиме реального времени. В ходе научной работы эхокардиография у исследуемых детей с ВПС проводилась при рождении (верификация диагноза в ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН), а также в возрасте 1 и 6 месяцев.

Цитохимические методы исследования. Определение активности сукцинатдегидрогеназы, α -глицерофосфатдегидрогеназы в лейкоцитах и кислой фосфатазы в лимфоцитах (по стандартному методу Нарциссова, Goldberg и Varca, в модификации 1996) проводилось в возрасте 5-7 дней, 1 и 6 месяцев.

Биохимические методы. Определение активности нейроспецифической енолазы (CanAg, Канада) и содержания эндотелина-1 (Biomedica) иммуноферментным методом. Забор крови для изучения показателей производился на 5-7 день жизни и в возрасте 1 и 6 месяцев из локтевой вены в объеме 3 мл. Оценка системы гемостаза производилась методом гемовискозиметрии на анализаторе АРП-01 «Меднорд», с забором крови в объеме 0,5 -0,7 мл на 5-7 день жизни и в возрасте 1 и 6 месяцев.

Статистическая обработка результатов: проводилась с помощью пакетов Statistika 6, Mikrosoft Excel 2007. Для количественных показателей рассчитывалось среднее (M) и стандартная ошибка среднего (m). Для качественных признаков—абсолютные и относительные (в %) частоты. Сравнение значений показателей в двух группах проводилось методами параметрической и непараметрической статистики: t-критерий Стьюдента, а также - U-критерий Манна-Уитни. Проверка на нормальность распределения признака проводилась с помощью критерия (W) Шапиро-Уилка и критерия Колмогорова-Смирнова. Оценка динамики показателей проводилась по непараметрическому критерию Вилкоксона. Анализ зависимости признаков оценивался с помощью расчета и оценки значимости коэффициента корреляции Спирмена. Для определения достоверности различий качественных признаков использовался анализ таблиц сопряженностей с вычислением точного значения критерия X^2 и точного критерия Фишера. Разницу значений считали значимой при $p < 0,05$. Также рассчитывали чувствительность (Se), специфичность (Sp), прогностичность положительного (PP) и отрицательного (PN) результата результатов теста.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности клинического течения гипоксических поражений ЦНС у новорожденных с врожденными пороками сердца

Проведенный анализ клинико-анамнестических данных показал, что в большинстве случаев во всех группах наблюдения у матерей отмечался большой удельный вес соматических заболеваний: хронический пиелонефрит (14,7%), анемия (23,5%) и заболевания желудочно-кишечного тракта (26,5%). 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 (кольпиты—30% и 16,6%, соответственно) и органов малого таза (эрозии шейки матки—14% и 13,3%, соответственно), которые не имели достоверных различий между группами.

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). Кроме того, выявлена высокая частота фетоплацентарной недостаточности, которая диагностировалась в основной группе в 82% случаев.

В основной группе мальчиков было 28 и 22 девочки. Тяжелую степень поражения ЦНС имели 18 детей, 32 новорожденных были отнесены к средней степени тяжести поражения ЦНС. По данным нейросонографии 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.

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. 1).

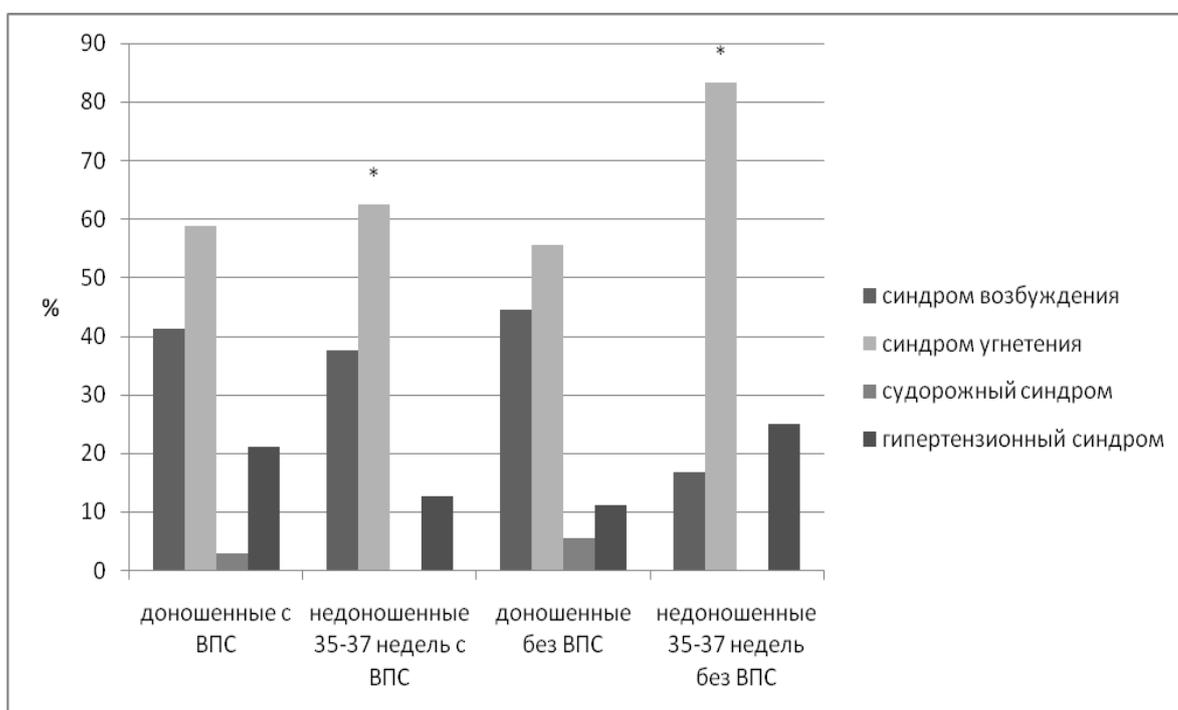


Рисунок 1. Клиническая характеристика гипоксических поражений ЦНС у новорожденных на 5-7 сутки жизни. Примечание: достоверность различий с доношенными новорожденными *- $p < 0,05$.

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 тяжелой 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%) синдром встречался реже.

Динамика клинических симптомов у новорожденных основной группы и группы сравнения показала, что к концу неонатального периода снижалось количество детей с синдромом угнетения. Частота гипертензионно-гидроцефального синдрома достоверно ($p < 0,05$) снизилась до 8,3% только у недоношенных новорожденных с гипоксической энцефалопатией из группы сравнения. Синдром двухсторонней пирамидной недостаточности у недоношенных новорожденных из группы сравнения (16,7%) и детей с персистирующей фетальной коммуникацией (25%) превышал показатели доношенных новорожденных из основной группы, но достоверных различий не имел.

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

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 детей. 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, у 1 (2,8%) – сохранялась внутричерепная гипертензия, задержка моторного развития

отмечалась в 35% случаев. Синдром гипервозбудимости диагностировался у 4 (12,3%) детей. У детей из группы сравнения только у 1 (3,3%) недоношенного ребенка сохранялась внутрочерепная гипертензия доброкачественного характера, 10% детей имели задержку моторного развития. В группе детей с персистирующим ОАП в неонатальном периоде синдром внутрочерепной 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.

В ранний неонатальный период у новорожденных с церебральной ишемией и ВПС с обогащением малого круга кровообращения по данным ультразвукового исследования головного мозга выявляются дилатация боковых желудочков и явления перивентрикулярного отека головного мозга, что свидетельствует о глубокой степени поражения ЦНС у новорожденных данной группы, и сохранялись на протяжении всего неонатального периода. Гипоксически-геморрагические поражения ЦНС (ВЖК I-II степени) чаще отмечались у недоношенных новорожденных (37,5%).

В 1 месяц отмечено, что у детей всех групп исследования сохранялись геморрагические проявления гипоксического поражения ЦНС на нейросонограмме. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

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

Клинические синдромы	Основная группа Доношен. n=36	Недоношен. 35-37 нед. с ОАП в неонатальном периоде, n=14	Группа сравнения	
			Доношен., n=18	Недоношен. 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 патологии	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.

При этом, количество недоношенных новорожденных гестационного возраста 35-37 недель с ОАП в неонатальном периоде, не имевших патологических изменений при 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 по данным нейросонографии. К 3 и 6 месяца во всех группах наблюдения достоверно ($p < 0,05$) увеличилось количество детей с нормальными показателями нейросонограммы.

При изучение нервно-психического развития 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), и при динамическом наблюдении в возрасте 6 месяцев показатели по-прежнему не достигали уровня психомоторного развития детей контрольной группы ($29,84 \pm 0,8$ баллов). Нарушения характеризовались изменением мышечного тонуса, сенсорно-моторного поведения и асимметричностью 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.

Метаболическая адаптация, содержание нейроспецифического белка, особенности эндотелиальной дисфункции и гемостаза у новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы и врожденными пороками 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 [Сухоруков В.С., 2002; Lam Н.Р., 2009; Логинова Н.А., 2011; Oza V, 2010].

Нами 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.

В основной группе исследования в возрасте 1 месяца (рис.2) по-прежнему отмечалось достоверное снижение активности изучаемых ферментов СДГ по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$), которое сохранялось и в возрасте 6 месяцев.

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 кислой фосфатазы (КФ) не имел достоверных различий с контрольной группой детей.

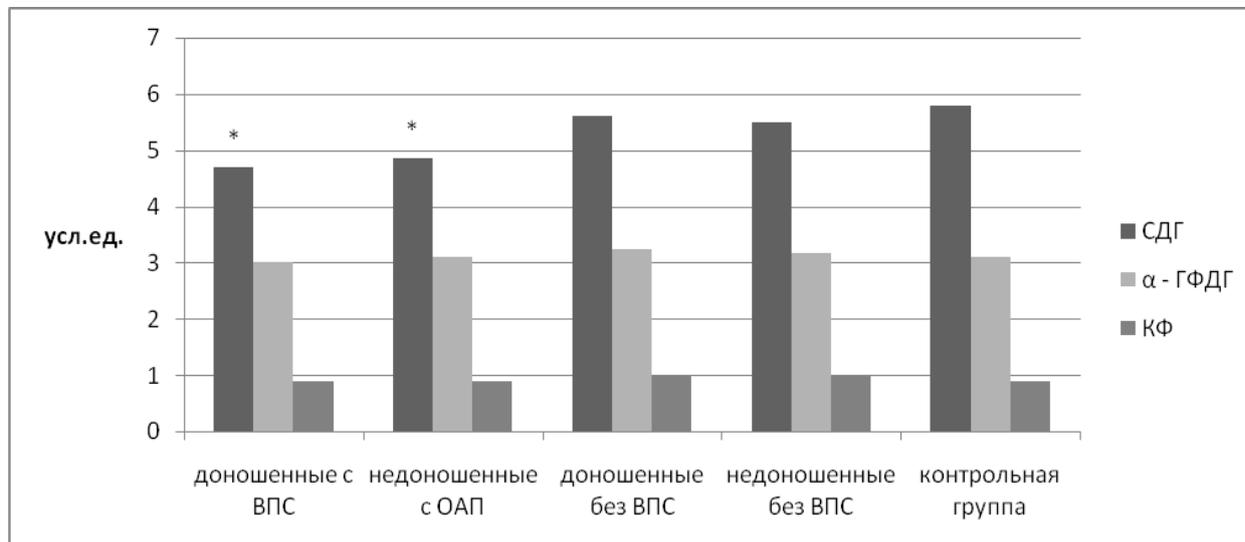


Рисунок 2. Показатели окислительно-восстановительных ферментов у новорожденных исследуемых групп в возрасте 1 месяца. Примечание: достоверность различий с контролем $*-p<0,05$.

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.

При оценке цитохимических показателей и нервно-психического развития детей в возрасте 1 месяца у детей с сочетанными пороками сердца и недостаточностью кровообращения 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 выявило прямую корреляционную зависимость между этими показателями ($r=+0,54$, $p<0,05$).

Таким образом, у новорожденных с церебральной ишемией и ВПС отмечается быстрое истощение активности СДГ и α -ГФДГ, которое приводит к нарушению биоэнергетики в клетке.

В ходе нашего исследования было замечено, что уровень эндотелина-1 (рис. 3) 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.

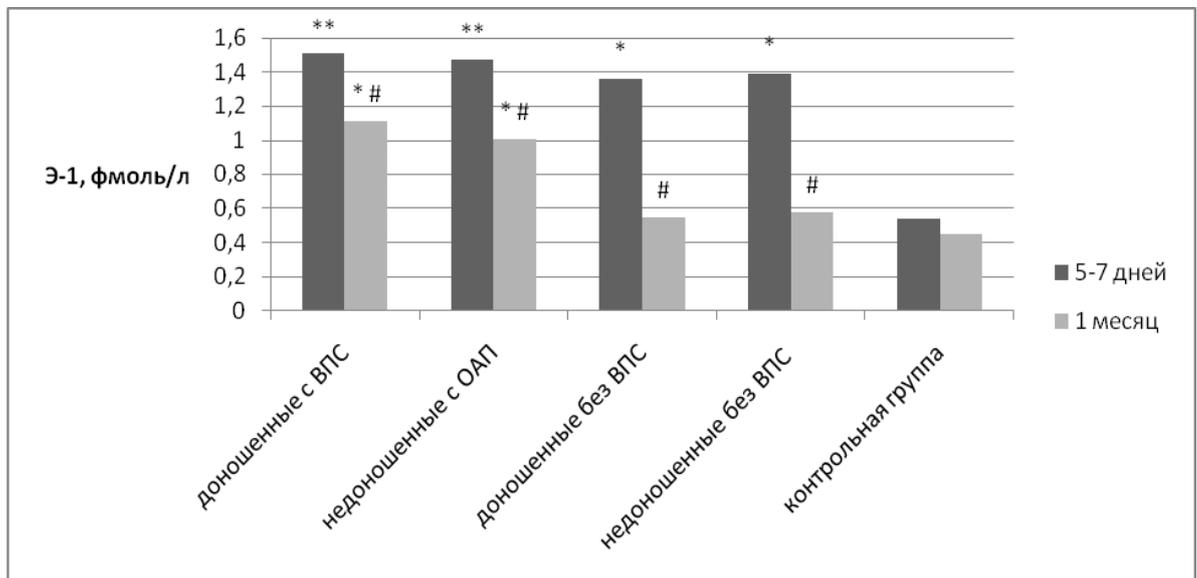


Рисунок 3. Содержание эндотелина-1 в сыворотке крови у исследуемых новорожденных в неонатальном периоде. Примечание: * - $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ - достоверность различий с контролем; # - $p < 0,05$ - достоверность различий с 5-7 сутками жизни.

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

Нами отмечена обратная корреляция между содержанием эндотелина-1 и низкими баллами количественной оценки двигательных, речевых и психических функций по Л.Т. Журба в возрасте 6 месяцев ($r = -0,53$, $p < 0,05$). 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 положительная ассоциация активности эндотелина-1 от степени тяжести поражения ЦНС ($r = 0,45$; $p < 0,05$).

При обследовании детей в возрасте 6 месяцев произошло снижение уровня эндотелина-1, хотя и без достоверных значений.

Однако, только в основной группе у детей с ВПС ($0,96 \pm 0,05$ фмоль/л) показатель эндотелина-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 периоде выявлено не было.

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

Учитывая данные, что при гипоксии отмечаются нарушения реологических свойств крови и гемодинамики, а гемостаз существенным сдвигам подвергается в периоде новорожденности, нами были проведены комплексные исследования гемостатической функции (таблица 2).

Таблица 2

**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.

Отмечено, что для новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС и ВПС в раннем неонатальном периоде характерно изменение параметров гемостаза в виде хронометрической гиперкоагуляции со структурной гипокоагуляцией и с неполноценностью структурных свойств кровяного сгустка по сравнению с группой контроля: выявлено достоверное (p<0,05) снижение показателя периода реакции (г=1,5±0,1, мин.), показателя тромбиновой активности (к=1,5±0,08, мин.) и времени формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка (T=27,9±0,8, мин.).

Фибринолитическая активность ($F=17,5\pm 0,8\%$) повышена в большей степени у недоношенных детей

У детей из группы сравнения с гипоксической энцефалопатией показатели коагуляционного гемостаза в возрасте 5-7 суток жизни также 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 контрольной группы ($p<0,05$).

К 1 месяцу жизни при анализе показателей системы гемостаза у детей из группы сравнения отмечалась структурная гипокоагуляция (снижен показатель фибрин-тромбоцитарной константы крови) в сочетании с умеренно повышенной активностью фибринолиза. Тогда как у новорожденных с ВПС сохранялись умеренные гиперкоагуляционные изменения в гемограмме.

В возрасте 6 месяцев у детей исследуемых групп и здоровых младенцев отмечалась нормокоагуляция в системе гемостаза, показатели гемовискозиметрии не имели статистически достоверных различий.

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 ($r=+0,43$, $p<0,05$).

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

Нами проведено динамическое изучение нейроспецифической енолазы у новорожденных групп наблюдения в сыворотке крови.

Результаты исследований показали, что в группах наблюдения содержание нейроспецифической енолазы 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 у недоношенных с ОАП— $26,19\pm 0,1$ мкг/л и с сочетанными пороками сердца ДМЖП+ДМПП— $25,21\pm 0,03$ мкг/л, превышая аналогичные показатели группы контроля более чем в 2 раза ($p<0,01$) (рис. 4).

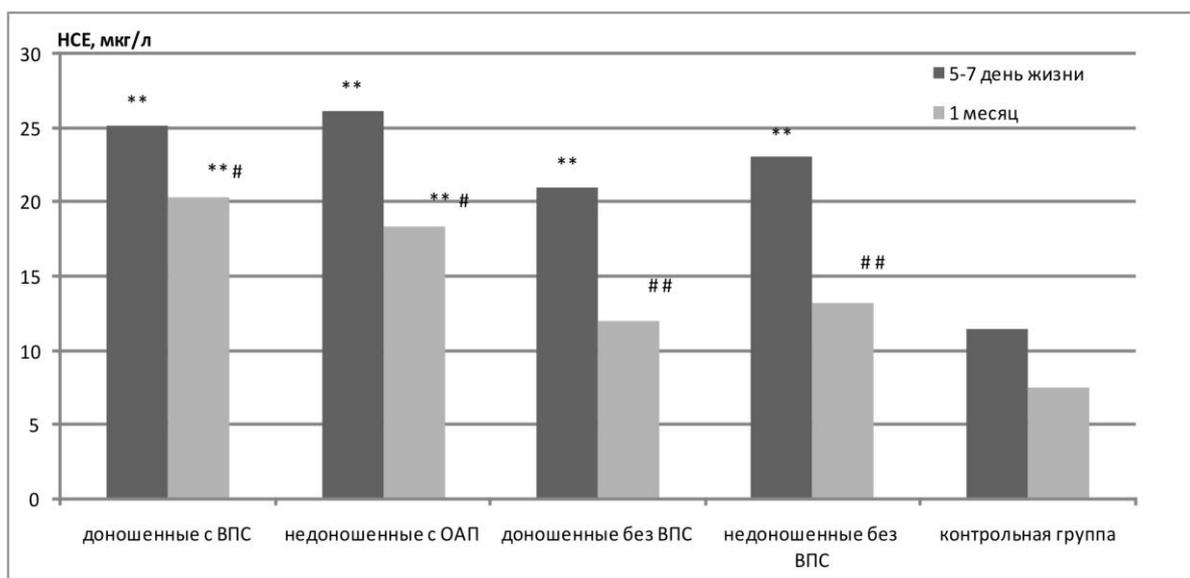


Рисунок 4. Активность нейроспецифической енолазы (мкг/л) в сыворотке крови у новорожденных групп наблюдения в неонатальном периоде. Примечание: * - $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ - достоверность различий с контролем; # - $p < 0,05$, ## - $p < 0,01$ - достоверность различий с 5-7 сутками жизни.

В группе сравнения у новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы повышение активности нейроспецифической енолазы ($p < 0,01$) максимального значения достигало у недоношенных новорожденных $23,11 \pm 0,07$ мкг/л.

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).

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).

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 ($r=-0,59$, $p<0,05$).

Таким образом, результаты собственных исследований показали, 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.

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 эндотелина-1 являются агрессивными повреждающими факторами для клеток головного мозга, приводящих к церебральной ишемии со значительным повышением нейроспецифической енолазы и задержкой нервно-психического развития новорожденного в будущем.

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 независимости 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 (дефект межжелудочковой перегородки+дефект межпредсердной перегородки) с недостаточностью кровообращения I степени, на протяжении неонатального периода играет значительную роль в механизмах гипоксического поражения центральной нервной системы. Цитохимические показатели могут являться дополнительными критериями в оценке тяжести перенесенной гипоксии и степени церебральной ишемии.

3. В сыворотке крови новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы 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 центральной нервной системы и наличия сочетанной формы порока сердца с недостаточностью кровообращения.

4. Изменение гемостатической функции у новорожденных 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 ассоциировано с наличием открытого артериального протока и гипоксически-геморрагическими поражениями центральной нервной системы (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 лабораторных исследований, включающих определение активности ферментов сукцинатдегидрогеназы и α -глицерофосфатдегидрогеназы в лейкоцитах, содержание нейроспецифической енолазы и эндотелина-1.

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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Погудина А.С. Механизмы адаптации антиоксидантной защиты недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы [Текст] / В.А. Желев, Г.П. Филиппов, А.С. Погудина, К.Н. Абдулов, Е.В. Михалев и др. // Актуальные проблемы педиатрии: материалы XV Конгресса педиатров России с международным участием. – М., 2011. – С.285.
2. Погудина А.С. Особенности эндотелиальной дисфункции у новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы [Текст] / В.А. Желев, Г.П. Филиппов, А.С. Погудина, К.Н. Абдулов, Е.В. Михалев и др. // Актуальные проблемы педиатрии: материалы XV Конгресса педиатров России с международным участием. – М., 2011. – С.286.
3. Погудина А. С. Эндотелиальная дисфункция и состояние калликреин-кининовой системы при врожденных пороках сердца у новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы [Текст] / В.А. Желев, А.С. Погудина, Г.П. Филиппов // Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии: материалы V Всероссийского образовательного конгресса.– М., 2012. – С.59-60.
4. Особенности калликреин-кининовой системы и дисфункции эндотелия у новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы [Текст] / В.А. Желев, А.С. Погудина, В.В. Горев // **Бюллетень сибирской медицины.** – 2013. – Т.12. – №3. – С.106-110.
5. Pogudina A. Hemostasis features in congenital heart defects of newborns with hypoxic affection of central nervous system [Текст] / В.А. Желев, А.С. Погудина, Т.С. Кривоногова [Текст] // XI Всемирный конгресс по перинатальной медицине: сб. материалов. – М., 2013. – С. 77-78.
6. Pogudina A. Metabolic adaptation of newborns with hypoxic affection of central nervous system against background congenital heart defects [Текст] / В.А. Желев, А.С. Погудина, Т.С. Кривоногова // XI Всемирный конгресс по перинатальной медицине: сб. материалов. – М., 2013. – С. 79-80.
7. Изменение гемостаза и метаболической адаптации при врожденных пороках сердца у новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы [Текст] / В.А. Желев, А.С. Погудина // **Мать и Дитя в Кузбассе.** – 2013. – №4. – С.-35-39.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

α -ГФДГ – α -глицерофосфатдегидрогеназа
ВЖК – внутрижелудочковые кровоизлияния
ВПС – врожденный порок сердца
ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки
ДМПП – дефект межпредсердной перегородки
КФ – кислая фосфатаза
НСЕ – нейроспецифическая енолаза
ОАП – открытый артериальный проток
СДГ – сукцинатдегидрогеназа
ЦНС – центральная нервная система