ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ИРКУТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Зарубин Александр Анатольевич

ВЛИЯНИЕ АППАРАТНОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕРМИИ НА ИСХОД ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У НОВОРОЖДЁННЫХ ДЕТЕЙ

14.01.08 – педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Филиппов Евгений Семёнович

Научный консультант:
доктор медицинских наук, доцент
Гомелля Марина Владимировна

Иркутск – 2021

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4

ГЛАВА 1 ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ У НОВОРОЖДЁННЫХ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР) 12

1.1 Современное представление о механизме повреждения центральной нервной системы при гипоксически-ишемической энцефалопатии 12

1.2 Клиника гипоксически-ишемической энцефалопатии 15

1.3 Диагностика гипоксически-ишемической энцефалопатии 17

1.4 Лечение гипоксически-ишемической энцефалопатии 21

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 32

2.1 Методы исследования 32

2.1.1 Клинико-анамнестический метод 32

2.1.2 Физикальный метод 33

2.1.3 Функциональные и ультразвуковые методы исследования . . 36

2.1.4 Лабораторные методы исследования 37

2.1.5 Математическая обработка и анализ результатов 38

2.2 Материалы исследования 39

ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ НОВОРОЖДЁННЫХ 46

3.1 Особенности онтогенеза детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией 46

3.1.1 Скрининговая оценка генеалогического анамнеза у новорождённых с гипоксически-ишемической энцефалопатией . . 46

3.1.2 Особенности акушерско-гинекологического анамнеза у матерей и обследованных новорождённых 46

3.1.3 Оценка социльно-биологического анамнеза у обследованных новорождённых с гипоксически-ишемической энцефалопатией 50

ГЛАВА 4 ОСОБЕННОСТИ ГЕМОСТАЗА У НОВОРОЖДЁННЫХ С ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ 74

4.1 Особенности скрининговых параметров коагуляционного гемостаза у обследованных детей 75

ГЛАВА 5 КАТАМНЕЗ НОВОРОЖДЁННЫХ ДЕТЕЙ С ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ 93

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 111

ВЫВОДЫ 120

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 122

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 124

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 126

ПРИЛОЖЕНИЕ 153

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень её разработанности

Гипоксически-ишемическое поражение головного мозга у новорождённых в неонатальном периоде при интранатальной гипоксии плода является одной из важнейших проблем неонатологии и анестезиологии-реаниматологии новорождённых детей. Всемирная организация здравоохранения и Организация Объединённых Наций внесли интранатальную гипоксию в перечень патологий, наиболее сильно влияющих на младенческую смертность наряду с такими патологиями, как недоношенность и внутриамниотические инфекции [99, 119, 145, 177, 231, 259].

Тяжёлая асфиксия при рождении (P21.0, P21.1 по МКБ-10) проявляется затруднением или полным отсутствием эффективного дыхания у новорождённого при наличии других признаков жизни при рождении. Наиболее серьёзным последствием перенесённой тяжёлой асфиксии при рождении является гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ). Асфиксию в родах предупреждают только физиологические роды в срок и элективное кесарево сечение [94, 158, 171, 186].

Эпидемиологические исследования, проведённые в США и в большинстве развитых стран, показывают частоту ГИЭ у доношенных новорождённых от 2 до 9 случаев на 1000 новорождённых [34, 252, 259], из которых 10–15 % погибают в неонатальном периоде [119, 230]; в странах третьего мира частота ГИЭ достигает 30 случаев на 1000 новорождённых [70, 126, 181]. Большинство новорождённых, перёнесших тяжёлую асфиксию в родах, умирают в течение первой недели жизни в связи с реализацией синдрома полиорганной недостаточности. Часть новорождённых с тяжёлым неврологическим дефицитом погибают в младенчестве от аспирационной пневмонии или генерализованных инфекций [4, 34, 119, 260]. В структуре

детской инвалидности нарушения психического и умственного характера составляют около 50 %, при этом у 70–80 % детей они обусловлены перинатальными факторами [34, 99, 105, 119, 158, 259].

Частота долгосрочных неврологических осложнений зависит от тяжести ГИЭ. 80 % детей с тяжёлой ГИЭ имеют серьёзные неврологические последствия, 10–20 % – неврологические дисфункции средней тяжести, и только единицы не имеют осложнений. 30–50 % детей со среднетяжёлой ГИЭ имеют тяжёлые неврологические дисфункции, у 10–20 % развиваются минимальные неврологические осложнения. Большинство детей с лёгкой ГИЭ полностью восстанавливаются [34, 119, 230, 244, 260].

Отсутствие неврологических нарушений в периоде новорождённости не гарантирует отсутствия отдалённых неврологических расстройств. Повреждение белого вещества мозга является причиной сниженной способности к обучению и расстройств памяти у детей [4, 132]. Так, при обследовании детей, перенёсших ГИЭ средней тяжести, выявлено, что 15–20 % из них имели трудности в обучении [60].

Применение терапевтической гипотермии минимизирует риск летального исхода у новорождённого после перенесённой тяжелой асфиксии. Данные трёх катамнестических исследований эффективности гипотермии как метода нейропротекции (TOBY, CoolCap и NICHD) подтвердили отсутствие нарушений здоровья у большинства детей в 18 месяцев жизни [73, 137, 212, 230, 243].

До последнего времени чётко не определены критерии стратификации риска развития тяжелой ГИЭ у новорождённых в зависимости от вида перенесённой гипоксии (острая или хроническая)

В настоящее время основной задачей врачей неонатологов и анестезиологов-реаниматологов является не только спасение жизни новорождённого, но и создание условий для полноценного роста и развития ребёнка.

Цель исследования

Оценить эффективность и влияние аппаратной терапевтической гипотермии в комплексной терапии гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорождённых детей в зависимости от вида перенесённой гипоксии.

Задачи исследования:

1. Провести анализ заболеваний матери и осложнений беременности, предрасполагающих к развитию острой гипоксии у новорождённого в интранатальном периоде, и оценить состояние здоровья детей с реализацией гипоксически-ишемической энцефалопатии, получивших аппаратную терапевтическую гипотермию в раннем неонатальном периоде.
2. Выявить особенности нарушений в системе гемостаза у новорождённых детей в зависимости от характера острой гипоксии в интранатальном периоде на фоне проведения аппаратной терапевтической гипотермии.
3. Определить эффективность аппаратной терапевтической гипотермии у детей, перенёсших острую гипоксию в интранатальном периоде, и у детей, перенёсших острую гипоксию в интранатальном периоде на фоне хронической внутриутробной гипоксии плода, в 18 месяцев.
4. Оценить состояние здоровья детей в раннем детском возрасте (18 месяцев), перенёсших острую гипоксию в интранатальном периоде, и у новорождённых, перенесших острую гипоксию в интранатальном периоде на фоне хронической внутриутробной гипоксии плода.

Научная новизна исследования

Впервые проведена оценка применения аппаратной терапевтической гипотермии у новорождённых с острой гипоксией в интранатальном периоде на фоне хронической внутриутробной гипоксии плода (ХВУГП). Доказана нейропротективная эффективность аппаратной терапевтической гипотермии как у новорождённых с острой гипоксией плода, так и у новорождённых с острой гипоксией плода на фоне хронической внутриутробной гипоксии плода.

При исследовании системы гемостаза выявлены особенности гемостатических нарушений у новорождённых с ГИЭ и у новорождённых с ГИЭ при проведении аппаратной терапевтической гипотермии. У новорождённых с ГИЭ выявлена гиперкоагуляция, а у новорождённых с ГИЭ при проведении аппаратной терапевтической гипотермии гипокоагуляция в плазменном и тромбоцитарном звеньях гемостаза с последующим восстановлением основных параметров гемостаза.

Подтверждены следующие факторы риска тяжёлого поражения центральной нервной системы (ЦНС) у новорождённых с гипоксически-ишемической энцефалопатией: наличие повторных эпизодов судорог; сочетание с родовыми травмами (кефалогематомы, переломы ключиц или плечевой кости) и синдром аспирации мекония; выраженное угнетение основной активности и уплощение ЭЭГ-кривой в течение 1 недели и более; уровень лактата более 20 ммоль/л.

Определены допустимые колебания целевой температуры тела при проведении аппаратной терапевтической гипотермии у новорождённых в случае возникновения осложнений ГИЭ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Сравнительный анализ детей с ГИЭ в зависимости от характера перенесённой гипоксии в интранатальном периоде подтвердил высокую эффективность и безопасность аппаратной терапевтической гипотермии у новорождённых. Использование аппаратной терапевтической гипотермии улучшает клинические исходы у новорождённых, перенёсших острую гипоксию в интранатальном периоде, и у новорождённых, перенёсших острую гипоксию в интранатальном периоде на фоне хронической внутриутробной гипоксии плода, в раннем неонатальном периоде и после него. Установлена связь между аппаратной терапевтической гипотермией с изменениями системы гемостаза в сторону гипокоагуляции. Аппаратная терапевтическая гипотермия позволяет

повысить качество терапии ГИЭ, уменьшить длительность госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии новорождённых (ОРИТН).

Методология и методы исследования

Программа обследования включала следующие методы обследования: клинико-анамнестические, физикальные, функциональные, инструментальные и лабораторные. Дизайн диссертационного исследования соответствует принципам надлежащих лабораторной и клинической практик (ГОСТ Р 53434-2009 и ГОСТ Р 52379-2005). Статистические методы исследования применялись для обработки массива полученных данных.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Применение аппаратной терапевтической гипотермии для лечения новорождённых, перенёсших острую гипоксию в интранатальном периоде, и у новорождённых, перенёсших острую гипоксию в интранатальном периоде на фоне хронической внутриутробной гипоксии плода, улучшает клинический исход в неонатальном периоде за счёт быстрой стабилизации кислотно-щелочного состояния, уменьшения зависимости от искусственной вентиляции лёгких, кардиотонической поддержки и уменьшения длительности госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии новорождённых.

2. На фоне аппаратной терапевтической гипотермии у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией отмечается нарастание гипокоагуляции в плазменном и тромбоцитарном гемостазе к 3-м суткам жизни с последующей стабилизацией основных параметров гемостаза после согревания к 6-м суткам жизни.

3. Аппаратная терапевтическая гипотермия обладает значимым нейропротективным эффектом и снижает частоту тяжёлых поражений центральной нервной системы в виде детского церебрального паралича, гидроцефалии и перивентрикулярной лейкомаляции у детей в возрасте 18 месяцев в группе с острой гипоксией в интранатальном периоде (OR = 0,061 (0,014–0,267)) и в группе

с острой гипоксией в интранатальном периоде на фоне хронической внутриутробной гипоксии плода (OR = 0,099 (0,024–0,412)). Установлено, что более тяжёлые поражения центральной нервной системы выявлены в группе детей, рождённых в асфиксии на фоне хронической внутриутробной гипоксии плода.

Степень достоверности результатов

Проведено достаточное число клинических наблюдений (118 пациентов при анализе по протоколу исследования). Использование высокоинформативных и современных методик, комплексный подход к научному анализу с применением современных методов статистической обработки и современного программного компьютерного обеспечения являются свидетельством высокой достоверности выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе. Достоверность результатов обусловлена соблюдением требований надлежащей клинической практики и оптимальным дизайном исследования. Научные положения и выводы обоснованы достаточным объёмом исследований, выполненных с использованием современных методов, сертифицированного оборудования и реактивов.

Апробация материалов диссертации

Основные положения диссертации доложены на заседаниях Проблемной комиссии и Учёного совета ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Основные материалы диссертации представлены на: Всероссийской конференции с международным участием «Краевая педиатрическая конференция» (Красноярск, 2014); 82-й Всероссийской Байкальской научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием, посвящённой 95-летию ИГМУ и 170-летию со дня рождения И. И. Мечникова «Актуальные вопросы современной медицины» (Иркутск, 2015); II научно-практической конференции «Байкальские семинары в перинатологии» (Иркутск, 2015); XII Всероссийском байкальском конгрессе

с международным участием «Актуальные проблемы анестезиологии-реаниматологии» (Иркутск, 2015); II Евро-Азиатском неонатальном форуме (Екатеринбург, 2015); Научно-учебной конференции для врачей, аспирантов, ординаторов и студентов по специальности «Педиатрия» и «Неонатология» «Перинатальные поражения нервной системы» (Иркутск, 2017); Научно-практической конференции молодых учёных с международным участием «Актуальные вопросы педиатрии» (Иркутск, 2019).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в клиническую практику работы отделения реанимации и интенсивной терапии новорождённых ОГБУЗ «Иркутский городской перинатальный центр» и ОГАУЗ «Ангарский перинатальный центр» и в учебную деятельность ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России на кафедре симуляционных технологий и экстренной медицинской помощи.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 9 научных работ, из которых 6 работ – в журналах, рекомендованных ВАК Минобразования и науки РФ для публикации основных результатов диссертационных работ на соискание учёной степени кандидата наук, в том числе 5 статьи – в журналах, включённых в базу данных Scopus, 1 статья – в журнале, включённом в базу данных Web of Science.

Личное участие автора

Автору принадлежит ведущая роль в проведении анализа и обобщении полученных результатов. Исследователем проведены самостоятельная работа с источниками отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, обобщение данных, оформление их в виде обзора литературы; освоение методик и участие в выполнении лабораторных анализов в соответствии с дизайном исследований; формирование базы данных, статистическая обработка

полученного материала; написание и публикация статей, участие в научно-практических конференциях. Кроме того, исследователем лично осуществлялся контроль над соблюдением дизайна исследования, лечением пациентов, а также постоянный контакт с неврологами, педиатрами и врачами узких специальностей.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 158 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка цитируемой литературы. Диссертация содержит 19 таблиц и 8 рисунков. Список литературы включает 262 источников, в том числе 58 отечественных и 204 иностранных авторов.

ГЛАВА 1
ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ У НОВОРОЖДЁННЫХ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

1.1 Современное представление о механизме повреждения центральной нервной системы при гипоксически-ишемической энцефалопатии

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия у новорождённого – это сложный каскад патофизиологических процессов, инициированный эпизодом гипоксии, конечным исходом которого является гибель клеток центральной нервной системы [9, 145]. Первоначальным ответом после перенесённого эпизода гипоксии-ишемии является централизация кровотока и сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо. Из-за стрессовой реакции возрастает продукция адреналина, что приводит к повышению артериального давления в течение этой стадии. После этого вследствие истощения компенсаторных механизмов снижается артериальное давление, что приводит к уменьшению церебральной перфузии и дальнейшему ишемическому повреждению центральной нервной системы, которые являются главными причинами перинатальных поражений головного мозга [122, 166, 203, 259]. Нарушенный церебральный кровоток приводит к гипотензии, смешанному ацидозу и гипоксии головного мозга у плода. Поэтому длительность и тяжесть снижения мозгового кровотока определяют степень повреждения центральной нервной системы [126, 259].

Капилляры мозга имеют тесную связь с функционированием нейронов и глиальных клеток (астроцитов, олигодендроглии и микроглии), что позволяет рассматривать их как единый структурно-функциональный комплекс – нейроваскулярную единицу [140]. Адекватный метаболизм клеток и перфузию ЦНС обеспечивают нейроваскулярная единица и церебральная ауторегуляция. Основные изменения при перинатальном гипоксически-ишемическом поражении затрагивают именно нейроваскулярную единицу и церебральную ауторегуляцию

[22, 139]. Отличия в метаболизме нейронов и астроцитов определяют разную устойчивость данных клеток к гипоксически-ишемическому повреждению [261]. Цикл Кребса в глиальных митохондриях более устойчив к гипоксии, по сравнению с митохондриями нейронального происхождения [74, 149]. Поэтому астроциты более устойчивы, по сравнению с нейронами [239]. Таким образом, неадекватное снабжение кислородом и энергетическими субстратами нейроваскулярной единицы может приводить к нарушениям в работе головного мозга и к повреждению ЦНС. При этом максимально повреждаются кора и подкорковые ганглии [35, 75, 132, 236].

ГИЭ протекает в две фазы: ишемия и реперфузия. В фазу ишемии происходит снижение церебральной перфузии, что вызывает гипоксию мозга, приводящую к нарушению цикла Кребса с последующим увеличением анаэробного метаболизма, активацией гликолиза и гликогенолиза, развитием лактатацидоза и снижением содержания глюкозы, креатинфосфата и аденозинтрифосфата (АТФ) в клетках мозга [90].

Дефицит АТФ приводит к накоплению внутриклеточного натрия и кальция, что приводит к повышению осмотического давления внутри клеток и накоплению воды, набуханию органелл и цитоплазмы, что в итоге приводит к разрыву мембраны [167, 244]. Из-за лизиса клеток во внеклеточное пространство высвобождается глутамат, который индуцирует дальнейшее повреждение нейронов [249]. В очаге повреждения выделяются инфламмосомы, которые стимулируют секрецию интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ-18, ИЛ-33. Активированные протеазы вызывают повреждения цитоскелета. Фосфолипазы разрушают клеточную мембрану и индуцируют высвобождение арахидоновой кислоты с дальнейшей продукцией простагландинов, усиливающих реперфузию [82, 203].

Из погибших клеток выходят молекулы АТФ и НАД+, которые способствуют активации NMDA-рецепторов, каспазы-3, каспазы-7, и запускается апоптоз [170, 255]. Таким образом, в эту фазу преобладают некротические процессы. Некроз характеризуется отёком клеток головного мозга, разрушением

мембраны, выходом внутриклеточного вещества и активацией иммунной системы с развитием нейровоспаления [166, 203].

В фазу реперфузии происходит дополнительное повреждение ткани [36]; оно начинается через 2–6 ч после гипоксически-ишемического поражения и обусловливает терапевтическое окно, в течение которого основная масса изменений носит обратимый характер [14, 36, 125].

При реперфузии восстанавливается приток кислорода в клетки, но вследствие метаболизма арахидоновой кислоты и сниженной активности митохондрий вырабатываются активные формы кислорода. Увеличивается приток кальция через кальциевые каналы, что усиливает высвобождение из клеток глутамата. Глутамат активирует NMDA-кальциевые каналы, провоцирует дальнейшее увеличение внутриклеточного кальция, что активирует NO-синтетазу и липооксигеназу, которые стимулируют образование свободных радикалов, активацию кальций-зависимых липаз и протеаз. Ацидоз провоцирует освобождение ионов железа, которые при взаимодействии с пероксидом водорода образуют свободные радикалы. Это в свою очередь оказывает вторичное повреждающее действие на клетки мозга [21, 90, 166, 184, 203, 241].

В течение 3–12 часов после реперфузии свободные радикалы, внеклеточный глутамат, цитокины провоцируют воспалительные изменения в очаге гипоксии-ишемии, что приводит к вторичному более обширному повреждению паренхимы мозга и усилению тяжести состояния в отдалённом периоде [82, 96, 255].

В ЦНС повышаются концентрации TNF-α, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 [80]. Провоспалительные цитокины запускают процессы апоптоза с участием TNF-α, FasL, FasR, ионов кальция, глутамата, свободных радикалов [40, 195, 253]. Когда каспазы 8 и 10 становятся активированными, они в свою очередь активируют каспазу 3. Интернализация каспазы 3 в ядро приводит к фрагментации ДНК, приводящей к апоптозу клетки [244]. Активированная каспаза 8 также взаимодействует и активирует белки проапоптотические агенты, такие как Bax и Bak. Проапоптотические белки, количество которых превышает количество антиапоптотических белков (Bcl2, Bcl-xL), образуют поры в стенке митохондрий

[118, 242]. Выделение цитохрома *c* из митохондриальной матрицы и образование апоптосомы со связыванием активатора-I апоптотической протеазы с цитохромом *c* и каспазой 9 впоследствии будет индуцировать гибель клеток путём апоптоза [236, 251]. Митохондрии играют центральную роль в запрограммированной гибели клеток, поскольку содержат много молекул, которые будут высвобождаться в цитозоль после разрыва митохондриальной мембраны [187].

Данные рандомизированного контролируемого исследования показали, что уменьшение содержания IL-6, IL-8 и IL-10 в течение 36 часов связано с благоприятным исходом [89]. Апоптоз при ГИЭ запускается в результате вторичного энергетического дефицита клеток, характеризуется ионным дисбалансом нейронов, сжатием клетки, относительным сохранением клеточной мембраны и нарушением рецепции и нейрон-глиальных взаимодействий [130, 171, 208]. Интерлейкин-1 и -бета играют центральную роль в генезе поражений головного мозга из-за гипоксии-ишемии [133].

В центре ишемического поражения клетки гибнут в результате некроза в первые часы после ишемии, апоптоз регистрируется в перифокальной зоне отсрочено [8, 125].

К дополнительным факторам, влияющим на повреждение ЦНС, относят: нутритивный статус мозга, внутриутробную задержку роста, аномалии развития головного мозга, частоту и тяжесть судорог [15, 16, 174].

Также существенная роль в повреждении ЦНС при ГИЭ новорождённых принадлежит изменениям в системе гемостаза в виде ДВС-синдрома, тромбозов и геморрагических синдромов. Эти изменения опасны для ЦНС, так как нарушается морфофункциональное состояние нейроваскулярной единицы [57, 135, 166, 203, 234].

1.2 Клиника гипоксически-ишемической энцефалопатии

Клинические признаки ГИЭ являются неспецифическими, поэтому диагноз ставится на основании совокупности данных анамнеза, физического

и неврологического обследования, лабораторных данных и методов нейровизуализации. ГИЭ дифференцируют с врождёнными пороками развития, родовыми травмами, наследственными нарушениями обмена веществ и нейроинфекциями.

Место и тяжесть максимального повреждения в головном мозге определяют клинику ГИЭ [259]. Шкала H. B. Sarnat и M. S. Sarnat и её модификация по Hill & Volpe являются первыми и наиболее распространёнными шкалами в мире для оценки степени тяжести ГИЭ [122, 235, 259]. Для оценки уровня сознания используют модифицированную шкалу ком Глазго (GCS) для младенцев и детей [18].

По клиническим проявлениям различают три степени тяжести ГИЭ: лёгкую, среднетяжёлую и тяжёлую [235].

Лёгкая степень: синдром раздражения или угнетения; расширенные зрачки; нарушение сна; отсутствие судорожных приступов; продолжительность менее 24 часов; нормальная ЭЭГ при наличии клинико-лабораторных признаков ГИЭ.

Среднетяжёлая степень: синдром угнетения; возможны клинические судорожные приступы; наличие серии пиков с вольтажом более 25 мкВ, перемежающихся нормальной ЭЭГ, при регистрации ЭЭГ с умеренно сниженным вольтажом.

Тяжёлая степень: кома; дисфункция стволовых отделов мозга (снижение активности дыхательного центра или её отсутствие); судорожные приступы; сплошные пики выше 25 мкВ или постоянная регистрация кривой с вольтажом ниже 5 мкВ.

Ведущими этиологическими факторами судорог у новорождённых являются гипоксически-ишемические, геморрагические и инфекционные поражения ЦНС, метаболические нарушения, генетические факторы и пороки развития ЦНС. ГИЭ является основной причиной неонатальных судорог. При тяжёлой асфиксии у доношенных новорождённых в 97 % случаев отмечается судорожный синдром [6, 30]. Они начинаются спустя 12–24 часа после рождения, в тяжёлых случаях – в течение первых часов жизни. Раннее

начало судорог и их длительное наличие у новорождённого с ГИЭ связано с высоким риском смертности и инвалидизации [247].

Судорожный синдром наиболее выражен в дебюте заболевания, но при начале противосудорожной терапии приступы становятся субклиническими [207]. С помощью электроэнцефалографического мониторинга обнаружено, что 85 % судорог клинически не проявляются [84]. Бессимптомные судороги усугубляют повреждение головного мозга и увеличивают риск последующего развития эпилепсии [138].

Судороги приводят к нарушению вентиляции, оксигенации и перфузии, в связи с чем требуется не только противосудорожная терапия, но и обеспечение респираторной и гемодинамической поддержки.

Все новорождённые дети, рождённые в тяжёлой асфиксии, нуждаются в проведении искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ). Также необходимо дифференцировать интеркуррентные заболевания, такие как врождённые инфекции с поражением лёгочной ткани, синдром аспирации чистых околоплодных вод или синдром аспирации мекония с последующей реализацией аспирационной пневмонии. Отсутствие спонтанного дыхания в течение 20–30 минут после рождения является плохим прогностическим признаком и ассоциируется со смертью.

В связи с высоким риском глухоты и слепоты среди детей с ГИЭ необходим обязательный скрининг слуха и осмотр окулиста для оценки сетчатки глаза. Недостаточное увеличение окружности головы в течение первого года жизни является предиктором плохого неврологического исхода [32, 259].

1.3 Диагностика гипоксически-ишемической энцефалопатии

Диагноз ГИЭ может быть установлен сразу после рождения ребёнка; он ставится на основании данных акушерского анамнеза, лабораторных данных (кислотно-щелочного равновесия), неврологического обследования и с помощью

инструментальных методов исследования, таких как нейросонография (НСГ) и электроэнцефалография (ЭЭГ).

Для определения интранатальной асфиксии существуют критерии, предложенные Американской коллегией акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists), Международным комитетом по взаимодействию в области реанимации (International Liaison Committee on Resuscitation), а также Европейским советом по реанимации (European Resuscitation Council) в 2015 г.: эпизод гипоксии перед или во время родов; метаболический ацидоз; pH < 7,00 и BE < –16 ммоль/л пуповинной крови или крови, взятой в течение первого часа; судорожный синдром; исключение другой патологии (травма, инфекция, генетические заболевания), оценка по шкале Апгар 0–5 баллов на 5-й минуте; полиорганная недостаточность.

Оценка по шкале Апгар является показателем для объективизации состояния ребёнка при рождении и определения эффективности реанимационных мероприятий в родильном зале. Оценка по шкале Апгар на 1-й, 5-й и 10-й минутах используется как маркер ГИЭ [259], но она не является прогностически достоверной в определении последствий после перенесённой асфиксии [29]. При тяжёлой асфиксии требуется оценивать новорождённых по шкале Апгар на 10-й минуте: выявлено, что среди новорождённых с оценкой на 10-й минуте ниже 3 баллов 75 % имели неблагоприятный исход (смерть или инвалидность), среди новорождённых с оценкой на 10-й минуте выше 3 баллов – лишь 45 % [78, 108]. В странах третьего мира шкала Апгар является основным критерием для установки диагноза тяжёлой асфиксии при рождении [69, 95, 126, 175, 182, 238].

Всем детям с ГИЭ средней и тяжёлой степени обязательно проведение амплитудно-интегрированной ЭЭГ (аЭЭГ). аЭЭГ используется для оценки степени энцефалопатии и наличия судорог. По данным аЭЭГ можно предсказать неблагоприятный исход [50, 86, 137, 157].

аЭЭГ новорождённых с ГИЭ, у которых в первые 6 часов жизни регистрируется постоянный фоновый паттерн, с амплитудой 10–25 мкВ

с некоторыми однородными циклическими изменениями в совокупности с установившимся циклом сон – бодрствование может свидетельствовать о благоприятном неврологическом исходе [50, 137]. Если аЭЭГ представлена паттерном вспышка – угнетение, паттерном с низким вольтажом, если присутствуют вспышки судорожной активности и периоды супрессии ритма длительностью более 30 с, продолжающиеся более двух суток после перенесённой интранатальной асфиксии, то это является предиктором неблагоприятного исхода [1, 50, 115, 183, 240].

Многоканальная электроэнцефалограмма применяется для оценки степени тяжести ГИЭ, диагностирования субклинических судорог и прогнозирования исхода [86]. Положительная динамика результатов ЭЭГ в течение первой недели – хороший прогностический признак, и наоборот, отсутствие динамики или отрицательная динамика ЭЭГ за неделю являются плохим прогностическим признаком [50, 86].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга – это метод для получения более подробной и точной информации. Три рандомизированных исследования показали хорошую корреляционную значимость между данными МРТ и риском смерти или тяжёлым поражением нервной системы в срок 18–24 месяца [194, 202, 213]. МРТ рекомендована для всех доношенных новорождённых, перенёсших тяжёлую асфиксию в родах [83].

Компьютерная томография (КТ) необходима при подозрении на внутрижелудочковые кровоизлияния и переломы костей черепа для своевременного нейрохирургического лечения. Однако даже одно сканирование КТ имеет высокую лучевую нагрузку, в связи с чем использование МРТ предпочтительнее при обследовании новорождённых с ГИЭ [83].

Спектроскопия в ближней инфракрасной области и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) являются информативными, однако долгосрочные данные о том, что они могли бы быть рекомендованы в качестве прогностических инструментов, отсутствуют [79, 139, 164, 221]. Метод транскраниальной церебральной оксиметрии отражает региональное насыщение

кислородом головного мозга. Метод обеспечивает непрерывный мониторинг состояния региональной сатурации мозга кислородом [245].

Магнитно-резонансная спектроскопия позволяет неинвазивно получить информацию о метаболизме мозга и выявляет изменения концентрации лактата, холина, креатина и глутамина [102]. Соотношение лактат/холин, равное 1, является показателем неблагоприятного неврологического исхода, низкий уровень лактата предсказывает благоприятный исход [168].

Нейросонография – это неинвазивная методика, позволяющая определить перивентрикулярную лейкомаляцию, внутрижелудочковые кровоизлияния, отёк головного мозга и гидроцефалию [39]. Допплеровское исследование передних мозговых артериях с оценкой индекса резистентности (RI) предоставляет информацию о церебральной перфузии [163]. Сниженный RI является критерием нарушенной церебральной перфузии. Однако нейросонография менее чувствительна к структурным аномалиям ствола головного мозга [120].

Тяжёлый декомпенсированный ацидоз с pH < 7,00 применяется в качестве потенциального маркера острой асфиксии плода и взаимосвязан с высокой смертностью и тяжёлыми неврологическими расстройствами [103, 196].

Дефицит оснований и уровень лактата в крови используются в качестве прогностических маркеров. Уровни лактата меньше 5 ммоль/л и BE менее –10 ммоль/л являются признаками благоприятного исхода. Повышение лактата более 9 ммоль/л – это маркер тяжёлого поражения ЦНС [85, 186, 196]. Высокий уровень лактата крови, сочетающийся с увеличением уровня креатинфосфокиназы, повышает риск неблагоприятного исхода заболевания [45].

Для определения прогноза и повреждения головного мозга эффективны следующие биомаркеры: белок S-100, нейрон-специфическая энолаза (НСЭ), креатинфосфокиназа-ВВ [164].

Повышение уровней белка S-100 в ранней фазе церебральной ишемии в сыворотке крови и ликворе обусловлено активацией микроглиальных клеток. Белок S-100 является прогностически значимым маркером развития необратимых

структурных повреждений ЦНС [191, 201, 224], однако возможно транзиторное повышение уровня белка S-100 без повреждения клеток ЦНС [162, 191, 225].

Нейрон-специфическая энолаза содержится в цитоплазме нейронов, поэтому при их гибели наблюдается быстрое нарастание концентрации НСЭ во внеклеточном пространстве [41, 201]. Повышение уровня НСЭ является дополнительным критерием диагностики и степени тяжести ГИЭ [40]. Однако некоторые исследования не подтверждают роль нейрон-специфической энолазы как раннего предиктора ГИЭ [46, 225].

Антитела к NMDA-рецепторам и белку S-100 также улучшают качество диагностики ГИЭ [6]. Общая активность креатинфосфокиназы-ВВ у новорождённых с тяжёлыми повреждениями ЦНС остаётся высокой [41].

Проэнкефалин-А как маркер церебральной ишемии у новорождённых пока не изучен [65]. Генетический биомаркер аполипопротеин не эффективен для прогноза [67]. Уровень сердечного тропонина может быть использован в качестве маркера психомоторного развития в 18-месячном возрасте [123, 171].

Одиночный биохимический маркер не должен становиться основой диагностики ГИЭ; только одновременное определение совокупности показателей имеет высокую информативность и прогностическую значимость [160, 201].

1.4 Лечение гипоксически-ишемической энцефалопатии

Патологический каскад, запускающийся после перенесённой асфиксии, является основной целью нейропротективной терапии. Первые 6 часов жизни ребёнка, рождённого в асфиксии, являются терапевтическим окном для стабилизации жизненно важных функций организма, на протяжении которых лечение наиболее эффективно в отношении уменьшения дальнейшего повреждения ЦНС [158, 204, 219]. В фазу реперфузии необходимо нормализовать внутриклеточный гомеостаз кальция и функцию митохондрий, уменьшить перекисное окисление липидов, снизить процессы апоптоза.

Основными элементами лечения, согласно объединённым рекомендациям Международного комитета по взаимодействию в области реанимации и Европейского совета по реанимации (2015), являются: гипотермия 33–34 °С на протяжении 72 часов; поддержание эффективной вентиляции и оксигенации; обеспечение адекватной системной перфузии; волемическая поддержка и контроль артериального давления и сердечного выброса (инотропы, вазопрессоры); проведение при необходимости плазмо- и гемотрансфузий; обеспечение центрального сосудистого доступа; коррекция метаболических нарушений; противосудорожная терапия; седация и адекватная аналгезия; контроль уровня глюкозы [47, 214, 228].

Респираторная терапия. Всем детям с тяжёлой и среднетяжёлой ГИЭ обязательно проводится искусственная вентиляция лёгких с первых минут жизни. Адекватная ИВЛ обеспечивает вентиляцию и оксигенацию, что является предиктором благоприятного исхода [59, 148]. Проведение ИВЛ в режиме CPAP у доношенных новорождённых с ГИЭ неэффективно [148].

ИВЛ обеспечивает референтные значения показателей кислотно-щелочного состояния (КЩС) и профилактику гипоксии, гипероксии, гиперкапнии и гипокапнии. Гиперкапния и гипокапния влияют на церебральный кровоток [59, 92]. Гипокапния приводит к тяжёлой гипоперфузии головного мозга и клеточному алкалозу и связана с плохими неврологическими исходами [59, 142]. В связи с этим методы ИВЛ, провоцирующие гипокапнию или гиперкапнию, недопустимы при лечении ГИЭ [254]. Гипоксемия усиливает гипоксически-ишемическое повреждение, а гипероксия стимулирует перекисное окисление липидов и вторичное церебральное повреждение [111]. Таким образом, ИВЛ должна проводиться с целью достижения нормокапнии (pCO_2 = 35–45 мм рт. ст.) и нормооксии (PaO_2 > 80 мм рт. ст., SpO_2 > 95 %) [40].

При наличии интеркуррентных лёгочных заболеваний, таких как острый респираторный дистресс, персистирующая лёгочная гипертензия или мекониальная аспирация, респираторная терапия основывается на принципах терапии соответствующего лёгочного заболевания.

Эффективными при сочетании ГИЭ и респираторного дистресс-синдрома являются режимы Pressure Regulated Volume Control (PRVC) и Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA) [90, 225].

Экстракорпоральная мембранная оксигенация ассоциируется с клинически тяжёлым лёгочным повреждением у новорождённых [92, 254]. Новорождённые с ГИЭ, которым необходима экстракорпоральная мембранная оксигенация, подвергаются риску повреждения ЦНС [153].

Гемодинамика. У новорождённых, перенесших асфиксию, наблюдается феномен «pressure-passive cerebral blood flow». В связи с этим требуется тщательный контроль гемодинамики и церебральной перфузии [53]. Низкое артериальное давление и плохая церебральная перфузия провоцируют повреждение головного мозга [163]. Для адекватной перфузии головного мозга необходимо поддерживать среднее артериальное давление выше 40 мм рт. ст. [232]. Гипотензия при ГИЭ связана с дисфункцией миокарда, синдромом капиллярной утечки и гиповолемией. Таким образом, целью гемодинамической поддержки являются адекватная волемическая нагрузка, контроль АД и сердечного выброса инотропами и вазопрессорами [228].

Из-за плохой миокардиальной сократимости на фоне гипоксического повреждения миокарда добутамин является терапией первой линии. Для повышения АД используется допамин, но при наличии декомпенсированного ацидоза целесообразнее использовать инфузию адреналина. Не рекомендуется ранняя отмена иноторпной терапии, так как систолическая дисфункция нуждается в восстановлении до 7 дней [124, 163].

При наличии тяжёлых дыхательных расстройств, требующих жёсткие параметров ИВЛ, регистрируются низкая мозговая перфузия и развитие вазодилатации [44]. На фоне проведения вентиляции с положительным давлением отмечается низкий кровоток ко всем органам [210].

Проведение эхокардиографии обязательно у всех новорождённых с ГИЭ для определения сократительной способности миокарда, сердечного выброса

и выявления наличия открытого аортального протока. Для оценки системного кровотока целесообразно проведение допплерометрии верхней полой вены [163].

Противосудорожная терапия. При наличии судорог у новорождённых применяют фенобарбитал и бензодиазепины. Фенобарбитал является препаратом первой линии для терапии судорог, однако он эффективен лишь у 29–50 % детей [108]. Бензодиазепины, лоразепам, вальпроаты и леветирацетам используются в качестве дополнительной терапии [87]. Буметанид в комбинации с фенобарбиталом показали хорошую противосудорожную эффективность [226]. Также известно, что барбитураты ингибируют глутаматные рецепторы [107], вольтаж-зависимые натриевые и кальциевые каналы, снижают внутриклеточный энергодефицит в головном мозге, а также блокируют свободнорадикальное повреждение [209].

Согласно Кокрановскому исследованию, новорождённые, получавшие лидокаин, имели более высокий риск смерти и развития аритмии. Таким образом, лидокаин не рекомендован в качестве противосудорожного препарата [81]. Применение барбитуратов должно осуществляться под тщательным контролем гемодинамики в связи с выраженным угнетением сердечного выброса [98]. Тиопентал натрия вызывает артериальную гипотензию и отрицательно влияет на сердечный выброс [98].

Инфузионная терапия должна быть индивидуальной и подбираться на основании тяжести состояния, концентрации электролитов и глюкозы и исследования почечной функции.

Эпизоды гипогликемии и гипергликемии могут усилить повреждения головного мозга [15], в связи с чем необходим тщательный контроль концентрации глюкозы крови. Исходная гипогликемия связана с последующими небагоприятными исходами [173, 147, 262].

Антибактериальная терапия обязательна, так как симптомы ГИЭ бывают замаскированы симптомами врождённой инфекции, а также из-за большого количества инвазивных манипуляций.

Дети, получающие более быстрое расширение энтеральной нагрузки, имеют более высокие темпы роста и более низкий риск развития инвалидности [62]. Стойкие нарушения энтерального кормления, которые связаны с дискоординацией сосания и глотания, говорят о значительном повреждении ЦНС.

Терапевтическая гипотермия. Единственным методом, относительно широко используемым и эффективным у новорождённых, перенесших тяжёлую асфиксию в родах, является терапевтическая гипотермия [73, 94, 136, 197, 215]. Клинические исследования, систематизированные в Кокрановском обзоре, демонстрируют значительное снижение летальности и тяжёлой психоневрологической инвалидизации у детей, пролеченных гипотермией, в возрасте 18–22 месяца, а также в старшем возрасте [88, 86, 174, 237]. В феврале 2019 г. в РФ были опубликованы клинические рекомендации «Терапевтическая гипотермия у новорождённых детей».

Гипотермия должна быть начата в течение первых 6 часов, однако проведено несколько исследований, доказывающих, что при начале гипотермии в течение первых 3 часов её эффективность выше [112, 237], а при начале гипотермии после 6 часов не является статистически значимой [197]. Суть методики заключается в прерывании второй фазы гипоксически-ишемического повреждения и уменьшении количества погибших клеток в результате апоптоза. Статистически значимых различий при сравнении клинических исходов в случае применения краниоцеребральной и общей гипотермии выявлено не было [106, 174].

Возможно использование пассивной гипотермии или гипотермии «no heating», но их недостатком является плохая управляемость температуры тела по сравнению с аппаратными методами; к преимуществам данных методов относятся простота использования и дешевизна [12, 27, 43, 44, 197].

По результатам многоцентровых рандомизированных исследований метод терапевтической гипотермии доказал свою безопасность. Однако наблюдаются побочные и эффекты: удлинение периода полувыведения препаратов; увеличение протромбинового времени; тромбоцитопения; синусовая брадикардия;

гипотензия; пролонгированная зависимость от вазопрессоров; удлинение интервала QT; увеличение потребности в кислороде; повышение вязкости крови; лёгочная гипертензия; гипогликемия; повышенный риск инфекций. В связи с этим было рекомендовано применение метода терапевтической гипотермии в учреждениях III уровня, имеющих условия для клинико-лабораторного контроля, мониторинга жизненно важных функций, в том числе для мониторинга функционального состояния ЦНС [78, 106, 174, 178, 218].

Для начала гипотермии используют критерии Национального института по проблемам детского здоровья и развития человека (National Institute of Child Health and Human Development) и клинические рекомендации по терапевтической гипотермии у новорождённых (2019).

Критерии группы А:

1. В анамнезе – акушерские перинатальные осложнения (отслойка плаценты, выпадение петель пуповины, тяжёлые нарушения сердцебиения плода, децелерации и т. д).

2. Оценка по шкале Апгар ≤ 5 на 10-й минуте.

3. pH пуповинной крови или крови ребенка в течение 1-го часа жизни ≤ 7,0.

4. BE пуповинной крови или ребенка в течение 1-го часа жизни ≤ –16 мэкв/л.

5. Продолжающаяся потребность в ИВЛ, начатой при рождении, на 10-й минуте и более.

При наличии хотя бы одного из критериев группы А следует оценить неврологический статус новорождённого.

Критерии группы В:

1. Клинические судорожные приступы.

2. Гипотония.

3. Патологические безусловные рефлексы (сосательный, Моро).

4. Состояние автономных систем (реакция зрачка, ЧСС, самостоятельное дыхание).

5. Уровень сознания.

6. Сниженная спонтанная активность.

Критерии группы С

При выявлении критерия группы В следует приступить к проведению аЭЭГ-мониторинга для выявления аномальной биоэлектрической активности в соответствии с критериями группы С.

Оценка критериев групп А и В, или групп А, В и С, в соответствии с исследованиями, должна быть выполнена для того, чтобы провести диагностику ГИЭ и впоследствии индуцировать терапевтическую гипотермию. Если удовлетворяются критерии всех трёх групп, необходимо начать охлаждение [101, 182, 197].

Механизмы и свойства гипотермии: снижение церебрального метаболизма (~ 6–8 % при снижении температуры ядра тела (Тсо) на 1 °С); уменьшение отёка мозга и снижение внутричерепного давления; стабилизации гематоэнцефалического барьера; снижение продукции возбуждающих нейротрансмиттеров, свободных кислородных радикалов и пероксидации липидов; антиконвульсантные свойства; ингибирование деструктивных энзиматических реакций (на 1,5 % при снижении Тсо на 1 °С); протекция пластичности липопротеинов цитоплазматических мембран; снижение внутриклеточного лактатацидоза; кардиопротекторное действие гипотермии на миокард за счёт снижения потребления кислорода и улучшения миокардиального энергетического метаболизма; сокращение потока ионов кальция; коррекция метаболизма глутамата [39, 63, 101, 143, 144, 152, 155, 180, 216]. Механизм влияния терапевтической гипотермии представлен на рисунке 1.1 [135].

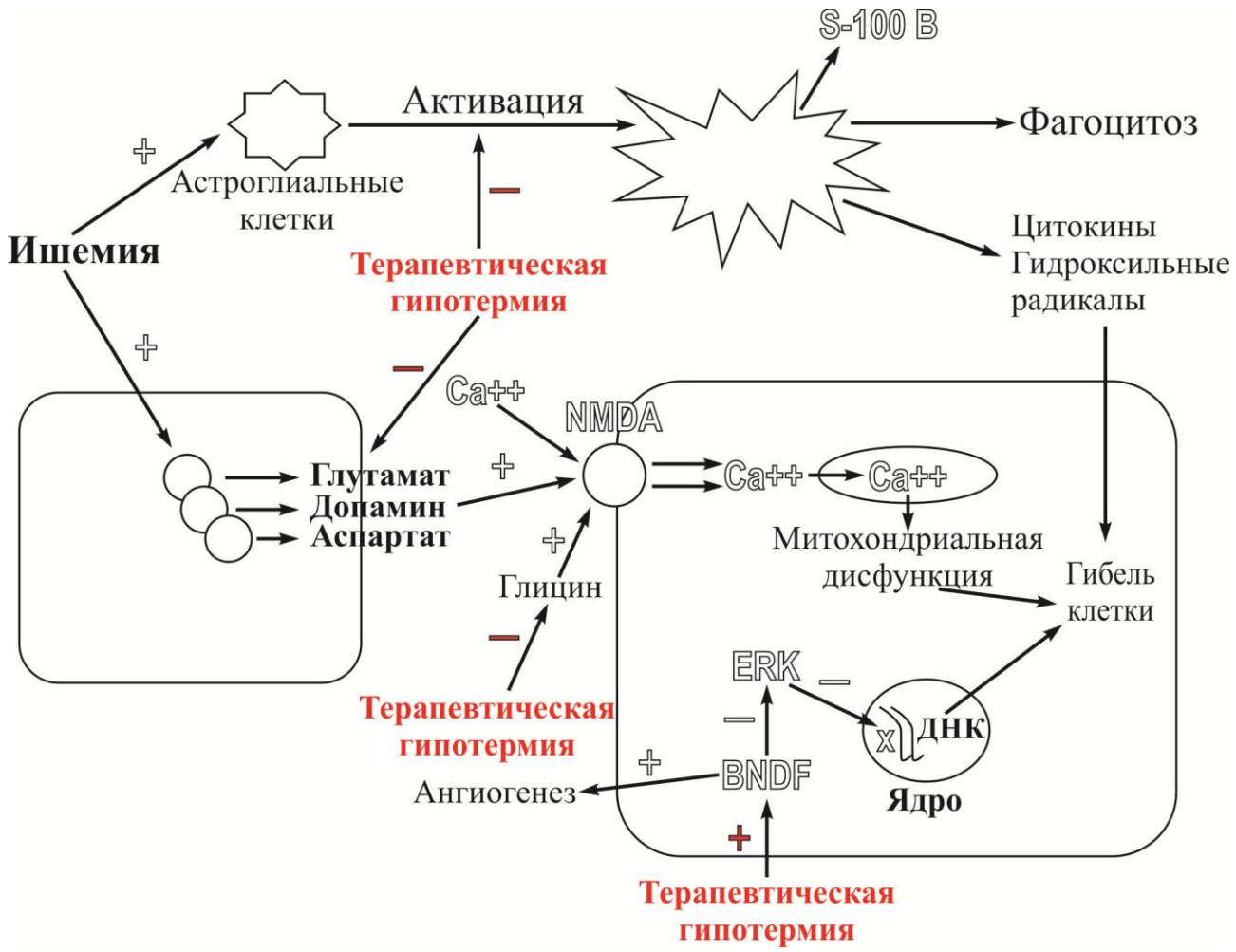


Рисунок 1.1 – Механизм влияния терапевтической гипотермии

Процедура аппаратной терапевтической гипотермии состоит из двух этапов: собственно, охлаждения и согревания – через 72 часа после начала аппаратной терапевтической гипотермии [2, 72, 182, 197, 217].

Целью аппаратной терапевтической гипотермии является поддержание ректальной температуры в диапазоне 33,5 ± 0,5 ºС в течение 72 часов путём искусственного охлаждения через наружные покровы тела при помощи специального аппарата [101, 215]. Через 72 часа после начала гипотермии начинается согревание. Согревание должно быть медленным, со скоростью 0,5 ºС в час, иначе это может привести к гемодинамическим нарушениям и спровоцировать судороги [193].

Показания к преждевременному прекращению процедуры: невозможность достижения целевой ректальной температуры при снижении температуры

охлаждающего костюма до минимальной; стойкая брадикардия < 80 уд./мин; кровотечение; отказ родителей от процедуры.

Противопоказания к терапевтической гипотермии: врождённые пороки развития, требующие экстренного/срочного хирургического лечения; внутричерепные кровоизлияния; масса тела ребенка при рождении менее 1800 г; гестационный возраст менее 35 недель.

Терапевтическая гипотермия способна замедлить утилизацию и ухудшить выделение лекарств из организма через почки (например, противосудорожных препаратов (бензодиазепины)), продлевая период их полураспада. Таким образом, следует контролировать концентрацию препаратов в крови ребёнка. Терапевтическая гипотермия не влияет на концентрацию фенобарбитала [222]. Гипотермия уменьшает выведение антибактериальных средств, поэтому необходимо увеличивать интервал используемых доз [113, 220].

Разработка методов обеспечения целевого температурного менеджмента и внедрение их в клиническую практику являются перспективным направлением интенсивной терапии, которое позволит улучшить исходы при критических состояниях [52].

Экспериментальные методики

Задача экспериментальных методик состоит в том, чтобы оценить, можно ли снизить смертность или инвалидность после комбинированной терапии [219].

Эритропоэтин представляет собой гормон, который действует как фактор роста для эритроцитов. Эритропоэтин используется для лечения анемии у недоношенных детей. Кроме того, недавние клинические и доклинические исследования указывают на то, что рекомбинантный эритропоэтин человека имеет нейропротекторные эффекты после ГИЭ. В мозге взрослого или новорождённого эритропоэтин способен связываться с его рецептором на нейронах и глиальных клетках, тем самым способствуя экспрессии генов антиапоптоза, но также ослабляя воспалительный ответ, вызванный гипоксией-ишемией, и уровень нейрогенеза [200, 237]. Применение эритропоэтина является

безопасным и улучшает неврологический исход [186, 253, 256]. В экспериментальных работах выявлено, что эритропоэтин ингибирует высвобождение глутамата, обладает противовоспалительным эффектом [198, 250], блокирует механизмы свободнорадикального повреждения [154], а также ингибирует апоптоз [257].

Терапия эритропоэтинами у новорождённых с ГИЭ снижает частоту смерти и развитие инвалидности [121, 219, 260]. Использование рекомбинантного эритропоэтина показало быстрое восстановление биоэлектрической активности головного мозга, снижение уровня оксида азота и менее выраженные неврологические поражения в развитии новорождённых с ГИЭ к 6 мес. жизни [117].

Эффект терапии эритропоэтином в комбинации с общей гипотермией был оценен на приматах. Животные, получавшие комбинированную терапию, имели более благоприятный исход: было выявлено меньше смертельных исходов и серьёзных повреждений нервной системы [246].

Подтверждена эффективность и безопасность использования альфа-липоевой кислоты как антиоксиданта и метаболического нейропротектора [51].

Использование стволовых клеток для новорождённых с ГИЭ ещё находится в экспериментальной стадии [134].

Применение гипотермии с ксеноном у новорождённых свиней с ГИЭ улучшает церебральную перфузию [116]. Ксенон действует как неконкурентный антагонист рецептора глутамата N-метил-d-аспартата [237]. Нейропротекторные эффекты ксенона проходят через активацию антиапоптотических факторов, таких как Bcl-2 и ингибирование проницаемости митохондриальной мембраны [110]. Исследования, проведённые на лабораторных животных, показали, что ксенон в комбинации с гипотермией имеет аддитивные эффекты [258]. Комбинация гипотермии и ксенона была оценена в двух клинических испытаниях фазы II. Исследование TOBYX показало, что ксенон не влияет на нейропротекцию в отличие от гипотермии [73].

По данным некоторых исследователей, использование дексмедетомидина не имеет отрицательного воздействия на сердечно-сосудистую систему, не вызывает привыкания и синдрома отмены. Однако исследования в отношении нейропротективного эффекта дексмедетомидина у новорождённых на сегодняшний момент отсутствуют [189, 208].

Препараты магния оказывают нейропротективное воздействие, вызывая ингибирование глутаматных рецепторов, блокаду эксайтотоксичности, улучшение процессов энергетического обмена, блокируют NMDA и прочие кальциевые каналы [159], вызывают вазодилатацию и снижение апоптоза нейронов. Фармакологическая эффективность магния в сочетании с пиридоксином возрастает [24]. Также магний обладает противовоспалительными свойствами и ингибирует оксидативный стресс в тканях головного мозга [61, 131]. Препараты магния в сочетании с терапевтической гипотермией дают хорошие результаты со снижением летальности и тяжёлой инвалидизации [146, 233]. Однако имеющиеся метаанализы не обнаружили нейропротекторных свойств магния сульфата как при антенатальном введении роженице и при развившемся дистрессе плода [174], так и при постнатальном введении новорождённым, перенесшим асфиксию [231].

Топирамат обладает нейропротекторными свойствами: ингибирует глутаматный стресс, нейрональное воспаление; блокирует свободнорадикальное повреждение; ингибирует апоптоз [165, 241]. Применение топирамата в сочетании с гипотермией является безопасным, но современные данные не позволяют утверждать об улучшении нейропротекции вследствие добавления топирамата [127, 128]. Комбинация гипотермии с мелатонином повышает нейропротекторную эффективность гипотермии [64].

Таким образом, имеющиеся данные клинических исследований не позволяют рекомендовать какой-либо из этих нейропротективных препаратов [141]. Однако проводимые в настоящее время клинические исследования могут позволить в перспективе выявить нейропротекторы, эффективные для новорождённых с тяжёлой церебральной ишемией [13].

ГЛАВА 2
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Методы исследования

Программа обследования включала несколько методов.

2.1.1 Клинико-анамнестический метод

Клиническая оценка состояния пациентов проводилась с использованием медицинской документации новорождённых и их матерей. Сбор генеалогического анамнеза осуществлялся с помощью генеалогического метода – сбора родословной, содержащей информацию о родственных отношениях в семье, числе кровных родственников в каждом из поколений (I, II и III степеней родства), наличии заболеваний у родственников ребенка I, II и III степеней родства и причинах смерти родственников ребенка I, II и III степеней родства. Выявляли отягощёную наследственность по акушерским заболеваниям, наличие невынашивания у родственников по обеим линиям родства.

Исследование акушерского-биологического анамнеза включало в себя изучение социально-биологического и акушерско-гинекологического анамнеза. При оценке социально-биологического анамнеза выясняли возраст матери, вредные привычки матери, жилищно-бытовые условия. При изучении акушерско-гинекологического анамнеза выявляли его осложнения: наличие хронической соматической патологии у матери на момент рождения ребёнка, наличие абортов, гестоза, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. С целью выявления возможной перинатальной патологии выяснялись наличие экстрагенитальной патологии у матери во время беременности, осложнения беременности, течение интранатального периода (естественные или оперативные роды, длительность безводного периода, аномалии родовой деятельности,

кровотечения в родах, обвитие пуповиной). Исследовали антропометрические данные и особенности неонатального периода.

Анализ развития ребёнка в последующие 18 месяцев жизни включал осмотр неврологом и педиатром, выявление сопутствующих заболеваний. Учитывали оценку по шкале Апгар на 1-й, 5-й и 10-й минутах, объём реанимационных мероприятий в родильном зале, шкалу тяжести ГИЭ (по H. B. Sarnat и M. S. Sarnat), наличие судорог в первый час жизни и далее в динамике, длительность ИВЛ, применение высокочастотной ИВЛ (ВЧИВЛ), длительность применения кардиотонической поддержки и гормонотерапии, продолжительность госпитализации в ОРИТН.

2.1.2 Физикальный метод

Оценка клинического статуса проводилась при помощи методов физикального обследования. При объективном обследовании обращали внимание на неврологический статус и длительность пребывания в отделении реанимации и в отделении патологии новорождённых, фиксировали сроки начала полного энтерального питания, наличие интеркуррентных заболеваний в виде аспирационных синдромов и врождённых пневмоний. Определяли частоту сердечных сокращений (ЧСС), дыхание, артериальное давление (АД), периферическую перфузию. Оценку тяжести гипоксически-ишемической энцефалопатии определяли по шкале тяжести ГИЭ (по H. B. Sarnat и M. S. Sarnat) (Таблица 2.1).

У всех новорождённых проводили оценку неврологического статуса: оценивали уровень сознания, реакцию на осмотр, наличие спонтанной двигательной активности, клинических судорог. Оценка черепных нервов включала исследование реакции зрачков на свет, нистагма, симметричности лица, наличия бульбарных и псевдобульбарных нарушений. Оценивали положение конечностей, объём активных движений, мышечный тонус и рефлексы.

Таблица 2.1 – Классификация гипоксически-ишемической энцефалопатии (степени ГИЭ у доношенных детей по H. B. Sarnat, M. S. Sarnat (1976) в модификации R. Kliegman (2004)) [229]

Признак	**I степень по Sarnat**	**II степень по Sarnat**	**III степень по Sarnat**
Уровень активности	Активен	Сонливость	Кома
Мышечный тонус	Норма или гипертония	Гипотония	Атония
Сухожильные рефлексы	Повышены	Повышены	Снижены или отсутствуют
Миоклонус	Да	Да	Нет
Судороги	Нет	Да	Да
Сложные рефлексы			
Сосание	Активное	Слабое	Отсутствует
Моро	Повышен	Неполный	Отсутствует
Хватательный	Нормальный или повышенный	Повышенный	Отсутствует
Автономные функции			
Зрачки	Расширены, реактивны	Сужены, реактивны	Вариабельны или фиксированы
Дыхание	Регулярное	Вариабельно или периодическое	Атаксичное или апноэ
ЧСС	Норма или тахикардия	Брадикардия	Брадикардия
ЭЭГ	Норма	Низкий вольтаж, периодическая пароксизмальная активность	Периодическая или изоэлектрическая

Клинический исход у пациентов в возрасте 1 месяца жизни оценивали по аналогово-балльной шкале М. В. Шумилина (2014) [56]: 1 – норма (физиологический мышечный тонус; живые симметричные глубокие рефлексы, рефлексы новорождённых); 2 – лёгкие нарушения (изменение мышечного тонуса; все рефлексы в норме); 3 – умеренные нарушения (изменение мышечного тонуса и рефлексов); 4 – тяжёлые нарушения (изменение мышечного тонуса и рефлексов; формирование спастического тетрапареза; выраженный синдром угнетения центральной нервной системы); 5 – вегетативное состояние, отсутствие самостоятельного дыхания; 6 – смерть до возраста 1 месяца.

В 18 месяцев жизни проводилась комплексная оценка состояния здоровья детей по шести основным критериям, определяющим здоровье. Изучали особенности онтогенеза, определяемые по данным генеалогического, биологического и социального анамнезов; уровень физического развития и степень его гармоничности. Оценивали основные антропометрические показатели (рост, вес, окружность груди, головы). С развитием ребенка отслеживали, когда он начал держать голову, когда сел, начал ползать, ходить.

При оценке нервно-психического развития использовали шкалы развития младенца Bayley-III (Bayley Scales of Infant Development), которые признаны «золотым стандартом» для оценки развития ребёнка. Тестирование проводилось в возрасте 18 месяцев. Тест состоит из 5 шкал, которые позволяют оценить когнитивное, речевое, моторное развитие, а также социально-эмоциональные навыки и адаптивное поведение детей в возрасте от 16 дней до 42 месяцев.

Когнитивная шкала направлена на изучение сенсомоторного развития ребёнка, стратегии исследования новых объектов, манипуляции предметами. Речевая шкала оценивает импрессивную и экспрессивную речь, моторная шкала – мелкую и крупную моторику, шкала адаптивного поведения – способность ребёнка адаптироваться к окружающему миру. Шкала социально-эмоциональных навыков выявляет соответствие ребёнка основным нормам социально-эмоционального развития.

По результатам выполненных ребёнком заданий (шкалы когнитивного развития, речевых функций, моторных навыков) и анкетирования родителей (шкалы социально-эмоционального развития и адаптивного поведения) определяли суммарный балл по отдельным тестам.

Кроме того, оценивали уровень резистентности организма, уровень функционального состояния организма, изучали наличие или отсутствие хронических заболеваний.

Состояние сред глаза и глазное дно оценивалось окулистом у всех новорождённных из исследованнных групп методом непрямой бинокулярной офтальмоскопии (при помощи налобного бинокулярного офтальмоскопа

Schepens) под медриазом, вызванным путём однократной инстилляции 0,1%-го раствора сульфата атропина.

2.1.3 Функциональные и ультразвуковые методы исследования

Электроэнцефалография выполнялось на электроэнцефалографическом анализаторе «Энцефалан 131-03» с использованием 19 монополярных референциальных отведений по международной схеме «10–20 %» с последующей расшифровкой в программе «Медиком МТД», версия 3.2.4

Данные многоканальной интегрированной ЭЭГ оценивали в течение 1–2 суток жизни и через 3–5 суток после поступления с выделением паттернов фонового ритма, исследовали основную активность, регистрировали амплитуду, наличие патологической активности (пик волны, полиморфные волны, параксизмальная активность).

Все дети с первых минут жизни находились на ИВЛ с контролем по давлению и/или объёму в дыхательных путях. Для проведения ИВЛ использовали аппараты экспертного класса: Servo-i (MAQUET, Швеция), SensorMedics 3100A (Care Fusion, США), Engstrom (GE Healthcare, США) и Leoni Plus (Heinen + Löwenstein, Германия).

Суточное мониторирование жизненно важных функций. Суточный ритм АД, ЧСС, SpO_2 оценивали при помощи аппарата intellVue MP20 (Philips, Нидерланды) в течение периода нахождения ребенка в ОРИТН. АД измеряли каждые 15 мин после рождения, после стабилизации состояния – через 30 мин. Данные, представляющие артефакты, не использовались и признавались ошибочными.

Нейросонография была выполнена на аппарате Mindray 7 (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd, Китай) всем пациентам в первые 1–2 суток жизни и далее в динамике через 3–5 суток. Использовали комбинированную методику – транскраниально-чрезродничковую. С использованием микроконвексного и линейного датчиков с частотой от 4 до 8 МГц проводилось исследование в В-режиме, допплеровское исследование в цветовом и энергетическом режимах, полипозиционое сканирование с доступом через большой родничок и малые

роднички, чешую височной кости, Сканирование проводилось в сагиттальных, аксиальных, фронтальных и косых плоскостях.

При помощи допплерометрии сосудов мозга определяли основные параметры мозгового кровотока в передней и средней мозговых артериях с вычислением индекса резистентности сосудов.

2.1.4 Лабораторные методы исследования

Все лабораторные исследования выполняли на базе лаборатории ОГБУЗ «Иркутский городской перинатальный центр» при поступлении, на 3-и и 6-е сутки жизни.

Общий анализ крови. На автоматическом гематологическом анализаторе Mythic 22 (Orphée, Швейцария) оценивали качественные и количественые характеристики тромбоцитов.

Интегральное исследование гемостаза проводили на тромбоэластографе TEG-5000 (Haemonetics Corporation, США). Для анализа брали нативную венозную кровь и в течение 10–15 с начинали исследование. Забор крови осуществляли способом венопункции с использованием Vasofix Certo (22Gx1 (0,9 × 25 мм)) или забором крови из центрального венозного катетера. В рамках рутинного тестирования коагуляции образцы тщательно проверяли на сгустки фибрина и другие загрязнённые материалы. Если в образце обнаружены фибриновые сгустки или загрязнённые материалы, он удалялся. Для интерпретации графической информации измеряли основные параметры образования сгустка и его лизиса: R – энзиматическая часть коагуляционного гемостаза, зависит от количества факторов и наличия ингибиторов свертывания крови; K – кинетика образования сгустка; α (angle) – скорость роста фибриновой сети и её структурообразование; MA – максимальная амплитуда, отображает максимальную прочность сгустка, характеризует активность тромбоцитов; LY30 – лизис сгустка; CI – коагуляционный индекс, характеризует коагуляционный потенциал крови.

Исследование коагуляционного гемостаза проводили на автоматическом коагулометре CS-2000i (Sysmex, Япония). Исследовали активированое частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время с определением международного нормализованного отношения, тромбиновое время по Квику, фибриноген, Д-димер.

Биохимические показатели крови. На анализаторе Architect Plus c4000 (Abbot, США) исследовали глюкозу, общий белок, АЛТ, АСТ, мочевину, ионы калия, натрия, кальция, магния.

Кислотно-щелочное состояние крови оценивалось на анализаторе Radiometer (Дания) в момент поступления ребенка в отделение и далее в динамике: через час, через 12 часов, в начале и в конце 2-х суток, после согревания ребенка. Далее исследование выполнялось в динамике, на 5-е и 7-е сутки оценивали pH крови, парциальное давление углекислого газа (pCO_2) и кислорода (pO_2), дефицит буферных оснований (BE), ионизированный кальций (Ca2+). Количественная оценка прокальцитонина осуществлялась на анализаторе miniVIDAS (bioMerieux, Франция).

2.1.5 Математическая обработка и анализ результатов

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью персонального компьютера в пакете прикладных программ MS Excel 2013, MS Access 2013 (Microsoft Corporation, США), Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США), program-R. Перед описанием количественных данных проводилась проверка на подчинение их закону нормального распределения. В связи с тем, что большинство количественных параметров не подчинялись закону нормального распределения, их описание осуществлялось с помощью таких параметров, как медиана (Me), перцентили (C25–C75). Статистическую значимость различий определяли с использованием рангового критерия Манна – Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным $p < 0,05$. Для оценки статистической значимости различий между группами по качественным признакам использовались: критерий χ^2, критерий χ^2 с поправкой

Йетса, критерий Фишера. При анализе четырёхпольных таблиц, если хотя бы в одной ячейке ожидаемое явление принимало значение от 5 до 9, то использовали критерий χ^2 с поправкой Йейтса. Если хотя бы в одной ячейке ожидаемое явление меньше 5, то для анализа использовался точный критерий Фишера.

Для описания качественных данных рассчитывалась доля (%) наличия признака и ошибка доли (ОШ%). Ошибка доли рассчитывалась по следующей формуле:

$$\text{ОШ\%} = \sqrt{\frac{P \times (100 - P)}{n}}$$

где P – доля, для которой рассчитывается ОШ; n – объём выборки. В тексте диссертации качественные данные представлены в виде (% ± ОШ%).

Для определения корреляционных связей использовали метод Спирмена, так как по крайней мере одно из распределений анализируемых количественных признаков не является нормальным. При значении коэффициента корреляции $|r| \geq 0{,}75$ связь между признаками оценивалась как сильная, при $0{,}25 < |r| < 0{,}75$ – как зависимость средней силы, при $|r| \leq 0{,}25$ – как слабая. Для определения влияния лечебной аппаратной терапевтической гипотермии рассчитывался индекс отношения шансов (OR) и его 95%-й доверительный интервал (ДИ 95%), которые представлены в виде OR [L; U], где L – нижняя граница доверительного интервала, U – верхняя граница.

Для сопоставления показателей, измеренных в динамике в одной и той же группе новорождённых, расчитывали W-критерий Вилкоксона.Выполнялся клинико-экономический анализ с расчётом cost effectiveness analysis [6, 21].

2.2 Материалы исследования

Диссертационное исследование выполнено на кафедре педиатрии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. Набор клинического материала осуществлялся в период с 20.01.2010 г. по 09.01.2017 г. на базе отделения реанимации и интенсивной терапии новорождённых ОГАУЗ «Иркутский городской перинатальный центр».

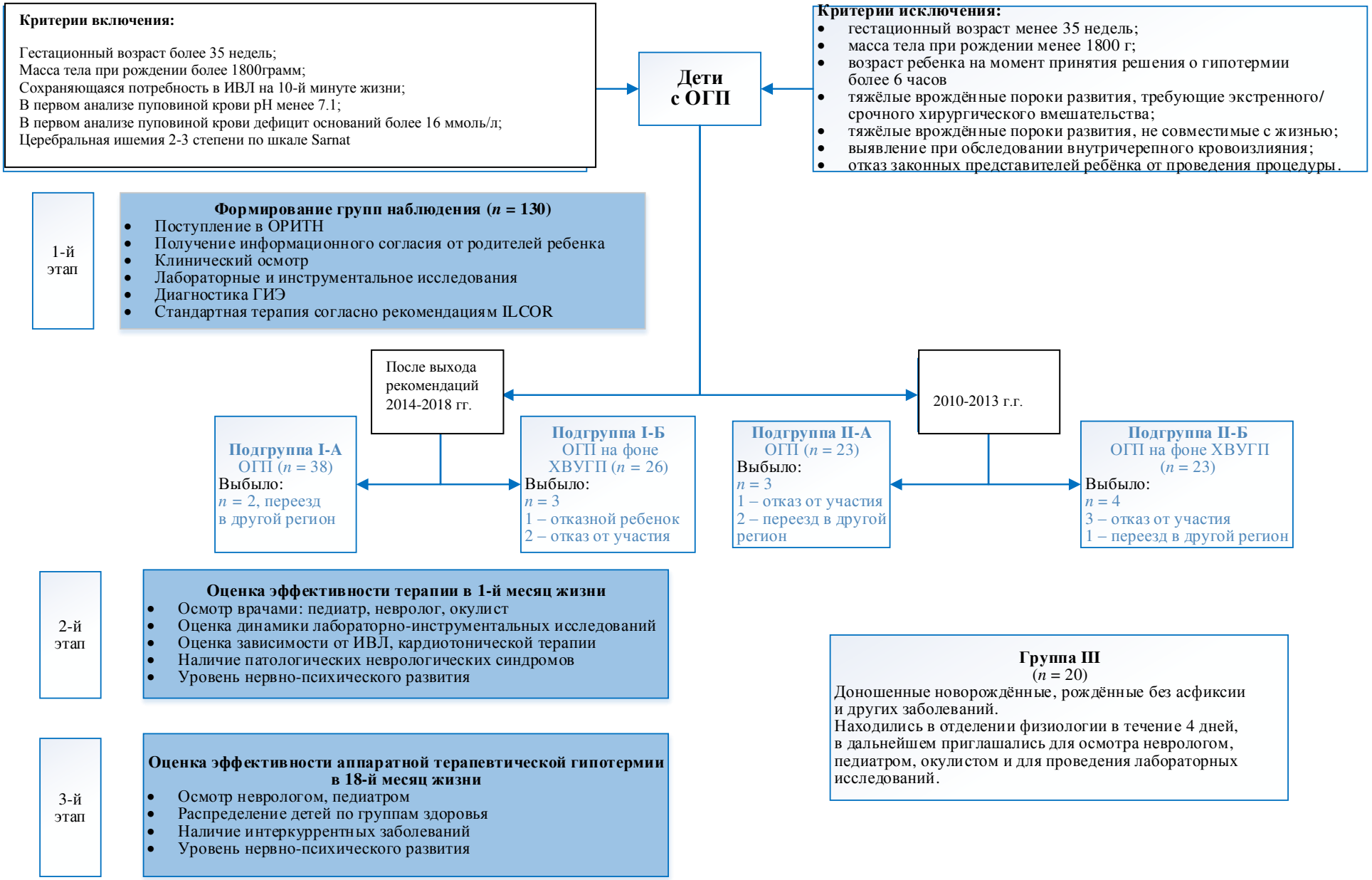


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

Дизайн: нерандомизированное, проспективное, продольное, одноцентровое исследование, проведённое у новорождённых, родившихся в тяжёлой асфиксии, с проявлениями ГИЭ II и III степени по шкале Sarnat. Всего обследованно 118 новорождённых детей с первых часов жизни до 18 месяцев жизни. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.

В работе с пациентами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964 г., с поправками от 2011 г.) и «Правилами клинической практики Российской Федерации», утверждёнными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. Во всех случаях от родителей получено письменное информационное согласие на участие в проводимом исследовании.

Были сформированы три группы. Группу I составили 59 новорождённых, доставленных в отделение реанимации и интенсивной терапии в тяжёлом состоянии, обусловленном тяжёлой асфиксией в родах, и получавших аппаратную терапевтическую гипотермию. В этой группе было выделено две подгруппы: подгруппа I-А – новорождённые с острой гипоксией плода (ОГП); подгруппа I-Б – новорождённые с ОГП на фоне хронической внутриутробной гипоксии плода (ХВУГП).

В группу II вошли 39 новорождённых, доставленных в отделение реанимации и интенсивной терапии в тяжёлом состоянии, обусловленном тяжёлой асфиксией в родах, и не получавших аппаратную терапевтическую гипотермию. В этой группе было выделено две подгруппы: подгруппа II-А – новорождённые с ОГП; подгруппа II-Б – новорождённые с ОГП на фоне ХВУГП.

Для решения задачи по выявлению особенностей системы гемостаза и количества тромбоцитов на фоне проведения аппаратной терапевтической гипотермии у новорождённых с ГИЭ в зависимости от характера перенесённой гипоксии в интранатальном периоде была сформирована группа контроля (группа III), куда вошли 20 здоровых доношенных новорождённых, рожденных

без асфиксии и не имеющих какой-либо патологии. Проведён сравнительный анализ интегральных показателей метода тромбоэластографии у детей с ГИЭ и без таковой.

Критерии отбора новорождённых в группы I и II: срок гестации более 35 недель; вес при рождении более 1800 г; pH пуповинной крови ≤ 7,1; дефицит буферных оснований ниже –16 ммоль/л в крови, взятой в течение первого часа жизни; лактат пуповинной крови ≥ 10 ммоль/л; наличие ГИЭ II или III степени по шкале Sarnat; ребёнок доставлен в ОРИТН в течение первого часа жизни.

Критерии включения в Б-подгруппы (верификации ХВУГП): наличие осложнений беременности (по данным УЗИ: фетоплацентарная недостаточность, патология плаценты и пуповины), перенашивание беременности, преэклампсия, угроза прерывания беременности (УПБ); наличие у матери соматических декомпенсированных заболеваний, вызывающих хроническую внутриутробную гипоксию плода (тяжёлые анемии, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания дыхательной системы, сахарный диабет, тромбофилии и другие гематологические заболевания).

Критерии исключения из групп I и II: отказ родителей от включения в иссолдование; масса тела ребёнка при рождении менее 1800 г; внутричерепные кровоизлияния; пороки развития, не совместимые с жизнью; пороки развития, требующие немедленной хирургической коррекции; наличие нейроинфекции и натальной травмы; отсутствие информационного согласия на проведение терапевтической гипотермии.

Критерии включения в группу III: доношенные здоровые новорождённые, рождённые без асфиксии и находившиеся в отделении новорождённых; КЩС пуповинной крови при рождении – без отклонения от референтных значений; оценка по шкале Апгар на 5-й минуте 8–10 баллов; отсутствие перинатальной патологии.

Возрастно-половая характеристика исследованных групп представлена в таблице 2.2.

Исследуемые группы не имели статистически значимых различий по гестационному возрасту и полу при рождении. Диагноз у всех доношенных новорождённых из групп исследований был подтверждён акушерским анамнезом, клинически и лабораторно.

Таблица 2.2 – Возрастно-половая характеристика исследованных групп

Характеристика	**Подгруппа I-А (*n* = 36)**	**Подгруппа I-Б (*n* = 23)**	**Подгруппа II-А (*n* = 20)**	**Подгруппа II-Б (*n* = 19)**	**Группа III (*n* = 20)**
Гестационный возраст, недель, Me [C25–C75]	39 [37,0–40,5]	40 [38,5–41,5]	38 [37,0–39,3]	40 [39,0–41,0]	38 (37,0–40,5)
Мальчики, *n* (% ± ОШ%)	20 (55,55 ± 6,66)	15 (65,21 ± 7,44)	12 (60 ± 7,26)	11 (57,89 ± 7,17)	10 (50 ± 6,7)
Девочки, *n* (% ± ОШ%)	16 (44,45 ± 6,11)	8 (34,79 ± 5,65)	8 (40 ± 6,06)	8 (43,11 ± 6,22)	10 (50 ± 6,7)

Интенсивная терапия в группах I и II основывалась на общепринятых методиках лечения новорождённых ILCOR, EAA и клинических рекомендаций и протоколов российского общества неонатологов[2, 94]: искусственная вентиляция лёгких; терапия нарушений кровообращения (протокол «Диагностика и лечение шока у новорождённых»); парентеральное и энтеральное питание (протоколы «Энтеральное вскармливание новорождённых детей» и «Парентеральное питание новорождённых»); антибактериальная терапия; противосудорожная терапия под контролем ЭЭГ (протокол «АИЭЭГ в оценке функционального состояния ЦНС новорождённых»); церебропротекторная терапия – терапевтическая гипотермия (протокол «Терапевтическая гипотермия у новорождённых детей»).

В связи с наличием показаний у всех детей подгрупп I-А и I-Б была выполнена процедура аппаратной терапевтической гипотермии, начатая в течение первого часа жизни, согласно протоколу «Терапевтическая гипотермия у новорождённых детей». Гипотермия проводилась в течение 72 ч с подержанием ректальной температуры 33,5 ± 0,5 °C. Для обеспечения температурного режима во время проведения гипотермии использовали систему «Allon 2001», затем использовалась открытая реанимационная система Cosy Cot.

При поступлении в ОРИТН оценивали степень тяжести ГИЭ с использованием модифицированной шкалы Sarnat, уровень активности, мышечный тонус, сухожильные рефлексы, наличие миоклонусов и судорог. Также оценивали сложные рефлексы (сосательный, рефлекс Моро и хватательный), автономные функции – реакцию зрачков на свет, данные электроэнцефалографии, частоту дыхания, частоту сердечных сокращений. В дальнейшем оценивали неврологическую динамику: наличие судорог до начала гипотермии и в течение первых суток.

Производилось измерение при рождении и дальнейшее измерение в динамике кислотно-щелочного баланса с соответствующей коррекцией параметров ИВЛ, инфузионной терапии и кардиотонической терапии.

Измерялись параметры стартовой ИВЛ и их последующая динамика: до и во время процедуры охлаждения, а также после нормализации температуры тела фиксировались такие показатели, как фракция кислорода во вдыхаемой смеси (FiO_2), среднее давление в дыхательных путях, частота дыхательных движений (RR).

Согласно протоколу «Диагностика и лечение шока у новорождённых», в зависимости от степени недостаточности кровообращения (НК) использовали дофамин в начальной дозе 5 мкг/кг в минуту с титрованием дозы до 15–20 мкг/кг в минуту. При сниженной сократительной способности миокарда назначали добутамин в начальной дозе 5 мкг/кг в минуту с последующим титрованием дозы до 20 мкг/кг в минуту. Если в анамнезе была преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) и сохранялись признаки гоповолемии, назначали волемическую нагрузку.

При неэффективности комбинированной кардиотонической терапии назначали адреналин в начальной дозе 0,1–0,5 мкг/кг в минуту с последующим увеличением дозы до 1 мкг/кг в минуту. Если на этом фоне сохранялись признаки нарушения кровоснабжения, назначали кортикостероиды – гидрокортизон в начальной дозе 1–2 мг/кг каждые 6 ч, при необходимости доза увеличивалась до 2,5 мг/кг каждые 4 ч. При неэффективности кардиотонической терапии и далее

назначалась инфузия норадреналина с начальной дозой 0,1–0,3 мкг/кг в минуту с последующим титрованием дозы до 3–5 мкг/кг в минуту.

Использовали средние (дофамин/добутамин, суммарная доза – до 15 мкг/кг в минуту) и высокие (дофамин/добутамин, суммарная доза – более 15 мкг/кг в минуту или переход на адереналин или норадреналин) терапевтические дозы.

На проведение гипотермии было обязательно получено информированное согласие родителей [174, 185].

ГЛАВА 3
КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ НОВОРОЖДЁННЫХ

3.1 Особенности онтогенеза детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией

3.1.1 Скрининговая оценка генеалогического анамнеза у новорождённых с гипоксически-ишемической энцефалопатией

Генеалогический анамнез собирался с целью установления у родственников I, II и III степеней родства наличия случев недоношенности, рождения детей в тяжёлой асфиксии, гибели детей в раннем неонатальном периоде, а также наличия факторов, провоцирующих ОГП и ХВУГП. В нашем исследовании ни один из показателей не являлся статистически значимым.

3.1.2 Особенности акушерско-гинекологического анамнеза у матерей и обследованных новорождённых

С целью оценки акушерско-гинекологического анамнеза проводился анализ медицинской документации ОГБУЗ «Иркутский городской перинатальный центр». В таблице 3.1 представлен анализ заболеваний матери и осложнений беременности, предрасполагающих к развитию острой гипоксии у новорождённого.

Во всех исследуемых группах большинство матерей были первородящими, статистически значимых различий между группами выявлено не было. Аборты в анамнезе имелись у 2 (5,55 ± 2,33) матерей в подгруппе I-А, у 1 (4,3 ± 2,07) – в подгруппе I-Б, у 1 (5 ± 2,22) – в подгруппе II-А, у 0 (0 ± 0) – в подгруппе II-Б, у 1 (5 ± 2,22) – в группе III; статистически значимых различий между группами не выявлено.

Таблица 3.1 – Акушерско-гинекологический анамнез матерей в исследуемых группах, *n* (% ± ОШ%)

Показатель	**Подгруппа I-А (*n* = 36)**	**Подгруппа I-Б (*n* = 23)**	**Подгруппа II-А (*n* = 20)**	**Подгруппа II-Б (*n* = 19)**
Первые роды	30 (83,33 ± 7,63) p_1 = 1,00000 p_3 = 1,00000	19 (82,6 ± 8,18) p_2 = 0,70750 p_3 = 1,00000	17 (85 ± 8,39) p_1 = 1,00000 p_4 = 0,45058	14 (73,68 ± 7,96) p_2 = 0,70750 p_4 = 0,45058
Аборты в анамнезе	2 (5,55 ± 2,33) p_1 = 1,00000 p_3 = 1,00000	1 (4,3 ± 2,0) p_2 = 1,00000 p_3 = 1,00000	1 (5 ± 2,22) p_1 = 1,00000 p_4 = 1,00000	0 (0 ± 0) p_2 = 1,00000 p_4 = 1,00000
Акушерские пособия, используемые при родоразрешении				
Кесарево сечение	10 (27,77 ± 5) p_1 = 0,017 p_3 = 0,045	5 (21,73 ± 4,54) p_2 = 0,120 p_3 = 0,045	6 (30 ± 5,3) p_1 = 0,017 p_4 = 0,058	5 (26,31 ± 5) p_2 = 0,120 p_4 = 0,058
Вакуум-экстракция плода	3 (8,33 ± 2,84) p_1 = 1,00000 p_3 = 1,00000	2 (8,69 ± 2,91) p_2 = 1,00000 p_3 = 1,00000	2 (10 ± 3,13) p_1 = 1,00000 p_4 = 0,66142	3 (15,78 ± 3,91) p_2 = 1,00000 p_4 = 0,66142
Эпизиотомия	4 (11,11 ± 3,26) p_1 = 0,69115 p_3 = 1,00000	2 (8,69 ± 2,91) p_2 = 0,66142 p_3 = 1,00000	3 (15 ± 3,81) p_1 = 0,69115 p_4 = 1,00000	3 (15,78 ± 3,91) p_2 = 0,66142 p_4 = 1,00000
Эктрагенитальная патология во время беременности у матерей исследуемых групп				
Хронический пиелонефрит	2 (5,5 ± 2,33) p_1 = 1,00000 p_3 = 0,05013	6 (21,7 ± 4,95) p_2 = 1,00000 p_3 = 0,05013	1 (5 ± 2,22) p_1 = 1,00000 p_4 = 0,01817	4 (21,05 ± 4,49) p_2 = 1,00000 p_4 = 0,01817
Сахарный диабет I типа	0 (0 ± 0) p_1 = 1,00000 p_3 = 1,00000	1 (4,34 ± 2,07) p_2 = 1,00000 p_3 = 1,00000	0 (0 ± 0) p_1 = 1,00000 p_4 = 1,00000	1 (5,26 ± 2,28) p_2 = 1,00000 p_4 = 1,00000
Гестационный сахарный диабет	2 (5,55 ± 2,33) p_1 = 1,00000 p_3 = 1,00000	0 (0 ± 0) p_2 = 0,03463 p_3 = 1,00000	0 (0 ± 0) p_1 = 1,00000 p_4 = 0,01060	4 (21,05 ± 3,91) p_2 = 0,03463 p_4 = 0,01060
Ожирение	1 (2,77 ± 1,65) p_1 = 1,00000 p_3 = 0,02913	5 (21,73 ± 4,54) p_2 = 0,04345 p_3 = 0,02913	1(5 ± 2,22) p_1 = 1,00000 p_4 = 0,18176	4 (21,05 ± 3,91) p_2 = 0,04345 p_4 = 0,18176
Опухоли и аномалии развития матки	1 (2,77 ± 1,65) p_1 = 1,00000 p_3 = 1,00000	0 (0 ± 0) p_2 = 1,00000 p_3 = 1,00000	0(0 ± 0) p_1 = 1,00000 p_4 = 1,00000	1 (5,26 ± 2,28) p_2 = 1,00000 p_4 = 1,00000
Инфекции верхних дыхательных путей	3 (8,33 ± 2,84) p_1 = 1,00000 p_3 = 1,00000	2 (8,69 ± 2,91) p_2 = 1,00000 p_3 = 1,00000	1(5 ± 2,22) p_1 = 1,00000 p_4 = 1,00000	1(5,26 ± 2,82) p_2 = 1,00000 p_4 = 1,00000
Осложнения беременности				
Анемия гестационная	2 (5,55 ± 2,33) p_1 = 1,00000 p_3 = 0,04653	6 (26,08 ± 4,95) p_2 = 1,00000 p_3 = 0,04653	1 (5 ± 2,22) p_1 = 1,00000 p_4 = 0,03416	3 (15,78 ± 3,91) p_2 = 1,00000 p_4 = 0,03416
Преэклампсия / эклампсия	2 (5,55 ± 2,33) p_1 = 1,00000 p_3 = 1,00000	2 (8,69 ± 2,91) p_2 = 0,64400 p_3 = 1,00000	1 (5 ± 2,22) p_1 = 1,00000 p_4 = 0,03416	3 (15,78 ± 3,91) p_2 = 0,64400 p_4 = 0,03416

Таблица 3.1 (продолжение)

Показатель	**Подгруппа I-А (n = 36)**	**Подгруппа I-Б (n = 23)**	**Подгруппа II-А (n = 20)**	**Подгруппа II-Б (n = 19)**
Осложнения беременности				
УПБ	3 (8,33 ± 2,84) p_1 = 1,00000 p_3 = 1,00000	2 (8,69 ± 2,91) p_2 = 0,64400 p_3 = 1,00000	2 (10 ± 3,13) p_1 = 1,00000 p_4 = 0,66142	3 (15,78 ± 3,91) p_2 = 0,64400 p_4 = 0,66142
НМПК	1 (2,77 ± 1,65) p_1 = 1,00000 p_3 = 0,01137	13(56,52 ± 7,01) p_2 = 0,014 p_3 = 0,01137	1(5 ± 2,22) p_1 = 1,00000 p_4 = 0,01817	12(63,15 ± 7,45) p_2 = 0,014 p_4 = 0,01817
Аномалии родовой деятельности	20 (55,55 ± 6,66) p_1 = 0,819 p_3 = 0,654	12(52,17 ± 6,77) p_2 = 0,162 p_3 = 0,654	10 (50 ± 6,7) p_1 = 0,819 p_4 = 0,255	12(63,15 ± 7,45) p_2 = 0,162 p_4 = 0,255
ПОНРП	3 (8,33 ± 2,84) p_1 = 1,00000 p_3 = 0,66925	3 (13,04 ± 3,55) p_2 = 1,00000 p_3 = 0,66925	2 (10 ± 3,13) p_1 = 1,00000 p_4 = 0,66142	3 (15,78 ± 3,91) p_2 = 1,00000 p_4 = 0,66142
Обвитие пуповиной	10 (27,77 ± 5) p_1 = 0,068 p_3 = 0,923	10(43,47 ± 6,25) p_2 = 0,222 p_3 = 0,923	7 (35 ± 5,7) p_1 = 0,068 p_4 = 0,013	6 (31,57 ± 5,44) p_2 = 0,222 p_4 = 0,013
Окрашивание околоплодных вод меконием	12 (33,33 ± 5,41) p_1 = 0,028 p_3 = 0,049	13(56,52 ± 7,01) p_2 = 0,064 p_3 = 0,049	7 (35 ± 5,7) p_1 = 0,028 p_4 = 0,519	10 (52,63 ± 6,88) p_2 = 0,064 p_4 = 0,519
Маловесный к сроку гестации	0 (0 ± 0) p_1 = 1,00000 p_3 = 0,05448	3 (13,04 ± 3,55) p_2 = 1,00000 p_3 = 0,05448	0 (0 ± 0) p_1 = 1,00000 p_4 = 0,04712	4 (21,05 ± 4,49) p_2 = 1,00000 p_4 = 0,04712

Примечание: p_1 – статистическая значимость различий между подгруппами I-А и II-А; p_2 – статистическая значимость различий между подгруппами I-Б и II-Б; p_3 – статистическая значимость различий между подгруппами I-А и I-Б; p_4 – статистическая значимость различий между подгруппами II-А и II-Б.

Акушерско-гинекологические осложнения беременности в виде угроз прерывания бременности, гестозов, недостаточности маточно-плацентарного кровообращения (НМПК), анемии и эндокринопатии встречались статистически значимо чаще в подгруппах I-Б и II-Б до и во время беременности. Таким образом, данные патологии увеличивали риск ХВУГП и задержки развития плода по гипотрофическому типу, что соответствует литературным данным [38, 125, 128, 172, 188]. У всех беременных с гестационным сахарным диабетом проводилась коррекция с помощью диеты. Сахарный диабет 1-го типа диагностирован только у женщин из подгрупп I-Б и II-Б, им проводилась

инсулинотерапия. На рисунке 3.1 представлены основные причины ХВУГП в подгруппах I-Б и II-Б.

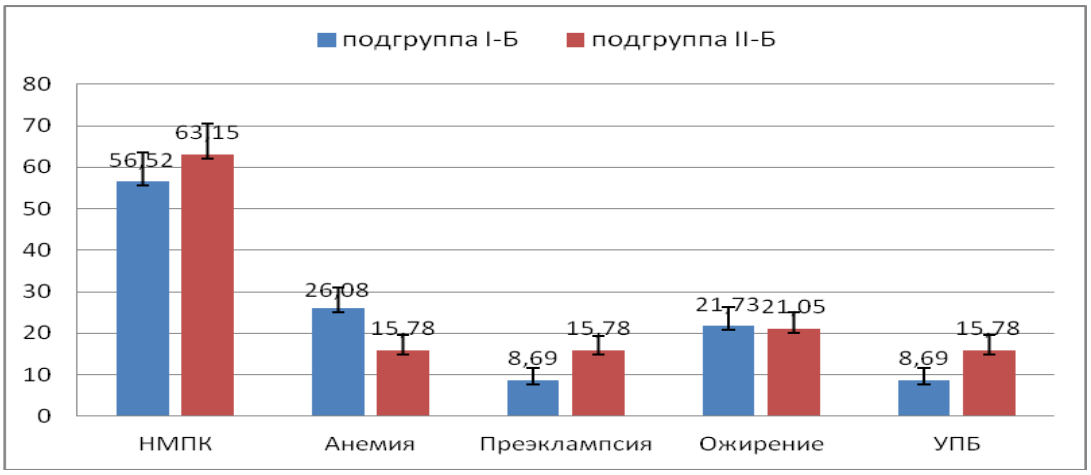


Рисунок 3.1 – Структура причин хронической внутриутробной гипоксии плода у новорождённых подгрупп I-Б и II-Б

В течение беременности перенесли ОРВИ 3 (8,33 ± 2,84) женщины в подгруппе I-А, 2 (8,69 ± 2,91) – в подгруппе II-А, 1 (5 ± 2,22) – в подгруппе I-Б, 1 (5,26 ± 2,82) – в подгруппе II-Б. В этих случаях проводилась антибактериальная или противовирусная терапия. Не выявлено случаев инфекционных заболеваний непосредственно перед родами.

Дородовое излитие околоплодных вод с длительностью безводного периода более 24 часов выявлено только у женщин из подгрупп I-Б и II-Б – у 2 (8,69 ± 2,91) и 3 (15,78 ± 3,91) соответственно.

Основными причинами острой гипоксии при рождении были: обвитие пуповиной (различия статистически значимы между подгруппами II-А и II-Б, $p_4 = 0{,}013$); преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты и аномалии родовой деятельности (статистически значимых различий между группами нет). В развитых странах одними из главных факторов риска ОГП в интранатальном периоде являются отслойка плаценты и тяжёлая преэклампсия [42, 130]. В нашем исследовании основными причинами ОГП в интранатальном периоде явились аномалии родовой деятельности (АРД), ПОНРП и обвитие пуповиной. 3 случая ПОНРП сформировали ретроплацентарную гематому. Эти

результаты схожи с результатами других исследований [69, 238]. На рисунке 3.2 представлены основные причины острой гипоксии плода у новорождённых в обследованных группах.

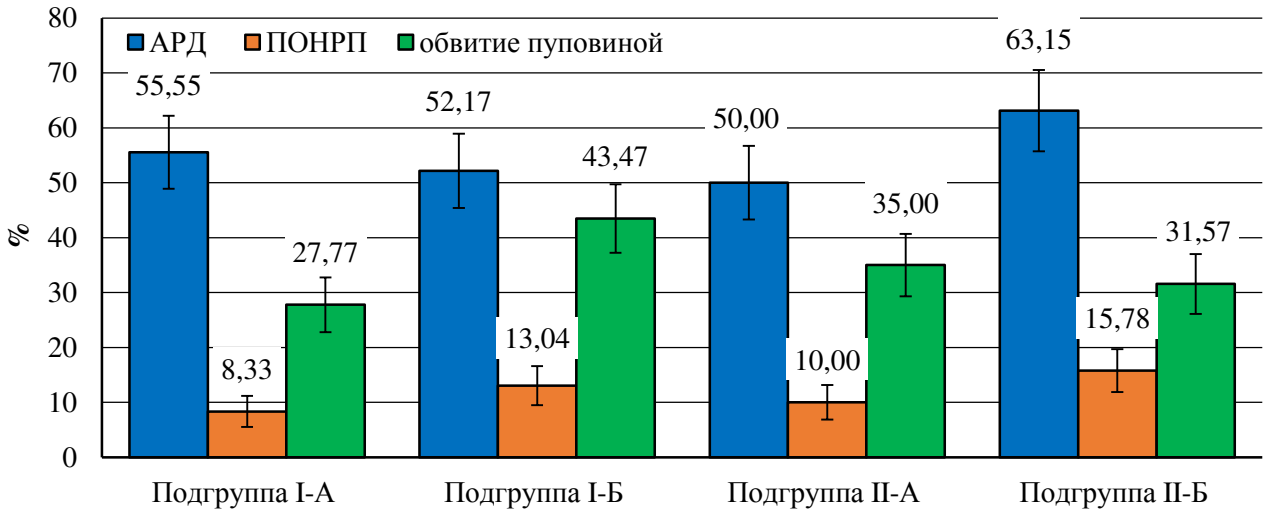


Рисунок 3.2 – Основные причины острой гипоксии плода у новорождённых

3.1.3 Оценка социльно-биологического анамнеза у обследованных новорождённых с гипоксически-ишемической энцефалопатией

Показатели социально-биологического анамнеза представлены в таблице 3.2.

При анализе данной таблицы обращает на себя внимание высокий уровень социального благополучия в исследуемых группах и то, что большинство детей являются желанными. Средний возраст матерей статистически значимо не отличался ни в одной группе и составил в подгруппе I-А 23,16 [20,62–25,45] года, в подгруппе I-Б – 23,48 [20,06–26,3] года, в подгруппе II-А – 22,95 [20,51–25,39] года, в подгруппе II-Б – 24,69 [21,51–27,02] года, в группе III – 26,52 [22,5–28,1] года.

Таблица 3.2 – Оценка социального анамнеза у обследованных детей

Показатель	**Подгруппа I-А (*n* = 36)**	**Подгруппа I-Б (*n* = 23)**	**Подгруппа II-А (*n* = 20)**	**Подгруппа II-Б (*n* = 19)**
Полная семья, *n* (% ± ОШ%)	35 (97,2 ± 7,94) p_1 = 1,00000 p_3 = 1,00000	23 (100 ± 8,77) p_2 = 1,00000 p_3 = 1,00000	19 (95 ± 8,77) p_1 = 1,00000 p_4 = 1,00000	19 (100 ± 9) p_2 = 1,00000 p_4 = 1,00000
Средний возраст матери, Me [C25–C75]	23,16 [20,62–25,45] p_1 = 0,965 p_3 = 0,986	23,48 [20,06–26,3] p_2 = 0,735 p_3 = 0,986	22,95 [20,51–25,39] p_1 = 0,965 p_4 = 0,603	24,69 [21,51–27,02] p_2 = 0,735 p_4 = 0,603
Образование, n (% ± ОШ%)				
Высшее	15 (41,6 ± 5,95) p_1 = 0,267 p_3 = 0,196	10 (43,5 ± 6,25) p_2 = 0,414 p_3 = 0,196	8 (40 ± 6,06) p_1 = 0,267 p_4 = 0,169	7 (36,9 ± 5,85) p_2 = 0,414 p_4 = 0,169
Среднее	21 (58,4 ± 5,21) p_1 = 0,267 p_3 = 0,196	13 (56,5 ± 7,01) p_2 = 0,414 p_3 = 0,196	12 (60 ± 7,26) p_1 = 0,267 p_4 = 0,169	12 (63,1 ± 7,45) p_2 = 0,414 p_4 = 0,169
Психологический климат в семье, n (% ± ОШ%)				
Удовлетворительный	34 (94,4 ± 7,89) p_1 = 0,53247 p_3 = 0,51607	23 (100 ± 8,77) p_2 = 0,45238 p_3 = 0,51607	20 (100 ± 8,94) p_1 = 0,53247 p_4 = 0,48718	18 (94,7 ± 8,81) p_2 = 0,45238 p_4 = 0,48718
Вредные привычки матери, n (% ± ОШ%)				
Алкогольная зависимость	6 (16,6 ± 3,95) p_1 = 0,047 p_3 = 1,00000	4 (17,4 ± 4,08) p_2 = 1,00000 p_3 = 1,00000	3 (15,0 ± 3,81) p_1 = 0,047 p_4 = 0,69476	4 (21,0 ± 4,49) p_2 = 1,00000 p_4 = 0,69476
Никотиновая зависимость	6 (16,6 ± 3,95) p_1 = 0,69745 p_3 = 0,042	8 (34,8 ± 5,65) p_2 = 0,034 p_3 = 0,042	2 (10,0 ± 3,13) p_1 = 0,69745 p_4 = 0,024	7 (36,8 ± 5,85) p_2 = 0,034 p_4 = 0,024
Запланированная беременность, *n* (% ± ОШ%)	30 (83,3 ± 7,63) p_1 = 0,161 p_3 = 1,00000	20 (86,9 ± 8,77) p_2 = 0,43296 p_3 = 1,00000	15 (75 ± 7,98) p_1 = 0,161 p_4 = 0,074	14 (73,6 ± 7,96) p_2 = 0,43296 p_4 = 0,074

Примечание: p_1 – статистическая значимость различий между подгруппами I-А и II-А; p_2 – статистическая значимость различий между подгруппами I-Б и II-Б; p_3 – статистическая значимость различий между подгруппами I-А и I-Б; p_4 – статистическая значимость различий между подгруппами II-А и II-Б.

При анализе вредных привычек у матерей выявлено, что никотиновая зависимость статистически значимо чаще наблюдалась в подгруппах I-Б и II-Б в сравнении с подгруппами I-А и II-А. Это доказывает, что курение оказывает неблагоприятное влияние на развитие плода, провоцирует развитие хронической внутриутробной гипоксии плода и задержку развития плода, что согласуется

с литературными данными [54]. Анализ других параметров социально-биологического анамнеза не выявил статистически значимых различий.

Таким образом, анализ социально-биологического анамнеза в исследуемых группах выявил статистически значимое увеличение частоты встречаемости никотиновой зависимости у матерей, дети, которых имели ХВУГП.

Основные характеристики новорождённых из исследуемых групп приведены в таблице 3.3.

В группах исследования не выявлено статистически значимых различий по гестационному возрасту и полу. Маловесные к сроку гестации были только в подгруппах I-Б и II-Б – 3 (13,04 ± 3,55) и 4 (21,05 ± 4,49) новорождённых соответственно. Средний вес новорождённых в подгруппах I-А и II-А составил 3650 [3300–4050] и 3950 [3510–4280] г соответственно, что статистически значимо больше по сравнению с новорождёнными из подгрупп I-Б и II-Б – соответственно, 3340 [2950–3600] г ($p = 0,046$) и 3450 [3130–3770] г ($p = 0,019$). Средний рост новорождённых в подгруппах I-А и II-А составил 54,5 [51,5–56,2] и 54,8 [21,3–54,3] см соответственно, что статистически значимо больше по сравнению с новорождёнными из подгрупп I-Б и II-Б – соответственно, 51,3 [48,6–53,4] см ($p = 0,049$) и 52,1 [50,2–53,6] см ($p = 0,023$) соответственно. Это доказывает наличие хранической внутриутробной гипоксии плода и задержки внутриутробного развития в подгруппах I-Б и II-Б. Распределение по росту и массе соответствует нормальному распределению в исследуемых группах.

При оценке по шкале Апгар новорождённые подгрупп I-А, I-Б, II-А и II-Б имели статистически значимо более низкий балл по сравнению с новорождёнными группы III на 1-й, 5-й и 10-й минутах ($p = 0,001$). Средний балл по шкале Апгар на 1-й минуте в подгруппе I-А составил 3,5 [1,5–4], в подгруппе I-Б – 4,2 [2,3–5,2], в подгруппе II-А – 2,9 [1–3], в подгруппе II-Б – 3,1 [1,5–4,3], в группе III – 8 [7–9]; на 5-й минуте – 5,8 [3,5–7], 6,1 [4,6–7,5], 5,4 [4,1–6,8], 6,3 [4,3–7,2] и 8,6 [7,8–10] балла соответственно; на 10-й минуте – 7,2 [5,9–7,5], 6,9 [5,4–7,8], 6,5 [5,7–7,9], 7,3 [6–8] и 9 [9–10] баллов соответственно. Аналогичные данные отмечают и другие авторы [78, 175].

Таблица 3.3 – Основные характеристики детей в исследуемых группах при рождении

Характеристика	**Подгруппа I-А (n = 36)**	**Подгруппа I-Б (n = 23)**	**Подгруппа II-А (n = 20)**	**Подгруппа II-Б (n = 19)**
Гестационный возраст, недель, Me [C25–C75]	39 [36,5–41,2] p_1 = 0,589 p_3 = 0,761	40 [38,7–41,2] p_2 = 0,893 p_3 = 0,761	38 [37,4–39,6] p_1 = 0,589 p_4 = 0,429	40 [38,6–41,3] p_2 = 0,893 p_4 = 0,429
Мальчики, n (% ± ОШ%)	20 (55,55 ± 6,66) p_1 = 0,104 p_3 = 0,216	15 (65,21 ± 7,44) p_2 = 0,237 p_3 = 0,216	12 (60 ± 7,26) p_1 = 0,104 p_4 = 0,894	11 (57,89 ± 7,17) p_2 = 0,237 p_4 = 0,894
Девочки, n (% ± ОШ%)	16(44,45 ± 6,11) p_1 = 0,104 p_3 = 0,216	8(34,79 ± 5,65) p_2 = 0,237 p_3 = 0,216	8(40 ± 6,06) p_1 = 0,104 p_4 = 0,894	8(43,11 ± 6,22) p_2 = 0,237 p_4 = 0,894
Масса при рождении, г, M ± σ	3650[3300–4050] p_1 = 0,287 p_3 = 0,046	3340 [2950–3600] p_2 = 0,198 p_3 = 0,046	3950 [3510–4280] p_1 = 0,287 p_4 = 0,019	3450 [3130–3770] p_2 = 0,198 p_4 = 0,019
Маловесный к сроку гестации, n (% ± ОШ%)	0 (0 ± 0) p_1 = 1,00000 p_3 = 0,05448	3 (13,04 ± 3,55) p_2 = 0,6440 p_3 = 0,05448	0 (0 ± 0) p_1 = 1,00000 p_4 = 0,04712	4 (21,05 ± 4,49) p_2 = 0,64400 p_4 = 0,04712
Крупный плод, n (% ± ОШ%)	3 (8,3 ± 3,55) p_1 = 0,104 p_3 = 0,02741	0 (0 ± 0) p_2 = 1,00000 p_3 = 0,02741	3 (15 ± 3,81) p_1 = 0,104 p_4 = 0,06049	1 (5,26 ± 2,28) p_2 = 1,00000 p_4 = 0,06049
Рост, см, Me [C25–C75]	54,5 [51,5–56,2] p_1 = 0,632 p_3 = 0,049	51,3 [48,6–53,4] p_2 = 0,142 p_3 = 0,049	54,8 [51,3–56,3] p_1 = 0,632 p_4 = 0,023	52,1 [50,2–53,6] p_2 = 0,142 p_4 = 0,023
Оценка по шкале Апгар на 1-й мин, Me [C25–C75]	3,5 [1,5–4] p_1 = 0,890 p_3 = 0,707	4,2 [2,3–5,2] p_2 = 0,509 p_3 = 0,707	2,9 [1–3] p_1 = 0,890 p_4 = 0,411	3,1 [1,5–4,3] p_2 = 0,509 p_4 = 0,411
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин, Me [C25–C75]	5,8 [3,5–7] p_1 = 0,700 p_3 = 0,635	6,1 [4,6–7,5] p_2 = 0,326 p_3 = 0,635	5,4 [4,1–6,8] p_1 = 0,700 p_4 = 0,529	6,3 [4,3–7,2] p_2 = 0,326 p_4 = 0,529
Оценка по шкале Апгар на 10-й мин, Me [C25–C75]	7,2 [5,9–7,5] p_1 = 0,165 p_3 = 0,354	6,9 [5,4–7,8] p_2 = 0,400 p_3 = 0,354	6,5 [5,7–7,9] p_1 = 0,165 p_4 = 0,321	7,3 [6–8] p_2 = 0,400 p_4 = 0,321

Таблица 3.3 (продолжение)

Характеристика	Подгруппа I-А (n = 36)	Подгруппа I-Б (n = 23)	Подгруппа II-А (n = 20)	Подгруппа II-Б (n = 19)
pH пуповинной крови при рождении, Me [C25–C75]	6,856 [6,702–7,083] p_1 = 0,709 p_3 = 0,268	6,915 [6,760–7,093] p_2 = 0,328 p_3 = 0,268	7,010 [6,754–7,163] p_1 = 0,709 p_4 = 0,111	6,855 [6,732–6,986] p_2 = 0,328 p_4 = 0,111
pCO_2 пуповинной крови, мм рт. ст., Me [C25–C75]	68,6 [56,8–75,6] p_1 = 0,253 p_3 = 0,199	70,6 [63,1–76,9] p_2 = 0,392 p_3 = 0,199	66,5 [60–72,6] p_1 = 0,253 p_4 = 0,605	64 [58,9–73,6] p_2 = 0,392 p_4 = 0,605
Ве пуповинной крови, ммоль/л, Me [C25–C75]	–19,5 [–17,1÷–23,5] p_1 = 0,653 p_3 = 0,329	–17,3 [–15,2÷–20,3] p_2 = 0,153 p_3 = 0,329	–18,6 [–16,5÷–19,8] p_1 = 0,653 p_4 = 0,584	–18,1 [–17,2÷–20,4] p_2 = 0,153 p_4 = 0,584
Лактат пуповинной крови, ммоль/л, Me [C25–C75]	16,7 [14,2–18,3] p_1 = 0,201 p_3 = 0,036	19,3 [16,8–20,4] p_2 = 0,159 p_3 = 0,036	14,3 [12,9–16,8] p_1 = 0,201 p_4 = 0,01	18 [16,6–19,5] p_2 = 0,159 p_4 = 0,01
Глюкоза пуповинной крови, ммоль/л, Me [C25–C75]	4,2 [3,1–5,0] p_1 = 0,352 p_3 = 0,101	5,5 ± 1,5 [4,3–6,1] p_2 = 0,497 p_3 = 0,101	4,2 [2,7–5,6] p_1 = 0,352 p_4 = 0,186	3,6 [2,9–4,8] p_2 = 0,497 p_4 = 0,186

Примечание: p_1 – статистическая значимость различий между подгруппами I-А и II-А; p_2 – статистическая значимость различий между подгруппами I-Б и II-Б; p_3 – статистическая значимость различий между подгруппами I-А и I-Б; p_4 – статистическая значимость различий между подгруппами II-А и II-Б.

У новорождённых подгрупп I-А, I-Б, II-А и II-Б на фоне низкой оценки по шкале Апгар отмечается декомпенсированный метаболический ацидоз, что доказывает факт перенесённой асфиксии. Уровень pH пуповинной крови в подгруппе I-А составил 6,856 [6,702–7,083], в подгруппе I-Б – 6,915 [6,760–7,093], в подгруппе II-А – 7,010 [6,754–7,163], в подгруппе II-Б – 6,855 [6,732–6,986] и не имел статистически значимых различий. Уровень pCO_2, BE в подгруппах I-А, I-Б, II-А и II-Б не имели статистически значимых различий. У новорождённых подгрупп I-А, I-Б, II-А и II-Б диагностирован гиперлактатацидоз: уровень лактата составил, соответственно, 16,7 [14,2–18,3], 19,3 [16,8–20,4], 14,3 [12,9–16,8] и 18 [16,6–19,5] ммоль/л; статистически значимых различий не выявлено. По данным разных авторов, нормальное значение лактата у новорождённых в течение первого часа жизни колеблется от 4 до 8 ммоль/л [97, 102, 151, 176, 196].

Таким образом, учитывая низкую оценку по шкале Апгар и декомпенсированный лактатацидоз, доказан факт перенесённой острой гипоксиии в интранатальном периоде.

Основные неврологические синдромы у новорождённых в острый период ГИЭ приведены в таблице 3.4.

Анализируя данную таблицу, можно сделать вывод о том, что у новорождённых подгрупп I-Б и II-Б статистически значимо чаще выявлялась III степень тяжести гипоксически-ишемической энцефалопатии по шкале Sarnat.

Судорожный синдром в 1-е сутки жизни как маркер тяжести поражения центральной нервной системы реализовался у большинства новорождённых: у 33 (91,66 ± 7,83) – в подгруппе I-А, у 22 (95,65 ± 8,63) – в подгруппе I-Б, у 18 (90 ± 8,59) – в подгруппе II-А, у 16 (84,21 ± 8,41) – в подгруппе II-Б; статистически значимых различий между группами не выявлено. По данным аналогичных исследований, при тяжёлой асфиксии новорождённых отмечается судорожный синдром от 50 % до 97 % случаев [6, 39]. Судороги начинаются спустя 12–24 часа после рождения, в тяжёлых случаях – в течение первых часов жизни.

Таблица 3.4 – Основные неврологические синдромы в острый период ГИЭ у новорождённых, *n* (% ± ОШ%)

Характеристика	**Подгруппа I-А (*n* = 36)**	**Подгруппа I-Б (*n* = 23)**	**Подгруппа II-А (*n* = 20)**	**Подгруппа II-Б (*n* = 19)**
II степень ГИЭ по шкале Sarnat	28 (77,77 ± 7,48) p_1 = 0,056 p_3 = 0,077	18 (60,86 ± 8,01) p_2 = 1,179 p_3 = 0,077	15 (80 ± 7,98) p_1 = 0,056 p_4 = 0,629	11 (57,89 ± 7,17) p_2 = 1,179 p_4 = 0,629
III степень ГИЭ по шкале Sarnat	8 (22,23 ± 4,52) p_1 = 0,056 p_3 = 0,077	9 (39,13 ± 5,96) p_2 = 1,179 p_3 = 0,077	5 (20 ± 4,87) p_1 = 0,056 p_4 = 0,629	8 (42,11 ± 6,22) p_2 = 1,179 p_4 = 0,629
Судороги в первые сутки жизни	33 (91,66 ± 7,83) p_1 = 1,00000 p_3 = 1,00000	22 (95,65 ± 8,63) p_2 = 0,31286 p_3 = 1,00000	18 (90 ± 8,59) p_1 = 1,00000 p_4 = 0,66142	16 (84,21 ± 8,41) p_2 = 0,31286 p_4 = 0,66142
Повторные эпизоды судорог	1 (2,77 ± 1,65) p_1 = 0,04972 p_3 = 0,02913	5 (21,74 ± 4,54) p_2 = 0,054 p_3 = 0,02913	4 (20 ± 6,26) p_1 = 0,04972 p_4 = 0,04074	8 (43,11 ± 6,22) p_2 = 0,054 p_4 = 0,04074
Синдром угнетения	35 (97,23 ± 7,94) p_1 = 1,00000 p_3 = 1,00000	23 (100 ± 8,77) p_2 = 1,00000 p_3 = 1,00000	20 (100 ± 8,94) p_1 = 1,00000 p_4 = 1,00000	19 (100 ± 9) p_2 = 1,00000 p_4 = 1,00000
Синдром возбуждения	1 (2,77 ± 1,65) p_1 = 1,00000 p_3 = 1,00000	0 (0 ± 0) p_2 = 1,00000 p_3 = 1,00000	0 (0 ± 0) p_1 = 1,00000 p_4 = 1,00000	0 (0 ± 0) p_2 = 1,00000 p_4 = 1,00000
Синдром бульбарных и псевдобульбарных расстройств	1 (2,77 ± 1,65) p_1 = 0,05 p_3 = 0,07040	4 (17,39 ± 4,08) p_2 = 0,0105 p_3 = 0,07040	4 (20 ± 6,26) p_1 = 0,05 p_4 = 0,17600	8 (43,11 ± 6,22) p_2 = 0,0105 p_4 = 0,17600
Синдром вегето-висцеральных дисфункций	2 (5,55 ± 2,33) p_1 = 0,61121 p_3 = 0,04798	5 (21,74 ± 4,54) p_2 = 0,136 p_3 = 0,04798	2 (10 ± 3,13) p_1 = 0,61121 p_4 = 0,12739	6 (31,57 ± 5,44) p_2 = 0,136 p_4 = 0,12739
Нарушение зрачковых реакций при рождении	4 (11,11 ± 3,26) p_1 = 1,00000 p_3 = 1,00000	3 (13,04 ± 3,55) p_2 = 1,00000 p_3 = 1,00000	2 (10 ± 3,13) p_1 = 1,00000 p_4 = 0,66142	3 (15,78 ± 3,91) p_2 = 1,00000 p_4 = 0,66142

Примечание: p_1 – статистическая значимость различий между подгруппами I-А и II-А; p_2 – статистическая значимость различий между подгруппами I-Б и II-Б; p_3 – статистическая значимость различий между подгруппами I-А и I-Б; p_4 – статистическая значимость различий между подгруппами II-А и II-Б.

Повторные эпизоды судорог наблюдались статистически значимо чаще у новорождённых из подгрупп II-А и II-Б по сравнению с новорождёнными из подгрупп I-А (p = 0,04972) и I-Б (p = 0,05). В подгруппе I-А зарегистрирован 1 (2,77 ± 1,65) повторный эпизод судорог, в подгруппе I-Б – 3 (13,04 ± 3,55), в подгруппе II-А – 4 (20 ± 6,26), в подгруппе II-Б – 8 (43,11 ± 6,22); различия статистически значимы между подгруппами I-А и I-Б (p = 0,02913) и II-А и II-Б

($p = 0{,}04074$), что доказывает негативное влияние ХВУГП на течение гипоксически-ишемической энцефалопатии. Противосудорожное влияние аппаратной терапевтической гипотермии доказывается статистически значимым уменьшением числа повторных эпизодов судорог у новорождённых в подгруппах I-А и I-Б. Повторные эпизоды судорог оказывают негативное влияние за счёт увеличения метаболических потребностей ЦНС, что приводит к высвобождению глутамата [80, 249], поэтому повторные и продолжительные судороги связаны с неблагоприятным неврологическим исходом.

Синдром бульбарных и псевдобульбарных расстройств статистически значимо чаще диагностировался у новорождённых из подгрупп II-А и II-Б по сравнению с новорождёнными из подгрупп I-А ($p = 0{,}05$) и I-Б ($p = 0{,}01$), что доказывает нейропротекторный эффект аппаратной гипотермии.

Синдром вегето-висцеральных дисфункций выявлен у 2 (5,55 ± 2,33) новорождённых в подгруппе I-А, у 5 (21,74 ± 4,54) – в подгруппе I-Б, у 2 (10 ± 3,13) – в подгруппе II-А, у 6 (31,57 ± 5,44) – в подгруппе II-Б; различия статистически значимы между подгруппами I-А и I-Б ($p = 0{,}04798$). Таким образом, это доказывает негативное влияние ХВУГП. Основные неврологические синдромы в нашем исследовании соответствуют данным других исследований [181, 182].

Выявлена корреляционная связь более низкой оценки по шкале Апгар с наиболее тяжёлой степенью гипоксически-ишемической энцефалопатии по шкале Sarnat. Зрачковые фотореакции отсутствовали у 4 (11,11 ± 3,26) новорождённых в подгруппе I-А, у 3 (13,04 ± 3,55) – в подгруппе I-Б, у 2 (10 ± 3,13) – в подгруппе II-А, у 3 (15,78 ± 3,91) – в подгруппе II-Б, что значительно ниже литературных данных [57, 188]. О тяжести поражения ЦНС у новорождённых подгрупп I-А, I-Б, II-А и II-Б свидетельствует наличие синдрома угнетения, в том числе коматозного состояния.

Таким образом, аппаратная терапевтическая гипотермия улучшает клинический исход в конце неонатального периода за счёт уменьшения риска развития патологических неврологических синдромов: судорожного синдрома –

с 20 % до 2,77 % (OR = 0,029 (0,011–0,948)) у новорождённых с ОГП в интранатальном периоде и с 43,11 % до 21,74 % (OR = 0,382 (0,099–1,467)) – у новорождённых с ОГП в интранатальном периоде на фоне ХВУГП; бульбарного и псевдобульбарного рассройства – с 20 % до 2,77 % (OR = 0,029 (0,011–0,948)) у новорождённых с ОГП в интранатальном периоде и с 43,11 % до 17,39 % (OR = 0,344 (0,083–1,429)) – у новорождённых с ОГП в интранатальном периоде на фоне ХВУГП; вегето-висцеральной дисфункции – с 10 % до 5,55 % (OR = 0,529 (0,069–4,078)) у новорождённых с ОГП в интранатальном периоде и с 31,57 % до 10 % (OR = 0,602 (0,151–2,404)) – у новорождённых с ОГП в интранатальном периоде на фоне ХВУГП.

Динамика температуры тела новорождённых исследуемых групп представлена на рисунке 3.3

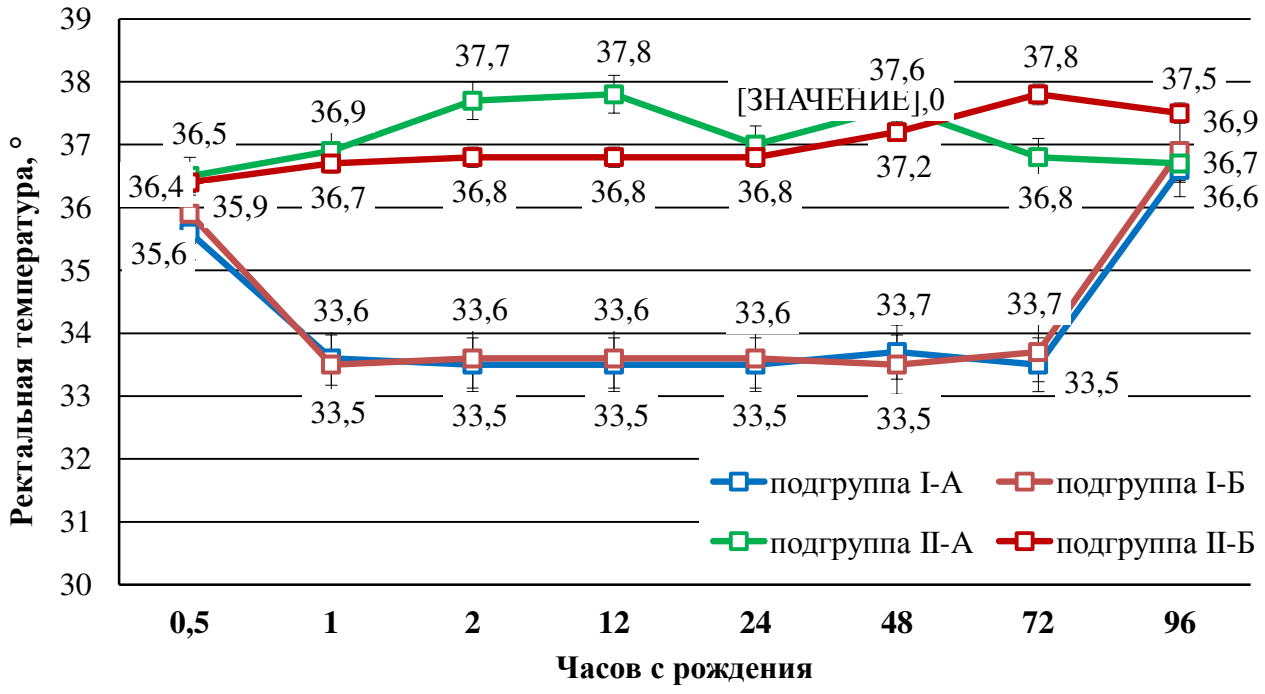


Рисунок 3.3 – Динамика температуры тела у новорождённых исследуемых групп

Анализируя рисунок 3.3, можно отметить, что аппаратная терапевтическая гипотермия была начата у всех детей подгрупп I-А и I-Б в течение первого часа жизни, и у них удалось добиться контролируемой гипотермии в диапозоне от 33,2 до 33,8 ° С за первый час жизни ($p_w < 0,001$). При помощи аппаратной

терапевтической гипотермии возможно поддерживать температуру на стабильном уровне без значимых колебаний. У новорождённых подгрупп II-А и II-Б отмечается статистически значимо более высокая температура тела ($p < 0{,}001$).

По литературным данным, повышение температуры тела у пациентов в критических состояниях ассоциируется с высоким уровнем летальности, плохими исходами и увеличением длительности пребывания в ОРИТН [88, 181].

В таблице 3.5 представлена зависимость новорождённых из исследуемых групп от различных лечебных методик (ИВЛ, кардиотоническая терапия, парентеральное питание).

Все новорождённые при рождении имели неэффективное дыхание, что являлось показанием для перевода на ИВЛ. Длительность проведения ИВЛ была статистически значимо больше в подгруппазх I-Б и II-Б, что доказывает негативное влияние ХВУГП на детей, рождённых в тяжёлой асфиксии. У новорождённых подгруппы II-Б группы наблюдается статистически значимо большая зависимость от пролонгирования как ИВЛ, так и кардиотонической терапии.

Новорождённые с ОГП в интранатальном периоде требуют тщательного контроля за витальными функциями, подбора параметров ИВЛ и частого контроля КЩС в первые часы жизни. Новорождённые с ОГП в интранатальном периоде с интеркуррентными заболеваниями, синдромом аспирации мекониальных околоплодных вод или врождёнными пневмониями имеют более тяжёлое поражение лёгочной системы, чем дети без интеркуррентных заболеваний и с синдромом аспирации чистых околоплодных вод. К 12-му часу жизни у новорождённых с синдромом аспирации мекониальных околоплодных вод или с врождёнными пневмониями наблюдалось нарастание параметров ИВЛ ($p_w = 0{,}05$), а также у таких новорождённых выявлены статистически значимый переход на ВЧИВЛ ($p_w < 0{,}05$) и реализация персистирующей лёгочной гипертензии ($p_w = 0{,}05$) и синдрома утечки воздуха ($p_w = 0{,}05$).

У новорождённых с ГИЭ, которым проводилась аппаратная терапевтическая гипотермия, отмечаются более быстрое снижение параметров

ИВЛ и более быстрый перевод на самостоятельное дыхание; аналогичные данные приводят и другие исследователи [10].

Таблица 3.5 – Зависимость новорождённых от кардиотонической терапии, ИВЛ и парентерального питания, *n* (% ± ОШ%)

Подгруппа	**Потребность в ИВЛ**	**Потребность в кардиотонической терапии**	**Потребность в парентеральном питании**
При поступлении			
Подгруппа I-А	36 (100 ± 8) p_1 = 1,0000 p_3 = 1,0000	36 (100 ± 8) p_1 = 1,00000 p_3 = 1,00000	36 (100 ± 8) p_1 = 1,00000 p_3 = 1,00000
Подгруппа I-Б	23 (100 ± 8,77) p_2 = 1,00000 p_3 = 1,00000	23 (100 ± 8,77) p_2 = 1,00000 p_3 = 1,00000	23 (100 ± 8,77) p_2 = 1,00000 p_3 = 1,00000
Подгруппа II-А	20 (100 ± 8,94) p_1 = 1,0000 p_4 = 1,0000	20 (100 ± 8,94) p_1 = 1,00000 p_4 = 1,00000	20 (100 ± 8,94) p_1 = 1,00000 p_4 = 1,00000
Подгруппа II-Б	19 (100 ± 8,77) p_2 = 1,0000 p_4 = 1,0000	19 (100 ± 8,77) p_2 = 1,00000 p_4 = 1,00000	19 (100 ± 8,77) p_2 = 1,00000 p_4 = 1,00000
3-й день			
Подгруппа I-А	29 (80,55 ± 7,56) p_1 = 0,46581 p_3 = 0,72548	29 (80,55 ± 7,56) p_1 = 0,46581 p_3 = 0,45981	36 (100 ± 8) p_1 = 1,00000 p_3 = 1,00000
Подгруппа I-Б	20 (86,95 ± 8,34) p_2 = 0,23868 p_3 = 0,72548	21 (91,30 ± 8,49) p_2 = 0,49245 p_3 = 0,45981	23 (100 ± 8,77) p_2 = 1,00000 p_3 = 1,00000
Подгруппа II-А	18 (90 ± 8,59) p_1 = 0,46581 p_4 = 0,48718	18 (90 ± 8,59) p_1 = 0,46581 p_4 = 0,48718	20 (100 ± 8,94) p_1 = 1,00000 p_4 = 1,00000
Подгруппа II-Б	19 (100 ± 8,77) p_2 = 0,23868 p_4 = 0,48718	19 (100 ± 8,77) p_2 = 0,49245 p_4 = 0,48718	19 (100 ± 8,77) p_2 = 1,00000 p_4 = 1,00000
4-й день			
Подгруппа I-А	12 (33,33 ± 5,41) p_1 = 0,00479 p_3 = 0,00844	10 (27,77 ± 5) p_1 = 0,00427 p_3 = 0,00280	36 (100 ± 8) p_1 = 1,00000 p_3 = 1,00000
Подгруппа I-Б	16 (69,56 ± 7,64) p_2 = 0,03049 p_3 = 0,00844	16 (69,56 ± 7,64) p_2 = 0,05408 p_3 = 0,00280	23 (100 ± 8,77) p_2 = 1,00000 p_3 = 1,00000
Подгруппа II-А	15 (75 ± 7,98) p_1 = 0,00479 p_4 = 0,69476	14 (70 ± 7,75) p_1 = 0,00427 p_4 = 0,09148	20 (100 ± 8,94) p_1 = 1,00000 p_4 = 1,00000
Подгруппа II-Б	16 (84,21 ± 8,41) p_2 = 0,03049 p_4 = 0,69476	18 (94,73 ± 8,81) p_2 = 0,05408 p_4 = 0,09148	19 (100 ± 8,77) p_2 = 1,00000 p_4 = 1,00000

Таблица 3.5 (продолжение)

Подгруппа	**Потребность в ИВЛ**	**Потребность в кардиотонической терапии**	**Потребность в парентеральном питании**
5-й день			
Подгруппа I-А	2 (5,55 ± 2,33) p_1 = 0,00076 p_3 = 0,00069	1 (2,77 ± 1,65) p_1 = 0,00005 p_3 = 0,00147	29 (80,5 ± 7,5) p_1 = 0,04235 p_3 = 0,45981
Подгруппа I-Б	10 (43,47 ± 6,25) p_2 = 0,923 p_3 = 0,00069	8 (34,78 ± 5,6) p_2 = 0,023 p_3 = 0,00147	21 (91,3 ± 8,4) p_2 = 0,49245 p_3 = 0,45981
Подгруппа II-А	9 (45 ± 6,39) p_1 = 0,00076 p_4 = 0,665	10 (50 ± 6,70) p_1 = 0,00005 p_4 = 0,52311	20 (100 ± 8,94) p_1 = 0,04235 p_4 = 1,00000
Подгруппа II-Б	12 (63,15 ± 7,45) p_2 = 0,923 p_4 = 0,665	12 (63,1 ± 7,4) p_2 = 0,023 p_4 = 0,52311	19 (100 ± 8,77) p_2 = 0,49245 p_4 = 1,00000
6-й день			
Подгруппа I-А	0 (0 ± 0) p_1 = 0,01319 p_3 = 0,05448	0 (0 ± 0) p_1 = 0,01319 p_3 = 0,14787	10 (27,77 ± 5) p_1 = 0,00427 p_3 = 0,078
Подгруппа I-Б	3 (13,04 ± 3,5) p_2 = 0,14346 p_3 = 0,05448	2 (8,69 ± 2,91) p_2 = 0,01137 p_3 = 0,14787	8 (34,78 ± 5,6) p_2 = 0,00043 p_3 = 0,078
Подгруппа II-А	4 (20 ± 4,38) p_1 = 0,01319 p_4 = 0,30084	4 (20 ± 4,38) p_1 = 0,01319 p_4 = 0,09585	14 (70 ± 7,75) p_1 = 0,00427 p_4 = 0,23512
Подгруппа II-Б	7 (36,84 ± 5,8) p_2 = 0,14346 p_4 = 0,30084	9 (47,36 ± 6,6) p_2 = 0,01137 p_4 = 0,09585	17 (89,4 ± 8,6) p_2 = 0,00043 p_4 = 0,23512

Примечание: p_1 – статистическая значимость различий между подгруппами I-А и II-А; p_2 – статистическая значимость различий между подгруппами I-Б и II-Б; p_3 – статистическая значимость различий между подгруппами I-А и I-Б; p_4 – статистическая значимость различий между подгруппами II-А и II-Б.

Другие исследователи также отмечают, что аппаратная терапевтическая гипотермия у новорождённых с ГИЭ способствует раннему восстановлению самостоятельного дыхания, купированию судорог, улучшению соматического состояния, а также оказывает благоприятное воздействие на неврологическое развитие ребёнка [3].

Все дети, рождённые в тяжёлой асфиксии, требуют кардиотонической терапии в результате развития у шока. Терапия гемодинамических нарушений проводилась согласно протоколу «Диагностика и лечение шока у новорождённых детей». Отмечено, что высокие терапевтические дозы инотропных препаратов и переход на инфузию адреналина для стабилизации гемодинамики использовались у новорождённых в подгруппах II-А и II-Б статистически значимо чаще, чем в подгруппах I-А и I-Б, что говорит о тяжести перенесённой гипоксии при развитии распределительного шока. У новорождённых подгрупп I-А и I-Б отмечено более быстрое уменьшение зависимости от кардиотонической терапии ($p < 0,05$) по сравнению с новорождёнными подгрупп II-А и II-Б.

По данным ЭКГ синусовая брадикардия с ЧСС < 70 уд./мин диагностировалась у 20 (55,55 ± 6,66) новорождённых из подгруппы I-А и у 15 (65,21 ± 7,44) – из подгруппы I-Б. При возникновении критической брадикардии с ЧСС < 70 уд./мин проводилось согревание пациентов на 0,5 °С. В дальнейшем данные дети не имели значимых неврологических расстройств.

При стабилизации состояния назначалось энтеральное питание с постепенным расширением объёма и с переходом на полное энтеральное кормление: так, у новорождённых подгрупп II-А и II-Б отмечается статистически значимо более длительная зависимость от парентерального кормления ($p < 0,05$), что доказывает благотворное влияние аппаратной терапевтической гипотермии на улучшение перфузии и мезентериального кровотока.

У 2 (5,55 ± 2,33) новорождённых в подгруппе I-А и у 3 (13,04 ± 3,55) в подгруппе I-Б отмечалось снижение темпа диуреза менее 1 мл/кг/ч, что свидетельствовало о развитии олигоурии. Эффект от стандартной терапии почечной недостаточности и восстановление темпа диуреза у данных пациентов были достигнуты при изменении целевых показателей ректальной температуры при проведении аппаратной гипотермии на 0,5 °С. В дальнейшем данные дети не имели значимых неврологических расстройств.

В таблице 3.6 представлена динамика данных нейросонографического исследования новорождённых.

Таблица 3.6 – Данные нейросонографического исследования головного мозга у новорождённых

Подгруппа	Ультразвуковой признак						
	ГИИ	**Вентрикуло-дилатация**	**Отёк головного мозга**	**Без патологии**	**Лейкомаляция**	**Повышение RI в ПМА**	**Ретроградный кровоток в ПМА**
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**
1-е сутки жизни							
Подгруппа I-А	36 (100 ± 8) p_1 = 1,0000 p_3 = 1,0000	0 (0 ± 0) p_1 = 1,00000 p_3 = 1,00000	2 (5,55 ± 2,33) p_1 = 0,08446 p_3 = 0,19617	0 (0 ± 0) p_1 = 1,00000 p_3 = 1,00000	0 (0 ± 0) p_1 = 1,00000 p_3 = 1,00000	36 (100 ± 8) p_1 = 1,0000 p_3 = 1,0000	27 (75 ± 7,18) p_1 = 0,29390 p_3 = 0,33410
Подгруппа I-Б	23 (100 ± 8,77) p_2 = 1,00000 p_3 = 1,00000	0 (0 ± 0) p_2 = 1,00000 p_3 = 1,00000	4 (17,39 ± 4,08) p_2 = 0,46818 p_3 = 0,19617	0 (0 ± 0) p_2 = 1,00000 p_3 = 1,00000	0 (0 ± 0) p_2 = 1,00000 p_3 = 1,00000	23 (100 ± 8,77) p_2 = 1,00000 p_3 = 1,00000	20 (86,95 ± 7) p_2 = 1,00000 p_3 = 0,33410
Подгруппа II-А	20 (100 ± 8,94) p_1 = 1,0000 p_4 = 1,0000	0 (0 ± 0) p_1 = 1,00000 p_4 = 0,48718	5 (25 ± 4,87) p_1 = 0,08446 p_4 = 0,010	0 (0 ± 0) p_1 = 1,00000 p_4 = 1,00000	0 (0 ± 0) p_1 = 1,00000 p_4 = 0,48718	20 (100 ± 8,94) p_1 = 1,0000 p_4 = 1,0000	18 (90 ± 6,7) p_1 = 0,29390 p_4 = 0,61486
Подгруппа II-Б	19 (100 ± 8,77) p_2 = 1,0000 p_4 = 1,0000	0 (0 ± 0) p_2 = 1,00000 p_4 = 1,00000	6 (31,57 ± 5,44) p_2 = 0,46818 p_4 = 0,010	0 (0 ± 0) p_2 = 1,00000 p_4 = 1,00000	0 (0 ± 0) p_2 = 1,00000 p_4 = 1,00000	19 (100 ± 8,77) p_2 = 1,0000 p_4 = 1,0000	17 (89,47 ± 7,0) p_2 = 1,0000 p_4 = 0,61486
3-и сутки жизни							
Подгруппа I-А	36 (100 ± 8) p_1 = 1,0000 p_3 = 1,0000	0 (0 ± 0) p_1 = 1,00000 p_3 = 1,00000	0 (0 ± 0) p_1 = 0,01319 p_3 = 0,38983	0 (0 ± 0) p_1 = 1,00000 p_3 = 1,00000	0 (0 ± 0) p_1 = 1,00000 p_3 = 1,00000	24 (66,6 ± 7,8) p_1 = 0,02222 p_3 = 0,618	8 (22,22 ± 6,9) p_1 = 4,548 p_3 = 0,115
Подгруппа I-Б	23 (100 ± 8,77) p_2 = 1,00000 p_3 = 1,00000	0 (0 ± 0) p_2 = 1,00000 p_3 = 1,00000	1 (17,39 ± 4,0) p_2 = 0,07540 p_3 = 0,38983	0 (0 ± 0) p_2 = 1,00000 p_3 = 1,00000	0 (0 ± 0) p_2 = 1,00000 p_3 = 1,00000	13 (56,52 ± 10) p_2 = 0,03721 p_3 = 0,618	6 (26,08 ± 9,1) p_2 = 1,23 p_3 = 0,115
Подгруппа II-А	20 (100 ± 8,94) p_1 = 1,0000 p_4 = 1,0000	0 (0 ± 0) p_1 = 1,00000 p_4 = 1,00000	4 (25 ± 4,87) p_1 = 0,01319 p_4 = 0,71643	0 (0 ± 0) p_1 = 1,00000 p_4 = 1,00000	0 (0 ± 0) p_1 = 1,00000 p_4 = 0,48718	18 (90 ± 6,7) p_1 = 0,02222 p_4 = 1,0000	10 (50 ± 11,1) p_1 = 4,548 p_4 = 1,0000
Подгруппа II-Б	19 (100 ± 8,77) p_2 = 1,0000 p_4 = 1,0000	0 (0 ± 0) p_2 = 1,00000 p_4 = 1,00000	5 (31,57 ± 5,44) p_2 = 0,07540 p_4 = 0,71643	0 (0 ± 0) p_2 = 1,00000 p_4 = 1,00000	0 (0 ± 0) p_2 = 1,00000 p_4 = 1,00000	17 (89,47 ± 7,04) p_2 = 0,03721 p_4 = 1,0000	9 (47,36 ± 11,4) p_2 = 1,0000 p_4 = 1,0000

Таблица 3.6 (продолжение)

1	2	3	4	5	6	7	8
6-е сутки жизни							
Подгруппа I-А	36 (100 ± 8) p_1 = 1,0000 p_3 = 1,0000	0 (0 ± 0) p_1 = 1,00000 p_3 = 1,00000	0 (0 ± 0) p_1 = 1,00000 p_3 = 1,00000	0 (0 ± 0) p_1 = 1,00000 p_3 = 1,00000	0 (0 ± 0) p_1 = 1,00000 p_3 = 1,00000	3 (8,33 ± 3,2) p_1 = 0,00076 p_3 = 0,24146	0 (0 ± 0) p_1 = 0,35714 p_3 = 1,0000
Подгруппа I-Б	23 (100 ± 8,77) p_2 = 1,00000 p_3 = 1,00000	0 (0 ± 0) p_2 = 0,45238 p_3 = 1,00000	0 (0 ± 0) p_2 = 0,45238 p_3 = 1,00000	0 (0 ± 0) p_2 = 1,00000 p_3 = 1,00000	0 (0 ± 0) p_2 = 0,45238 p_3 = 1,00000	5 (21,73 ± 2,7) p_2 = 0,01114 p_3 = 0,24146	0 (0 ± 0) p_2 = 0,19861 p_3 = 1,00000
Подгруппа II-А	20 (100 ± 8,94) p_1 = 1,0000 p_4 = 1,0000	0 (0 ± 0) p_1 = 1,00000 p_4 = 0,48718	0 (0 ± 0) p_1 = 1,00000 p_4 = 0,48718	0 (0 ± 0) p_1 = 1,00000 p_4 = 1,00000	0 (0 ± 0) p_1 = 1,00000 p_4 = 0,48718	10 (50 ± 3,94) p_1 = 0,00076 p_4 = 0,689	1 (5 ± 1,94) p_1 = 0,35714 p_4 = 0,60499
Подгруппа II-Б	19 (100 ± 8,77) p_2 = 1,0000 p_4 = 1,0000	1 (5,26 ± 2,28) p_2 = 0,45238 p_4 = 0,48718	1 (5,26 ± 2,28) p_2 = 0,45238 p_4 = 0,48718	0 (0 ± 0) p_2 = 1,00000 p_4 = 1,00000	1 (5,26 ± 1,3) p_2 = 0,45238 p_4 = 0,48718	12 (63,1 ± 4,7) p_2 = 0,01114 p_4 = 0,689	2 (5,26 ± 1,77) p_2 = 0,19861 p_4 = 0,60499
14-е сутки жизни							
Подгруппа I-А	15 (41,66 ± 8) p_1 = 0,00052 p_3 = 0,00274	0 (0 ± 0) p_1 = 1,00000 p_3 = 0,38983	0 (0 ± 0) p_1 = 1,00000 p_3 = 1,00000	5 (13,88 ± 4,0) p_1 = 0,14841 p_3 = 1,00000	0 (0 ± 0) p_1 = 0,04113 p_3 = 0,38983	0 (0 ± 0) p_1 = 1,00000 p_3 = 1,00000	0 (0 ± 0) p_1 = 1,00000 p_3 = 1,00000
Подгруппа I-Б	19 (82,6 ± 7,9) p_2 = 0,67286 p_3 = 0,00274	1 (2,77 ± 1,65) p_2 = 1,00000 p_3 = 0,38983	0 (0 ± 0) p_2 = 1,00000 p_3 = 1,00000	3 (13,04 ± 2,6) p_2 = 0,23868 p_3 = 1,00000	1 (4,34 ± 1,6) p_2 = 0,15802 p_3 = 0,38983	0 (0 ± 0) p_2 = 1,00000 p_3 = 1,00000	0 (0 ± 0) p_2 = 1,00000 p_3 = 1,00000
Подгруппа II-А	18 (90 ± 6,7) p_1 = 0,00052 p_4 = 1,0000	1 (5 ± 1,94) p_1 = 1,00000 p_4 = 1,00000	0 (0 ± 0) p_1 = 1,00000 p_4 = 1,00000	0 (0 ± 0) p_1 = 1,00000 p_4 = 1,00000	3 (15 ± 2,7) p_1 = 0,04113 p_4 = 0,69476	0 (0 ± 0) p_1 = 1,00000 p_4 = 0,48718	0 (0 ± 0) p_1 = 1,00000 p_4 = 0,48718
Подгруппа II-Б	17 (89,47 ± 7,0) p_2 = 0,67286 p_4 = 1,0000	1 (4,34 ± 2,07) p_2 = 1,00000 p_4 = 1,00000	0 (0 ± 0) p_2 = 1,00000 p_4 = 1,00000	0 (0 ± 0) p_2 = 0,23868 p_4 = 1,00000	4 (21,05 ± 3,4) p_2 = 0,15802 p_4 = 0,69476	0 (0 ± 0) p_2 = 1,00000 p_4 = 1,00000	0 (0 ± 0) p_2 = 1,00000 p_4 = 1,00000

Примечание: p_1 – статистическая значимость различий между подгруппами I-А и II-А; p_2 – статистическая значимость различий между подгруппами I-Б и II-Б; p_3 – статистическая значимость различий между подгруппами I-А и I-Б; p_4 – статистическая значимость различий между подгруппами II-А и II-Б.

Как видно из таблицы 3.6, у всех новорождённых в первые сутки жизни по данным нейросонографии выявлены признаки гипоксически-ишемических изменений (ГИИ) виде повышения эхогенности перивентрикулярных областей, которая сохранялась у всех новорождённых в течение первой недели жизни; статистически значимых различий не выявлено. У новорождённых подгрупп II-А и II-Б была тенденция к прогрессированию ГИИ.

На 14-е сутки жизни у новорождённых с ОГП в интранатальном периоде на фоне аппартной терапевтической гипотермии отмечалось статистически значимое снижение числа ГИИ в головном мозге по сравнению с новорождёнными, у которых данный метод церебропротекции не применялся.

В подгруппах II-А и II-Б чаще выявлялся отёк головного мозга в виде сужения просвета боковых желудочков, что доказывает нейропротективное влияние аппаратной терапевтической гипотермии. У детей подгруппы I-Б также отмечается более высокий риск отёка головного мозга по сравнению с новорождёнными подгруппы I-А, что показывает неблаготворное действие ХВУГП.

У всех детей при рождении отмечалось нарушение перфузии паренхимы головного мозга в виде повышения индекса резистентности в передней мозговой артерии (ПМА) более 0,8; статистически значимых различий не выявлено. На фоне высокорезистентного кровотока отмечается ретроградный кровоток в ПМА у 27 (75 ± 7,18) новорождённых в подгруппе I-А, у 20 (86,95 ± 7) – в подгруппе I-Б, у 18 (90 ± 6,7) – в подгруппе II-А, у 17 (89,47 ± 7,0) – в подгруппе II-Б; статистически значимых различий не выявлено.

На 3-и и 6-е сутки жизни сохранялись гипоксически-ишемические изменения головного мозга в виде повышения эхогенности перивентрикулярных областей у всех новорождённых, но RI в передней мозговой артерии нормализовался статистически значимо больше у новорождённых из подгрупп I-А и I-Б по сравнению с новорождёнными, у которых терапия гипотермией не проводилась. На 14-е сутки жизни RI в ПМА нормализовался у всех новорождённых. Также

статистически значимо снизилось количество новорождённых с ретроградным кровотоком в ПМА.

Размеры внутренних ликворных пространств не отклонялись от средних возрастных показателей при рождении, но к 6-м суткам жизни отмечалась постгипоксическая умеренная вентрикулодилатация у 1 новорождённого из подгруппы II-Б. К 14-м суткам постгипоксическая вентрикулодилатация отмечалась у 1 (2,77 ± 1,65) новорождённого из подгруппы I-Б, у 1 (5 ± 1,94) – из подгруппы II-А и у 1 (4,34 ± 2,07) из подгруппы II-Б; статистически значимых различий не выявлено.

К 6-м суткам жизни при нейросонографических исследованиях выявлена перивентрикулярная лейкомаляция у 1 новорождённого из подгруппы II-А. К 14-м суткам перивентрикулярная лейкомаляция отмечалась у 1 (4,34 ± 1,6) новорождённого из подгруппы I-Б, у 3 (15 ± 2,7) – из подгруппы II-А и у 4 (21,05 ± 3,4) – из подгруппы II-Б; статистически значимых различий не выявлено.

Эхоструктурная патология при нейросонографическом исследовании на 14-е сутки жизни не регистрировалась только у 5 новорождённых из подгруппы I-А и у 3 – из подгруппы I-Б.

Таким образом, у всех новорождённых при первом нейросонографическом исследовании были выявлены гипоксически-ишемические изменения паренхимы головного мозга в виде повышения эхогенности перивентрикулярных областей. Однако при последующих исследованиях, к 6-м и 14-м суткам жизни, наблюдались статистически значимые изменения нейросонографической картины в виде более быстрой нормализации кровотока в ПМА у новорождённых на фоне применения терапевтической гипотермии, а также уменьшения риска постгипоксической вентрикулодилатации и перивентрикулярной лейкомаляции. Также новорождённые с ОГП в инранатальном периоде на фоне ХВУГП имели статистически значимо более тяжёлые гипоксически-ишемические изменения в паренхиме головного мозга, и нормализация кровотока в ПМА у них требовала статистически значимо более длительного промежутка времени.

Со стороны внутренних органов обнаружены изменения печени в виде диффузного повышения эхогенности паренхимы: у 7 (19,44 %) новорождённых в подгруппе I-А, у 4 (17,39 %) – в подгруппе I-Б, у 4 (20 %) – в подгруппе II-А и у 7 (36,84 %) – в подгруппе II-Б; статистически значимых различий между группами не выявлено. К 14-м суткам жизни со стороны печени патологии не обнаружено ни у одного ребёнка.

Со стороны почек отмечено двухстороннее повышение RI в почечной артерии у 8 (22,22 %) новорождённых в подгруппе I-А, у 6 (26,08 %) – в подгруппе I-Б, у 10 (50 %) – в подгруппе II-А и у 9 (47,36 %) – в подгруппе II-Б; ретроградный кровоток в почечной артерии выявлен, соответственно, у 6 (16,66 %), 5 (21,73 %), 7 (35 %) и 7 (36,84 %) новорождённых; статистически значимых различий не выявлено.

У 1 (2,77 %) новорождённого из подгруппы I-А и у 2 (10,52 %) из подгруппы II-Б в области надпочечников имелись солидные гетерогенные образования средней эхогенности, расцененные как кровоизлияния.

Таким образом, необходимо проводить УЗИ головного мозга и внутренних органов до начала терапевтической гипотермии с целью выявления возможных противопоказаний. Второе обследование проводится после согревания новорождённого (через 72 часа) с целью выявления последствий ОГП и осложнений геморрагического характера. Следующее исследование проводится на 14-е сутки жизни новорождённых с целью контроля эффективности проводимой терапии и выявления перивентрикулярной лейкомаляции.

В таблице 3.7 представлены данные о длительности госпитализации новорождённых из исследуемых групп.

Можно отметить, что у новорождённых на фоне проводимой аппаратной терапевтической гипотермии отмечается статистически значимое снижение длительности госпитализации в ОРИТН по сравнению с новорождёнными, у которых аппаратная терапевтическая гипотермия не проводилась ($p_1 = 0{,}036$; $p_2 = 0{,}025$).

Таблица 3.7 – Длительность госпитализации новорождённых, Me [C25–C75]

Характеристика	**Подгруппа I-А (n = 36)**	**Подгруппа I-Б (n = 23)**	**Подгруппа II-А (n = 20)**	**Подгруппа II-Б (n = 19)**
Длительность госпитализации в перинатальный центр, дни	19,4 [15,2–23,8] p_1 = 0,098 p_3 = 0,074	23,6 [19,6–27,4] p_2 = 0,046 p_3 = 0,074	20,3 [15,6–25,8] p_1 = 0,098 p_4 = 0,001	29,5 [25,3–33,6] p_2 = 0,046 p_4 = 0,001
Длительность пребывания в ОРИТН, дни	9,5 [7,3–11,7] p_1 = 0,036 p_3 = 0,05	13,3 [10,2–16,1] p_2 = 0,025 p_3 = 0,05	12,6 [8,6–16,4] p_1 = 0,036 p_4 = 0,041	16,8 [10,3–20,1] p_2 = 0,025 p_4 = 0,041
Смертность в неонатальный период, n (%)	0 [0] p_1 = 1,00000 p_3 = 1,00000	0 [0] p_2 = 1,00000 p_3 = 1,00000	0 [0] p_1 = 1,00000 p_4 = 1,00000	0 [0] p_2 = 1,00000 p_4 = 1,00000

Примечание: p_1 – статистическая значимость различий между подгруппами I-А и II-А; p_2 – статистическая значимость различий между подгруппами I-Б и II-Б; p_3 – статистическая значимость различий между подгруппами I-А и I-Б; p_4 – статистическая значимость различий между подгруппами II-А и II-Б.

Также отмечено статистически значимо более длительное пребывание в ОРИТН новорождённых из подгрупп I-Б и II-Б по сравнению с новорождёнными из подгрупп I-А и II-А (p_3 = 0,05; p_4 = 0,041), что связано с более тяжёлым состоянием новорождённых после перенесенной ОГП в интранатальном периоде на фоне ХВУГП.

Среднее количество койко-дней для новорождённых в подгруппе I-А составило 19,4 [15,2–23,8] дня, в подгруппе I-Б – 23,6 [19,6–27,4] дня, в подгруппе II-А – 20,3 [15,6–25,8] дня, в подгруппе II-Б – 29,5 [25,3–33,6] дня; различия статистически значимы между подгруппами I-Б и II-Б (p = 0,046) и между подгруппами II-А и II-Б (p = 0,001).

Таким образом, дети с ГИЭ на фоне аппаратной терапевтической гипотермии быстрее приходят в сознание, им требуются менее длительные ИВЛ и кардиотоническая поддержка, у них уменьшается длительность госпитализации в ОРИТН перинатального центра.

Летальных исходов ни в одной из групп не зарегистрировано.

В таблице 3.8 приведена динамика показателей кислотно щелочного баланса и температуры у новорождённых подгрупп I-А, I-Б, II-А и II-Б.

Таблица 3.8 – Динамика показателей кислотно щелочного баланса, температуры и SpO_2 у новорождённых, Me [C25–C75]

Подгруппа	Температура тела, °C	pH крови	pCO_2, мм рт. ст.	Лактат крови, ммоль/л	BE	SpO_2, %
При поступлении (пупочная кровь)						
Подгруппа I-А	35,6 [34,4–36,8] $p_1 = 0,05$ $p_3 = 0,875$	6,856 [6,702–7,083] $p_1 = 0,456$ $p_3 = 0,239$	68,6 [56,8–75,6] $p_1 = 0,74$ $p_3 = 0,251$	16,7 [14,2–18,3] $p_1 = 0,101$ $p_3 = 0,05$	–19,5 [–17,1÷–23,5] $p_1 = 0,235$ $p_3 = 0,568$	90,6 [87,4–92,6] $p_1 = 0,19$ $p_3 = 0,349$
Подгруппа I-Б	35,9 [34,9–36,1] $p_2 = 0,05$ $p_3 = 0,875$	6,915 [6,760–7,093] $p_2 = 0,105$ $p_3 = 0,239$	70,6 [63,1–76,9] $p_2 = 0,385$ $p_3 = 0,251$	19,3 [16,8–20,4] $p_2 = 0,145$ $p_3 = 0,05$	–17,3 [–15,2÷–20,3] $p_2 = 0,125$ $p_3 = 0,568$	91,8 [87,9–94,7] $p_2 = 0,09$ $p_3 = 0,349$
Подгруппа II-А	36,5 [36,4–36,9] $p_1 = 0,05$ $p_4 = 0,965$	7,010 [6,754–7,163] $p_1 = 0,456$ $p_4 = 0,358$	66,5 [60–72,6] $p_1 = 0,74$ $p_4 = 0,125$	14,3 [12,9–16,8] $p_1 = 0,401$ $p_4 = 0,036$	–18,6 [–16,5÷–19,8] $p_1 = 0,235$ $p_4 = 0,786$	88,9 [85,9–90,3] $p_1 = 0,19$ $p_4 = 0,356$
Подгруппа II-Б	36,4 [36,3–37,2] $p_2 = 0,05$ $p_4 = 0,965$	6,855 [6,732–6,986] $p_2 = 0,105$ $p_4 = 0,358$	64,0 [58,9–73,6] $p_2 = 0,385$ $p_4 = 0,125$	18 [16,6–19,5] $p_2 = 0,145$ $p_4 = 0,036$	–18,1 [–17,2÷–20,4] $p_2 = 0,125$ $p_4 = 0,786$	90,5 [88,3–93,2] $p_2 = 0,09$ $p_4 = 0,356$
Через 1 час (капиллярная кровь)						
Подгруппа I-А	33,6 [33,2–33,8] $p_1 = 0,001$ $p_3 = 0,98$ $p_w < 0,001$	7,210 [7,005–7,310] $p_1 = 0,05$ $p_3 = 0,32$ $p_w < 0,005$	45,6 [41,5–52,7] $p_1 = 0,041$ $p_3 = 0,12$ $p_w < 0,005$	9,1 [8,4–10,3] $p_1 = 0,01$ $p_3 = 0,213$ $p_w < 0,001$	–7,8 [–6,3÷–9,1] $p_1 = 0,05$ $p_3 = 0,649$ $p_w < 0,001$	91,8 [89,3–94,6] $p_1 = 0,17$ $p_3 = 0,238$
Подгруппа I-Б	33,5 [33,3–33,6] $p_2 = 0,001$ $p_3 = 0,98$ $p_w < 0,001$	7,270 [7,010–7,320] $p_2 = 0,09$ $p_3 = 0,30$ $p_w < 0,005$	48,3 [45,7–51,2] $p_2 = 0,001$ $p_3 = 0,12$ $p_w < 0,005$	8,2, [7,6–8,9] $p_2 = 0,05$ $p_3 = 0,213$ $p_w < 0,001$	–6,6 [–5,1÷–7,3] $p_2 = 0,01$ $p_3 = 0,649$ $p_w < 0,001$	94,1 [92,3,–95,6] $p_2 = 0,41$ $p_3 = 0,238$
Подгруппа II-А	36,9 [36,5–37,8] $p_1 = 0,001$ $p_4 = 0,567$	7,090 [6,890–7,150] $p_1 = 0,05$ $p_4 = 0,23$ $p_w < 0,005$	56,8 [53,4–59,9] $p_1 = 0,041$ $p_4 = 0,75$ $p_w < 0,005$	13,2 [10,5–14,3] $p_1 = 0,01$ $p_4 = 0,201$ $p_w < 0,005$	–12,9 [–10,3÷–15,6] $p_1 = 0,05$ $p_4 = 0,20$ $p_w < 0,001$	92,3 [91,6–94,5] $p_1 = 0,17$ $p_4 = 0,748$
Подгруппа II-Б	36,7 [36,5–37,2] $p_2 = 0,001$ $p_4 = 0,567$	7,125 [6,920–7,265] $p_2 = 0,09$ $p_4 = 0,23$ $p_w < 0,005$	59,1 [57,6–63,8] $p_2 = 0,001$ $p_4 = 0,75$ $p_w < 0,005$	13,9 [11,6–15,9] $p_2 = 0,05$ $p_4 = 0,201$ $p_w < 0,005$	–14,1 [–11,9÷–15,9] $p_2 = 0,01$ $p_4 = 0,20$ $p_w < 0,001$	95,8 [93,4–97,6] $p_2 = 0,41$ $p_4 = 0,748$

Таблица 3.8 (продолжение)

Подгруппа	Температура тела, °С	pH крови	pCO_2, мм рт. ст.	Лактат крови, ммоль/л	BE	SpO_2, %
Через 24 часа (капиллярная кровь)						
Подгруппа I-А	33,5 [33,4–33,8] p_1 = 0,001 p_3 = 0,874	7,250 [7,196– 7,325] p_1 = 0,84 p_3 = 0,239	48,5 [46,8–52,3] p_1 = 0,543 p_3 = 0,147	7,4 [6,1–8,9] p_1 = 0,147 p_3 = 0,059	0,6 [– 1,5–1] p_1 = 0,324 p_3 = 0,1 p_w < 0,001	92,5 [92,1–94,8] p_1 = 0,23 p_3 = 0,639
Подгруппа I-Б	33,6 [33,4–33,8] p_2 = 0,001 p_3 = 0,874	7,350 [7,220–7,395] p_2 = 0,782 p_3 = 0,239	46,2 [42,3–49,6] p_2 = 0,325 p_3 = 0,147	5,6 [4,9–6,2] p_2 = 0,366 p_3 = 0,059	1,5 [–0,6–2,3] p_2 = 0,97 p_3 = 0,18 p_w < 0,001	92,8 [91,8–94,6] p_2 = 0,57 p_3 = 0,639
Подгруппа II-А	37,7 [36,8–38,4] p_1 = 0,001 p_4 = 0,321	7,380 [7,310–7,420] p_1 = 0,84 p_4 = 0,782	45,3 [41,2–47,5] p_1 = 0,543 p_4 = 0,745	4,4 [3,8–5,1] p_1 = 0,147 p_4 = 0,001	1,4 [– 0,9–2,8] p_1 = 0,324 p_4 = 0,5 p_w < 0,001	94,1 [93,4–95,6] p_1 = 0,23 p_4 = 0,79
Подгруппа II-Б	36,8 [36,6–37,5] p_2 = 0,001 p_4 = 0,321	7,324 [7,23–7,395] p_2 = 0,782 p_4 = 0,782	49,6 [46,2–52,3] p_2 = 0,325 p_4 = 0,745	6,4 [5,3–7,2] p_2 = 0,366 p_4 = 0,001	1,2 [0,2–2,7] p_2 = 0,97 p_4 = 0,54 p_w < 0,001	95,8 [94,2–96,8] p_2 = 0,57 p_4 = 0,79
Через 72 часа (капиллярная кровь)						
Подгруппа I-А	33,5 [33,3–33,6] p_1 = 0,001 p_3 = 0,789	7,423 [7,356–7,463] p_1 = 0,782 p_3 = 0,956	48,4 [44,9–51,4] p_1 = 0,589 p_3 = 0,367	1,9 [1,2–2,3] p_1 = 0,654 p_3 = 0,236	1,5 [0,1–3,2] p_1 = 0,298 p_3 = 0,369	95,6 [94,6–97,5] p_1 = 0,987 p_3 = 0,896
Подгруппа I-Б	33,7 [33,4–33,9] p_2 = 0,001 p_3 = 0,789	7,442 [7,334–7,483] p_2 = 0,832 p_3 = 0,956	46,3 [42,6–49,8] p_2 = 0,877 p_3 = 0,367	1,2 [1,0–2,2] p_2 = 0,477 p_3 = 0,236	1,6 [0,2÷2,9] p_2 = 0,482 p_3 = 0,369	96,5 [94,5–97,1] p_2 = 0,792 p_3 = 0,896
Подгруппа II-А	36,8 [36,6– 37,2] p_1 = 0,001 p_4 = 0,635	7,399 [7,321–7,445] p_1 = 0,782 p_4 = 0,399	43,5 [39,6–45,7] p_1 = 0,589 p_4 = 0,367	2,0 [1,5–2,6] p_1 = 0,654 p_4 = 0,328	2,5 [1,2÷3,9] p_1 = 0,298 p_4 = 0,876	94,1 [92,9–96,7] p_1 = 0,987 p_4 = 0,888
Подгруппа II-Б	37,4 [36,8–37,9] p_2 = 0,001 p_4 = 0,635	7,386 [7,315–7,459] p_2 = 0,832 p_4 = 0,399	38,9 [37,8–43,9] p_2 = 0,877 p_4 = 0,367	2,6 [2,0–3,1] p_2 = 0,477 p_4 = 0,328	2,3 [1,7– 3,4] p_2 = 0,482 p_4 = 0,876	93,5 [92,4–96,1] p_2 = 0,792 p_4 = 0,888

Таблица 3.8 (продолжение)

Подгруппа	Температура тела, °С	pH крови	pCO_2, мм рт. ст.	Лактат крови, ммоль/л	BE	SpO_2, %
Через 144 часа (капиллярная кровь)						
Подгруппа I-А	37,6 [37,1–38,2] p_1 = 0,549 p_3 = 0,321 p_w < 0,001	7,398 [7,310–7,436] p_1 = 0,329 p_3 = 0,527	42,3 [37,8–44,6] p_1 = 0,159 p_3 = 0,986	1,4 [1,0–2,1] p_1 = 0,879 p_3 = 0,700	3,1 [0,9–4,2] p_1 = 0,379 p_3 = 0,852	94,3 [93,7–96,6] p_1 = 0,707 p_3 = 0,629
Подгруппа I-Б	36,9 [36,6–37,1] p_2 = 0,436 p_3 = 0,321 p_w < 0,001	7,458 [7,395–7,486] p_2 = 0,316 p_3 = 0,527	35,8 [32,6–37,9] p_2 = 0,325 p_3 = 0,986	1,5 [1,1–2,3] p_2 = 0,326 p_3 = 0,700	2,2 [1,3–3,4] p_2 = 0,364 p_3 = 0,852	96,5 [93,8–97,2] p_2 = 0,876 p_3 = 0,629
Подгруппа II-А	36,7 [36,6–36,9] p_1 = 0,549 p_4 = 0,456	7,394 [7,345–7,436] p_1 = 0,329 p_4 = 0,789	47,2 [43,9–49,5] p_1 = 0,159 p_4 = 0,567	1,6 [1,3–2,0] p_1 = 0,879 p_4 = 0,987	1,2 [0,3–2,1] p_1 = 0,379 p_4 = 0,581	95,3 [94,6–96,8] p_1 = 0,707 p_4 = 0,728
Подгруппа II-Б	37,5 [37,1–37,9] p_2 = 0,436 p_4 = 0,456	7,429 [7,346–7,462] p_2 = 0,316 p_4 = 0,789	39,2 [37,6–42,3] p_2 = 0,325 p_4 = 0,567	1,3 [1,0–1,7] p_2 = 0,326 p_4 = 0,987	–0,8 [–1,3–1,6] p_2 = 0,364 p_4 = 0,581	97,3 [94,6–98,4]p_2 = 0,876 p_4 = 0,728

Примечание: p_1 – статистическая значимость различий между подгруппами I-А и II-А; p_2 – статистическая значимость различий между подгруппами I-Б и II-Б; p_3 – статистическая значимость различий между подгруппами I-А и I-Б; p_4 – статистическая значимость различий между подгруппами II-А и II-Б. Статистически значимые различия по критерию Вилкоксона (p_w) по сравнению с предыдущим показателем.

Анализируя данные, приведенные в таблице 3.8, можно отметить, что аппаратная терапевтическая гипотермия была начата у всех детей подгрупп I-А и I-Б в течение первого часа жизни, и у всех детей удалось добиться контролируемой гипотермии в диапозоне от 33,2 до 33,8 °С за первый час жизни.

Среднее значение pH пуповинной крови, взятой при рождении у новорождённых подгрупп I-А, I-Б, II-А и II-Б было статистически значимо ниже, чем у новорождённых группы III. Среднее значение pH у новорождённых группы III при рождении составило 7,210 [7,105–7,310], что свидетельствует об их удовлетворительном состоянии и отсутствии асфиксии [67, 95, 151, 197, 200].

У новорождённых подгрупп I-А, I-Б, II-А и II-Б выявлены гиперлактатацидоз и гиперкапния (статистически значимых различий между группами не выявлено). Гиперкапния у новорождённых обусловлена неадекватным выведением CO_2 во время реанимационных мероприятий и увеличенным образованием CO_2. Наличие смешанного декомпенсированного ацидоза при рождении и низкой оценки по шкале Апгар на 1-й, 5-й и 10-й минутах у новорождённых подгрупп I-А, I-Б, II-А и II-Б доказывает факт перенесённой тяжёлой асфиксии в интранатальном периоде [68, 71, 97, 102, 151, 156, 176, 196].

Тяжёлый декомпенсированный смешанный ацидоз крови при рождении используется как критерий тяжести перенесённой асфиксии и взаимосвязан с высокой смертностью и тяжёлыми неврологическими расстройствами [97, 103, 185, 196].

Метаболический ацидоз удалось быстрее купировать у новорождённых подгрупп I-А и I-Б на фоне проводимой аппаратной терапевтической гипотермии. Это доказывается снижением уровня BE (различия статистически значимы между подгруппами I-А и II-А ($p = 0.05$) и между подгруппами I-Б и II-Б ($p = 0,01$)) и лактата (различия статистически значимы между подгруппами I-А и II-А ($p = 0,01$) и между подгруппами I-Б и II-Б ($p = 0,05$)) через час жизни. В дальнейшем у новорождённых не было выявлено статистически значимых нарушений кислотно-щелочного равновесия.

Дыхательный ацидоз также удалось быстрее купировать у новорождённых подгрупп I-А и I-Б на фоне проводимой аппаратной терапевтической гипотермии. Это доказывается снижением уровня pCO_2 через час жизни: 45,6 [41,5–52,7] мм рт. ст. – в подгруппе I-А, 48,3 [45,7–51,2] мм рт. ст. – в подгруппе I-Б, 56,8 [53,4–59,9] мм рт. ст. – в подгруппе II-А, 59,1 [57,6–63,8] мм рт. ст. – в подгруппе II-Б; различия статистически значимы между подгруппами I-А и II-А ($p = 0,041$) и между подгруппами I-Б и II-Б ($p = 0,001$).

Полученные результаты позволяют предположить, что аппаратная терапевтическая гипотермия уменьшает образование pCO_2 и лактатацидоз, что связано со снижением обмена веществ. Таким образом, у новорождённых на фоне аппаратной терапевтической гипотермии отмечается более быстрая компенсация как дыхательного, так и метаболического ацидоза в течение первого часа жизни. Стабильные уровни pCO_2, SpO_2 и pO_2 в динамике у всех групп новорождённых указывают на стабилизацию детей и адекватно подобранные параметры ИВЛ и кардиотонической поддержки.

При сопоставлении оценки по шкале Апгар с данными кислотно-щелочного равновесия выявлена статистически значимая взаимосвязь оценки (на 1-й минуте – 1 балл, на 5-й минуте – 3 балла) с более выраженным сдвигом $pH < 6,7$ ($p < 0,05$), дефицитом оснований и гиперлактатацидозом > 19 ($p < 0,01$), однако, по данным многих авторов, оценка по шкале Апгар не коррелирует не только с выраженностью ацидоза при рождении, но и с другими возможными метаболическими нарушениями [55, 97, 102, 182, 205].

Таким образом, аппаратная терапевтическая гипотермия обладает положительным нейропротективным эффектом. В раннем неонатальном периоде отмечается её высокая эффективность за счёт более быстрой стабилизации КЩС (pCO_2, BE, pH, уровень лактата) ($p < 0,05$), уменьшения зависимости от ИВЛ ($p < 0,05$) и от кардиотонической поддержки ($p < 0,05$) и уменьшения длительности госпитализации ($p < 0,05$).

ГЛАВА 4
ОСОБЕННОСТИ ГЕМОСТАЗА У НОВОРОЖДЁННЫХ С ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

Кроме повреждения головного мозга, острая гипоксия в интранатальном периоде и терапевтическая гипотермия провоцируют нарушение гемодинамики, дисфункцию эндотелия, изменения в системе гемостаза и аритмию, при этом в патогенезе ГИЭ одна из ведущих ролей принадлежит изменениям в системе гемостаза [28, 55, 57, 135]. Данные о состоянии системы гемостаза при применении аппаратной терапевтической гипотермии в литературе различаются. Так, ряд авторов отмечают изменение тромбоцитарного и плазменного гемостаза в сторону гипокоагуляции [32, 37, 98, 114], а другие, наоборот, утверждают, что гипотермия повышает вязкостные свойства плазмы и крови, замедляет кровоток, что способствует внутрисосудистому тромбообразованию [26, 38, 48, 58].

Накопление лактата изменяет гемостатические и реологические свойства крови, усиливает гипоксию тканей и уменьшает функцию энергообразования в клетках, вследствие разобщения гликолиза и цикла Кребса снижает ресинтез АТФ и ведёт к увеличению энтропии в организме [25]. Гипоксия воздействует на печень и костный мозг, ухудшает синтез коагуляционных факторов и тромбоцитов, что приводит к развитию коагулопатий, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС) и тромбозов, которые являются одной из основных причин гибели больных [20, 28, 31, 76, 210].

Нервные клетки и эндотелий сосудов являются наиболее дифференцированными в организме, в связи с чем они наиболее чувствительны к гипоксии-ишемии и к действию гипотермии. Эндотелий участвует в регуляции тонуса и атромбогенности стенки сосуда, в системе свёртывания крови и фибринолиза, ангиогенезе [19, 31], поэтому его функциональные изменения объясняют патофизиологические сдвиги в тканях при асфиксии и гипотермии. В условиях хронической гипоксемии нарушается морфофункциональное

состояние сосудисто-капиллярной сети мозга, что способствует изменениям нервных клеток [57, 136, 234]. У новорождённых с ГИЭ отмечается высокий риск внутрижелудочкового кровоизлияния [232].

Единственным методом, относительно широко используемым и эффективным у новорождённых, перенесших тяжёлую асфиксию в родах, является терапевтическая гипотермия [115, 145, 136, 197]. При этом терапевтическая гипотермия усиливает гипокоагуляцию за счёт замедления ферментативной функции каскада коагуляции, ухудшения генерации тромбина и дальнейшего запуска ДВС [161].

Основные мировые клиники, занимающиеся проведением терапевтической гипотермии у новорождённых, имеют различные протоколы мониторинга состояния коагуляции. Это объясняется неопределённостью того, должна ли трансфузионная терапия основываться на нормализации параметров коагулограммы или на наличии клинического кровотечения. Алгоритмы оптимизации трансфузионной терапии для предотвращения клинического кровотечения отсутствуют.

4.1 Особенности скрининговых параметров коагуляционного гемостаза у обследованных детей

Скрининг коагулограммы включал определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени (ПВ), международного нормализованного соотношения (МНО), тромбинового времени (ТВ), фибриногена, Д-димера, количественных и качественых характеристик тромбоцитов. Результаты исследования скрининговых параметров коагуляционного гемостаза и количество тромбоцитов представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1 – Скрининговые показатели коагулограмы и количество тромбоцитов у обследованных детей, Me [C25–C75]

Показатель	При поступлении					1-е сутки				
	I-А (n = 36)	**I-Б (n = 23)**	**II-А (n = 20)**	**II-Б (n = 19)**	**III (n = 20)**	**I-А (n = 36)**	**I-Б (n = 23)**	**II-А (n = 20)**	**II-Б (n = 19)**	**III (n = 20)**
АЧТВ, с	36,9 [30,6–41,5] p_1 = 0,807 p_3 = 0,68	35,1 [30,7–40,9] p_2 = 0,789 p_3 = 0,687	37,5 [30,9–43,1] p_1 = 0,807 p_4 = 0,986	38,1 [30,8–43,7] p_2 = 0,789 p_4 = 0,986	47,5 [39,2–48,1] $p_{1\#}$ = 0,048 $p_{2\#}$ = 0,046 $p_{3\#}$ = 0,06 $p_{4\#}$ = 0,07	77,3 [73,4–81,6] p_1 = 0,462 p_3 = 0,235 p_w < 0,001	69,6 [66,3–72,1] p_2 = 0,709 p_3 = 0,235 p_w < 0,001	78,3 [73,2–82,9] p_1 = 0,462 p_4 = 0,329 p_w < 0,001	83,0 [78,8–86,1] p_2 = 0,709 p_4 = 0,329 p_w < 0,001	44,2 [41,5–47,3] $p_{1\#}$ = 0,001 $p_{2\#}$ = 0,001 $p_{3\#}$ = 0,001 $p_{4\#}$ = 0,001
ПВ по Квику, %	118,6 [99,8–157,3] p_1 = 0,211 p_3 = 0,75	115,1 [94,6–148,4] p_2 = 0,198 p_3 = 0,751	113,5 [89,7–150,6] p_1 = 0,211 p_4 = 0,799	109,8 [87,9–153,1] p_2 = 0,198 p_4 = 0,799	95,2 [74,0–126,4] $p_{1\#}$ = 0,098 $p_{2\#}$ = 0,009 $p_{3\#}$ = 0,126 $p_{4\#}$ = 0,001	63,6 [46,6–84,2] p_1 = 0,875 p_3 = 0,645 p_w < 0,001	62,4 [51,6–74,5] p_2 = 0,347 p_3 = 0,645 p_w < 0,001	72,1 [48,1–83,9] p_1 = 0,875 p_4 = 0,661 p_w < 0,001	64,3 [44,7–79,6] p_2 = 0,347 p_4 = 0,661 p_w < 0,001	97,7 [81,2–132,9] $p_{1\#}$ = 0,025 $p_{2\#}$ = 0,001 $p_{3\#}$ = 0,001 $p_{4\#}$ = 0,001
ТВ, с	15,3 [14,8–17,1] p_1 = 0,634 p_3 = 0,187	16,1 [15,4–17,3] p_2 = 0,453 p_3 = 0,187	15,5 [13,8–16,7] p_1 = 0,634 p_4 = 0,641	16,4 [15,5–17,1] p_2 = 0,453 p_4 = 0,641	17,2 [15,9–17,8] $p_{1\#}$ = 0,008 $p_{2\#}$ = 0,235 $p_{3\#}$ = 0,001 $p_{4\#}$ = 0,08	19,5 [17,8–20,3] p_1 = 0,297 p_3 = 0,352 p_w < 0,001	21,0 [19,3–23,0] p_2 = 0,359 p_3 = 0,352 p_w < 0,001	20,4 [18,6–22,7] p_1 = 0,297 p_4 = 0,783 p_w < 0,001	22,4 [20,9–23,9] p_2 = 0,359 p_4 = 0,783 p_w < 0,001	17,4 [16,8–18,0] $p_{1\#}$ = 0,001 $p_{2\#}$ = 0,001 $p_{3\#}$ = 0,001 $p_{4\#}$ = 0,001
МНО	1,4 [1,2–1,5] p_1 = 0,087 p_3 = 0,098	1,3 [1,2–1,4] p_2 = 0,362 p_3 = 0,098	1,4 [1,3–1,6] p_1 = 0,087 p_4 = 0,785	1,2 [1,0–1,4] p_2 = 0,546 p_4 = 0,785	1,5 [1,4–1,7] $p_{1\#}$ = 0,098 $p_{2\#}$ = 0,009 $p_{3\#}$ = 0,12 $p_{4\#}$ = 0,001	1,9 [1,7–2,1] p_1 = 0,549 p_3 = 0,888 p_w < 0,01	2,0 [1,8–2,1] p_2 = 0,596 p_3 = 0,888 p_w < 0,01	2,1 [1,8–2,4] p_1 = 0,549 p_4 = 0,467 p_w < 0,01	1,8 [1,6–2,0] p_2 = 0,596 p_4 = 0,467 p_w < 0,01	1,6 [1,3–1,8] $p_{1\#}$ = 0,008 $p_{2\#}$ = 0,001 $p_{3\#}$ = 0,001 $p_{4\#}$ = 0,012
Фибриноген, г/л	1,9 [1,4–2,3] p_1 = 0,124 p_3 = 0,425	1,8 [1,7–2,3] p_2 = 0,343 p_3 = 0,425	1,7 [1,4–1,9] p_1 = 0,124 p_4 = 0,555	1,3 [0,9–1,7] p_2 = 0,343 p_4 = 0,555	2,4 [2,0–2,9] $p_{1\#}$ = 0,285 $p_{3\#}$ = 0,01 $p_{4\#}$ = 0,001	1,3 [0,8–1,7] p_1 = 0,826 p_3 = 0,451 p_w < 0,05	1,2 [0,7–1,6] p_2 = 0,961 p_3 = 0,451 p_w < 0,01	1,6 [1,0–1,9] p_1 = 0,826 p_4 = 0,148 p_w < 0,05	0,9 [0,5–1,4] p_2 = 0,961 p_4 = 0,148 p_w < 0,05	2,7 [2,3–3,1] $p_{1\#}$ = 0,001 $p_{2\#}$ = 0,001 $p_{3\#}$ = 0,001

Таблица 4.1 (продолжение)

Показатель	При поступлении					1-е сутки				
	I-А (n = 36)	**I-Б (n = 23)**	**II-А (n = 20)**	**II-Б (n = 19)**	**III (n = 20)**	**I-А (n = 36)**	**I-Б (n = 23)**	**II-А (n = 20)**	**II-Б (n = 19)**	**III (n = 20)**
Д-димер	2860 [2390–3281] p_1 = 0,324 p_3 = 0,563	3010 [2801–3390] p_2 = 0,806 p_3 = 0,563	3005 [2860–3120] p_1 = 0,324 p_4 = 0,633	2980 [2745–3546] p_2 = 0,806 p_4 = 0,633	798 [630–1290] $p_{1\#}$ = 0,001 $p_{2\#}$ = 0,001 $p_{3\#}$ = 0,001 $p_{4\#}$ = 0,001	2960 [2495–3496] p_1 = 0,236 p_3 = 0,541	3210 [2830–3670] p_2 = 0,421 p_3 = 0,541	3130 [2769–3620] p_1 = 0,236 p_4 = 0,287	3150 [2745–3546] p_2 = 0,421 p_4 = 0,287	750 [520–1100] $p_{1\#}$ = 0,001 $p_{2\#}$ = 0,001 $p_{3\#}$ = 0,001 $p_{4\#}$ = 0,001
Количество тромбоцитов ($\times 10^9$/л)	350,0 [299,5–374,6] p_1 = 0,452 p_3 = 0,38	295,6 [264,5–343,8] p_2 = 0,689 p_3 = 0,382	335,8 [286,5–347,3] p_1 = 0,452 p_4 = 0,444	284,9 [254,6–306,2] p_2 = 0,689 p_4 = 0,444	259,7 [255,1–281,3] $p_{1\#}$ = 0,001 $p_{2\#}$ = 0,649 $p_{3\#}$ = 0,01 $p_{4\#}$ = 0,098	320,9 [298–346,4] p_1 = 0,325 p_3 = 0,462	285,6 [257,1–325,6] p_2 = 0,682 p_3 = 0,462	315,1 [274,3–358,1] p_1 = 0,325 p_4 = 0,127	274,3 [232,9–316,5] p_2 = 0,682 p_4 = 0,127	259,7 [225,8–293,6] $p_{1\#}$ = 0,001 $p_{2\#}$ = 0,045 $p_{3\#}$ = 0,185 $p_{4\#}$ = 0,078
MPV (fL)	10,1 [9,0–11,6] p_1 = 0,328 p_3 = 0,874	9,9 [8,2–10,7] p_2 = 0,677 p_3 = 0,874	10,5 [9,1–12,3] p_1 = 0,328 p_4 = 0,549	11,6 [10,1–12,3] p_2 = 0,677 p_4 = 0,549	8,3 [6,9–9,4] $p_{1\#}$ = 0,05 $p_{2\#}$ = 0,049 $p_{3\#}$ = 0,042 $p_{4\#}$ = 0,001	10,3 [9,4–11,2] p_1 = 0,845 p_3 = 0,524	9,6 [8,5–10,9] p_2 = 0,527 p_3 = 0,524	10,8 [9,9–11,7] p_1 = 0,845 p_4 = 0,315	11,4 [10,3–12,7] p_2 = 0,527 p_4 = 0,315	7,9 [6,4–9,1] $p_{1\#}$ = 0,001 $p_{2\#}$ = 0,001 $p_{3\#}$ = 0,001 $p_{4\#}$ = 0,001
PCT	0,259 [0,247–0,299] p_1 = 0,64 p_3 = 0,288	0,251 [0,174–0,286] p_2 = 0,387 p_3 = 0,288	0,302 [0,236–0,356] p_1 = 0,645 p_4 = 0,582	0,286 [0,259–0,348] p_2 = 0,387 p_4 = 0,582	0,110 [0,100–0,121] $p_{1\#}$ = 0,001 $p_{2\#}$ = 0,001 $p_{3\#}$ = 0,001 $p_{4\#}$ = 0,001	0,271 [0,254–0,293] p_1 = 0,321 p_3 = 0,452	0,256 [0,198–0,296] p_2 = 0,417 p_3 = 0,452	0,311 [0,276–0,354] p_1 = 0,321 p_4 = 0,287	0,291 [0,254–0,342] p_2 = 0,417 p_4 = 0,287	0,114 [0,105–0,129] $p_{1\#}$ = 0,001 $p_{2\#}$ = 0,001 $p_{3\#}$ = 0,001 $p_{4\#}$ = 0,001
PDW	13,5 [12,1–14,4] p_1 = 0,877 p_3 = 0,654	13,8 [12,4–14,6] p_2 = 0,952 p_3 = 0,654	12,6 [10,4–14,1] p_1 = 0,877 p_4 = 0,744	13,8 [12,0–13,9] p_2 = 0,952 p_4 = 0,744	10,3 [8,9–10,5] $p_{1\#}$ = 0,001 $p_{2\#}$ = 0,001 $p_{3\#}$ = 0,001 $p_{4\#}$ = 0,001	14,5 [13,4–15,3] p_1 = 0,361 p_3 = 0,789	13,9 [12,7–15,1] p_2 = 0,901 p_3 = 0,789	12,8 [10,9–14,2] p_1 = 0,361 p_4 = 0,585	13,6 [12,7–14,6] p_2 = 0,901 p_4 = 0,585	9,8 [8,3–10,9] $p_{1\#}$ = 0,001 $p_{2\#}$ = 0,001 $p_{3\#}$ = 0,001 $p_{4\#}$ = 0,001

Таблица 4.1 (продолжение)

Показатель	При поступлении					1-е сутки				
	I-А (n = 36)	**I-Б (n = 23)**	**II-А (n = 20)**	**II-Б (n = 19)**	**III (n = 20)**	**I-А (n = 36)**	**I-Б (n = 23)**	**II-А (n = 20)**	**II-Б (n = 19)**	**III (n = 20)**
Кровотечения, n (% ± ОШ%)	2 (5,55 ± 2,07) p_1 = 0,61121 p_3 = 1,00000	1 (4,34 ± 1,59) p_2 = 0,58998 p_3 = 1,00000	2 (10 ± 3,1) p_1 = 0,61121 p_4 = 1,00000	2 (10 ± 3,5) p_2 = 0,58998 p_4 = 1,00000	0 (0 ± 0) $p_{1\#}$ = 0,53247 $p_{2\#}$ = 1,00000 $p_{3\#}$ = 0,23077 $p_{4\#}$ = 0,24359	3 (8,33 ± 2,84) p_1 = 1,00000 p_3 = 0,66925	3 (13,04 ± 3,55) p_2 = 1,00000 p_3 = 0,66925	2 (10 ± 3,1) p_1 = 1,00000 p_4 = 0,66142	3 (15,79 ± 3,91) p_2 = 1,00000 p_4 = 0,66142	0 (0 ± 0) $p_{1\#}$ = 0,54545 $p_{2\#}$ = 0,23588 $p_{3\#}$ = 0,23077 $p_{4\#}$ = 0,11538
	3-и сутки					**6-е сутки**				
	I-А (n = 36)	**I-Б (n = 23)**	**II-А (n = 20)**	**II-Б (n = 19)**	**III (n = 20)**	**I-А (n = 36)**	**I-Б (n = 23)**	**II-А (n = 20)**	**II-Б (n = 19)**	**III (n = 20)**
АЧТВ, с	98,1 [93,2–103,1] p_1 = 0,001 p_3 = 0,182 p_w < 0,01	103,8 [96,4–109,2] p_2 = 0,001 p_3 = 0,182 p_w < 0,01	69,2 [64,3–73,2] p_1 = 0,001 p_4 = 0,065	57,3 [54,3–63,5] p_2 = 0,001 p_4 = 0,065	50,2 [47,5–52,8] $p_{1\#}$ = 0,001 $p_{2\#}$ = 0,001 $p_{3\#}$ = 0,001 $p_{4\#}$ = 0,001	49,0 [47,5–52,3] p_1 = 0,543 p_3 = 0,658 p_w < 0,01	45,3 [43,2–49,7] p_2 = 0,239 p_3 = 0,658 p_w < 0,01	47,6 [45,3–53,6] p_1 = 0,543 p_4 = 0,784 p_w < 0,01	48,3 [45,9–51,3] p_2 = 0,239 p_4 = 0,784	44,6 [42,3–47,9] $p_{1\#}$ = 0,792 $p_{2\#}$ = 0,877 $p_{3\#}$ = 0,609 $p_{4\#}$ = 0,359
ПВ по Квику, %	53,5 [41,3–65,6] p_1 = 0,05 p_3 = 0,129	49,6 [43,4–58,5] p_2 = 0,05 p_3 = 0,129	78,8 [67,2–90,3] p_1 = 0,05 p_4 = 0,241	77,6 [66,8–89,2] p_2 = 0,05 p_4 = 0,241	91,8 [83,3–116,1] $p_{1\#}$ = 0,001 $p_{2\#}$ = 0,001 $p_{3\#}$ = 0,001 $p_{4\#}$ = 0,001	84,1 [72,9–95,6] p_1 = 0,251 p_3 = 0,362 p_w < 0,01	95,3 [73,4–116,6] p_2 = 0,429 p_3 = 0,362 p_w < 0,01	83,9 [73,1–94,7] p_1 = 0,251 p_4 = 0,366	95,6 [68,4–111,9] p_2 = 0,429 p_4 = 0,366	85,8 [74,2–97,0] $p_{1\#}$ = 0,091 $p_{2\#}$ = 0,233 $p_{3\#}$ = 0,405 $p_{4\#}$ = 0,639
ТВ, с	22,4 [21,9–22,9] p_1 = 0,05 p_3 = 0,159 p_w < 0,05	23,5 [23,1–23,8] p_2 = 0,05 p_3 = 0,159 p_w < 0,05	19,1 [18,9–19,6] p_1 = 0,05 p_4 = 0,346	17,6 [16,9–18,0] p_2 = 0,05 p_4 = 0,346	15,9 [15,3–16,4] $p_{1\#}$ = 0,001 $p_{2\#}$ = 0,001 $p_{3\#}$ = 0,001 $p_{4\#}$ = 0,001	14,6 [14,1–16,9] p_1 = 0,325 p_3 = 0,468 p_w < 0,01	16,8 [16,3–17,2] p_2 = 0,05 p_3 = 0,468 p_w < 0,01	15,9 [15,2–16,3] p_1 = 0,325 p_4 = 0,05	14,2 [13,4–15,9] p_2 = 0,05 p_4 = 0,05	16,0 [15,7–16,3] $p_{1\#}$ = 0,365 $p_{2\#}$ = 0,06 $p_{3\#}$ = 0,05 $p_{4\#}$ = 0,073

Таблица 4.1 (продолжение)

Показатели	3-и сутки					6-е сутки				
	I-А (n = 36)	**I-Б (n = 23)**	**II-А (n = 20)**	**II-Б (n = 19)**	**III (n = 20)**	**I-А (n = 36)**	**I-Б (n = 23)**	**II-А (n = 20)**	**II-Б (n = 19)**	**III (n = 20)**
МНО	2,0 [1,7–2,1] p_1 = 0,124 p_3 = 0,521	2,3 [1,9–2,6] p_2 = 0,001 p_3 = 0,521	1,8 [1,6–2,1] p_1 = 0,124 p_4 = 0,645	1,6 [1,5–1,7] p_2 = 0,001 p_4 = 0,645	1,4 [1,2–1,6] $p_{1\#}$ = 0,001 $p_{2\#}$ = 0,001 $p_{3\#}$ = 0,001 $p_{4\#}$ = 0,023	1,3 [1,2–1,5] p_1 = 0,356 p_3 = 0,547 p_w < 0,01	1,6 [1,4–1,8] p_2 = 0,749 p_3 = 0,547 p_w < 0,01	1,4 [1,2–1,7] p_1 = 0,356 p_4 = 0,522	1,3 [1,0–1,4] p_2 = 0,749 p_4 = 0,522	1,6 [1,3–1,8] $p_{1\#}$ = 0,454 $p_{2\#}$ = 0,635 $p_{3\#}$ = 0,452 $p_{4\#}$ = 0,328
Фибриноген, г/л	1,2 [0,7–1,7] p_1 = 0,05 p_3 = 0,05	0,8 [0,5–1,2] p_2 = 0,05 p_3 = 0,05	2,3 [1,7–2,7] p_1 = 0,05 p_4 = 0,129	2,6 [2,1–3,0] p_2 = 0,05 p_4 = 0,129	3,1 [2,7–3,5] $p_{1\#}$ = 0,001 $p_{2\#}$ = 0,001 $p_{3\#}$ = 0,001 $p_{4\#}$ = 0,075	2,4 [2,1–2,7] p_1 = 0,365 p_3 = 0,528 p_w < 0,01	2,1 [1,7–2,6] p_2 = 0,264 p_3 = 0,528 p_w < 0,01	2,4 [1,9–2,8] p_1 = 0,365 p_4 = 0,329	2,3 [1,7–2,9] p_2 = 0,264 p_4 = 0,329	3,0 [2,4–3,2] $p_{1\#}$ = 0,255 $p_{2\#}$ = 0,367 $p_{3\#}$ = 0,298 $p_{4\#}$ = 0,312
Д-димер	900 [635–1120] p_1 = 0,05 p_3 = 0,05	1450 [1150–1769] p_2 = 0,05 p_3 = 0,05	1350 [1090–1638] p_1 = 0,05 p_4 = 0,098	1140 [892–1453] p_2 = 0,05 p_4 = 0,098	540 [390–685] $p_{1\#}$ = 0,001 $p_{2\#}$ = 0,001 $p_{3\#}$ = 0,001 $p_{4\#}$ = 0,001	435 [326–690] p_1 = 0,587 p_3 = 0,369 p_w < 0,01	520 [310–730] p_2 = 0,549 p_3 = 0,369 p_w < 0,01	390 [243–439] p_1 = 0,587 p_4 = 0,381 p_w < 0,01	548 [412–677] p_2 = 0,549 p_4 = 0,381 p_w < 0,01	375 [255–496] $p_{1\#}$ = 0,256 $p_{2\#}$ = 0,456 $p_{3\#}$ = 0,271 $p_{4\#}$ = 0,091
Количество тромбоцитов ($\times 10^9$/л)	205,3 [173–226,3] p_1 = 0,01 p_3 = 0,254 p_w < 0,01	189,3 [162,4–201,9] p_2 = 0,01 p_3 = 0,254 p_w < 0,01	289,7 [260,1–312,5] p_1 = 0,01 p_4 = 0,076	250,9 [219,9–268,1] p_2 = 0,01 p_4 = 0,076	278,3 [247,6–305,6] $p_{1\#}$ = 0,001 $p_{2\#}$ = 0,001 $p_{3\#}$ = 0,102 $p_{4\#}$ = 0,322	286,5 [253,2–315,2] p_1 = 0,524 p_3 = 0,398	310,2 [286,5–339,7] p_2 = 0,457 p_3 = 0,398	265,3 [231,9–299,3] p_1 = 0,524 p_4 = 0,651	274,1 [244,3–295,3] p_2 = 0,457 p_4 = 0,651	268,9 [243,6–289,4] $p_{1\#}$ = 0,201 $p_{2\#}$ = 0,658 $p_{3\#}$ = 0,708 $p_{4\#}$ = 0,069
MPV (fL)	11,6 [10,6–12,9] p_1 = 0,05 p_3 = 0,354	10,3 [9,1–12,3] p_2 = 0,05 p_3 = 0,354	8,5 [7,9–9,2] p_1 = 0,05 p_4 = 0,428	9,7 [9,2–10,3] p_2 = 0,05 p_4 = 0,428	8,3 [7,8–8,9] $p_{1\#}$ = 0,001 $p_{2\#}$ = 0,001 $p_{3\#}$ = 0,056 $p_{4\#}$ = 0,001	9,6 [9,3–10,2] p_1 = 0,548 p_3 = 0,635	8,8 [8,2–9,3] p_2 = 0,589 p_3 = 0,635	8,3 [7,6–9,2] p_1 = 0,548 p_4 = 0,597	9,4 [9,0–9,9] p_2 = 0,589 p_4 = 0,597	8,2 [7,5–8,8] $p_{1\#}$ = 0,257 $p_{2\#}$ = 0,314 $p_{3\#}$ = 0,334 $p_{4\#}$ = 0,461

Таблица 4.1 (продолжение)

Показатели	3-и сутки					6-е сутки				
	I-А (n = 36)	**I-Б (n = 23)**	**II-А (n = 20)**	**II-Б (n = 19)**	**III (n = 20)**	**I-А (n = 36)**	**I-Б (n = 23)**	**II-А (n = 20)**	**II-Б (n = 19)**	**III (n = 20)**
PCT	0,351 [0,251–0,412] p_1 = 0,01 p_3 = 0,352	0,324 [0,243–0,398] p_2 = 0,01 p_3 = 0,354	0,183 [0,135–0,236] p_1 = 0,01 p_4 = 0,085	0,117 [0,097–0,139] p_2 = 0,01 p_4 = 0,085	0,139 [0,110–0,153] $p_{1\#}$ = 0,001 $p_{2\#}$ = 0,001 $p_{3\#}$ = 0,001 $p_{4\#}$ = 0,001	0,159 [0,98–0,177] p_1 = 0,632 p_3 = 0,259	0,185 [0,143–0,213] p_2 = 0,747 p_3 = 0,259	0,152 [0,136–0,356] p_1 = 0,632 p_4 = 0,136	0,156 [0,962–0,187] p_2 = 0,747 p_4 = 0,136	0,146 [0,103–0,169] $p_{1\#}$ = 0,325 $p_{2\#}$ = 0,457 $p_{3\#}$ = 0,462 $p_{4\#}$ = 0,521
PDW	13,6 [11,7–14,9] p_1 = 0,05 p_3 = 0,328	14,8 [12,5–17,2] p_2 = 0,05 p_3 = 0,328	11,6 [10,1–13,2] p_1 = 0,05 p_4 = 0,543	11,2 [10,3–12,9] p_2 = 0,05 p_4 = 0,543	10,2 [9,3–11,4] $p_{1\#}$ = 0,001 $p_{2\#}$ = 0,001 $p_{3\#}$ = 0,168 $p_{4\#}$ = 0,239	11,6 [10,3–12,8] p_1 = 0,458 p_3 = 0,582	12,3 [11,2–13,3] p_2 = 0,416 p_3 = 0,582	9,8 [9,0–10,7] p_1 = 0,458 p_4 = 0,361	9,6 [7,9–10,6] p_2 = 0,416 p_4 = 0,361	9,4 [8,7–10,3] $p_{1\#}$ = 0,001 $p_{2\#}$ = 0,001 $p_{3\#}$ = 0,51 $p_{4\#}$ = 0,432
Кровотечения, n (% ± ОШ%)	0 (0 ± 0) p_1 = 1,00000 p_3 = 0,38983	1 (4,34 ± 2,07) p_2 = 0,58127 p_3 = 0,38983	0 (0 ± 0) p_1 = 1,00000 p_4 = 0,02307	2 (10,52 ± 3,21) p_2 = 0,58127 p_4 = 0,02307	0 (0 ± 0) $p_{1\#}$ = 1,00000 $p_{2\#}$ = 1,00000 $p_{3\#}$ = 1,00000 $p_{4\#}$ = 0,24359	0 (0 ± 0) p_1 = 1,00000 p_3 = 1,00000	0 (0 ± 0) p_2 = 1,00000 p_3 = 1,00000	0 (0 ± 0) p_1 = 1,00000 p_4 = 1,00000	0 (0 ± 0) p_2 = 1,00000 p_4 = 1,00000	0 (0 ± 0) $p_{1\#}$ = 1,00000 $p_{2\#}$ = 1,00000 $p_{3\#}$ = 1,00000 $p_{4\#}$ = 1,00000

Примечание: p_1 – статистическая значимость различий между подгруппами I-А и II-А; p_2 – статистическая значимость различий между подгруппами I-Б и II-Б; p_3 – статистическая значимость различий между подгруппами I-А и I-Б; p_4 – статистическая значимость различий между подгруппами II-А и II-Б; $p_{1\#}$ – статистическая значимость различий между подгруппой I-А и группой III; $p_{2\#}$ – статистическая значимость различий между подгруппой I-Б и группой III; $p_{3\#}$ – статистическая значимость различий между подгруппой II-А и группой III; $p_{4\#}$ – статистическая значимость различий между подгруппой II-Б и группой III. Статистически значимые различия по критерию Вилкоксона (p_w) по сравнению с предыдущим показателем.

Анализируя таблицу 4.1, можно сделать вывод о том, что у новорождённых из подгрупп I-А, I-Б, II-А и II-Б, рождённых с ОГП в интранатальном периоде, по сравнению с новорождёнными из группы III сразу же после рождения отмечается сдвиг системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции по показателям АЧТВ, МНО и ТВ. Также в подгруппах I-А, I-Б, II-А и II-Б отмечается статистически значимо больший уровень Д-димера ($p < 0{,}001$). Количество тромбоцитов во всех исследуемых группах было в пределах нормы.

При исследовании системы гемостаза в динамике у новорождённых, рождённых в тяжёлой асфиксии, в первые сутки отмечается статистически значимое нарастание гипокоагуляции по сравнению со здоровыми детьми. Так, имеется статистически значимый сдвиг в сторону гипокоагуляции по сравнению с группой III по показателям АЧТВ, МНО, ПВ и ТВ. Также в подгруппах I-А, I-Б, II-А и II-Б отмечается статистически значимо больший уровень D-dimer по сравнению с новорождёнными из группы III и статистически значимо более низкий уровень фибриногена. Количество тромбоцитов во всех исследуемых группах было в пределах нормы без статистически значимых различий.

Анализируя дальнейшую динамику показателей гемостаза, можно отметить, что во подгруппах II-А и II-Б группах к 3-м суткам отмечается стабилизация основных показателей гемостаза (АЧТВ, ПВ, МНО и фибриноген), Количество тромбоцитов статистически значимо не изменилось. К 6-м суткам ни один из показателей коагуолограммы не имел статистически значимых различий при сравнении с аналогичными показателями в группе III.

В подгруппах I-А и I-Б на фоне аппаратной терапевтической гипотермии к 3-м суткам жизни отмечается статистически значимое нарастание гипокоагуляции ($p_w < 0{,}01$) по показателям АЧТВ (98,1 [93,2–103,1] и 103,8 [96,4–109,2] с соответственно), ПВ (53,5 [41,3–65,6] и 49,6 [43,4–58,5] с соответственно), МНО (2,0 [1,7–2,1] и 2,3 [1,9–2,6] соответственно), фибриноген (1,2 [0,7–1,7] и 0,8 [0,5–1,2] г/л соответственно); количество тромбоцитов статистически значимо снизилось (205,3 [173-226,3] и 189,3 [162,4–201,9] $\times 10^9$/л соответственно), но при этом уровень Д-димера статистически значимо повысился (900 [635–1120] и

1450 [1150–1769] соответственно). Тромбоцитопению у новорождённых, рожденных в асфиксии, отмечают и другие исследователи [183]. J. P. Phelan et al. (2007) в своей работе описывают наличие у новорождённых деструктивной тромбоцитопении, которая встречается у 22 % критически больных новорождённых, а количество тромбоцитов снижается до < 100,0 × 10^9/л [18, 183].

Проведены исследования, показывающие, что после инфузии тромбоцитов у новорождённых, перенёсших тяжёлую асфиксию, отмечается начальное увеличение количества тромбоцитов, однако количество тромбоцитов снижается до уровня предтрансфузии в течение 24–48 ч после инфузии. Таким образом, увеличение разрушения тромбоцитов описано как наиболее важный механизм тромбоцитопении при асфиксии. Отмечается увеличение тромбоксана у новорождённых, рожденных в асфиксии, что указывает на активацию тромбоцитов [71].

В исследовании активности тромбоцитов пуповинной крови *in vitro* в ацидотических условиях протеины плазмы, окружающие тромбоциты, были отрицательными и менее репеллентными друг от друга по сравнению с нейтральными условиями. Это изменённое физиологическое свойство тромбоцитов при респираторном ацидозе может быть дополнительным фактором, способствующим геморрагическим и тромботическим осложнениям, у новорождённых, рожденных в асфиксии. Процесс реоксигенации способствует активации тромбоцитов и агрегационной дисфункции [71]. Кроме того, концентрация кислорода, используемая при реанимации, влияет на функцию тромбоцитов *ex vivo*[185].

К 6-м суткам ни один из показателей коагулограммы не имел статистически значимых различий при сравнении с аналогичными показателями у здоровых детей.

В нашем исследовании средний объём тромбоцитов (MPV), тромбокрит (PCT) и ширина распределения тромбоцитов по объёму (PDW) были значительно увеличены у новорождённых, перенёсших тяжёлую асфиксию в родах, что может быть связано с активацией тромбоцитов [145].

Также выявлена связь наиболее низких значений BE и pH крови при рождении с уровнем фибриногена < 2 г/л и МНО > 1,2 ($p < 0,05$), что свидетельствует о тенденции к гипокоагуляции.

Кровотечения в 1-е сутки зарегистрированы у 3 (8,33 ± 2,84) новорождённых в подгруппе I-А, у 3 (13,04 ± 3,55) – в подгруппе I-Б, у 2 (10 ± 3,13) – в подгруппе II-А, у 3 (15,79 ± 3,91) – в подгруппе II-Б и у 0 (0 ± 0) – в группе III. В структуре кровотечений выделяли: лёгочное кровотечение – 36,36 % (4 случая), кефалогематомы – 54,54 % (6 случаев), кровотечения в мягкие ткани – 36,36 % (4 случая). Всем детям с кровотечениями была проведена терапия согласно приказу Минздрава РФ от 02.04.2013 г. № 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) её компонентов» (зарегистрировано в Минюсте РФ 12.08.2013 г. № 29362): трансфузия свежезамороженной плазмы (СЗП) в дозе 15,0 мл/кг, болюсное введение рекомбинантного фактора VII в дозе 90 мкг/кг потребовалось 5 (45,45 %) новорождённым. По литературным данным, применение СЗП требуется 5 % детей, перенёсших тяжёлую асфиксию [173].

Статистически значимо чаще наблюдались кровотечения у новорождённых с ОГП в интранатальном периоде на фоне ХВУГП. Таким образом, можно предположить, что ХВУГП на фоне перенесённой тяжёлой асфиксии в родах провоцирует более сильный сдвиг в системе гемостаза у новорождённых с ГИЭ в сторону гипокоагуляции. Ряд авторов не сообщают об увеличении частоты кровоизлияний или кровотечений у новорождённых, получавших аппаратную терапевтическую гипотермию, однако результаты исследований включают тромбоцитопению и удлинение ПВ и АЧТВ [89, 207, 208, 238]. Таким образом, аппаратная терапевтическая гипотермия не связана с увеличением частоты кровотечений, однако она может ухудшить коагуляцию и ускорить образование микрососудистого тромбоза [99, 167].

На фоне проведения аппаратной терапевтической гипотермии температура тела снижается до 33,5 ± 0,5 °С, в связи с этим выполнение коагулологических тестов при стандартной температуре 37 °С может исказить реальное состояние гемостаза, а в методику тромбоэластографии (ТЭГ) заложена функция

исследования гемостаза при реальной температуре тела [4, 124, 130]. ТЭГ позволяет оценить взаимодействие клеточных компонентов и факторов коагуляции, проанализировать процесс образования и деградации тромбов в образце цельной крови, что невозможно сделать другими методами [4, 45, 71, 88, 130]. Несмотря на это преимущество, нормативные данные не доступны у новорождённых [194], поскольку ранее ТЭГ не использовалась у новорождённых с ГИЭ, подвергающихся аппаратной терапевтической гипотермии. Только в одном исследовании сообщалось о диапазонах для новорождённых на основе образцов пуповинной крови [104], однако неизвестно, являются ли эти значения нормативными значениями для новорождённых в первые дни жизни после родов. Данные, представленные в настоящем исследовании, подтверждают, что дальнейшая оценка у новорождённых, особенно у критически больных новорождённых с высоким риском коагулопатии, является оправданной [104].

Учитывая отсутствие референтных значений для ТЭГ у новорождённых, была взята группа сравнения, состоящия из здоровых новорождённых. Также использовались данные о референтных значениях ТЭГ у взрослых. Определены основные показатели ТЭГ, которые взяты как референтные значения для интерпретации показателей гемостаза новорождённых детей с ГИЭ.

В таблице 4.2 представлены показатели тромбоэластографии и тромбоцитов для подгрупп I-А, I-Б и группы III.

Таблица 4.2 – Показатели тромбоэластографии в подгруппах I-А, I-Б и группе III, Me [C25–C75]

Группа	R (12–26 мин)	K (3–13 мин)	α (Angle) (14–46°)	MA (42–63 мм)	G (3,2–7,1 d/sc)	LY30 (0 %)	CI (3)	E (80–180 d/sc)
При поступлении								
Подгруппа I-А (n = 36)	6,8 [4,4–9,9] p_1 = 0,528 p_2 = 0,155	2,35 [1,32–3,01] p_1 = 0,777 p_2 = 0,052	65,3 [59,4–70,3] p_1 = 0,653 p_2 = 0,038	69,4 [59,3–72,4] p_1 = 0,421 p_2 = 0,001	7,6 [4,1–10,0] p_1 = 0,609 p_2 = 0,515	0,2 [0,0–0,4] p_1 = 0,425 p_2 = 0,739	3,30 [1,5– 4,2] p_1 = 0,425 p_2 = 0,057	152,2 [144,7–159,2] p_1 = 0,545 p_2 = 0,632
Подгруппа I-Б (n = 23)	5,6 [4,8–7,5] p_1 = 0,528 p_3 = 0,065	3,32 [2,13–4,98] p_1 = 0,777 p_3 = 0,064	67,8 [56,9–73,6] p_1 = 0,653 p_3 = 0,001	63,2 [57,8–76,3] p_1 = 0,421 p_3 = 0,001	7,5 [5,5–9,8] p_1 = 0,609 p_3 = 0,428	0,1 [0–0,2] p_1 = 0,425 p_3 = 0,064	2,6 [3,0 – 4,5] p_1 = 0,425 p_3 = 0,010	149,5 [137,5–155,3] p_1 = 0,545 p_3 = 0,098
Группа III (n = 20)	7,4 [5,0–9,5] p_2 = 0,155 p_3 = 0,065	3,01 [2,03–3,94] p_2 = 0,052 p_3 = 0,064	54,3 [48,4–60,5] p_2 = 0,038 p_3 = 0,001	51,6 [46,3–53,7] p_2 = 0,001 p_3 = 0,001	7,7 [5,3–9,6] p_2 = 0,515 p_3 = 0,428	0,3 [0,2–0,4] p_2 = 0,739 p_3 = 0,064	1,0 [–1,4–3,2] p_2 = 0,057 p_3 = 0,010	154,6 [148,6–160,3] p_2 = 0,632 p_3 = 0,098
1-е сутки жизни								
Подгруппа I-А (n = 36)	15,8 [12,6–17,9] p_1 = 0,747 p_2 = 0,001 p_w < 0,001	8,74 [6,91–10,29] p_1 = 0,448 p_2 = 0,001 p_w < 0,001	30,5 [24,4–35,1] p_1 = 0,847 p_2 = 0,001 p_w < 0,001	51,0 [43,1–58,3] p_1 = 0,327 p_2 = 0,038 p_w < 0,001	7,7 [4,2–10,3] p_1 = 0,549 p_2 = 0,475	0,3 [0,2–0,4] p_1 = 0,367 p_2 = 0,417	–3,3 [–1,1÷–5,6] p_1 = 0,094 p_2 = 0,077 p_w < 0,001	157,5 [140,3–173,2] p_1 = 0,367 p_2 = 0,845
Подгруппа I-Б (n = 23)	15,3 [11,6–19,2] p_1 = 0,747 p_3 = 0,001 p_w < 0,001	9,28 [7,3–10,91] p_1 = 448 p_3 = 0,001 p_w < 0,001	32,1 [28,3–37,4] p_1 = 0,847 p_3 = 0,001 p_w < 0,001	49,4 [45,4–53,2] p_1 = 0,327 p_3 = 0,001 p_w < 0,001	7,8 [5,4–9,7] p_1 = 0,549 p_3 = 0,432	0,2 [0–0,4] p_1 = 0,367 p_3 = 0,091	–1,6 [–3,6–2,3] p_1 = 0,094 p_3 = 0,065 p_w < 0,001	146,3 [132,1–160,] p_1 = 0,367 p_3 = 0,655
Группа III (n = 20)	7,9 [5,1–10,2] p_2 = 0,001 p_3 = 0,001	2,43 [1,23–3,96] p_2 = 0,001 p_3 = 0,001	58,5 [51,6–65,2] p_2 = 0,001 p_3 = 0,001	61,6 [57,1–64,9] p_2 = 0,038 p_3 = 0,001	7,8 [5,2–9,7] p_2 = 0,475 p_3 = 0,432	0,5 [0,3–0,6] p_2 = 0,417 p_3 = 0,091	1,6 [–1,6–3,9] p_2 = 0,077 p_3 = 0,065	160,2 [149–169,9] p_2 = 0,845 p_3 = 0,655

Таблица 4.2 (продолжение)

Группа	R (12–26 мин)	K (3–13 мин)	α (Angle) (14–46°)	MA (42–63 мм)	G (3,2–7,1 d/sc)	LY30 (0 %)	CI (3)	E (80–180 d/sc)
3-и сутки жизни								
Подгруппа I-А (n = 36)	19,7 [14,2–23] p_1 = 0,695 p_2 = 0,001 p_w < 0,05	7,97 [5,36–10,12] p_1 = 0,891 p_2 = 0,001	31,6 [25,1–37,5] p_1 = 0,653 p_2 = 0,001	42,6 [40,3–48,4] p_1 = 0,698 p_2 = 0,001	6,6 [3,5–9,4] p_1 = 0,425 p_2 = 0,061	0,5 [0,2–0,8] p_1 = 0,214 p_2 = 0,098	–0,7 [–2,3–1,9] p_1 = 0,358 p_2 = 0,071	159,8 [141,2–168,3] p_1 = 0,746 p_2 = 0,841
Подгруппа I-Б (n = 23)	18,8 [15,4–21,1] p_1 = 0,695 p_3 = 0,001 p_w < 0,05	7,61 [3,12–10,65] p_1 = 0,891 p_3 = 0,001	32,8 [30,3–35,2] p_1 = 0,653 p_3 = 0,001	41,6 [37,5–45,8] p_1 = 0,698 p_3 = 0,001	7,1 [5,3–9,9] p_1 = 0,425 p_3 = 0,234	0,3 [0,2–0,4] p_1 = 0,214 p_3 = 0,387	–1,9 [–3,6–2,4] p_1 = 0,358 p_3 = 0,097	154,1 [143,2–165,6] p_1 = 0,746 p_3 = 0,841
Группа III (n = 20)	7,2 [4,3–9,4] p_2 = 0,001 p_3 = 0,001	2,93 [1,92–3,79] p_2 = 0,001 p_3 = 0,001	56,1 [48,3–63,4] p_2 = 0,001 p_3 = 0,001	59,4 [54,9–64,7] p_2 = 0,001 p_3 = 0,001	9,7 [6,3–12,6] p_2 = 0,061 p_3 = 0,234	0,1 [0–0,2] p_2 = 0,098 p_3 = 0,387	2,3 [–1,2–4,8] p_2 = 0,071 p_3 = 0,097	169,5 [158,3–176,5] p_2 = 0,371 p_3 = 0,841
6-е сутки жизни								
Подгруппа I-А (n = 36)	8,3 [7,2–10,1] p_1 = 0,544 p_2 = 0,05 p_w < 0,001	3,86 [2,93–3,86] p_1 = 0,156 p_2 = 0,236 p_w < 0,001	50,7 [43,2–57,6] p_1 = 0,368 p_2 = 0,421	64,7 [57,6–72,4] p_1 = 0,369 p_2 = 0,783 p_w < 0,01	10,1 [6,8–13,9] p_1 = 0,326 p_2 = 0,321	0,1 [0–0,2] p_1 = 0,745 p_2 = 0,321	2,5 [0,6–3,4] p_1 = 0,159 p_2 = 0,254	161,5 [149,6–174,5] p_1 = 0,707 p_2 = 0,303
Подгруппа I-Б (n = 23)	9,5 [6,1–11,9] p_1 = 0,544 p_w < 0,001	3,42 [2,33–4,89] p_1 = 0,156 p_3 = 0,098 p_w < 0,001	48,8 [41,9–53,8] p_1 = 0,368 p_3 = 0,362	58,2 [50,1–64,3] p_1 = 0,369 p_3 = 0,471 p_w < 0,01	8,2 [5,6–11,3] p_1 = 0,326 p_3 = 0,547	0,3 [0,1–0,4] p_1 = 0,745 p_3 = 0,852	3,3 [1,0–5,1] p_1 = 0,159 p_3 = 0,374	158,3 [145,9–171,6] p_1 = 0,707 p_3 = 0,546
Группа III (n = 20)	6,8 [4,7–7,6] p_2 = 0,05 p_3 = 0,05	2,56 [1,54–3,96] p_2 = 0,236 p_3 = 0,098	51,9 [47,3–56,5] p_2 = 0,421 p_3 = 0,362	58,9 [52,6–64,3] p_2 = 0,783 p_3 = 0,471	8,9 [5,4–11,5] p_2 = 0,321 p_3 = 0,547	0,3 [0,2–0,4] p_2 = 0,321 p_3 = 0,852	2,8 [1,4–3,2] p_2 = 0,254 p_3 = 0,374	172,3 [154,2–186,7] p_2 = 0,303 p_3 = 0,546

Таблица 4.2 (продолжение)

Группа	R (12–26 мин)	K (3–13 мин)	α (Angle) (14–46°)	MA (42–63 мм)	G (3,2–7,1 d/sc)	LY30 (0 %)	CI (3)	E (80–180 d/sc)
Взрослые	16,4 [12,6–19,2]	6,91 [3,39–9,88]	29,8 [25,3–33,6]	53,6 [48,6–58,2]	5,9 [4,1–7,7]	0,0 [0–0]	1,5 [0,2–2,8]	151,3 [135,2–164,8]

Примечание: p_1 – статистическая значимость различий между подгруппами I-А и II-А; p_2 – статистическая значимость различий между подгруппами I-Б и II-Б; p_3 – статистическая значимость различий между подгруппами I-А и I-Б; p_4 – статистическая значимость различий между подгруппами II-А и II-Б. Статистически значимые различия по критерию Вилкоксона (p_w) по сравнению с предыдущим показателем.

При сопоставлении данных группы III с показателями взрослых выявлено значимое уменьшение показателей R и K и увеличение угла α, что доказывает наличие сравнительной относительно показателей взрослых гиперкоагуляции у здоровых доношенных новорождённых. MA у здоровых новорождённых статистически значимо выше, чем у взрослых, что показывает высокое количество тромбоцитов. Также выявлена высокая прочность и эластичность тромба у новорождённых. Полученные данные о физиологическом сдвиге гемостаза в сторону гиперкоагуляции у здоровых новорождённых согласуются с результатами других исследований [5]. Данная гиперкоагуляция не является патологией в связи с отсутствием у здоровых новорождённых кровотечений и тромбозов. Метод ТЭГ выявляет у доношенных новорождённых в сравнении с взрослыми существенные отличия гемостаза, которые характеризуются высокой кинетикой реакций коагуляции, укорочением фаз коагуляции (инициации, усиления и распространения свёртывания), что обеспечивает достаточный, а по некоторым параметрам – усиленный гемостаз и подтверждает его функциональную зрелость. Значительная активация свёртывания как плазменного, так и тромбоцитарного компонента у доношенных новорождённых в сравнении с взрослыми отмечается без изменений процессов лизиса сгустков [49]. При исследовании ТЭГ у 59 доношенных новорождённых, по данным R. M. Edwards et al. [186], выявлено укорочение показателя R и отсутствие изменений фибринолиза в сравнении с взрослыми.

Полученные данные объясняют достаточный гемостаз у доношенных новорождённых, что подтверждается отсутствием у них кровотечений. У здоровых новорождённых подтверждено наличие физиологической гиперкоагуляции [31].

При анализе данных тромбоэластографии в подгруппах I-А и I-Б при поступлении выявлена статистически значимая тенденция к гиперкоагуляции в сравнении со здоровыми новорождёнными по основным параметрам тромбоэластографического исследования: уменьшение R, K и увеличение MA, – что доказывает наличие гиперкоагуляционного синдрома.

В динамике при исследовании тромбоэластограмм подгрупп I-А и I-Б в 1-е и 3-и сутки жизни выявлено, что большинство параметров гемостаза статистически значимо отличались от аналогичных параметров у новорождённых из группы сравнения. Увеличение R, K и уменьшение угла α и MA доказывают наличие тенденции к гипокоагуляции у новорождённых, перенёсших тяжёлую асфиксию и получавших в дальнейшем аппаратную терапевтическую гипотермию, при относительно удовлетворительных параметрах CI и LY30. LY30 не менялся в зависимости от температуры, поскольку эта переменная отражает процесс, который в меньшей степени зависит от начальной ферментативной активности [17].

В подгруппах I-А и I-Б выявлено статистически значимое снижение числа тромбоцитов к 3-м суткам жизни и нарастание количества тромбоцитов после согревания. Критическая тромбоцитопения (менее $50{,}0 \times 10^9$) была выявлена у одного новорождённого подгруппы I-Б к 3-м суткам жизни. MA в подгруппах I-А и I-Б статистически значимо ниже, чем в группе III, что может свидетельствовать о снижении количества тромбоцитов, а также о снижении фибриногена после перенесенной асфиксии и на фоне проводимой аппаратной терапевтической гипотермии. Количество тромбоцитов восстановилось после согревания ребенка к 6-м суткам жизни. Ряд исследований также свидетельствуют об удлинении времени образования сгустка и снижении количества тромбоцитов в результате активации процессов тромбообразования на фоне проводимой аппаратной терапевтической гипотермии [94, 99].

Учитывая минимальные различия по результатам ТЭГ у новорождённых подгрупп I-А и I-Б, но при этом статистически значимо более частые эпизоды кровотечений у новорождённых подгруппы I-Б, можно предположить, что новорождённые на фоне ХВУГП имеют более слабый компенсаторный механизм в системе гемостаза.

Статистически значимых различий в прочности и эластичности сгустка между подгруппами I-А и I-Б не наблюдалось. Лизис на 30-й минуте исследования у всех групп статистически значимо не отличается.

Уменьшение Cl у новорождённых подгрупп IA и IБ означает развитие гипокоагуляции в сравнении с показателями группы III. Показатели R и K значительно снижены в подгруппах I-А и I-Б. Показатель α (Angle) у новорождённых подгрупп I-А и I-Б ниже, чем у новорождённых группы III. В связи с уменьшением R, K и α (Angle) можно говорить о гипокоагуляции энзиматической части гемостаза. MA у новорождённых подгрупп I-А и I-Б снижена по сравнению с таковой в группе III, что очень косвенно может свидетельствать о сниженной активности тромбоцитов в подгруппах I-А и I-Б. Следует отметить, что ТЭГ является более чувствительной к количеству тромбоцитов.

При лечении новорождённых детей, рождённых в тяжёлой асфиксии, ряд авторов также отмечают изменение тромбоцитарного и плазменного гемостаза в сторону гипокоагуляции [61, 176]. Полученные данные объясняют высокий риск кровотечений у новорождённых, рождённых в асфиксии, в связи с чем необходим тщательный контроль системы гемостаза у данной группы детей.

Другим преимуществом ТЭГ является то, что она обеспечивает глобальный анализ системы гемостаза в одном тесте с использованием небольшого объёма крови (0,36 мл). Это очень важно для критически больных новорождённых, учитывая, что частота взятия крови может привести к ятрогенной анемии [129].

В нашем исследовании у новорождённых, у которых возникали кровотечения на фоне проводимой аппаратной терапевтической гипотермии, для выявления влияния терапевтической гипотермии на систему гемостаза брали две параллельных пробы ТЭГ нативной крови с разными установками температуры. В одной пробе температура соответствовала температуре новорождённых (33,5 °C), во второй пробе температура поднималась до 36,6 °C. У двух новорождённых подгруппы I-Б кровотечение (лёгочное) было связано с терапевтической гипотермией, в связи с чем температура тела у детей была поднята до 34 °C, и на этом фоне кровотечение купировалась. Дальнейшая неврологическая оценка выявила, что данные дети не имели неврологического дефицита.

Несколько параметров ТЭГ (K, α, MA и CI) предсказывают клиническое кровотечение у новорождённых, подвергающихся аппаратной терапевтической гипотермии, тогда как стандартные измерения коагулограммы (АЧТВ и МНО) не могут прогнозировать кровотечение. По параметрам ТЭГ можно оценить риск клинического кровотечения у новорождённых с ГИЭ, которым проводится терапия аппаратной терапевтической гипотермией [93, 135, 250].

В таблице 4.3 представлены результаты корреляционного анализа показателей КЩС с результатами ТЭГ.

Таблица 4.3 – Корреляция показателей КЩС и ТЭГ у новорождённых, рождённых в тяжёлой асфиксии (r_s)

Показатель	**pH**	**BE**	**Лактат**
R	–0,761*	–0,721*	0,717*
K	–0,599*	–0,523*	0,564*
α (Angle)	0,495*	0,478*	–0,513*
MA	0,376*	0,391*	–0,410*
G	–0,256	–0,153	0,060
LY30	–0,098	–0,012	0,010
CI	0,369	0,324	–0,253

Примечание: * – статистически значимая зависимость между показателями КЩС и ТЭГ крови.

Проведённый корреляционный анализ показал обратную зависимость между концентрацией BE, pH крови и показателями R и K, а с показателями MA и α (Angle) выявлена прямая корреляционная связь. Прямая корреляционная связь выявлена между гиперлактатацидозом с показателями R и K, а с показателями MA и α (Angle) выявлена отрицательная связь. Таким образом, сдвиг pH в кислую сторону, гиперлактатацидоз, снижение BE приводят к сдвигу энзиматической части гемостаза в сторону гипокоагуляции (удлинение R, K) и снижению активности фибриногена и количества тромбоцитов (уменьшение MA и α

(Angle)). Изменение системы гемостаза в сторону гипокоагуляции на фоне метаболического ацидоза и нарушенной микроциркуляции отмечается в ряде исследований [5, 11, 28, 219]. Снижение концентрации буферных оснований BE, стандартных бикарбонатов (SBC), гидрокарбонатов (HCO_3–), общей углекислоты (tCO_2), pCO_2 и сдвиг pH крови в кислую сторону приводят к гипокоагуляции (увеличению МНО, ПВ, АЧТВ, падению концентрации фибриногена и количества тромбоцитов) и развитию ДВС-синдрома у больных хирургического профиля в критических состояниях [11, 252].

Показатели K и α отражают фактор свертывания крови и ферментативную активность. В условиях гипотермии кинетика сгустка была медленнее, что указывало на задержку в ферментативной активности, а α был более узким, что указывало на более низкую эффективность достижения максимальной силы сгустка. Другие переменные ТЭГ, включая время реакции сгустка и CI, также были направлены в сторону гипокоагуляции, что согласуется с гипотезой о том, что гипотермия замедляет ферментативную активность и снижает коагуляционный каскад [114].

ГЛАВА 5
КАТАМНЕЗ НОВОРОЖДЁННЫХ ДЕТЕЙ С ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

У всех новорождённых из исследуемых групп в возрасте 1 месяца оценивали клинический исход, а в 18 месяцев проводили комплексную оценку здоровья с выявлением группы здоровья детей.

Клинические исходы у детей в возрасте 1 месяца (Таблица 5.1) оценивали по аналогово-бальной шкале [56]: 1 – норма (физиологический мышечный тонус; живые симметричные глубокие рефлексы, рефлексы новорождённых); 2 – лёгкие нарушения (изменение мышечного тонуса; все рефлексы в норме); 3 – умеренные нарушения (изменение мышечного тонуса и рефлексов); 4 – тяжёлые нарушения (изменение мышечного тонуса и рефлексов; формирование спастического тетрапареза; выраженный синдром угнетения центральной нервной системы); 5 – вегетативное состояние, отсутствие самостоятельного дыхания; 6 – смерть до возраста 1 месяца.

Анализируя исходы в возрасте 1 месяца, можно сделать вывод о том, что аппаратная терапевтическая гипотермия обладает выраженным нейропротективным эффектом. По литературным данным, тяжёлое поражение ЦНС диагностируется у 45–50 % новорождённых, перенёсших ОГП в интаранатальном периоде. В нашем исследовании ни один из новорождённых не умер. Тяжёлое поражение ЦНС диагностировано у новорождённых из подгрупп I-А и I-Б в 3 (8,33 ± 2,84) и 4 (17,38 ± 3,55) случаях соответственно, что статистически значимо меньше по сравнению с данными подгрупп II-А и II-Б (без терапевтической гипотермии) – 7 (35 ± 4,87; OR = 0,169 [0,038–0,754] p=0,02509) и 9 (47,36 ± 5,85; OR = 0,234 [0,057–0,953] p=0,04937) случаев соответственно.

Таблица 5.1 – Клинический исход в возрасте 1 месяца, *n* (% ± ОШ%), OR [ДИ 95%]

Уровень нарушений	**Подгруппа I-А (*n* = 36)**	**Подгруппа I-Б (*n* = 23)**	**Подгруппа II-А (*n* = 20)**	**Подгруппа II-Б (*n* = 19)**
Норма	1 (2,77 ± 1,65) p_1 = 1,00000; p_3 = 1,00000	0 (0 ± 0) p_2 = 1,00000; p_3 = 1,00000	0 (0 ± 0) p_1 = 1,00000; p_4 = 1,00000	0 (0 ± 0) p_2 = 1,00000; p_4 = 1,00000
Лёгкие нарушения	20 (55,58 ± 6,66) OR_1 = 2,917 [0,914–9,309] p_1 = 2,427 OR_3 = 1,625 [0,566–4,664] p_3 = 0,819	10 (43,48 ± 6,25) OR_2 = 2,885 [0,728–11,432] p_2 = 0.19054 OR_3 = 1,625 [0,566–4,664] p_3 = 0,819	6 (30 ± 5,31) OR_1 = 2,917 [0,914–9,309] p_1 = 2,427 OR_4 = 0,542 [0,746–2,336] p_4 = 0,48012	4 (21,05 ± 4,49) OR_2 = 2,885 [0,728–11,432] p_2 = 0.19054 OR_4 = 0,542 [0,746–2,336] p_4 = 0,48012
Умеренные нарушения	12 (33,35 ± 5,41) OR_1 = 0,929 [0,294–2,935] p_1 = 0,028 OR_3 = 0,778 [0,262–2,306] p_3 = 0,031	9 (39,14 ± 5,96) OR_2 = 1.393 [0.387– 5.007] p_2 = 0.034 OR_3 = 0,778 [0,262–2,306] p_3 = 0,031	7 (35 ± 5,70) OR_1 = 0,929 [0,294–2,935] p_1 = 0,028 OR_4 = 0,735 [0,193–2,793] p_4 = 0,914	6 (31,57 ± 5,44) OR_2 = 1.393 [0.387– 5.007] p_2 = 0.034 OR_4 = 0,735 [0,193–2,793] p_4 = 0,914
Тяжёлые нарушения	3 (8,33 ± 2,84) OR_1 = 0,273 [0,058– 1,293] p_1 = 0,1184 OR_3 = 0,606 [0,111–3,298] p_3 = 0,66925	3 (13,04 ± 3,55) OR_2 = 0.257 [0,056–1,188] p_2 = 0.14346 OR_3 = 0,606 [0,111–3,298] p_3 = 0,66925	5 (25 ± 4,87) OR_1 = 0,273 [0,058–0,993] p_1 = 0,1184 OR_4 = 0,571 [0,144–2,262] p_4 = 0.206	7 (36,84 ± 5,85) OR_2 = 0.257 [0,056–1,188] p_2 = 0.14346 OR_4 = 0.571 [0,144–2,262] p_4 = 0.206
Вегетативное состояние	0 (0 ± 0) p_1 = 0,12338 p_3 = 0,38983	1 (4,34 ± 2,07) OR_2 = 0,409 [0,034 – 4,885] p_2 = 0,58998 p_3 = 0,38983	2 (10 ± 3,13) p_1 = 0,12338 OR_4 = 0,947 [0,120–7,458] p_4 = 1,00000	2 (10,52 ± 3,21) OR_2 = 0,409 [0,034 – 4,885] p_2 = 0,58998 OR_4 = 0,947 [0,120–7,458] p_4 = 1,00000
Летальный исход	0 (0 ± 0) p_1 = 1,00000; p_3 = 1,00000	0 (0 ± 0) p_2 = 1,00000; p_3 = 1,00000	0 (0 ± 0) p_1 = 1,00000; p_4 = 1,00000	0 (0 ± 0) p_2 = 1,00000; p_4 = 1,00000

Примечание: p_1 – статистическая значимость различий между подгруппами I-А и II-А; p_2 – статистическая значимость различий между подгруппами I-Б и II-Б; p_3 – статистическая значимость различий между подгруппами I-А и I-Б; p_4 – статистическая значимость различий между подгруппами II-А и II-Б; OR_1 [ДИ 95%] – отношение шансов между

подгруппами I-А и II-А; OR_2 [ДИ 95%] – отношение шансов между подгруппами I-Б и II-Б; OR_3 [ДИ 95%] – отношение шансов между подгруппами I-А и I-Б; OR_4 [ДИ 95%] – отношение шансов между подгруппами II-А и II-Б.

Вегетативное состояние ставилось на основании: отсутствия сознания, осознанных целенаправленных ответов на слуховые, зрительные, тактильные или болевые стимулы, а активность ствола головного мозга была достаточна для поддержания спонтанного дыхания и адекватной гемодинамики. Вегетативное состояние диагностировано у 1 (4,34 ± 2,07) новорождённого из подгруппы I-Б, у 2 (10 ± 3,13) – из II-А, у 2 (10,52 ± 3,2) – из II-Б; статистически значимых отличий между группами не обнаружено.

Легкие нарушения ЦНС диагностированы у новорождённых из подгрупп I-А и I-Б в 20 (55,58 ± 6,66) и 10 (43,48 ± 6,25) случаях соответственно, что статистически значимо больше по сравнению с новорождёнными из подгрупп II-А и II-Б – 6 (30 ± 5,31; OR = 2,917 [0,914–9,309]) и 4 (21,05 ± 4,49; OR = 2,917 [0,914–9,309]) случая соответственно.

Таким образом, учитывая, что новорождённые, у которых применялась аппаратная терапевтическая гипотермия, имели лучший неврологический исход, можно говорить о высоком нейропротективном эффекте аппаратной терапевтической гипотермии. О положительном нейропротективном эффекте терапевтической гипотермии докладывают и другие исследователи [66, 115, 145, 185]. Также обращает на себя внимание, что тяжёлые поражения ЦНС статистически значимо чаще наблюдаются в группах детей с ХВУГП, что доказывает негативное влияние данного вида гипоксии.

В нашем исследовании были выявлены факторы тяжёлого поражения ЦНС. Тяжёлая ГИЭ новорождённых развивается статистически значимо чаще ($p = 0,04$) у первородящих. Реализация судорожного синдрома в течение первого часа жизни ($p = 0,03$), длительное пролонгирование судорог и повторные эпизоды коррелируют с высоким риском тяжёлых неврологических нарушений к концу первого месяца жизни; аналогичные результаты получили и другие исследователи [192, 206, 248, 247]. Наличие интерркурентных заболеваний, таких как кефалогематомы, переломы ключиц или плечевой кости и синдром аспирации мекония, усугубляют течение ГИЭ у новорождённых, перенёсших острую гипоксию в интранатальном периоде. Было выявлено, что новорождённые,

имеющие оценку по шкале Апгар на 1-й минуте < 3 баллов и на 5-й минуте < 4 баллов, имели выраженное угнетение основной активности и уплощение ЭЭГ-кривой в течение 1 недели и более ($p < 0,05$).

У всех новорождённых на стационарном этапе, в отделении патологии новорождённых, проводился аудиологический скрининг. В подгруппе I-А все новорождённые не имели патологии органов слуха, а в подгруппах I-Б, II-А и II-Б положительный результат выявлен у 1 (4,34 ± 2,07), 2 (10 ± 3,13) и 2 (10,52 ± 3,21) новорождённых соответственно; статистически значимых различий не выявлено.

Состояние сред глаза и глазное дно осматривались окулистом с использованием метода непрямой бинокулярной офтальмоскопии у всех новорождённных из исследованнных групп. На этапе ОРИТН выявлены гипоксически-ишемические изменения у 8 (22,23 ± 4,52) новорождённых в подгруппе I-А, у 9 (39,13 ± 5,96) – в подгруппе I-Б, у 5 (25 ± 4,87) – в подгруппе II-А и у 7 (36,84 ± 5,85) – в подгруппе II-Б; статистически значимых различий между группами не обнаружено. Кератопатия диагностирована только у 1 ребенка из подгруппы I-Б.

Ретинальные кровоизияния (кровоизлияния в слоях сетчатки) были выявлены у 3 (8,33 ± 2,84) новорождённых в подгруппе I-А, у 2 (8,69 ± 2,91) – в подгруппе I-Б, у 2 (10 ± 3,13) – в подгруппе II-А и у 3 (15,78 ± 3,91) – в подгруппе II-Б; статистически значимых различий между группами не обнаружено. Проанализировав акушерско-гинекологический анамнез у всех новорождённых с ретинальными кровоизлияними, мы обнаружили, что все дети родились через естественные родовые пути с использованием акушерского пособия (вакуум-экстракция). На втором этапе выхаживания проводили повторное исследование глазного дна, которое выявило, что срок рассасывания кровоизлияний составил 20,5 ± 5 дней. По данным M. Emerson et al., ретинальные кровоизлияния в основном развиваются при родах через естественные родовые пути с применением акушерских пособий [133]. Они диагностируются с первых суток жизни, а сроки рассасывания зависят от тяжести поражения и могут

достигать нескольких месяцев [28]. В нашем исследовании отсутствие признаков ретинальных кровоизлияний отмечено к 1-му месяцу жизни.

В 18 месяцев при осмотре состояния сред глаз и глазного дна ни у одного новорождённого патологии не выявлено.

Врождённые безусловные рефлексы быстрее восстанавливались у новорождённых, у которых примеялась терапевтическая гипотермия, а также у новорождённых с ОГП в интранатальном периоде по сравнению с новорождёнными с ОГП в интаратальном периоде на фоне ХВУГП. Сосательный рефлекс нормализовался у новорождённых из подгрупп I-А и I-Б групп к 6,3 ± 2,5 и 7,5 ± 2,9 суткам жизни соответственно, а у новорождённых из подгрупп II-А и II-Б – к 9,1 ± 2,8 и 10,7 ± 3,1 суткам жизни соответственно; статистически значимые различия выявлены между подгруппами I-А и II-А ($p < 0,05$) и между подгруппами I-Б и II-Б ($p < 0,05$). Глотательный рефлекс нормализовался у новорождённых из подгрупп I-А и I-Б к 5,9 ± 2,2 и 6,1 ± 2,7 суткам жизни соответственно, а у новорождённых из подгрупп II-А и II-Б – к 9,5 ± 2,4 и 9,8 ± 3,9 суткам жизни соответственно; статистически значимые различия выявлены между подгруппами I-А и II-А ($p < 0,05$) и между подгруппами I-Б и II-Б ($p < 0,05$).

Положительный рефлекс опоры определялся у новорождённых из подгрупп I-А и I-Б к 6,3 ± 1,5 и 9,5 ± 2 суткам жизни соответственно, а у новорождённых из подгрупп II-А и II-Б – к 8,9 ± 2,8 и 10,7 ± 1,8 суткам жизни соответственно; статистически значимые различия выявлены между подгруппами I-А и II-А ($p <0,05$), I-Б и II-Б ($p <0,05$), а также между I-А и I-Б ($p <0,05$).

Рефлекс автоматической ходьбы к 10-м суткам жизни отсутствовал у 3 (8,33 ± 2,84) новорождённых из подгруппы I-А, у 3 (13,04 ± 3,55) – из подгруппы I-Б, у 5 (25 ± 4,87) – из подгруппы II-А и у 7 (36,84 ± 5,85) – из подгруппы II-Б; статистически значимые различия выявлены между подгруппами I-А и II-А ($p = 0,01184$) и между I-Б и II-Б ($p = 0,01480$).

Дети, рожденные с ОГП на фоне ХВУГП, чаще страдали нарушениями двигательных функций рук.

В 18 месяцев жизни проводилась комплексная оценка состояния здоровья детей по шести основным критериям, определяющим здоровье:

1) особенности онтогенеза, определяемые по данным генеалогического, биологического и социального анамнезов;

2) уровень физического развития и степень его гармоничности (основные антропометрические показатели (рост, вес), когда ребёнок начал держать головку, когда сел, начал ползать, ходить);

3) нервно-психическое развитие;

4) уровень резистентности организма;

5) уровень функционального состояния организма;

6) наличие или отсутствие хронических заболеваний.

При анализе распределения обследованных детей по группам здоровья были получены статистически значимые различия между группами. Группу сравнения (группа III) составили практически здоровые дети, имеющие I группу здоровья. Дети данной группы не имели отклонений по критериям здоровья. Их физическое и нервно-психическое развитие соответствовало возрасту, резистентность и реактивность оценивалась как хорошая (индекс острой заболеваемости < 0,32), функциональное состояние основных систем и органов было без отклонений, хроническая патология отсутствовала.

Распределение детей в возрасте 1 и 18 месяцев из подгрупп I-А и II-А, согласно комплексной оценке состояния здоровья детей с использованием шести основных критериев, представлено на рисунке 5.1, детей в возрасте 1 и 18 месяцев из подгрупп I-Б и II-Б – на рисунке 5.2. Распределение детей по группам здоровья в возрасте 18 месяцев представлено в таблице 5.2.

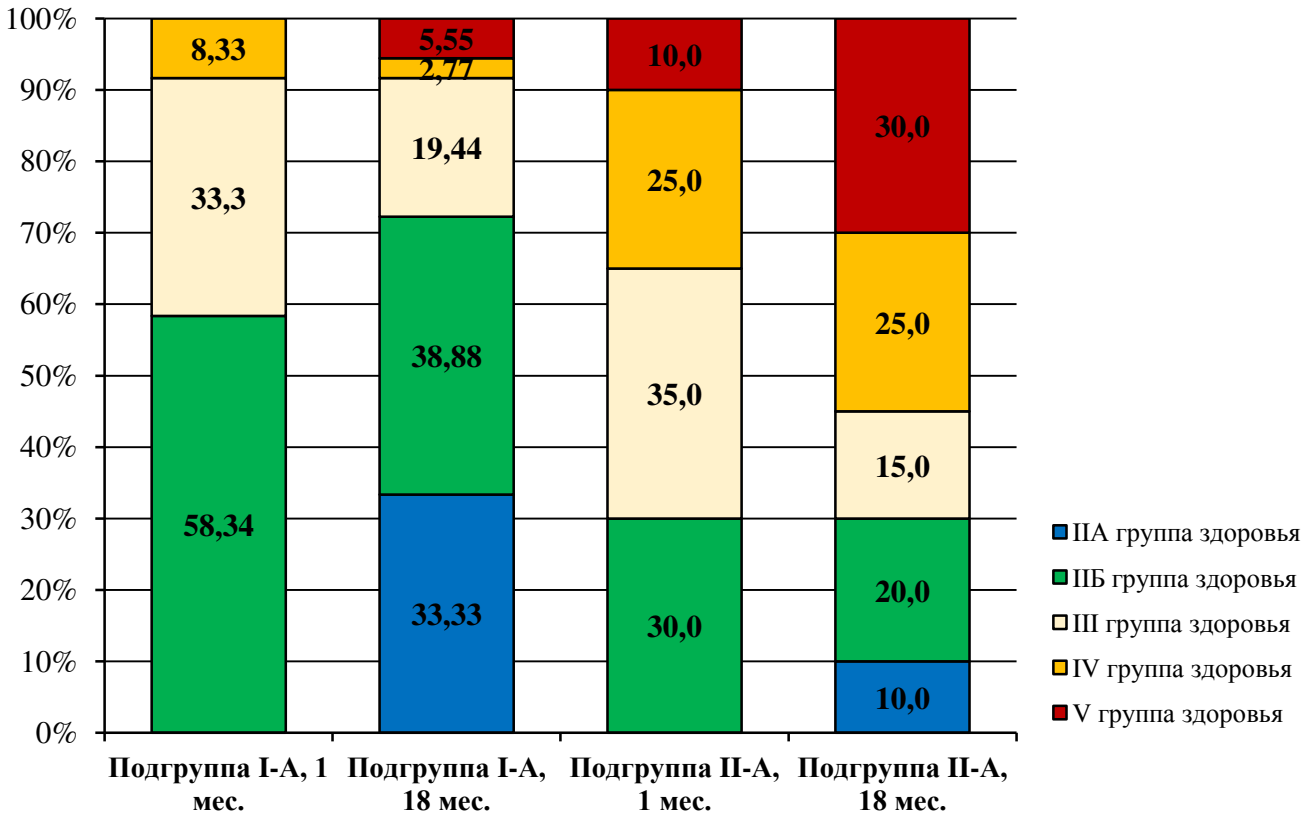


Рисунок 5.1 – Группы здоровья детей в возрасте 1 и 18 месяцев жизни в подгруппах I-А и II-А (%)

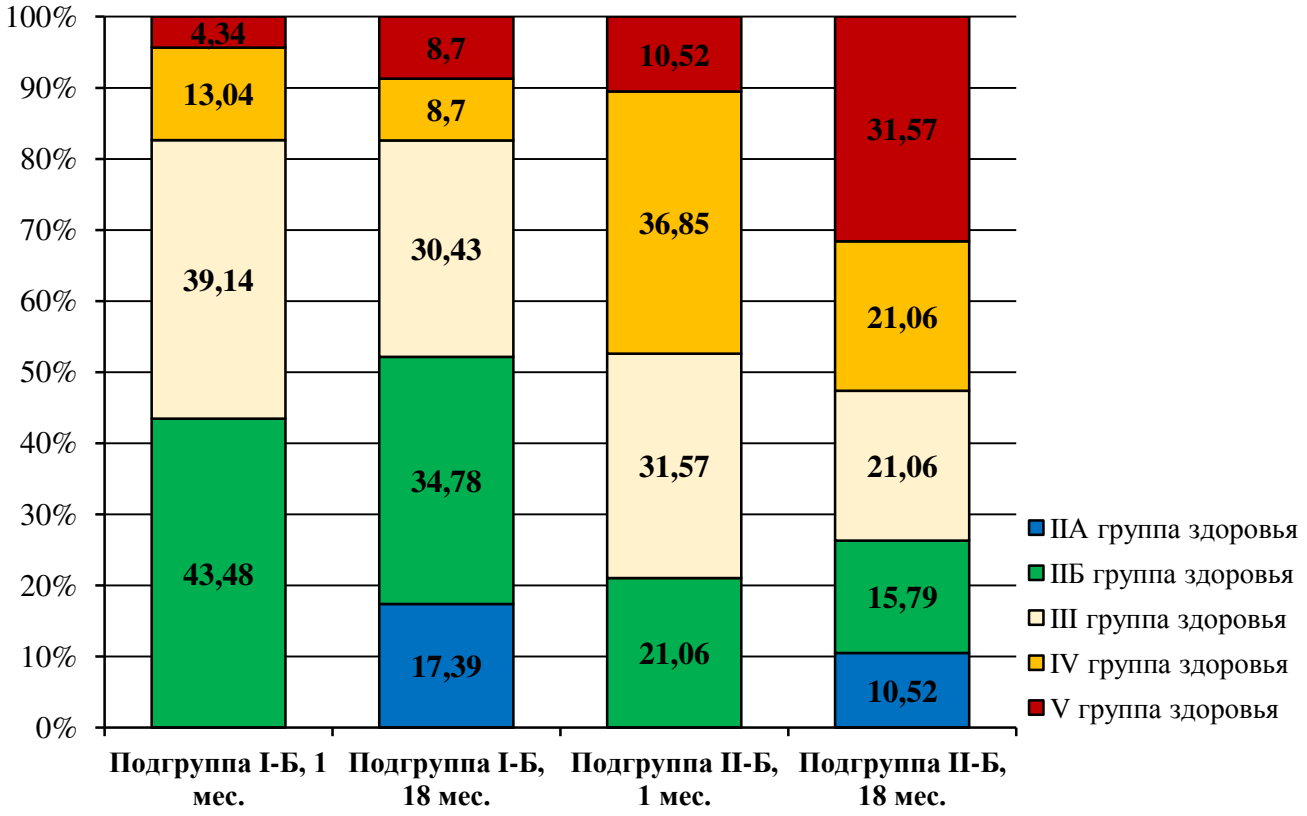


Рисунок 5.2 – Группы здоровья детей в возрасте 1 и 18 месяцев жизни в подгруппах I-Б и II-Б (%)

Таблица 5.2 – Распределение новорождённых в возрасте 18 месяцев по группам здоровья, *n* (% ± ОШ%), OR [ДИ 95%]

Группа здоровья	**Подгруппа I-А (*n* = 36)**	**Подгруппа I-Б (*n* = 23)**	**Подгруппа II-А (*n* = 20)**	**Подгруппа II-Б (*n* = 19)**
IIА группа	12 (33,33 ± 5,41) OR_1 = 3,750 [0,730–19,266] p_1 = 0,17408 OR_3 = 2,375 [0,659–8,557] p_3 = 0,23625	4 (17,39 ± 4,08) OR_2 = 0,559 [0,091–3,446] p_2 = 0,67286 OR_3 = 2,375 [0,659–8,557] p_3 = 0,23625	2 (10 ± 3,13) OR_1 = 3,750 [0,730–19,266] p_1 = 0,17408 OR_4 = 1,059 [0,134–8,383] p_4 = 1,0000	2 (10,52 ± 3,21) OR_2 = 0,559 [0,091–3,446] p_2 = 0,67286 OR_4 = 1,059 [0,134–8,383] p_4 = 1,00000
IIБ группа	14 (38,88 ± 5,78) OR_1 = 2,545 [0,705–9,195] p_1 = 0,23262 OR_3 = 1,193 [0,402–3,544] p_3 = 0,101	8 (34,78 ± 5,65) OR_2 = 0,352 [0,078–1,579] p_2 = 0,29051 OR_3 = 1,193 [0,402–3,544] p_3 = 0,101	4 (20 ± 4,38) OR_1 = 2,545 [0,705–9,195] p_1 = 0,23262 OR_4 = 0,750 [0,144–3,904] p_4 = 1,00000	3 (15,79 ± 3,91) OR_2 = 0,352 [0,078–1,579] p_2 = 0,29051 OR_4 = 0,750 [0,144–3,904] p_4 = 1,00000
III группа	7 (19,44 ± 4,25) OR_1 = 0,755 [0,312–6,003] p_1 = 1,00000 OR_3 = 0,552 [0,164 – 1,855] p_3 = 0,428	7 (30,43 ± 5,32) OR_2 = 0,610 [0,148–2,512] p_2 = 0,72578 OR_3 = 0,552 [0,164 – 1,855] p_3 = 0,428	3 (15 ± 3,84) OR_1 = 0,755 [0,312–6,003] p_1 = 1,00000 OR_4 = 1,511 [0,290 – 7,870] p_4 = 0,6947	4 (21,06 ± 4,49) OR_2 = 0,610 [0,148–2,512] p_2 = 0,72578 OR_4 = 1,511 [0,290 – 7,870] p_4 = 0,6947
IV группа	1 (2,77 ± 1,65) OR_1 = 0,086 [0,009–0,798] p_1 = 0,01838 OR_3 = 0,300 [0,026–3,514] p_3 = 0,55428	2 (8,7 ± 2,91) OR_2 = 2,800 [0,453–17,318] p_2 = 0,3842 OR_3 = 0,300 [0,026–3,514] p_3 = 0,55428	5 (25 ± 4,87) OR_1 = 0,086 [0,009–0,798] p_1 = 0,01838 OR_4 = 0,800 [0,179–3,575] p_4 = 1,00000	4 (21,06 ± 4,49) OR_2 = 2,800 [0,453–17,318] p_2 = 0,3842 OR_4 = 0,800 [0,179–3,575] p_4 = 1,00000
V группа	2 (5,55 ± 2,33) OR_1 = 0,137 [0,025–0,764] p_1 = 0, 1924 OR_3 = 0,618 [0,081–4,722] p_3 = 0,63918	2 (8,7 ± 2,91) OR_2 = 0,206 [0,036–1,180] p_2 = 0,11224 OR_3 = 0,618 [0,081–4,722] p_3 = 0,63918	6 (30 ± 5,31) OR_1 = 0,137 [0,025–0,764] p_1 = 0,01924 OR_4 = 0,929 [0,238–3,619] p_4 = 1,00000	6 (31,57 ± 5,44) OR_2 = 0,206 [0,036–1,180] p_2 = 0,11224 OR_4 = 0,929 [0,238–3,619] p_4 = 1,00000

Примечание: p_1 – статистическая значимость различий между подгруппами I-А и II-А; p_2 – статистическая значимость различий между подгруппами I-Б и II-Б; p_3 – статистическая значимость различий между подгруппами I-А и I-Б; p_4 – статистическая значимость различий между подгруппами II-А и II-Б; OR_1 [ДИ 95%] – отношение шансов между подгруппами I-А и II-А; OR_2 [ДИ 95%] – отношение шансов между подгруппами I-Б и II-Б; OR_3 [ДИ 95%] – отношение шансов между подгруппами I-А и I-Б; OR_4 [ДИ 95%] – отношение шансов между подгруппами II-А и II-Б.

При анализе распределения обследованных детей по группам здоровья в неонатальном периоде были получены статистически значимые различия между исследуемыми группами. Установлено, что дети из подгрупп I-А и I-Б и подгрупп II-А и II-Б к 18 месяцем жизни не имели I группы здоровья. Дети из подгруппы I-А в основном имели IIА и IIБ группы здоровья и незначительное количество детей – IV и V группы здоровья, в то время как дети из подгруппы II-А в основном имели III, IV и V группы здоровья. Таким образом, доказан нейропротективный эффект аппаратной терапевтической гипотермии у новорождённых, перенёсших острую гипоксию в интранатальном периоде.

Дети из подгруппы I-Б в основном имели III, IIА и IIБ группы здоровья и незначительное количество детей – IV и V группы здоровья, в то время как дети из подгруппы II-Б в основном имели III, IV и V группы здоровья. Таким образом, доказан нейропротективный эффект аппаратной терапевтической гипотермии у новорождённых, перенёсших острую гипоксию в интранатальном периоде на фоне хронической внутриутробной гипоксии плода.

Результаты исследования генеалогического, акушерско-биологического и социального анамнезов детей всех групп представлены в главе 3.

При оценке физического развития в 18 месяцев жизни выявили, что средний уровень физического развития имели в основном новорождённые из подгрупп I-А и I-Б; различия статистически значимы между подгруппами I-А и II-А ($p < 0,05$) и между I-Б и II-Б ($p < 0,05$). Большинство новорождённых из подгрупп II-А и II-Б имели уровень физического развития ниже среднего, что было обусловлено как дефицитом массы тела, так и ростовым показателем; различия статистически значимы между подгруппами I-Б и II-Б ($p < 0,05$). Физическое развитие выше среднего было только у 1 ребенка из подгруппы I-А.

Средняя масса тела у детей в 18 месяцев жизни из подгрупп I-А и I-Б составила 10,4 [9,5–11,8] и 9,9 [8,8–10,7] кг соответственно, что статистически значимо больше по сравнеию с детьми из подгрупп II-А и II-Б – 8,9 [7,4–9,8] кг ($p < 0,01$) и 8,5 [7,9–9,3] кг ($p < 0,05$) соответственно.

Средняя длина тела у детей в 18 месяцев жизни из подгрупп I-А и I-Б составила 79,3 [75,9–82,6] и 77,3 [75,6–81,2] см соответственно, что статистически значимо больше по сравнению с детьми из подгрупп II-А и II-Б – 75,2 [72,6–77,1] см ($p < 0,05$) и 74,5 [73,1–78,6] см ($p < 0,05$) соответственно.

Оценивали гармоничность развития по соотношению длины и массы тела. Физическое развитие считали гармоничным, если антропометрические показатели соответствовали одному и тому же центильному ряду, также допускали отклонение их между собой в пределах соседнего центиля. Дисгармоничным считали физическое развитие, при котором отклонение антропометрических показателей составило 2 центиля, резко дисгармоничным – при отклонении антропометрических показателей в 3 центиля и больше.

Уровень гармоничности физического развития в подгруппах I-А, I-Б, II-А и II-Б был расценен как гармоничный у 23 (61,11 %), 12 (47,82 %), 7 (35 %) и 4 (21,05 %) детей соответственно; различия статистически значимы между подгруппами I-А и II-А ($p < 0,05$) и между подгруппами I-Б и II-Б ($p < 0,05$). Дисгармоничный уровень развития выявлен в 12 (33,33 %), 10 (43,47 %), 7 (35 %) и 9 (47,36 %) случаях, соответственно, в подгруппах I-А, I-Б, II-А и II-Б; статистически значимых различий нет. Резко дисгарманичный уровен развития зарегистрирован у 2 (5,55 %), 2 (8,69 %), 6 (30 %) и 6 (31,57 %) детей, соответственно, в подгруппах I-А, I-Б, II-А и II-Б; различия статистически значимы между подгруппами I-А и II-А ($p = 0,01$) и между подшгруппами I-Б и II-Б ($p < 0,05$).

Оценку соматотипа оценивали по сумме номеров центильных коридоров после оценки роста, массы тела и окружности груди. Микросоматический соматотип был выявлен при физическом развитии ниже среднего (сумма баллов до 10), мезосоматический соматотип – при среднем физическом развитии (сумма баллов от 11 до 15), макросоматический соматоип – при физическом развитии выше среднего (сумма баллов от 16 до 21).

При определении соматотипа в подгруппах I-А, I-Б, II-А и II-Б мезосоматический соматотип выявлен у 23 (61,11 %), 12 (47,82 %), 7 (35 %) и 4 (21,05 %) детей соответственно; различия статистически значимы между

подгруппами I-А и II-А ($p < 0,05$) и между I-Б и II-Б ($p < 0,05$). Микросоматический соматотип зарегистрирован в 12 (33,33 %), 12 (52,17 %), 13 (60 %) и 15 (78,95 %) случаях, соответственно в подгруппах I-А, I-Б, II-А и II-Б; различия статистически значимы между подгруппами I-А и II-А ($p < 0,05$). Макросоматический соматотип выявлен у 1 (2,77 %), 0 (0 %), 0 (0 %) и 0 (0 %) детей, соответствтвенно, в подгруппах I-А, I-Б, II-А и II-Б; статистически значимых различий нет.

При оценке нервно-психического развития использовали шкалы развития младенца Bayley-III (Bayley Scales of Infant Development), которые признаны «золотым стандартом» для оценки развития ребенка. Тестирование проводилось в возрасте 18 месяцев. Тест состоит из 5 шкал, которые позволяют оценить когнитивное, речевое, моторное развитие, а также социально-эмоциональные навыки и адаптивное поведение детей в возрасте от 16 дней до 42 мес.

Результаты обследования детей подгрупп I-А, I-Б, II-А и II-Б и детей группы сравнения по шкалам методики Bayley-III приведены в таблице 5.3.

Таблица 5.3 – Оценка детей в 18 месяцев жизни по шкалам Bayley-III, Me [C25–C75]

Шкала	**Подгруппа I-А**	**Подгруппа I-Б**	**Подгруппа II-А**	**Подгруппа II-Б**	**Группа III**
Когнитивное развитие	93 [78–110] $p_1 < 0,05$	86 [73–104] $p_2 < 0,05$	79 [68–92] $p_1 \leq 0,05$	72 [54–86] $p_2 \leq 0,05$	115 [106–126] $p_{\#1,2,3,4} < 0,001$
Речевые функции	88 [79–105] $p_1 < 0,05$	85 [76–100] $p_2 \leq 0,05$	74 [61–80] $p_1 < 0,05$	71 [62–78] $p_2 \leq 0,05$	113 [102–123] $p_{\#1,2,3,4} < 0,001$
Моторные навыки	92 [86–104] $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	87 [80–94] $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	69 [60–75] $p_1 < 0,05$	64 [52–73] $p_2 < 0,05$	108 [97–119] $p_{\#1,2,3,4} < 0,001$
Социально-эмоциональное развитие	93 [84–97] $p_1 < 0,05$	89[82–95] $p_2 < 0,05$	76 [68–83] $p_1 < 0,05$	74[64–81] $p_2 < 0,05$	111 [100–120] $p_{\#1,2,3,4} < 0,001$
Адаптивное поведение	87 [79–98] $p_1 < 0,05$	85[78–92] $p_2 < 0,05$	75 [63–88] $p_1 < 0,05$	73[61–84] $p_2 < 0,05$	119 [105–124] $p_{\#1,2,3,4} < 0,001$

Примечание: p_1 – статистическая значимость различий между подгруппами I-А и II-А; p_2 – статистическая значимость различий между подгруппами I-Б и II-Б; p_3 – статистическая значимость различий между подгруппами I-А и I-Б; p_4 – статистическая значимость различий между подгруппами II-А и II-Б; $p_{\#1,2,3,4}$ – статистическая значимость различий с группой сравнения.

Как у детей, перенёсших острую гипоксию в интранатальном периоде, так и у новорождённых, перенесших острую гипоксию в интранатальном периоде на фоне ХВУГП, значения общих баллов по пяти шкалам методики Bayley-III оказались статистически значимо более низкими ($p < 0{,}001$) по сравнению с показателями группы III.

Нормальное нервно-психическое развитие (норма по всем пяти шкалам) в подгруппах I-А, I-Б, II-А и II-Б было зарегистрировано у 12 (33,33 %), 8 (34,78 %), 4 (20 %) и 2 (10,52 %) детей соответственно.

Умеренное отставание психомоторного развития хотя бы по одной из шкал в подгруппах I-А, I-Б, II-А и II-Б отмечалось у 21 (58,33 %), 11 (47,82 %), 5 (25 %) и 7 (36,84 %) детей соответственно.

Оценка 70 баллов и ниже соответствует значительному отставанию в развитии, которое было установлено у 3 (8,33 %) детей в подгруппе I-А, у 4 (4,34 %) – в подгруппе I-Б, у 11 (40 %) – в подгруппе II-А и у 10 (36,84 %) – в подгруппе II-Б. Эти дети были в состоянии справиться только с заданиями данной шкалы для младенцев возраста 10–12 мес., что говорит о глубокой задержке психического развития.

Отставание по шкале речевого развития в подгруппах I-А, I-Б, II-А и II-Б было установлено у 5 (13,88 %), 8 (34,78 %), 16 (80 %) и 15 (78,94 %) детей соответственно. Наиболее значительно страдало формирование экспрессивной речи, тогда как показатели импрессивной речи были нарушены менее значительно.

Отставание по шкале моторных навыков зарегистрировано у 18 (50 %), 13 (56,52 %), 15 (75 %) и 17 (89,47 %) детей в подгруппах I-А, I-Б, II-А и II-Б соответственно. У детей с оценками 73–80 баллов в основном отмечались нарушения формирования мелкой моторики, а у детей с оценками менее 70 баллов отмечалось отставание в формировании как мелкой, так и крупной моторики. У 2 (5,55 %), 2 (8,69 %), 6 (30 %) и 7 (36,84 %) детей в подгруппах I-А, I-Б, II-А и II-Б был подтвержден диагноз детский церебральный паралич (ДЦП).

У каждого из них наблюдалось отставание в формировании навыков и по другим шкалам развития.

Отставание по шкале социально-эмоционального развития отмечено у 7 (19,44 %), 10 (43,47 %), 14 (70 %) и 17 (73,68 %) детей в подгруппах I-А, I-Б, II-А и II-Б соответственно. По шкале адаптивного поведения отклонения были обнаружены у 20 (55,55 %), 12 (52,17 %), 15 (75 %) и 16 (84,21 %) детей в подгруппах I-А, I-Б, II-А и II-Б соответственно. Самые низкие оценки были зарегистрированы у детей с ДЦП.

Степень резистентности определяли по кратности острых заболеваний, перенесённых детьми. Хорошая резистентность ($I_{оз}$ = 0–0,32) была выявлена у 24 (66,66 %), 13 (56,52 %), 8 (40,0 %), 4 (21,05 %) детей в подгруппах I-А, I-Б, II-А и II-Б соответственно; различия статистически значимы между подгруппами I-А и II-А (p = 0,05) и между подгруппами I-Б и II-Б (p = 0,02856). Сниженная степень резистентности ($I_{оз}$ = 0,33–0,49) отмечена у 8 (22,22 %), 6 (26,08 %), 6 (30,0 %) и 8 (42,10 %) детей в подгруппах I-А, I-Б, II-А и II-Б соответственно; статистически значимых различий между группами нет. Низкая резистентность ($I_{оз}$ = 0,5–0,6) выявлена у 4 (11,11 %), 4 (17,39 %), 6 (30,0 %), 7 (36,84 %) детей в подгруппах I-А, I-Б, II-А и II-Б соответственно; различия статистически значимы между подгруппами I-А и II-А (p = 0,05).

Таким образом, аппаратная терапевтическая гипотермия обладает эффективным нейропротективным эффектом, а детей подгрупп I-А, I-Б, II-А и II-Б можно отнести к группе высокого риска и включить их в группы направленного риска для дальнейшего динамического наблюдения.

При исследовании частоты встречаемости сопутствующих заболеваний статистически значимых различий между подгруппами I-А, I-Б, II-А и II-Б не выявлено (Таблица 5.4).

Таблица 5.4 – Распределение сопутствующих заболеваний среди детей подгрупп I-А, I-Б, II-А и II-Б, *n* (% ± ОШ%)

Нозологический класс	**Подгруппа I-А (*n* = 36)**	**Подгруппа I-Б (*n* = 23)**	**Подгруппа II-А (*n* = 20)**	**Подгруппа II-Б (*n* = 19)**
Болезни нервной системы	3 (8,33 ± 2,84) p_1 = 0,01083 p_3 = 0,41463	4 (17,39 ± 4,08) p_2 = 0,09773 p_3 = 0,41463	8 (40 ± 6,06) p_1 = 0,01083 p_4 = 1,00000	8 (42,1 ± 6,22) p_2 = 0,09773 p_4 = 1,00000
Болезни дыхательной системы	3 (8,33 ± 2,84) p_1 = 0,11848 p_3 = 1,00000	2 (8,69 ± 2,91) p_2 = 0,11224 p_3 = 1,00000	5 (25 ± 4,87) p_1 = 0,11848 p_4 = 0,73109	6 (31,57 ± 5,44) p_2 = 0,11224 p_4 = 0,73109
Болезни пищеварительной системы	0 (0 ± 0) p_1 = 0,04113 p_3 = 1,00000	0 (0 ± 0) p_2 = 0,186 p_3 = 1,00000	3 (15 ± 3,81) p_1 = 0,04113 p_4 = 1,00000	2 (10,52 ± 3,21) p_2 = 0,1861 p_4 = 1,00000

Примечание: p_1 – статистическая значимость различий между подгруппами I-А и II-А; p_2 – статистическая значимость различий между подгруппами I-Б и II-Б; p_3 – статистическая значимость различий между подгруппами I-А и I-Б; p_4 – статистическая значимость различий между подгруппами II-А и II-Б.

В структуре сопутствующих заболеваний у детей подгрупп I-А, I-Б, II-А, II-Б на 1-м месте оказались заболевания нервной системы (ДЦП, перивентрикулярная лейкомаляция, гидроцефалия, задержка нервно-психического развития) – в 3 (8,33 ± 2,84), 4 (17,39 ± 4,08), 8 (40 ± 6,06) и 8 (42,10 ± 6,22) случаях соответственно. На 2-м месте были болезни органов дыхания (ОРВИ, пневмонии) – у 3 (8,33 ± 2,84), 2 (8,69 ± 2,91), 5 (25 ± 4,87) и 6 (31,57 ± 5,44) детей в подгруппах I-А, I-Б, II-А и II-Б соответственно. На 3-м месте оказались заболевания пищеварительной системы (гастроэзофагиальная рефлюксная болезнь) – у 0 (0 ± 0), 0 (0 ± 0), 3 (15 ± 3,81) и 2 (10,52 ± 3,21) детей в подгруппах I-А, I-Б, II-А и II-Б соответственно.

Данные о болезнях нервной системы, выявленных у детей в подгруппах I-А, I-Б, II-А и II-Б, представлены в таблице 5.5.

Таблица 5.5 – Болезни нервной системы у детей 18 месяцев жизни в подгруппах I-А, I-Б, II-А и II-Б

Уровень нарушений	**Подгруппа I-А (*n* = 36)**	**Подгруппа I-Б (*n* = 23)**	**Подгруппа II-А (*n* = 20)**	**Подгруппа II-Б (*n* = 19)**
Гидроцефалия	1 (2,77 ± 1,65) OR_1 = 0,162 [0,016–1,674] p_1 = 0,12493 OR_3 = 0,629[0,037–10,574] p_3 = 1,0000	1 (4,34 ± 2,07) OR_2 = 1,158 [0,068–19,799] p_2 = 1,0000 OR_3 = 0,629 [0,037–10,574] p_3 = 1,0000	3 (15 ± 3,81) OR_1 = 0,162 [0,016–1,674] p_1 = 0,12493 OR_4 = 3,176 [0,300–33,584] p_4 = 0,6049	1 (5,26 ± 2,28) OR_2 = 1,158 [0,068–19,799] p_4 = 0,4827 OR_4 = 3,176 [0,300–33,584] p_4 = 0,6049
Перивентрикулярная лейкомаляция	0 (0 ± 0) p_1 = 0,04113 p_3 = 0,14787	2 (8,69 ± 2,91) OR_2 = 1,000 [0,255–3,928] p_2 = 0,11224 p_3 = 0,14787	3 (15 ± 3,81) p_1 = 0,04113 OR_4 = 0,382 [0,080–1,825] p_4 = 0,27334	6 (31,57 ± 5,44) OR_2 = 1,000 [0,255–3,928] p_2 = 0,11224 OR_4 = 0,382 [0,080–1,825] p_4 = 0,27334
ДЦП	2 (5,55 ± 2,33) OR_1 = 0,137 [0,025–0,764] p_1 = 0,01924 OR_3 = 0,618 [0,081–4,722] p_3 = 0,63918	2 (8,69 ± 2,91) OR_2 = 0,163 [0,029–0,916] p_2 = 0,05542 OR_3 = 0,618 [0,081–4,722] p_3 = 0,63918	6 (30 ± 5,31) OR_1 = 0,137 [0,025–0,764] p_1 = 0,01924 OR_4 = 0,735 [0,193–2,793] p_4 = 0,013	7 (36,84 ± 5,85) OR_2 = 0,163 [0,029–0,916] p_2 = 0,05542 OR_4 = 0,735 [0,193–2,793] p_4 = 0,013
Летальный исход	0(0 ± 0) p_1 = 1,00000 p_3 = 1,00000	0 (0 ± 0) p_2 = 1,00000 p_3 = 1,00000	0 (0 ± 0) p_1 = 1,00000 p_4 = 1,00000	0 (0 ± 0) p_2 = 1,00000 p_4 = 1,00000

Примечание: p_1 – статистическая значимость различий между подгруппами I-А и II-А; p_2 – статистическая значимость различий между подгруппами I-Б и II-Б; p_3 – статистическая значимость различий между подгруппами I-А и I-Б; p_4 – статистическая значимость различий между подгруппами II-А и II-Б; OR_1 [ДИ 95%] – отношение шансов между подгруппами I-А и II-А; OR_2 [ДИ 95%] – отношение шансов между подгруппами I-Б и II-Б; OR_3 [ДИ 95%] – отношение шансов между подгруппами I-А и I-Б; OR_4 [ДИ 95%] – отношение шансов между подгруппами II-А и II-Б.

Анализируя таблицу 5.5, можно сделать вывод о том, что аппаратная терапевтическая гипотермия обладает статистически значимым нейропротективным эффектом, так как в подгруппах I-А и I-Б статистически значимо меньше детей с тяжёлым поражением ЦНС в виде ДЦП, гидроцефалии и статистически значимо больше детей с нормальным психоневрологическим развитием по сравнению с детьми из подгрупп II-А и II-Б. Отмечается снижение количества детей с ДЦП более чем на 20 % в групах детей, которым была проведена лечебная управляемая умеренная гипотермия.

Оценивали затраты-эффективность (CEA) по формуле:

$$CER = (DC + IC) / Ef,$$

где: CER (cost-effectiveness ratio) – соотношение затраты-эффективность; DC (direct cost) – прямые медицинские затраты; IC (inderect cost) – непрямые медицинские затраты (расходный материал для аппарата Allon 2001); Ef – эффективность применения медицинской технологии.

Эффективными считали случаи с лёгкими и умеренными неврологическими расстройствами. Эффективность рассчитывалась по формуле:

Ef = пациенты с улучшением / пациенты в группе в целом

Стоимость койко-дня в ОРИТН составила 275 000 рублей.

В таблице 5.6 представлен расчёт «затраты-эффективность» для исследуемых групп.

Таблица 5.6 – Расчёт «затраты-эффективность» для исследуеммых групп

Параметр	**Подгруппа I-А**	**Подгруппа I-Б**	**Подгруппа II-А**	**Подгруппа II-Б**
Direct Cost, руб.	2475000	3575000	3300000	4400000
Inderect Cost, руб.	83400	83400	0	0
Ef	0,916	0,826	0,650	0,526
CER, руб./%	2793013	4429055	5076923	8365019

При проведении сравнения клинико-экономической эффективности установлена большая эффективность аппаратной терапевтической гипотермии в сравнении с группой без гипотермии.

При анализе «затраты-эффективность» наиболее рациональным оказалось назначение аппаратной терапевтической гипотермии как новорождённым с ОГП в интранатальном периоде, так и новорождённым с ОГП в интранатальном периоде на фоне ХВУГП.

Затраты на эффективное лечение в подгруппе IA составили 2 793 013 руб./%, в подгруппе IIA – 5 076 923 руб./%; таким образом, затраты на эффективное лечение у новорождённых, рождённых с ОГП, в лечении которых не использовалась аппаратная терапевтическая гипотермия, были на 2 283 910 руб. выше по сравнению с группой новорождённых, у которых аппаратная терапевтическая гипотермия использовалась.

Затраты на эффективное лечение в подгруппе IБ составили 4 429 055 руб./%, в подгруппе IIБ – 8 365 019 руб./%; таким образом, затраты на эффективное лечение у новорождённых, рожденных с ОГП в интранатальном периоде на фоне ХВУГП, в лечении которых не использовалась аппаратная терапевтическая гипотермия, были на 3 935 964 руб. выше по сравнению с группой новорождённых, у которых аппаратная терапевтическая гипотермия использовалась.

Таким образом, при применении более дорогостоящего метода экономия составляет 2 283 910 руб. на каждый клинический случай у новорождённых с ОГП в интранатальном периоде и 3 935 964 руб. на каждый клинический случай у новорождённых с ОГП в интранатальном периоде на фоне ХВУГП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гипоксически-ишемическое поражение головного мозга у новорождённых при интранатальной гипоксии плода является одной из важнейших проблем неонатологии и анестезиологии-реаниматологии новорождённых детей. Всемирная организация здравоохранения и Организация Объединённых Наций внесли интранатальную гипоксию в перечень патологий, наиболее сильно влияющих на младенческую смертность, наравне с такими патологиями, как недоношенность и внутриамниотические инфекции.

Эпидемиологические исследования, проведённые в США и в большинстве развитых стран, показывают частоту ГИЭ у доношенных новорождённых от 2 до 9 случаев на 1000 новорождённых, из которых 10–15 % погибают в неонатальном периоде. В странах третьего мира этот показатель достигает 30 случаев на 1000 новорождённых. Большинство новорождённых, перенёсших тяжёлую асфиксию в родах, умирают в течение первой недели жизни в связи с развитием синдрома полиорганной недостаточности. Часть новорождённых с тяжёлым неврологическим дефицитом погибают в младенчестве от аспирационной пневмонии или генерализованных инфекций.

Наше исследование показало, что во всех исследуемых группах большинство матерей было первородящими; статистически значимых различий между группами не было. Число акушерско-гинекологических осложнений беременности в виде угроз прерывания беременности, гестозов, недостаточностей маточно-плацентарного кровообращения, анемии и эндокринопатии было статистически значимо выше в подгруппах I-Б и II-Б до и во время беременности, таким образом, данные патологии увеличивают риск ХВУГП и задержки развития плода по гипотрофическому типу, что соответствует литературным данным [42, 130, 132, 177, 193].

В развитых странах одними из главных факторов риска ОГП в интранатальном периоде являются отслойка плаценты и тяжёлая преэклампсия [42, 130]. В нашем исследовании основными причинами ОГП в интранатальном периоде были аномалии родовой деятельности, ПОНРП и конфликты по пуповине.

Средний возраст матерей статистически значимо не отличался ни в одной группе. Новорождённые из групп исследования не имели статистически значимых различий по гестационному возрасту и полу. Маловесные к сроку гестации новорождённые были только в подгруппах I-Б и II-Б. Средний вес и рост новорождённых в подгруппах I-А и II-А был статистически значимо больше по сравнению с новорождёнными из подгрупп I-Б и II-Б. Это доказывает наличие хранической внутриутробной гипоксии плода и задержку внутриутробного развития в подгруппах I-Б и II-Б группах.

Аппаратная терапевтическая гипотермия была начата у всех детей подгрупп I-А и I-Б в течение первого часа жизни, у них удалось добиться контролируемой гипотермии в диапозоне от 33,2 °С до 33,8 °С за первый час жизни ($p_w < 0{,}001$). При помощи аппаратной терапевтической гипотермии удаётся поддерживать температуру на стабильном уровне без значимых колебаний. У новорождённых подгрупп II-А и II-Б отмечается статистически значимо более высокая температура тела ($p < 0{,}001$).

У новорождённых подгрупп I-А, I-Б, II-А и II-Б на фоне низкой оценки по шкале Апгар отмечается декомпенсированный метаболический ацидоз, что доказывает факт перенесённой асфиксии.

Метаболический ацидоз удалось быстрее купировать у новорождённых подгрупп I-А и I-Б на фоне проводимой аппаратной терапевтической гипотермии. Это доказывается снижением уровня BE (различия статистически значимы между подгруппами I-А и II-А ($p = 0{,}05$) и подгруппами I-Б и II-Б ($p = 0{,}01$)) и лактата (различия статистически значимы между подгруппами I-А и II-А ($p = 0{,}01$) и между подгруппами I-Б и II-Б ($p = 0{,}05$)) через час жизни. В дальнейшем у новорождённых не было выявлено значимых нарушений кислотно-щелочного равновесия.

Дыхательный ацидоз удалось также быстрее купировать у новорождённых подгрупп I-А и I-Б на фоне проводимой аппаратной терапевтической гипотермии. Это доказывается статистически значимым снижением уровня pCO_2 через час жизни.

Полученные результаты позволяют предположить, что аппаратная терапевтическая гипотермия уменьшает образование pCO_2 и лактатацидоз, что связано со снижением обмена веществ. Таким образом, у новорождённых на фоне аппаратной терапевтической гипотермии отмечается более быстрая компенсация как дыхательного, так и метаболического ацидоза в течение первого часа жизни. Стабильный уровень pCO_2, SpO_2 и pO_2 в динамике у всех групп новорождённых указывает на стабилизацию детей и адекватно подобранные параметры ИВЛ и кардиотонической поддержки.

Все новорождённые при рождении имели неэффективное дыхание, что явилось показанием для перевода на ИВЛ. Длительность проведения ИВЛ была статистически значимо больше в подгруппах I-Б и II-Б, что доказывает негативное влияние ХВУГП на новорождённых, рождённых в тяжёлой асфиксии. У новорождённых подгруппы II-Б группы статистически значимо большая зависимость от пролонгирования как ИВЛ, так и кардиотонической терапии.

У новорождённых с ГИЭ, которым проводилась аппаратная терапевтическая гипотермия, отмечаются более быстрое снижение параметров ИВЛ и более быстрый перевод на самостоятельное дыхание. Отмечено, что высокие терапевтические дозы кардиотоников и переход на инфузию адреналина для стабилизации гемодинамики использовались у новорождённых подгрупп II-А и II-Б статистически значимо чаще по сравнению с новорождёнными подгрупп I-А и I-Б. У новорождённых подгрупп I-А и I-Б отмечено более быстрое уменьшение зависимости от кардиотонической терапии ($p < 0,05$) по сравнению с новорождёнными подгрупп II-А и II-Б.

У новорождённых подгрупп I-А и I-Б по данным ЭКГ диагностировалась синусовая брадикардия. При возникновении критической брадикардии

(ЧСС < 70 уд./мин) проводилось согревание пациентов на 0,5 °С. В дальнейшем данные дети не имели значимых неврологических расстройств.

Судорожный синдром в 1-е сутки жизни как маркер тяжести поражения центральной нервной системы реализовался у большинства новорождённых; статистически значимых различий между группами не выявлено. Повторные эпизоды судорог наблюдались статистически значимо чаще у новорождённых из подгрупп II-А и II-Б по сравнению с новорождёнными из подгрупп I-А ($p = 0{,}04972$) и I-Б ($p = 0{,}05$). Таким образом, доказано противосудорожное влияние аппаратной терапевтической гипотермии. Повторные эпизоды судорог оказывают негативное влияние за счёт увеличения метаболических потребностей ЦНС, что приводит к высвобождению глутамата [80, 249]. Синдром бульбарных и псевдобульбарных расстройств статистически значимо чаще диагностировался у новорождённых подгрупп II-А и II-Б группе по сравнению с новорождёнными подгрупп I-А и I-Б групп, что доказывает нейропротекторный эффект аппаратной гипотермии.

Таким образом, аппаратная терапевтическая гипотермия улучшает клинический исход в конце неонатального периода за счёт уменьшения риска развития патологических неврологических синдромов в виде: судорожного синдрома с 20 % до 2,77 % (OR = 0,029 [0,011–0,948]) у новорождённых с ОГП в интранатальном периоде и с 43,11 % до 21,74 % (OR = 0,382 [0,099–1,467]) у новорождённых с ОГП в интранатальном периоде на фоне ХВУГП; бульбарного и псевдобульбарного расройств – с 20 % до 2,77 % (OR = 0,029 [0,011–0,948] у новорождённых с ОГП в интранатальном периоде и с 43,11 % до 17,39 % (OR = 0,344 [0,083–1,429] у новорождённых с ОГП в интранатальном периоде на фоне ХВУГП); вегето-висцеральной дисфункции – с 10 % до 5,55 % (OR = 0,529 [0,069–4,078] у новорождённых с ОГП в интранатальном периоде и с 31,57 % до 10 % (OR = 0,602 [0,151–2,404]) у новорождённых с ОГП в интранатальном периоде на фоне ХВУГП.

Энтеральное питание с постепенным расширением объёма и переходом на полное энтеральное кормление назначалось при стабилизации состояния: так,

у новорождённых подгрупп II-А и II-Б отмечается более длительная зависимость от парентерального кормления ($p < 0,05$), что доказывает благотворное влияние аппаратной терапевтической гипотермии.

У всех новорождённых при первом нейросонографическом исследовании были выявлены гипоксически-ишемические изменения паренхимы головного мозга в виде повышения эхогенности перивентрикулярных областей. Однако при последующих исследованиях, к 6-м и 14-м суткам жизни, наблюдались статистически значимые изменения нейросонографической картины в виде более быстрой нормализации кровотока в ПМА у новорождённых на фоне применения терапевтической гипотермии, а также в виде уменьшенного риска постгипоксической вентрикулодилатации и перивентрикулярной лейкомаляции. Также новорождённые с ОГП в инранатальном периоде на фоне ХВУГП имели статистически значимо более тяжёлые гипоксически-ишемические изменения в паренхиме головного мозга, и для нормализации кровотока в ПМА им требовался статистически значимо более длительный промежуток времени.

У новорождённых из подгрупп I-А, I-Б, II-А и II-Б, рождённых с ОГП в интранатальном периоде, сразу же после рождения отмечатся сдвиг системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции по сравнению с новорождёнными из группы сравнения по показателям АЧТВ, МНО и ТВ. Также в подгруппах I-А, I-Б, II-А и II-Б группах отмечается статистически значимо больший уровень Д-димера ($p < 0,001$). Количество тромбоцитов во всех исследуемых группах было в пределах нормы.

При исследовании системы гемостаза в динамике у новорождённых, рожденных в тяжёлой асфиксии, в 1-е сутки отмечается статистически значимое нарастание гипокоагуляции по сравнению со здоровыми детьми. Анализируя дальнейшую динамику показателей гемостаза, можно отметить, что в подгруппах II-А и II-Б к 3-м суткам отмечается стабилизация основных показателей гемостаза, а к 6-м суткам ни один из показателей коагуограммы не имел статистически значимых различий при сравнении с группой сравнения.

В подгруппах I-А и I-Б на фоне аппаратной терапевтической гипотермии к 3-м суткам жизни отмечается статистически значимое нарастание

гипокоагуляции (p_w < 0,01). К 6-м суткам ни один из показателей коагуолограммы не имел статистически значимых различий при сравнении со здоровыми детьми. В нашем исследовании такой показатель, как тромбокрит, был значительно увеличен у новорождённых, перенёсших тяжёлую асфиксию в родах, что может быть связано с увеличением количества тромбоцитов [150].

При анализе данных тромбоэластографии в подгруппах IA и IБ при поступлении выявили значимую тенденцию к гиперкоагуляции в сравнении со здоровыми новорождёнными по основным параметрам тромбоэластографического исследования: уменьшение показателей R, K и увеличение показателя MA, что доказывает наличие гиперкоагуляционного синдрома.

В динамике при исследовании тромбоэластограмм подгрупп I-А и I-Б в 1-е и 3-и сутки жизни выявлено, что большинство параметров гемостаза статистически значимо отличались от соответствующих значений у новорождённых из группы сравнения. Увеличение показателей R, K и уменьшение угла α и MA доказывает наличие тенденции к гипокоагуляции у новорождённых, перенесших тяжёлую асфиксию и получавших в дальнейшем аппаратную терапевтическую гипотермию при относительно удовлетворительных параметрах CI и LY30. Показатель LY30 не менялся в зависимости от температуры, поскольку эта переменная отражает процесс, который в меньшей степени зависит от начальной ферментативной активности [18].

Статистически значимых различий прочности и эластичность сгустка между подгруппами I-А и I-Б не наблюдалось. Лизис на 30-й минуте исследования у всех групп статистически значимо не отличается.

Аппаратная терапевтическая гипотермия в нашем исследовании уменьшала коагуляцию, не увеличивая частоту кровотечений.

Анализируя исход у новорождённых в возрасте 1 месяца, можно сделать вывод о том, что аппаратная терапевтическая гипотермия обладает выраженным нейропротективным эффектом. В нашем исследовании ни один из новорождённых не умер. Тяжёлое поражение ЦНС диагностировалось

у новорождённых из подгрупп I-А и I-Б статистически значимо реже по сравнению с новорождёнными из подгрупп II-А и II-Б (без терапевтической гипотермии). Лёгкие нарушения ЦНС диагностировались у новорождённых из подгрупп I-А и I-Б статистически значимо чаще по сравнению с новорождёнными из подгрупп II-А и II-Б

При обследовании состояния сред глаза и глазного дна выявлены гипоксически-ишемические изменения и ретинальные кровоизияния; статистически значимых различий между группами не обнаружено. Кератопатия диагностирована только у 1 ребенка из подгруппы I-Б. На втором этапе выхаживания проводили повторное исследование глазного дна, по результатам которого выявлено, что срок рассасывания кровоизлияний составил 20,5 ± 5 дней. При осмотре состояния сред глаз и глазного дна ни у одного новорождённого в возрасте 18 месяцев патологии выявлено не было.

В возрасте 18 месяцев жизни проводилась комплексная оценка состояния здоровья детей по шести основным критериям, определяющим здоровье. При анализе распределения обследованных детей по группам здоровья были получены статистически значимые различия между группами. Установлено, что дети из подгрупп I-А и I-Б и подгрупп II-А и II-Б к 18 месяцам жизни не имели I группы здоровья. Дети из подгруппы I-А в основном имели IIА и IIБ группы здоровья и незначительное количество детей – IV и V группы здоровья, в то время как дети из подгруппы II-А в основном имели III, IV и V группы здоровья; таким образом, доказан нейропротективный эффект аппаратной терапевтической гипотермии у новорождённых, перенёсших острую гипоксию в интранатальном периоде.

Дети из подгруппы I-Б в основном имели III, IIА и IIБ группы здоровья и незначительное количество детей – IV и V группы здоровья, в то время как дети из подгруппы II-Б в основном имели III, IV и V группы здоровья; таким образом, доказан нейропротективный эффект аппаратной терапевтической гипотермии у новорождённых, перенёсших острую гипоксию в интранатальном периоде на фоне хронической внутриутробной гипоксии плода.

При оценке физического развития детей в возрасте 18 месяцев выявлено, что средний уровень физического развития имели в основном новорождённые из подгрупп I-А и I-Б; различия статистически значимы между подгруппами I-А и II-А ($p < 0,05$) и подгруппами I-Б и II-Б ($p < 0,05$). Большинство новорождённых из подгрупп II-А и II-Б групп имели уровень физического развития ниже среднего, что обусловлено как дефицитом массы тела, так и ростовым показателем; различия статистически значимы между подгруппами I-Б и II-Б ($p < 0,05$). Физическое развитие выше среднего было выявлено только у 1 ребёнка из подгруппы I-А.

Средняя масса и длина тела детей в возрасте 18 месяцев в подгруппах I-А и I-Б статистически значимо больше по сравнению с таковыми в подгруппах II-А и II-Б ($p < 0,05$; $p < 0,05$).

В структуре сопутствующих заболеваний у детей подгрупп I-А, I-Б, II-А и II-Б на 1-м месте оказались заболевания нервной системы (ДЦП, перивентрикулярная лейкомаляция, гидроцефалия, задержка нервнопсихического развития), на 2-м месте – болезни органов дыхания (ОРВИ, пневмонии), на 3-м месте – заболевания пищеварительной системы (гастроэзофагиальная рефлюксная болезнь).

Аппаратная терапевтическая гипотермия обладает статистически значимым нейропротективным эффектом, так как в подгруппах I-А и I-Б статистически значимо меньше детей с тяжёлым поражением ЦНС в виде ДЦП и гидроцефалии и статистически значимо больше детей с нормальным психоневрологическим развитием по сравнению с детьми из подгрупп II-А и II-Б. Отмечается снижение количества детей с ДЦП более чем на 20 % в группах детей, которым была проведена лечебная управляемая умеренная гипотермия.

При проведении сравнения клинико-экономической эффективности установлена большая эффективность аппаратной терапевтической гипотермии в сравнении с группой без гипотермии.

На рисунке 6 представлен алгоритм скрининга, диагностики и абилитации новорождённых с гипоксически-ишемической энцефалопатией в г. Иркутске.

Асфиксия в родах
Реанимационные мероприятия

↓

Перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии новорождённых перинатального центра 3-го уровня (ОПЦ, ОГБУЗ ИГПЦ)

↓

- Срок гестации более 35 недель
- Вес при рождении более 1800 г
- Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте менее 5 баллов
- pH пуповинной крови ≤ 7,1
- Дефицит буферных оснований в крови, взятой в течение первого часа жизни, ниже 14 ммоль/л
- Лактат пуповинной крови ≥ 10 ммоль/л
- Наличие ГИЭ II или III степени по шкале Sarnat, ребёнок доставлен в ОРИТН в течение первого часа жизни

Отсутствие: внутричерепных кровоизлияний; пороков развития, не совместимых с жизнью; пороков развития, требующих немедленной хирургической коррекции.
Наличие информационного согласия на проведение терапевтической гипотермии.

↓

План обследования: ОАК; биохимическое исследование крови (глюкоза, электролиты, С-реактивный белок, билирубин, общий белок, мочевина, АЛТ, АСТ); группа крови, Rh; контроль кислотно-щелочного баланса; тромбоэластография; ИФА и ПЦР на врождённые инфекции (герпес, ЦМВ, токсоплазмоз, краснуха); коагулограмма; ОАМ; НСГ;
УЗИ внутренних органов; Эхо-КГ, R-графия, ЭЭГ.
Мониторинг витальных функций: частота сердечных сокращений; пульсоксиметрия; контроль АД; ЭКГ; контроль кожной и ректальной температуры.
Консультации специалистов: **невролог, окулист, кардиолог.**
Начало лечебных мероприятий, направленных на стабилизацию состояния:

- респираторная поддержка (искусственная вентиляция лёгких под контролем КЩС);
- терапия нарушений кровообращения;
- парентеральное и энтеральное питание;
- антибактериальная терапия;
- противосудорожная терапия под контролем ЭЭГ;
- **терапевтическая гипотермия в течение 72 часов**;

↓

Перевод на второй этап выхаживания

- Контроль НСГ, ЭКГ, ЭЭГ.
- Осмотр неврологом и неонатологом, на 14–21-й день жизни проведение МРТ головного мозга

Составление плана **абилитации** новорождённых детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией

↓

СТАЦИОНАР

↓

Осмотр педиатром:

- 1-й месяц жизни – 1 раз в месяц;
- 1–6-й месяцы жизни – 2 раза в месяц;
- 6–12-й месяцы жизни – 1 раз в месяц;
- 1–2-й год жизни – 1 раз в полгода.

Осмотр неврологом:

- ежемесячно в течение первых 18 месяцев

Контроль НСГ и ЭЭГ в 6, 12 и 18 месяцев.
Осмотр окулистом в 6, 12 и 18 месяцев.

Рисунок 6 – Алгоритм скрининга, диагностики и абилитации новорождённых с гипоксически-ишемической энцефалопатией в г. Иркутске

ВЫВОДЫ

1. Аппаратная терапевтическая гипотермия обладает положительным нейропротективным эффектом, и её положительные эффекты превышают её возможные осложнения. В раннем неонатальном периоде отмечается высокая эффективность аппаратной терапевтической гипотермии за счёт более быстрой стабилизации КЩС (pCO_2, BE, pH, уровень лактата) ($p < 0,05$), уменьшения зависимости от ИВЛ ($p < 0,05$) и кардиотонической поддержки ($p < 0,05$). Уменьшается длительность госпитализации ($p < 0,05$).

2. Аппаратная терапевтическая гипотермия улучшает клинический исход в конце неонатального периода за счёт уменьшения риска развития патологических неврологических синдромов в виде судорожного синдрома – с 20 % до 2,77 % (OR = 0,029 (0,011–0,948)) у новорождённых с ОГП и с 43,11 % до 21,74 % (OR = 0,382 (0,099–1,467)) у новорождённых с ОГП на фоне ХВУГП; бульбарного и псевдобульбарного рассройства – с 20 % до 2,77 % (OR = 0,029 (0,011–0,948)) у новорождённых с ОГП и с 43,11 % до 17,39 % (OR = 0,344 (0,083–1,429)) у новорождённых с ОГП на фоне ХВУГП; вегето-висцеральной дисфункции – с 10 % до 5,55 % (OR = 0,529 (0,069–4,078)) у новорождённых с ОГП и с 31,57 % до 10 % (OR = 0,602 (0,151–2,404)) у новорождённых с ОГП на фоне ХВУГП.

3. Тяжёлая асфиксия в родах приводит к сдвигу плазменного гемостаза в сторону гиперкоагуляции по основным параметрам коагулограммы (p = 0,001 - для АЧТВ, p = 0,001 - для МНО, p = 0,001 - для фибриногена, p = 0,001 - для Д-димера при сравнении с группой контроля) и тромбоэластографического исследования (p < 0,05 - для α (Angle), p = 0,001- для MA, p < 0,05 – для CI при сравнении с группой контроля). На фоне аппаратной терапевтической гипотермии к концу первых суток отмечается сдвиг плазменного гемостаза в сторону гипокоагуляции по основным параметрам коагулограммы при сравнении с результатами, взятыми при рождении (АЧТВ (pw = 0,001), ТВ (pw = 0,001), МНО (pw = 0,001)) и тромбоэластографического исследования (R- (pw = 0,001), α

(Angle) (pw = 0,001), MA (pw = 0,001); CI (pw< 0,05)), а к 3-м суткам жизни на фоне аппаратной терапевтической гипотермии наблюдается уменьшение количества тромбоцитов (p < 0,01 при сравнении с результатами, взятыми при рождении). После согревания отмечается стабилизация основных параметров плазменного и тромбоцитарного гемостаза при сравнении с результатами, взятыми во время проведения лечебной терапевтической гипотермии (АЧТВ (pw < 0,01), ТВ (pw < 0,01), МНО (pw < 0,01), количества тромбоцитов (pw < 0,01) и тромбоэластографического исследования (R(pw< 0,001), α (Angle) (pw < 0,01), MA (pw < 0,01)).

4. Анализ распределения новорождённых по группам здоровья в 18 месяцев жизни показал высокую эффективность аппаратной терапевтической гипотермии. Так, получили статистически значимые различия между данными в подгруппах I-A и II-A относительно шансов попадания детей в IIA и IIБ группы здоровья (OR = 6,067 [1,822–20,197] и в IV и V группы здоровья (OR = 0,074 [0,017–0,325]; между данными в подгруппах I-Б и II-Б относительно шансов попадания детей в IIA и IIБ группы здоровья детей (OR = 3,055 [0,825–11,303] и в IV и V группы здоровья (OR = 0,189 [0,046–0,772]). Применение аппаратной терапевтической гипотермии улучшает состояние здоровья новорождённых и снижает число тяжёлых поражений ЦНС в возрасте 18 месяцев жизни в группе с ОГП (OR = 0,091 [0,017–0,325]) и в группе ОПГ на фоне ХВУГП (OR = 0,211 [0,046–0,772]).

5. Клинико-экономический анализ «затраты-эффективность» показал, что назначение аппаратной терапевтической гипотермии приводит к экономии 2 283 910 рублей на каждый клинический случай у новорождённых с ОГП и 3 935 964 рублей на каждый клинический случай у новорождённых с ОГП на фоне ХВУГП.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Аппаратная терапевтическая гипотермия должна использоваться у новорождённых с гипоксически-ишемической энцефалопатией среднетяжёлой и тяжёлой степени. При этом рекомендуется назначать аппаратную терапевтическую гипотермию в течение первых 6 часов на 72 часа с дальнейшим постепенным согреванием 0,5 °С в час.

2. При назначении аппаратной терапевтической гипотермии необходимо контролировать параметры плазменного и тромбоцитарного гемостаза (коагулограмма (АЧТВ, ПВ, МНО, ТВ, фибриноген, D-димер) и ТЭГ) и количество тромбоцитов (общий анализ крови) при рождении, к концу первых суток, на третьи и шестые сутки жизни.

3. Тромбоэластографический метод исследования гемостаза предпочтительнее в связи со снижением флеботомических потерь и возможностью учёта показателей гемостаза у пациента на гипотермии и нормотермии, в отличие от стандартных методов оценки гемостаза.

4. При кровотечении, снижении темпа диуреза, нарушениях ритма сердца (брадикардия) на фоне проведения аппаратной терапевтической гипотермии следует рассмотреть возможность изменения целевой ректальной температуры (пошаговое увеличение на 0,5 °С). При прогрессирующем геморрагическом синдроме необходимо согревание.

5. После выписки из перинатального центра дети, перенёсшие тяжёлую асфиксию в родах, должны наблюдаться дополнительно к стандарту обследования неврологом в 1, 6 и 18 месяцев. При этом необходимо проводить динамическое нейросонографическое исследование и ЭЭГ в 1-е, 3-и, 14-е сутки, 1 месяц и 18 месяцев.

6. Наиболее тяжёлое поражение ЦНС отмечено у новорождённых с гипоксически-ишемической энцефалопатией на фоне хронической

внутриутробной гипоксии плода, поэтому они должны быть выделены в отдельную группу для динамического наблюдения в отделении реанимации и интенсивной терапии новорождённых и на амбулаторном этапе.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

α (Angle) – скорость роста фибриновой сети и её структурообразование
BE – (англ. base excess) избыток или дефицит оснований
Ca^{2+} – ионы кальция
CEA – (англ. cost-effectiveness analysis) анализ «затраты-эффективность»
CI – (англ. coagulation index) коагуляционный индекс
FiO_2 – фракция кислорода во вдыхаемой смеси
GCS – (англ. The Glasgow Coma Scale) модифицированная шкала ком Глазго
HCO_3 – бикарбонат
K – время коагуляции, кинетика образования сгустка
LY30 – лизис сгустка на 30-й минуте
MA – максимальная амплитуда
MPV – (англ. mean platelet volume) средний объём тромбоцитов
OR – (англ. odds ratio) отношение шансов
pCO_2 – парциальное давление углекислого газа
PCT – (англ. platelet crit) тромбокрит
PDW – (англ. platelet distribution width) ширина распределения тромбоцитов по объёму
pH – водородный показатель, кислотность
Plt – количество тромбоцитов
pO_2 – парциальное давление кислорода
R – время реакции, энзиматическая часть коагуляционного гемостаза
RI – (англ. resistance index) индекс резистентности
RR – (англ. respiratory rate) частота дыхательных движений
SpO_2 – пульсоксиметрия
Tco – температура ядра тела
АД – артериальное давление
АИВЛ – аппаратная искусственная вентиляция лёгких
АРД – аномалия родовой деятельности
АТФ – аденозинтрифосфат
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

аЭЭГ – амплитудно-интегрированная электроэнцефалография
ВЧИВЛ – высокочастотная искусственная вентиляция лёгких
ГИИ – гипоксически-ишемическое изменение
ГИЭ – гипоксически-ишемическая энцефалопатия
ДИ 95% – 95%-й доверительный интервал
ДЦП – детский церебральный паралич
ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких
ИЛ – интерлейкин
КОС – кислотно-основное состояние
КТ – компьютерная томография
КЩС – кислотно-щелочное состояние
МНО – международное нормализованное отношение
МРТ – магнитно-резонансная томография
НК – недостаточность кровообращения
НМПК – недостаточность маточно-плацентарного кровообращения
НСГ – нейросонография
НСЭ – нейрон-специфическая энолаза
ОГП – острая гипоксия плода
ОРИТН – отделение реанимации и интенсивной терапии новорождённых
ПМА – передняя мозговая артерия
ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
ПВ – протромбиновое время
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
СЗП – свежезамороженная плазма
ТВ – тромбинове время
ТЭГ – тромбоэластография
УПБ – угроза прерывания беременности
ХВУГП – хроническая внутриутробная гипоксия плода
ЦНС – центральная нервная система
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭЭГ – электроэнцефалография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амплитудно-интегрированная электроэнцефалография и селективная церебральная гипотермия в неонатологической практике / Д. Н. Дегтярев, О. В. Ионов, А. Р. Киртбая, Л. В. Ушакова, [и др.]. – М. : Паблис, 2013. – 61 с.

2. Антонов, А. Г. Методика проведения лечебной гипотермии детям, родившимся в состоянии асфиксии / А. Г. Антонов // Анестезиология и реаниматология. – 2014. – № 6. – С. 76–78.

3. Бакаева, А. К. Управляемая гипотермия у новорождённых / А. К. Бакаева, А. С. Калиева // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. – 2016. – № 6. – С. 27–29.

4. Баранов А.А. Абилитация младенцев с сочетаной паринатальной патологией: возможности персонализации подходов и методов / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, И.А. Беляева, Е.В. Антонова, Е.А Вишнева, Е.П. Бомбардирова, В.И. Смирнов, А.И. Молодченков, М.О. Зубрихина // ВСП. – 2019. – С. 91–100.

5. Буланов, А. Ю. Тромбоэластография в современной клинической практике. Атлас ТЭГ / А. Ю. Буланов. – М. : НЬЮДИАМЕД, 2015. – 116 с.

6. Ветчинкина, Ю. В. Поиск биомаркеров церебральной гипоксии у новорождённых / Ю. В. Ветчинкина, А. П. Скромнец // Известия Коми научного центра УрО РАН. – 2013. – Вып. 1, № 13. – С. 56–62.

7. Гланц, С. Медико-биологическая статистика : пер. с англ. / С. Гланц. – М. : Практика, 1998. – 459 с.

8. Голосная, Г. С. Взаимодействие нейротрофических и проапоптотических факторов в патогенезе гипоксического поражения головного мозга у новорождённых / Г. С. Голосная, А. С. Петрухин, Т. М. Красильщикова // Педиатрия. – 2010. –№ 1. – С. 20–25.

9. Гулиев Н.Д. Современные аспекты гипоксически-ишемических энцефалопатий у новрожденных / Н.Д. Гулиев, А.К. Мамедбейли, Л.Р. Рагимова // Milli Nevrologiya jurnali. –2019. – №2. – С. 11–17

10. Дассиос, Т. Показатели функции внешнего дыхания у новорождённых, находящихся на искусственной вентиляции легких при проведении системной лечебной гипотермии / Т. Дассиос, Т. Остин // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2014. – № 1. – С. 65–70.

11. Забродина, Л. А. Роль метаболического ацидоза в развитии нарушений системы гемостаза и возникновении ДВС-синдрома у больных в критическом состоянии / Л. А. Забродина, Е. В. Альфонсова // Ученые записки ЗабГГПУ. – 2012. – № 1. – С. 98–102.

12. Задворнов, А. А. Опыт применения низкотехнологичной гипотермии у новорожденного с тяжелым гипоксически-ишемическим повреждением мозга / А. А. Задворнов, А. В. Голомидов, Е. В. Григорьев // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – № 13. – С. 64–67.

13. Задворнов, А. А. Медикаментозная нейропротекция у доношенных новорождённых с тяжёлой церебральной ишемией / А. А. Задорнов, А. В. Голомидов, Е. В. Григорьев // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – № 3. – С. 51–62.

14. Ианг, И. Повреждение гематоэнцефалического барьера при острых и хронических цереброваскулярных заболеваниях / И. Ианг, Г. А. Розенберг // Stroke. Российское издание. – 2012. – № 1. – С. 91–96.

15. Иванов, Д. О. Нарушения обмена глюкозы у новорождённых / Д. О. Иванов. – СПб. : Изд-во Н-Л, 2011. – 100 с.

16. Иванов, Д. О. Персистирующая легочная гипертензия у новорождённых / Д. О. Иванов, Д. Н. Сурков, М. А. Цейтлин // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова. – 2011. – № 5. – С. 94–112.

17. Изучение отставленного влияния гипотермии на параметры системы гемостаза у крыс / Н. А. Лычева, И. И. Шахматов, В. И. Киселев, В. М. Вдовин // Бюллетень СО РАМН. – 2014. – № 4. – С. 25–29.

18. Иова, А. С. Пути повышения чувствительности шкалы комы Глазго у детей (педиатрическая шкала комы Глазго, Санкт-Петербург) / А. С. Иова, Л. М. Щугарева, Ю. А. Гармашов // Матер. Первой Всерос. конф. по детской нейрохирургии. – 2003. – С. 134–135.

19. Крупаткин, А. И. Лазерная допплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / А. И. Крупаткин, В. В. Сидоров. – М. : Медицина, 2005. – 256 с.

20. Кузник, Б. И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии / Б. И. Кузник. – Чита : Экспресс-издательство, 2010. – 832 с.

21. Логинова, И. Г. Роль оксида азота и пероксинитрита в развитии перинатальных гипоксически-ишемических поражений ЦНС у новорождённых детей / И. Г. Логинова, А. А. Афонин, Н. А. Друккер // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 2. – С. 21–29.

22. Маркеры апоптоза и нейроспецифические белки в диагностике перинатальных поражений центральной нервной системы у новорождённых детей / А. В. Моргун, Н. В. Овчаренко, Т. Е. Таранушенко, С. И. Устинова, [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. – № 3. – С. 3–10.

23. Михалевич, И. М. Основы прикладной статистики: учебное пособие / И. М. Михалевич, М. А. Алферова, Н. Ю. Рожкова. – Иркутск : РИО ИГИУВ, 2008. – 92 с.

24. Молекулярно-биологические основы нейропротекторных эффектов магния / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, А. Г. Калачаева, Д. Б. Курамшина // Журнал неврологии и психиатрии. – 2011.– № 12. – С. 90–101.

25. Момот, А. П. Диагностика и терапия ДВС-синдрома / А. П. Момот, А. Н. Мамаев // Гемостазиология. – 2011. – № 1. – С. 11–26.

26. Момот, А. П. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности: монография / А. П. Момот, Л. П. Цывкина, И. А. Тараненко; под науч. ред. А. П. Момота. – Барнаул : Изд-во Алт. ун-та, 2011. – 138 с.

27. Низкотехнологичная общая лечебная гипотермия у детей с тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатией на этапах роддома, транспортировки и специализированного учреждения / А. А. Задворнов, А. В. Голомидов, Е. В. Григорьев, Е. Г. Цой // МиД. – 2016. – № 2. – С. 1–19.

28. Оценка состояния гемостаза у новорождённых с перинатальным гипоксическим поражением центральной нервной системы методом тромбоэластографии / С. Б. Бережанская, А. С. Тодорова, Е. А. Лукьянова, Е. Я. Каушанская, [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 1. – С. 19–23.

29. Пальчик, А. Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорождённых / А. Б. Пальчик, Н. П. Шабалов. – М. : МЕДпресс-информ, 2006. – 256 с.

30. Панова Н.В. Катамнез детей, перенесших терапевтическую гипотермию в раннем неонатальном периоде / Н.В. Панова, Ю.В. Питакова, О.Г. Степанов, Н.Г. Салахова, А.А. Мастьянова // Вестник Уральского государственного медицинского университета. – 2019. – № 1. – С. 60–64.

31. Пастернак, Г. И. Гемостазиопатии как показатель острой гипоксии у новорождённых детей / Г. И. Пастернак, Е. В. Пызина // Медицина неотложных мероприятий. – 2014. – № 5 (60).– С. 25–28.

32. Перепелица С.А. Раняя реабилитация Новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию / С.А. Перепелица // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2020. – № 2. – С. 71–78

33. Петрищева, Н. Н. Дисфункция эндотелия / Н. Н. Петрищева. – СПб., 2003. – 184 с.

34. Прогнозирование состояния здоровья в катамнезе у детей, перенесших тяжелую перинатальную патологию / Е. А. Курзина, О. Б. Жидкова, Ю. В. Петренко, Д. О. Иванов, [и др.] // Детская медицина Северо-Запада. – 2010. – № 1. – С. 22–27.

35. Проницаемость гематоэнцефалического барьера в норме, при нарушении развития головного мозга и нейродегенерации / Н. В. Кувачева,

А. Б. Салмина, Ю. К. Комлева, Н. А. Малиновская, [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2013. – № 4. – С. 80–85.

36. Роль нейрон-астроглиальных взаимодействий в дизрегуляции энергетического метаболизма при ишемическом перинатальном поражении головного мозга / А. Б. Салмина, О. С. Окунева, Т. Е. Таранушенко, А. А. Фурсов, [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2008. – № 3. – С. 44–51.

37. Румянцева, А. Г. Клинические рекомендации. Детская гематология / А. Г. Румянцева, А. А. Масчана, Е. В. Жуковской. – М. : ГЭОТАР-медиа, 2015. – 656 с.

38. Сизоненко, В. А. Классификация и диагностика местной холодовой травмы / В. А. Сизоненко, А. В. Михайличенко, К. Г. Шаповалов // Acta Biomedica Scientifica. – 2008. – № 3. – С. 134–135.

39. Скромнец, А. П. Гипоксически-ишемическая энцефолопатия у новорождённых / А. П. Скромнец, Г. Д. Смолко // The Journal of Neuroscience of B. M. Mankovskyi. – 2014. – № 3. – С. 25–28.

40. Современные представления о патогенезе перинатального ишемического повреждения клеток нейроваскулярной единицы головного мозга: молекулы-мишени для нейропротекции / А. В. Моргун, Н. В. Кувачева, Т. Е. Таранушенко, Е. Д. Хилажева, [и др.] // Вестник РАМН. – 2013. – № 12. – С. 26–35.

41. Современный подход к церебропротекторной терапии недоношенных новорождённых в условиях отделения реанимации интенсивной терапии / С. О. Рогаткин, Н. Н. Володин, М. Г. Дегтярева, [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2011. – № 1. – С. 27–32.

42. Сравнительный анализ факторов риска у женщин с антенатальной асфиксией плода / А. А. Олина, Г. К. Садыкова, Е. В. Ширинкина, Л. М. Семягина // Медицинская наука и образование Урала. – 2018. – № 2.– С. 14–18.

43. Сурков, Д. Н. Влияние искусственной вентиляции легких на церебральный статус у новорождённых в остром периоде гипоксически-

ишемической энцефалопатии / Д. Н. Сурков, О. Г. Капустина, Д. О. Иванов // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7, № 6. – С. 46–55.

44. Сурков, Д. Н. Целевой температурный менеджмент с заданным профилем в интенсивной терапии тяжелой неонатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии / Д. Н. Сурков // Детская медицина Северо-Запада. – 2011. – № 3. – С. 22–26.

45. Унжаков, В. В. Методы интенсивной терапии лактат-ацидоза у больных с острой тяжелой черепно-мозговой травмой / В. В. Унжаков, К. Е. Пошатаев // Дальневосточный медицинский журнал. – 2009. – № 1. – С. 40–41.

46. Уровни белков нейрональной и глиальной природы в крови новорождённых при церебральной ишемии / Т. Е. Таранушенко, О. С. Окунева, И. М. Демьянова, [и др.] // Педиатрия. – 2010. – № 1. – С. 25–31.

47. Усенко, Л. В. Сердечно-легочная и церебральная реанимация: новые рекомендации Европейского совета по реанимации 2015 г. / Л. В. Усенко, А. В. Царев, Ю. Ю. Кобеляцкий // Медицина неотложных состояний. –2016. – № 4. – С. 1–45.

48. Функциональное состояние тромбоцитов при местных холодовых поражениях / К. Г. Шаповалов, А. В. Михайличенко, В. А. Сизоненко, Ю. А. Витковский // Казанский медицинский журнал. – 2008. – № 5. – С. 662–665.

49. Функциональные особенности гемостаза доношенных и недоношенных новорождённых, по данным тромбоэластографии / Г. Н. Кузьменко, С. Б. Назаров, И. Г. Попова, М. М. Клычева, [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 5. – С. 14–17.

50. Хмелевская И.Г. Особенности ЭЭГ новорожденных с церебральной ишемией после терапевтической гипотермии / И.Г. Хмелевская, Н.С. Разинкова, О.Г. Бец, А.В. Сережкина, Т.А. Миненкова, С.Г. Боева // Вестник Волггму. – 2019. – №3. – С. 55–57.

51. Хроническая церебральная ишемия. Нейрофизиологические аспекты метаболической терапии с помощью альфа-липоевой кислоты / В. А. Яворская,

О. Б. Бондарь, С. В. Федорченко, А. Ю. Скорый, [и др.] // Международный неврологический журнал. – 2017. – № 3 (89). – С. 77–84.

52. Царев, А. В. Целевой температурный менеджмент в клинические практики интенсивной терапии критических состояний / А. В. Царев // Медицина неотложных состояний. – 2014. – № 7 (62). – С. 186–191.

53. Церебральная гемодинамика у детей группы высокого риска в неонатальном периоде / Т. С. Тумаева, И. Ю. Рязина, Е. Э. Конакова, Ю. Р. Блохина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – № 61. – С. 42–49.

54. Шабалов, Н. П. Детские болезни: учебник для вузов; в 2-х т. / Н. П. Шабалов. – 7-е изд. – СПб. : Питер, 2012. – 1808 с.

55. Шабалов, Н. П. Неонатология / Н. П. Шабалов. – М. : МЕДпресс-информ, 2009. – Т. 2. – 768 с.

56. Шумилина, М. В. Предикторы неврологического исхода у доношенных детей с тяжелой интранатальной асфиксией в условиях применения управляемой умеренной гипотермии: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.11 / Шумилина Мария Васильевна. – СПб., 2014. – 24 с.

57. 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.

58. Эндотелиальная секреция вазоактивных молекул при холодовой травме конечностей / К. Г. Шаповалов, В. А. Сизоненко, Е. А. Томина, Ю. А. Витковский // Травматология ортопедия. – 2008.– № 2.– С. 53–56.

59. Abu-Shaweesh, J. M. Respiratory disorders in preterm and term infants / J. M. Abu-Shaweesh // Fanaroff and Martin’s Neonatal Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant; ed. by A. A. Fanaroff, R. J. Martin, M. C. Walsh. – 2011. – N 44. – P. 1141–1170.

60. Activation of glutamate transport evokes rapid glutamine release from perisynaptic astrocytes / N. M. Uwechue, M. C. Marx, Q. Chevy, B. Billups // J. Physiol. – 2012. – N 590. – P. 2317–2331.

61. Acute effect of intravenous administration of magnesium sulfate on serum levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor-α in patients undergoing elective coronary bypass graft with cardiopulmonary bypass / P. Aryana, S. Rajaei, A. Bagheri, [et al.] // Anesth. Pain Med. – 2014. – Vol. 4, N 3. – P. 1–5.

62. Admission rapid thrombelastography delivers real-time “actionable” data in pediatric trauma / A. M. Vogel, Z. A. Radwan, C. S. Cox, B. A. Cotton // J. Pediatr. Surg. – 2013. – N 48. – P. 1371–1376.

63. Alva, N. Oxidative stress and antioxidant activity in hypothermia and rewarming: can RONS modulate the beneficial effects of therapeutic hypothermia? / N. Alva, J. Palomeque, T. Carbonell // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2013. – N 2. – P. 1–10.

64. Aly, H. Melatonin use for neuroprotection in perinatal asphyxia: a randomized controlled pilot study / H. Aly, H. Elmahdy, M. El-Dib // J. Perinatol. – 2015. –N 3. – P. 186–191.

65. Anderson, P. Neuropeptide could be biomarker for stroke / P. Anderson // J. Am. Coll. Cardiol. – 2012. – Vol. 60. – P. 346–354.

66. Anoxo-ischémie néonatale et hypothermie contrôlée / D. Astruc, L. Cevallos, M. Jernite, O. Monroy, [et al.] // Protocoles Régionaux Réseau Naître en Alsace. – 2016. – P. 52–62.

67. Apolipoprotein E genotype and outcome in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy / C. M. Cotten, R. F. Goldstein, S. A. McDonald, [et al.] // Pediatr. Res. – 2014. – N 75. – P. 424–430.

68. Armstrong, L. Use of umbilical cord blood gas analysis in the assessment of the newborn / L. Armstrong, B. J. Stenson // Archives of Disease in Childhood. – 2007. – N 6.– P. F430–F434.

69. Asphyxie périnatale au centre hospitalier et universitaire de Brazzaville / A. R. Okokoa, G. Ekouya-Bowassaa, E. Moyena, L. C. Togho-Abessoua, [et al.] // Journal de Pédiatrie et de Puériculture. – 2016. – N 6. – P. 295–300.

70. Asphyxie perinatale au service de neonatologie de L'hopital de la Paix de Ziguinchor (Senegal) / L. Thiam, A. Dramé, I. Z. Coly, F. N. Diouf, [et al.] // European Scientific Journal. – 2017. – N 21. – P. 217–226.

71. Asphyxie perpartum à terme: facteurs de risque de survenue et conséquences à court terme. À propos de 82 cas / J.-P. Bouiller, M. Dreyfus, G. Mortamet, B. Guillois, [et al.] // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). – 2015. – N 4. – P. 65–73.

72. Austin, T. To cool or not to cool? Hypothermia treatment outside trial criteria / T. Austin, S. Shanmugalingam, P. Clarke // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. – 2013. – Vol. 98. – P. F451–F453.

73. Azzopardi, D. Predictive value of the amplitude integrated EEG in infants with hypoxic ischaemic encephalopathy: data from a randomized trial of therapeutic hypothermia / D. Azzopardi, TOBY study group // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. – 2014. – N 99. – P. F80–F82.

74. Bambrick L. Astrocyte mitochondrial mechanisms of ischemic brain injury and neuroprotection / L. Bambrick, T. Kristian, G. Fiskum // Neurochemical Research. – 2004. – N 29. – P. 601–608.

75. Barkovich, A. J. Pediatric neuroimaging / A. J. Barkovich. – 3rd ed. – New York, NY : Lippincott Williams & Wilkins, 2000. – P. 162–208.

76. Bauman, M. E. Hemostasis and platelet dysfunction in asphyxiated neonates / M. E. Bauman, P. Y. Cheung, M. P. Massicotte // J. Pediatr. – 2011. – N 2. – P. e35–e39.

77. Bayley, N. Bayley scales of infant and toddler development / N. Bayley. – 3rd ed. – San Antonio, TX : Harcourt Assessment. – 2006. – 45 p.

78. Behringer, W. Prevention of postresuscitation neurologic dysfunction and injury by the use of therapeutic mild hypothermia / W. Behringer; ed. by N. A. Paradis, A. R. Halperin, K. B. Kern, V. Wenzel, D. A. Chamberlaine // Cardiac Arrest: The Science and Practice of Resuscitation Medicine. – 2nd ed. – Cambridge : Cambridge University Press, 2007. – P. 848–884.

79. Biomarkers of brain injury in neonatal encephalopathy treated with hypothermia / A. N. Massaro, T. Chang, N. Kadom, [et al.] // J. Pediatr. – 2012. – N 3. – P. 434–440.

80. Blood glutamate scavenging: insight into neuroprotection / A. Leibowitz, M. Boyko, Y. Shapira, A. Zlotnik // Int. J. Mol. Sci. – 2012. – N 8. – P. 10041–10066.

81. Booth, D. Anticonvulsants for neonates with seizures / D. Booth, D. J. Evans // Cochrane Database Syst. Rev. – 2004. – Oct 18. – N 4. – CD004218.

82. Bowman, E. Neonatal encephalopathy / E. Bowman, S. Fraser // Neonatal Handbook. – 2012. – N 5. – P. 34–40.

83. Brouwer, A. J. Intracranial hemorrhage in full-term newborns: a hospital-based cohort study / A. J. Brouwer, F. Groenendaal, C. Koopman // Neuroradiology. – 2010. – N 6. – P. 567–576.

84. Bye, A. M. Spatial and temporal characteristics of neonatal seizures / A. M. Bye, D. Flanagan // Epilepsia. – 1995. – N 36. – P. 1009–1016.

85. Carbonne, B. Le pH au cordon reste-t-il le gold standard pour l'évaluation du nouveau-né in CNGOF / B. Carbonne, E. Maisonneuve // Mises à Jour en Gynécologie-Obstétrique. Diffusion. – 2014. – N 5. – P. 195–213.

86. Cardiac troponin 1 concentrations as a marker of neurodevelopmental outcome at 18 months in newborns with perinatal asphyxia / P. Montaldo, R. Rosso, G. Chello, P. Gilberti // J. Perinatology. – 2014. – N 34. – P. 292–295.

87. Castro Conde, J. R. Midazolam in neonatal seizures with no response to phenobarbital / J. R. Castro Conde, A. A. Hernandez Borges // Neurology. – 2005. – Vol. 64, N 5. – P. 876–879.

88. Ceftriaxone attenuates hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats / P. C. Lai, Y. T. Huang, C. C. Wu, C. J. Lai, [et al.] // J. Biomed. Sci. – 2011. – N 1. – P. 1–10.

89. Cerebral inflammation and mobilization of the peripheral immune system following global hypoxia-ischemia in preterm sheep / R. K. Jellema, V. Lima Passos, A. Zwanenburg, D. R. Ophelders, [et al.] // J. Neuroinflammation. – 2013. – Vol. 10. – P. 1–13.

90. Cerebral palsy and growth failure at 6 to 7 years / B. R. Vohr, B. E. Stephens, S. A. McDonald, [et al.] // Pediatrics. – 2013. – N 132. – P. e905–e914.

91. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy / S. Shankaran, A. Pappas, S. A. McDonald, [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2012. – N 366. – P.2085–2092.

92. Chowdhury, O. Neonatal ventilatory techniques – which are best for infants born at term? / O. Chowdhury, A. Greenough // Arch. Med. Sci. – 2011. – Vol. 7, N 3. – P. 381–387.

93. Coagulopathy in newborns with hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) treated with therapeutic hypothermia: a retrospective case-control study / K. R. Forman, Y. Diab, E. Wong, S. Baumgart, [et al.] // BMC Pediatrics. – 2014. – N 14. – P. 1–6.

94. Cochrane review update. Cooling for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy / S. E. Jacobs, M. Berg, R. Hunt, W. O. Tarnow-Mordi, [et al.] // Neonatology. – 2013. – N 104. – P. 260–262.

95. Comment réduire les acidoses néonatales sévères? Exemple d'une EPP sur le RCF. Sages femmes du centre de la naissance / S. Depret-Mosser, P. Deruelle, M. Cuisse, M. Hernout // Mises à Jour en Gynécologie-Obstétrique. – 2013. – N 5. – P. 57–72.

96. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy / S. E. Jacobs, M. Berg, R. Hunt, W. O. Tarnow-Mordi, [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2013. – N 1. – CD003311.

97. Coste, K. pH au cordon et encéphalopathie / K. Coste, D. Gallot, A. Tran-Mau-Them // Revue de Médecine Périnatale. – 2017. – Vol. 9, N 2. – P. 124–126

98. Dans quelle proportion une paralysiecérébrale est-elle causée par une asphyxie fœtale intra partum? / C. Ettori, P. Arnould, C. Racinet, [et al.] // Communication Orale Primée 42 es Journées Nationales de la Sociéteé Francaise de Médecine Périnatale. – 2012. – N 3. – P. 1–5.

99. De Menezes, M. S. Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn / M. S. de Menezes. – 2013. – N 4. – P. 33–41.

100. De Robertis, E. Coagulopathy induced by acidosis, hypothermia and hypocalcaemia in severe bleeding / E. de Robertis, S. Kozek-Langenecker, R. Tufano // Minerva Anestesiol. – 2015. – N 8. – P. 134–148.

101. De Vries, L. S. Patterns of neonatal hypoxic-ischemic brain injury / L. S. de Vries, F. Groenendaal // Neuroradiology. – 2010. – N 6. – P. 555–566.

102. Debillon, T. L'encéphalopathie anoxo-ischémique: un mythe ou une réalité? / T. Debillon // Rev. Méd. Périnat. – 2013. – N 5. – P. 71–72.

103. Delivoria-Papadopoulos, M. Biochemical basis of hypoxic-ischemic encephalopathy / M. Delivoria-Papadopoulos, P. J. Marro // NeoReviews. – 2010. – Vol. 11. – P. 184–193.

104. Diarra, K. L. La souffrance fœtale aiguë dans le service de gynécoobstétrique du CHU Gabriel-Touré / K. L. Diarra // Bamako: Université de Bamako. – 2008. – N 43. – P. 1–12.

105. Dixon, B. J. Neuroprotective strategies after neonatal hypoxic ischemic encephalopathy / B. J. Dixon, C. Reis, W. M. Ho // Int. J. Mol. Sci. – 2015. – N 9. – P. 22368–22401.

106. Duran, R. Effect of neonatal resuscitation courses on long-term neurodevelopmental outcomes of newborn infants with perinatal asphyxia / R. Duran, I. Gorker, B. Acunas // Pediatr. Int. – 2012. – N 1. – P. 56–59.

107. Dynamic loss of surface-expressed AMPA receptors in mouse cortical and striatal neurons during anesthesia / C. Carino, E. E. Fibuch, L. M. Mao, [et al.] // J. Neurosci. Res. – 2012. – N 1. – P. 315–323.

108. Early EEG findings in hypoxic-ischemic encephalopathy predict outcomes at 2 years / D. M. Murray, G. B. Boylan, C. A. Ryan, S. Connolly // Pediatrics. – 2009. – N 124. – P. 459–467.

109. Edwards, A. D. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data / A. D. Edwards, P. Brocklehurst, A. J. Gunn // BMJ. – 2010. – N 340. – P. 1–7.

110. Effect of cardiac compressions and hypothermia treatment on cardiac troponin I in newborns with perinatal asphyxia / X. Liu, E. Chakkarapani, J. Stone, M. Thoresen // Resuscitation. – 2013. – N 84. – P. 1562–1567.

111. Effect of gestational age, prematurity and birth asphyxia on platelet indices in neonates / V. Kannar, A. Deepthi, M. L. Harendra Kumar, K. Junjegowda, [et al.] // J. Clin. Neonatol. – 2014. – N 3. – P. 144–147.

112. Effect of hypothermia on amplitude-integrated electroencephalogram in infants with asphyxia / M. Thoresen, L. Hellström-Westas, X. Liu, L. S. de Vries // Pediatrics. – 2010. – N 126. – P. e131–e139.

113. Effect of temperature on thromboelastography and implications for clinical use in neonates undergoing therapeutic hypothermia / K. R. Forman, E. Wong, M. Gallagher, R. McCarter, [et al.] // Pediatr. Res. – 2014. – N 75. – P. 663–669.

114. Effect of therapeutic hypothermia in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy on platelet function / R. D. Christensen, M. J. Sheffield, D. K. Lambert, V. L. Baer // Neonatology. – 2011. – N 2. – P. 91–94.

115. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes / D. Azzopardi, B. Strohm, N. Marlow, P. Brocklehurst, [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2014. – N 371. – P. 140–149.

116. Effects of xenon and hypothermia on cerebrovascular pressure reactivity in newborn global hypoxic-ischemic pig model / E. Chakkarapani, J. Dingley, K. Aquilina, [et al.] // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 2013. – N 33. – P. 1752–1760.

117. El Shimi, M. S. Single dose recombinant erythropoietin versus moderate hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy in low resource settings / M. S. El Shimi, H. A. Awad, S. M. Hassanein // J. Matern. Fetal Neonatal. Med. – 2014. – N 13. – P. 1295–1300.

118. Elmandy, H. Human recombinant erythropoietin in asphyxia neonatorum: pilot trial / H. Elmandy, A. R. El Machad, H. El Bahrawy // Pediatrics. – 2010. – N 5. – P. e1135–e1142.

119. Elmore, S. Apoptosis: a review of programmed cell death / S. Elmore // Toxicologic Pathology. – 2007. – N 35. – P. 495–516.

120. Erythropoietin increases glutathione peroxidase enzyme activity and decreases lipid peroxidation levels in hypoxicischemic brain injury in neonatal rats / A. Kumral, S. Gonenc, O. Acikgoz, [et al.] // Biol. Neonate. – 2005. – N 1. – P. 15–18.

121. Érythropoïétine et neuroprotection / A. Chatagner, P. S. Hüppi, L. R. Ha-Vinh, [et al.] // Archives de Pédiatrie. – 2010. – N 17. – P. S78–S84.

122. Evaluation of mild hypothermia therapy for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy on brain energy metabolism using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission computed tomography / M. Luo, Q. Li, W. Dong, [et al.] // Exp. Ther. Med. – 2014. – N 8. – P. 1219–1224.

123. Evaluation of urinary S-100B protein level and lactate/creatinine ratio for early diagnosis and prognostic prediction of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy / L. Liu, C. X. Zheng, S. F. Peng, [et al.] // Neonatology. – 2010. – Vol. 97, N 1. – P. 41–44.

124. Evans, D. J. Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia / D. J. Evans, M. I. Levene, M. Tsakmakis // Cochrane Database Syst. Rev. – 2007. – CD001240.

125. Evans, N. Which inotrope for which baby? / N. Evans // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. – 2006. – N 4. – P. 91–94.

126. Farag, E. Dexmedetomidine in the neurointensive care unit / E. Farag // Discovery Medicine. – 2010. – N 44. – P. 42–45.

127. Field, D. Neonatal ECMO study of temperature (NEST): a randomized controlled trial / D. Field, E. Juszczak, L. Linsell // Pediatrics. – 2013. – N 132. – P. e1247–e1256.

128. Filippi, L. Oral topiramate in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia: a safety study / L. Filippi, C. Poggi, G. la Marca // J. Pediatr. – 2010. – N 3. – P. 361-366.

129. Filippi, L. Safety and efficacy of topiramate in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia (NeoNATI) / L. Filippi, P. Fiorini, M. Daniotti // BMC Pediatr. – 2012. – N 12. – P. 1–11.

130. Flenady, V. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis / V. Flenady, L. Koopmans, P. Middleton // Lancet. – 2011. – N 377. – P. 1331–1340.

131. Frymoyer, A. Every 36-h gentamicin dosing in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy receiving hypothermia / A. Frymoyer, S. Lee, S. L. Bonifacio // J. Perinatol. – 2013. – N 33. – P. 778–782.

132. Functional outcome of pannexin-deficient mice after cerebral ischemia / P. Bargiotas, A. Krenz, H. Monyer, M. Schwaninger // Channels (Austin). – 2012. – Vol. 6. – P. 453–456.

133. Gardosi, J. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: Population-based study / J. Gardosi, V. Madurasinghe, M. Williams // BMJ. – 2013. – N 346. – P. f108– f118.

134. Giuseppe, D. Perinatal asphyxia in preterm neonates leads to serum changes in protein S-100 and neuron specific enolase / D. Giuseppe, C. Sergio, B. Pasqua // Curr. Neurovasc. Res. – 2009. – N 2. – P. 110–116.

135. Gonzales-Portillo, G. S. Stem cell therapy for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy / G. S. Gonzales-Portillo, S. Reyes, D. Aguirre // Front Neurol. – 2014. – N 5. – P. 1–10.

136. Gonzalez, E. Coagulation abnormalities in the trauma patient: the role of point-of-care thromboelastography / E. Gonzalez, F. M. Pieracci, E. E. Moore // Semin. Thromb. Hemost. – 2010. – N 36. – P. 723–737.

137. Gunn, A. J. Therapeutic hypothermia changes the prognostic value of clinical evaluation of neonatal encephalopathy / A. J. Gunn, J. S. Wyatt, A. Whitelaw, CoolCap Study Group // J. Pediatr. – 2008. – N 152. – P. 55–58.

138. Hill, A. Neonatology: Pathophysiology and management of the newborn / A. Hill. – Philadelphia, NY : Lippincott Raven, 1994. – P. 1117–1138.

139. Holmes, G. L. Effects of seizures on brain development: lessons from the laboratory / G. L. Holmes // Pediatr. Neurol. – 2005. – N 1. – P. 1–11.

140. Howlett, J. A., Cerebrovascular autoregulation and neurologic injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy / J. A. Howlett, F. J. Northington, M. M. Gilmore // Pediatr. Res. – 2013. – Vol. 74. – P. 525–535.

141. Hypothermia and acidosis synergistically impair coagulation in human whole blood / D. Dirkmann, A. A. Hanke, K. Gorlinger, J. Peters // Anesth Analg. – 2008. – N 106. – P. 1627–1632.

142. Hypothermia and encephalopathy / L. A. Papile, J. E. Baley, W. Benitez, [et al.] // Pediatrics. – 2014. – N 113. – P. 1146–1150.

143. Hypothermia and xenon: novel noble guardians in hypoxic-ischemic encephalopathy? / N. Lobo, B. Yang, M. Rizvi, D. Ma // Journal of Neuroscience Research. – 2013. – N 91. – P. 473–478.

144. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: An updated systematic review and meta-analysis / M. A. Tagin, C. G. Woolcott, M. J. Vincer, R. K. Whyte, [et al.] // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. – 2012. – N 2. – P. 1–25.

145. Iadecola, C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease / C. Iadecola // Nat. Rev. Neurosci. – 2004. – N 5. – P. 347–360.

146. Increased inspired oxygen in the first hours of life is associated with adverse outcome in newborns treated for perinatal asphyxia with therapeutic hypothermia / H. Sabir, S. Jary, J. Tooley, X. Liu, [et al.] // J. Pediatr. – 2012. – N 3. – P. 409–416.

147. Initial hypoglycemia and neonatal brain injury in term infants with severe fetal academia / W. A. Salhab, M. H. Wyckoff, A. R. Laptook, J. M. Perlman // Pediatrics. – 2004. – N 2. – P. 361–366.

148. Jenkins, D. D. Serum cytokines in a clinical trial of hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy / D. D. Jenkins, L. G. Rollins, J. K. Perkel // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 2012. – N 32. – P. 1888–1896.

149. Jing, L. Clinical characteristics, diagnosis and management of respiratory distress syndrome in full-term neonates / L. Jing, S. Yue // Chin. Med. J. – 2010. – N 19. – P. 2640–2644.

150. Kann, O. Mitochondria and neuronal activity / O. Kann, R. Kovacs // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2007. – N 292. – P. 641–657.

151. Kapadia, V. S. Perinatal asphyxia with hyperoxemia within the first hour of life is associated with moderate to severe hypoxicischemic encephalopathy / V. S. Kapadia, L. F. Chalak, T. L. DuPont // J. Pediatr. – 2013. – N 163. – P. 949–954.

152. Kurmanavicius, J. Reference resistance indices of the umbilical, fetal middle cerebral and uterine arteries at 24–42 weeks of gestation / J. Kurmanavicius, I. Florio, J. Wisser // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 1997. – Vol. 10. – P. 112–120.

153. L'asphyxie périnatale (AP) au service de néonatologie du centre hospitalier de Pikine / P. M. Faye, F. Ly, A. Sow, M. Ndiaye, [et al.] // 3éme Congrès Nationale de la Société Sénégalaise de Pédiatrie (SOSEPED). – 2015. – N 9. – P. 21–43.

154. La pratique de l'analyse des gaz du sang au cordon ombilical dans le réseau périnatal alsacien / F. Kellenberger, C. Y. Akladios, N. Sananes, A. Gaudineau, [et al.] // J. Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). – 2016. – N 4. – P. 129–132.

155. Laptook, A. R. Elevated temperature and 6- to 7-year outcome of neonatal encephalopathy / A. R. Laptook, S. A. McDonald, S. Shankaran // Ann. Neurol. – 2013. – N 73. – P. 520–528.

156. Le pH eucapnique néonatal à la naissance: application à une cohorte de 5392 nouveau-nés / C. Racinet, J.-F. Peresse, G. Richalet, C. Corne, [et al.] // Gynécologie Obstétrique & Fertilité. – 2016. – N 44. – P. 468–474.

157. Leonardo, C. C. Neuro inflammation and MMPs: potential therapeutic targets in neonatal hypoxic-ischemic injury / C. C. Leonardo, K. R. Pennypacker // J. Neuroinflamm. – 2009. – N 6. – P. 1–13.

158. Levene, M. I. Hypoxic-ischemic encephalopathy / M. I. Levene, L. S. de Vries // J. Neuroinflamm – 2011. – Vol. 2, N 40. – P. 958–962.

159. Leviton, A. Why the term neonatal encephalopathy should be preferred over neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy? / A. Leviton // AJOG. – 2013. – Vol. 208. – P. 176–180.

160. Liu, J. The correlation between myocardial function and cerebral hemodynamics in term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy / J. Liu, J. Li, M. Gu // J. Trop. Pediatr. – 2007. – N 1. – P. 44–48.

161. Long-lasting local and systemic inflammation after cerebral hypoxic ischemia in newborn mice / M. Winerdal, M. E. Winerdal, J. Kinn, V. Urmaliya, [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7 (5). – P. 1–11.

162. Long-term cognitive and behavioral consequences of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia: a review / M. van Handel, H. Swaab, L. S. de Vries, M. J. Jongmans // Eur. J. Pediatr. – 2007. – N 7. – P. 645–654.

163. L-type calcium channels are involved in mediating the anti-inflammatory effects of magnesium sulphate / C. Y. Lin, P. S. Tsai, Y. C. Hung, [et al.] // Br. J. Anaesth. – 2010. – Vol. 104, N 1. – P. 44–51.

164. Lundbye, J. B. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest / J. B. Lundbye // Clinical Application and Management. – 2012. – N 1. – P. 1–122.

165. MacLennan, A. H. Cerebral palsy: causes, pathways, and the role of genetic variants / A. H. MacLennan, S. C. Thompson, J. Gecz // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2015. – N 213. – P. 779–788.

166. Magnesium is not consistently neuroprotective for perinatal hypoxia-ischemia in termequivalent models in preclinical studies: A systematic review / R. Galinsky, L. Bennet, F. Groenendaal, C. A. Lear, [et al.] // Dev. Neurosci. – 2014. – N 36. – P. 73–82.

167. Mao, X. Y. Topiramate protects against glutamate excitotoxicity via activating BDNF/TrkB-dependent ERK pathway in rodent hippocampal neurons / X. Y. Mao, Y. G. Cao, Z. Ji // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. – 2015. – N 60. – P. 11–17.

168. Martin S. J. Distinguishing between apoptosis, necrosis, necroptosis and other cell death modalities / S. J. Martin, C. M. Henry // Methods. – 2013. – N 61. – P. 87–89.

169. Martinez-Biarge, M. Predicting motor outcome and death in term hypoxicischemic encephalopathy / M. Martinez-Biarge, J. Diez-Sebastian, O. Kapellou // Neurology. – 2011. – N 24. – P. 2055–2061.

170. Massaro, A. N. Brain perfusion in encephalopathic newborns after therapeutic hypothermia / A. N. Massaro, M. Bouyssi-Kobar, T. Chang // J. Neuroradiol. – 2013. – N 34. – P. 1649–1655.

171. Mitrophanov, A. Y. Computational analysis of the effects of reduced temperature on thrombin generation: the contributions of hypothermia to coagulopathy / A. Y. Mitrophanov, F. R. Rosendaal, J. Reifman // Anesth. Analg. – 2013. – N 117. – P. 565–574.

172. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy / D. V. Azzopardi, B. Strohm, A. D. Edwards, L. Dyet, [et al.] // NEJM. – 2009. – N 361. – P. 1349–1358.

173. Multicenter randomized controlled trial of therapeutic hypothermia plus magnesium sulfate versus therapeutic hypothermia plus placebo in the management of term and near‑ term infants with hypoxic ischemic encephalopathy (the mag cool study): a pilot study / U. R. Sajjad, E. C. Fuat, Y. O. Mehmet, E. Abdurrahman, [et al.] // J. Clin. Neonatol. – 2015. – N 3. – P. 158–163.

174. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxicischaemic encephalopathy / P. Shah, S. Riphagen, J. Beyene, M. Perlman // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. – 2004. – N 89. – P. 152–155.

175. Natarajan, G. Apgar scores at 10 min and outcomes at 6-7 years following hypoxic-ischaemic encephalopathy / G. Natarajan, S. Shankaran, A. R. Laptook // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal. Ed. – 2013. – N 98. – P. F473–F479.

176. Neonatal metabolic acidosis at birth: in search of a relevant marker / C. Racinet, P. Ouellet, F. Charles, T. Daboval // Gynecol. Obstet. Fertil. – 2016. – N 44. – P. 357–362.

177. New antioxidant drugs for neonatal brain injury / M. L. Tataranno, S. Perrone, M. Longini, G. Buonocore // Oxid. Med. Cell Longev. – 2015. – N 6. – P. 23–31.

178. Nguyen, T. M. Magnesium sulphate for women at term for neuroprotection of the fetus / T. M. Nguyen, C. A. Crowther, D. Wilkinson // Cochrane Database Syst. Rev. – 2013. – Vol. 2. – CD009395.

179. Nielsen, N. Outcome after cardiac arrest with focus on therapeutic hypothermia – A report from the hypothermia network / N. Nielsen // Resuscitation. – 2008. – N 77. – P. S1–27.

180. Nimaga, D. Souffrance fœtale aiguë dans la maternité du centre de santé de la commune V Bamako / D. Nimaga // Université de Bamako. – 2007. – N 13. – P. 1–5.

181. Nucleated red blood cell and platelet counts in asphyxiated neonates sufficient to result in permanent neurologic impairment / J. P. Phelan, C. Kirkendall, L. M. Korst, G. I. Martin // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2007. – N 20. – P. 377–380.

182. Nunnally, M. E. Targeted temperature management in critical care: A report and recommendations from five professional societies / M. E. Nunnally // Critical Care Medicine. – 2011. – Vol. 39. – P. 1113–1125.

183. Outcomes and effectiveness in a multicenter randomized, controlled trial of whole-body cooling hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy / S. Shankaran, A. Pappas, A. R. Laptook, S. A. McDonald, [et al.] // Pediatrics. – 2008. – N 122. – P. 791–798.

184. Pannexin 1 channels mediate ‘find-me’ signal release and membrane permeability during apoptosis / F. B. Chekeni, M. R. Elliott, J. K. Sandilos, S. F. Walk, [et al.] // Nature. – 2010. – N 14. – P. 863–867.

185. Pappas, A. Hypocarbia and adverse outcome in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy / A. Pappas, S. Shankaran // J. Pediatr. – 2011. – N 5. – P. 752–758.

186. Parameters of thromboelastography in healthy newborns / R. M. Edwards, B. J. Naik-Mathuria, A. N. Gay, O. O. Olutoye, [et al.] // Am. J. Clin. Pathol. – 2008. – N 130. – P. 99–102.

187. Peliowski-Davidovich A. Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Hypothermia for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy / A. Peliowski-Davidovich // Paediatr. Child Health. – 2012. – N 1. – P. 41–46.

188. Perier, C. Mitochondrial biology and Parkinson's disease / C. Perier, M. Vila // Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. – 2012. – N 2. – P. 1–3.

189. Pharmacological neuroprotection after perinatal hypoxic-ischemic brain injury / X. Fan, A. Kavelaars, C. J. Heijnen, F. Groenendaal, [et al.] // Curr. Neuropharmacol. – 2010. – N 8. – P. 324–334.

190. Polderman, K. H. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the ICU: Practical considerations, side effects, and cooling methods / K. H. Polderman, I. Herold // Critical Care Medicine. – 2009. – N 37. – P. 1101–1120.

191. Postnatal administration of IL-1Ra exerts neuroprotective effects following perinatal inflammation and/or hypoxic-ischemic injuries / S. Girard, H. Sébire, M. E. Brochu, S. Briota, [et al.] // Brain, Behavior, and Immunity. – 2012. – N 26. – P. 1331–1339.

192. Prise en charge thérapeutique des convulsions associées à l'accident vasculaire cérébral du nouveau-né et perspectives de neuroprotection à la phase aiguë / O. Baud, S. Auvin, E. Saliba, V. Biran // Archives de Pédiatrie.– 2017. – N 9. – P. 9S46–9S50.

193. Profil à risque et pronostic néonatal de l'asphyxie périnatale en milieu hospitalier pédiatrique à Ouagadougou / S. O. Ouédraogo-Yugbaré, G. Coulibaly, F. Koueta, S. Yao, [et al.] // J. Pediatr. Puericul. – 2015. – N 28. – P. 64–70.

194. Prognostic utility of magnetic resonance imaging in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: substudy of a randomized trial / J. L. Cheong, L. Coleman, R. W. Hunt, [et al.] // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. – 2012. – N 166. – P. 634–640.

195. Proliferating reactive astrocytes are regulated by Notch-1 in the peri-infarct area after stroke / I. S. Shimada, A. Borders, A. Aronshtam, J. L. Spees // Stroke. – 2011. – N 11. – P. 3231–3237.

196. Racinet, C. La césarienne peut-elle prévenir la paralysie cérébrale? Implications médicolé gales d'une étude écologique francaise / C. Racinet, C. Tronc, E. Sellier // Gynecol. Obstet. Fertil. – 2015. – N 43. – P. 8–12.

197. Ramin, S. M. Umbilical cord blood sampling / S. M. Ramin // Up-to-Date March. – 2015. – N 5. – P. 21–30.

198. Reduced functional deficits, neuroinflammation, and secondary tissue damage after treatment of stroke by nonerythropoietic erythropoietin derivatives / P. Villa, J. van Beek, A. K. Larsen, [et al.] // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 2007. – N 3. – P. 552–563.

199. Reference values for kaolin-activated thromboelastography in healthy children / K. L. Chan, R. G. Summerhayes, V. Ignjatovic, S. B. Horton, [et al.] // Anesth. Analg. – 2007. – N 105. – P. 1610–1613.

200. Robertson, N. J. Techniques for therapeutic hypothermia during transport and in hospital for perinatal asphyxial encephalopathy / N. J. Robertson, G. S. Kendall, S. Thayyil // Semin. Fetal Neonatal Med. – 2010. – Vol. 15, N 5. – P. 276–286.

201. Rogers, E. E. Erythropoietin and hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy / E. E. Rogers, S. L. Bonifacio, H. C. Glass // Pediatr. Neurol. – 2014. – N 5. – P. 657–662.

202. Roka, A. Serum S-100B and neuron-specific enolase levels in normothermic and hypothermic infants after perinatal asphyxia / A. Roka, D. Kelen, J. Halasz // Acta Paediatr. – 2012. – N 3. – P. 319–323.

203. Role of oxidative stress and antioxidant supplementation in pregnancy disorders / L. Poston, N. Igosheva, H. D. Mistry, [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2011. – N 94. – P. 1980S–1985S.

204. Rutherford, M. Assessment of brain tissue injury after moderate hypothermia in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy: a nested substudy of a randomised controlled trial / M. Rutherford, L. A. Ramenghi, A. D. Edwards // Lancet Neurol. – 2010. – N 9. – P. 39–45.

205. Saliba, E. Hypothermie: un standard de traitement de l'encéphalopathie hypoxique-ischémique néonatale / E. Saliba // Réalités Pédiatriques. – 2011.– N 163. – P. 29–34.

206. Saliba, E. Neuroprotection par hypothermie controlée dans l'encéphalopathie hypoxique-ischémique du nouveau-né à terme / E. Saliba, T. Debillon // Arch. Pediatr. – 2010. – N 17. – P. S67–S77

207. Saliba, E. Neuroprotection par hypothermie de l'encéphalopathie hypoxique-ischémique du nouveau-né à terme / E. Saliba, K. Norbert, S. Cantagrel // Réanimation. – 2010. – N 19. – P. 655–666.

208. Scher, M. S. Neonatal seizures and brain damage / M. S. Scher // Pediatr. Neurol. – 2003. – N 5. – P. 381–390.

209. Schoeler, M. Dexmedetomidine is neuroprotective in an in vitro model for traumatic brain injury / M. Schoeler, P. D. Loetscher // BMC Neurology. – 2012. – N 20. – P. 1–7.

210. Schwer, C. I. Thiopental inhibits global protein synthesis by repression of eukaryotic elongation factor 2 and protects from hypoxic neuronal cell death / C. I. Schwer, C. Lehane, T. Guelzow // PLoS One. – 2013. – N 10. – P. 1–10.

211. Second-line anticonvulsant treatment of neonatal seizures: a video EEG monitoring study / G. B. Boylan, J. M. Rennie, G. Chorley, [et al.] // Neurology. – 2004. – N 3. – P. 486–488.

212. Seven-to-eight-year follow-up of the CoolCap trial of head cooling for neonatal encephalopathy / R. Guillet, A. D. Edwards, M. Thoresen, [et al.] // Pediatr. Res. – 2012. – N 71. – P. 205–209.

213. Shah, P. S. Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials / P. S. Shah // Semin. Fetal Neonatal Med. – 2010. – N 5. – P. 238–246.

214. Shankaran, S. Brain injury following trial of hypothermia for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy / S. Shankaran, P. D. Barnes, S. R. Hintz // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. – 2012. – N 97. – P. F398–F404.

215. Shankaran, S. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy / S. Shankaran, A. Pappas, S. A. McDonald // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 366. – P. 2085–2092.

216. Shankaran, S. Effect of depth and duration of cooling on deaths in the NICU among neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. A randomized controlled trial / S. Shankaran, A. R. Laptook, A. Pappas // J. Am. Med. Assoc. – 2014. – N 312. – P. 2629–2639.

217. Shankaran, S. Evolution of encephalopathy during whole body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy / S. Shankaran, A. R. Laptook, J. E. Tyson // J. Pediatr. – 2012. – N 160. – P. 567–572.

218. Shankaran, S. Neonatal encephalopathy: treatment with hypothermia / S. Shankaran // J. Neurotrauma. – 2009. – N 3. – P. 437–443.

219. Shankaran, S. Predictive value of an early amplitude integrated electroencephalogram and neurologic examination / S. Shankaran, A. Pappas, S. A. McDonald // Pediatrics. – 2011. – N 128. – P. e112–e120.

220. Shankaran, S. Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy / S. Shankaran // Curr. Opin. Pediatr. – 2015. – N 27. – P. 152–157.

221. Shankaran, S. Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy / S. Shankaran // Curr. Treat. Opt. Neurol. – 2012. – N 6. – P. 608–619.

222. Shellhaas, R. A. Limited short-term prognostic utility of cerebral NIRS during neonatal therapeutic hypothermia / R. A. Shellhaas, B. J. Thelen, J. R. Bapuraj // Neurology. – 2013. – Vol. 81. – P. 249–255.

223. Shellhaas, R. A. Population pharmacokinetics of phenobarbital in infants with neonatal encephalopathy treated with therapeutic hypothermia / R. A. Shellhaas, C. M. Ng, C. H. Dillon // Pediatr. Crit. Care Med. – 2013. – N 14. – P. 194–202.

224. Sirén, A. L. Erythropoietin prevents neuronal apoptosis after cerebral ischemia and metabolic stress / A. L. Sirén, M. Fratelli, M. Brines // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2001. – N 7. – P. 4044–4049.

225. Sofijanova, A. Predicting outcome after severe brain injury in risk neonates using the serum S-100B biomarker: results using single (24h) time-point / A. Sofijanova, K. Piperkova, D. Al Khalili // Prilozi. – 2012. – N 1. – P. 147–156.

226. Soliman, A. M. Hypoxic ischemic encephalopathy in term neonates: early biochemical indicators / A. M. Soliman, R. A. Al-Gendy, H. Abdel-Moety // Australian J. Basic and Applied Sci. – 2011. – N 5. – P. 82–87.

227. Soul, J. Pilot study of bumetanide for newborn seizures / J. Soul // Clinical Trials. Gov. – 2012. – N 2. – P. 328–330.

228. Stein, H. NAVA ventilation in neonates: clinical guidelines and management strategies / H. Stein, K. Firestone // Neonatology Today. – 2012. – N 4. – P. 1–10.

229. Stola, A. Post-resuscitation strategies to avoid ongoing injury following intrapartum hypoxiaischemia / A. Stola, J. Perlman // Semin. Fetal Neonatal Med. – 2008. – N 6. – P. 424–431.

230. Strohm, B. Temperature control during therapeutic moderate whole-body hypothermia for neonatal encephalopathy / B. Strohm, D. Azzopardi, UK TOBY Cooling Register Study Group // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. – 2010. – N 5. – P. 373–375.

231. Sunshine, P. Neonatal encephalopathy: epidemiology and overview / P. Sunshine // Fetal and Neonatal Brain Injury. – 2009. – N 1. – P. 1–10.

232. Systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function / A. S. Wolberg, Z. H. Meng, D. M. Monroe, M. A. Hoffman // J. Trauma. – 2014. – N 56. – P. 1221–1228.

233. Tagin, M. A. Magnesium for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis / M. Tagin, P. S. Shah, K. S. Lee // J. Perinatol. – 2013. – Vol. 33, N 9. – P. 663–669.

234. Temporal platelet aggregatory function in hypoxic newborn piglets reoxygenated with 18%, 21%, and 100% oxygen / S. Postma, M. Emara, L. Obaid, S. T. Johnson, [et al.] // Shock. – 2007. – N 27. – P. 448–454.

235. The prognostic value of early aEEG in asphyxiated infants undergoing systemic hypothermia treatment / B. Hallberg, K. Grossmann, M. Bartocci, M. Blennow // Acta Paediatrica. – 2010. – N 4. – P. 531–536.

236. The two faces of autophagy in the nervous system / J. Puyal, V. Ginet, A. Vaslin, A. C. Truttmann, [et al.] // Medicine Science. – 2009. – N 4. – P. 383–390.

237. Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy – where to from here? / J. O. Davidson, G. Wassink, L. G. van den Heuij, L. Bennet, [et al.] // Frontiers in Neurology. – 2015. – N 6. – P. 1–10.

238. Thiam, M. La Santé néonatale au Sénégal: à propos d'une enquête communautaire réalisée dans les régions de Thiès, Louga, Kaolack Ziguinchor, et Kolda / M. Thiam // Université Cheikh Anta Diop de Dakar. – 2008. – N 59. – P. 1–8.

239. Thiello, A. Morbidité et mortalité néonatales au centre hospitalier national d'enfants Albert Royer de Dakar / A. Thiello // Dakar: Université Cheikh Anta Diop de Dakar. – 2015. – N 147. – P. 25–31.

240. Thoren, A. E. The metabolism of 14C-glucose by neurons and astrocytes in subregions following focal cerebral ischemia in rats / A. E. Thoren, S. C. Helps, M. Nilsson // J. Neurochem. – 2006. – N 97. – P. 968–978.

241. Thoresen, M. Time is brain: starting therapeutic hypothermia within three hours after birth improves motor outcome in asphyxiated newborns / M. Thoresen, J. Tooley, X. Liu // Neonatology. – 2013. – N 104. – P. 228–233.

242. Thornton, C. Role of mitochondria in apoptotic and necroptotic cell death in the developing brain / C. Thornton, H. Hagberg // Clinica Chimica Acta. – 2015. – N 451. – P. 35–38.

243. TOBY Study. Whole body hypothermia for the treatment of perinatal asphyxial encephalopathy: a randomized controlled trial / D. Azzopardi, P. Brocklehurst, D. Edwards, TOBY Study Group [et al.] // BMC Pediatr. – 2008. – N 8. – P. 16–17.

244. Toet, M. C. Cerebral oxygenetion and electrical activity after birth asphyxia: their relation to outcome / M. C. Toet, P. M. Lemmers, L. J. van Schelven // Pediatrics. – 2006. – N 2. – P. 333–339.

245. Topiramate attenuates early brain injury following subarachnoid haemorrhage in rats via duplex protection against inflammation and neuronal cell death / Y. Tian, S. X. Guo, J. R. Li, [et al.] // Brain. Res. – 2015. – N 1622. – P. 174–185.

246. Tovar-Y-Romo, L. B. Endogenous recovery after brain damage: molecular mechanisms that balance neuronal life/death fate / L. B. Tovar-Y-Romo, A. Penagos-Puig, J. O. Ramírez-Jarquín // J. Neurochem. – 2016. – N 136. – P. 13–27.

247. Traudt, C. M. Concurrent erythropoietin and hypothermia treatment improve outcomes in a term nonhuman primate model of perinatal asphyxia / C. M. Traudt, R. J. McPherson, L. A. Bauer // Dev. Neurosci. – 2013. – N 35. – P. 491–503.

248. Treatment of asphyxiated newborns with moderate hypothermia in routine clinical practice: how cooling is managed in the UK outside a clinical trial / D. Azzopardi, B. Strohm, A. D. Edwards, H. Halliday, [et al.] // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. – 2008. – N 94. – P. F260–264.

249. Trotman, G. Predictors of outcome of neonates with hypoxic ischaemic encephalopathy admitted to the neonatal unit of the University Hospital of the West Indies / G. Trotman // J. Trop. Pediatr. – 2011. – N 57. – P. 40–44.

250. Vijlbrief, D. C. Use of cardiac biomarkers in neonatology / D. C. Vijlbrief, M. J. Benders, H. Kemperman // Pediatr. Res. – 2012. – N 4. – P. 337–343.

251. Volpe, J. J. Neurology of the newborn / J. J. Volpe. – Philadelphia : Saunders, 2010. – P. 138.

252. Vulnerability of the developing brain to hypoxic-ischemic damage: contribution of the cerebral vasculature to injury and repair? / A. A. Baburamani, C. J. Ek, D. W. Walker, M. Castillo-Melendez // Front. Physiol. – 2012. – N 3. – P. 1–21.

253. Walsh, C. M. Grand challenges in cell death and survival: apoptosis vs. necroptosis / C. M. Walsh // Frontiers in Cell and Developmental Biology. – 2014. – N 2. – P. 1–3.

254. Wang, Y. J. Therapeutic effects of erythropoietin on hypoxic-ischemic encephalopathy in neonates / Y. J. Wang, K. L. Pan, X. L. Zhao // Zhongguo Dang Dai ErKeZaZhi. – 2011. – N 11. – P. 855–858.

255. Warren, J. B. Newborn respiratory disorders / J. B. Warren, J. M. Anderson. // Pediatr. Rev. – 2010. – N 31. – P. 487–496.

256. Which neuroprotective agents are ready for bench to bedside translation in the newborn infant? / N. J. Robertson, S. Tan, F. Groenendaal, F. van Bel, [et al.] // J. Pediatr. – 2012. – N 160. – P. 544–552.

257. Wnt signaling enhances neurogenesis and improves neurological function after focal ischemic injury / A. Shruster, T. Ben-Zur, E. Melamed, D. Offen // PLoS One. – 2012. – N 7. – P. 1–8.

258. Xenon enhances hypothermic neuroprotection in asphyxiated newborn pigs / E. Chakkarapani, J. Dingley, X. Liu, N. Hoque, [et al.] // Ann. Neurol. – 2010. – Vol. 68 (3). – P. 330–341.

259. Yazidi, G. A. Risk factors for intraventricular hemorrhage in term asphyxiated newborns treated with hypothermia / G. A. Yazidi, M. Srour, P. Wintermark // Pediatric Neurology. – 2014. – N 6. – P. 630–635.

260. Zhou, W. H. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China / W. H. Zhou, G. Q. Cheng, X. M. Shao // J. Pediatr. – 2010. – N 3. – P. 367–372.

261. Zhu, C. Erythropoietin improved neurologic outcomes in newborns with hypoxic ischemic encephalopathy / C. Zhu, W. Kang, F. Xu // Pediatrics. – 2009. – N 2. – P. 218–226.

262. Zovein, A. Postnatal hypoxic-ischemia brain injury alters mechanisms mediating neuronal glucose transport / A. Zovein, J. Flowers-Ziegler, S. Thamotharan // Am. J. of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. – 2004. – N 286. – P. 273–282.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Клинический случай

Ребёнок Д., девочка, родилась 09.02.2017 г., время 13:15. Вес при рождении 2760 г, рост 51 см, окружность головы 35 см, окружность груди 30 см. Оценка по шкале Апгар 1/4/7 баллов

Ф.И.О матери, возраст, дата рождения: Д.А.Г., 36 лет, 02.08.1979 г.

Группа крови матери: AB (IV), Rh (+).

RW, ВИЧ, гепатиты HBsAg, HCV – 24.01.2017 г., отрицательно.

Перинатальный анамнез: вторая беременность, вторые роды (срочные оперативные роды – первые). Течение беременности: без особенностей, анемия 1-й ст.

Акушерский диагноз: срочные оперативные роды в 37 недель, осложнившиеся выходом мекония в амниотическую полость. Дистресс плода. Рубец на матке. Лапаротомия по Пфаненштилю, кесарево сечение по Дерфлеру.

Состояние при рождении: единичные сомнительные сердцебиения, начата реанимация, согласно протоколу, с положительным эффектом к 5-й минуте. Санация трахеобронхиального дерева: аспират – меконий. Доставлена в ОРИТН в транспортном кювезе на аппаратной ИВЛ (АИВЛ) с $FiO_2 = 0,3$.

В ОРИТН: состояние тяжёлое, обусловленное церебральной ишемией на фоне гипоксии в родах, дыхательная недостаточность на фоне аспирации мекониеи, недостаточность кровообращения до 2-й степени. Сознание, рефлексы угнетены. Мышечный тонус снижен. Судорог нет. Продолжена АИВЛ в режиме PCV с PIP = 20, Peep = 4, Ti = 0,3, $FiO_2 = 0,3$, R = 80/мин. Гемодинамика стабильная, перфузия не страдает. Кислотно-основное состояние (КОС): декомпенсированный метаболический лактат-ацидоз с лактатом 22 ммоль/л. Рентгенологически: признаки аспирации минимальные. Назначена стартовая антибактериальная терапия: ампициллин 150 мг/кг/сут., амикацин 15 мг/кг/сут.

Учитывая низкую оценку по шкале Апгар, декомпенсированный лактат-ацидоз, с целью нейропротекции начата аппаратная терапевтическая гипотермия. С целью синхронизации с АИВЛ начата инфузия фентанила 5 мкг/кг/ч. Поддержка гемодинамики: добутамин 5 мкг/кг/мин.

В 1-е сутки жизни на тактильную стимуляцию, а также в состоянии покоя отмечаются тонические судороги в нижних конечностях. Начата инфузия сибазона 0,3 мг/кг/ч. Гемодинамика недостаточно стабильная, сохраняются перфузионные нарушения – дополнительная волюмическая нагрузка 11 мл/кг. Инфузия добутрекса с титрованием до 7 мкг/кг/мин. КЩС: сохраняется лактат-ацидоз 12 ммоль/л.

На 2-е сутки жизни эпизоды тонических судорог сохраняются со снижением оксигенации и брадикардией. Титрование инфузии фентанила до 10 мкг/кг/ч, сибазона 0,6 мг/кг/ч. Начата противосудорожная терапия фенобарбиталом 5 мг/кг/сут. На фоне терапии судорожная активность не отмечена. Общая гипотремия продолжена.

На 3-и сутки жизни общая терапевтическая гипотермия завершается, с 13.00 начато согревание. На фоне терапии фенобарбиталом судорожной активности не отмечается, инфузия фентанила и сибазона завершена. Эпизоды гипергликемии до 22 ммоль/л. Инфузия липидов временно приостановлена. Болюсное введение инсулина эффективно. К 22.00 процедура согревания ребенка завершена. Без осложнений.

На 4-е сутки жизни отмечается положительная динамика по неврологическому статусу: ребенок более активный, просыпается. Судорог нет. Гемодинамика стабильная, поддержка не требуется.Смягчение параметров АИВЛ, попытки самостоятельного дыхания нерегулярные. КОС: компенсация. Консультация невролога: продолжить терапию фенобарбиталом до результатов ЭЭГ. По результатам ЭЭГ от 15.02.2017 г. эпи-активности не зарегистрировано. Противосудорожная терапия окончена.

Плановая экстубация к 7-м суткам жизни. Самостоятельное дыхание регулярное, продолжена респираторная терапия в режиме nCPAP. На 8-е сутки

жизни переход на самостоятельное дыхание с поддержкой увлажнённого O_2 через воронку. С 9-х суток жизни O_2-независима.

Энтеральная нагрузка начата с 1-х суток жизни через зонд: минимальное трафическое питание с расширением. Пищевая толерантность удовлетворительная.

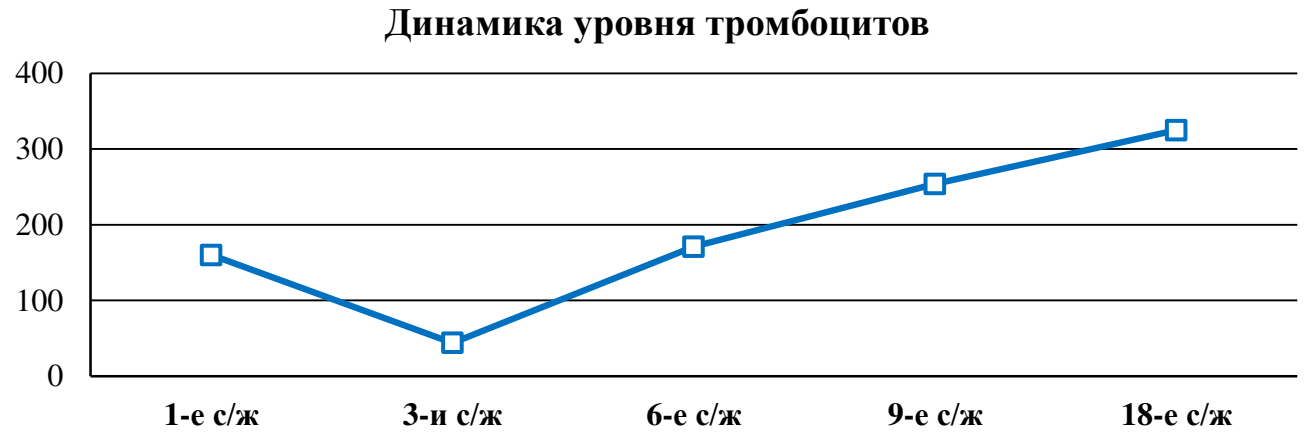
На 10-е сутки жизни переведена в отделение патологии новорождённых. На момент перевода состояние с положителтной динамикой по неврологическому статусу. Ребенок стал активный. Рефлексы и мышечный тонус восстанавливаются. Судорожной активности нет. Начала сосать соску, но быстро устаёт. Соматический статус без особенностей.

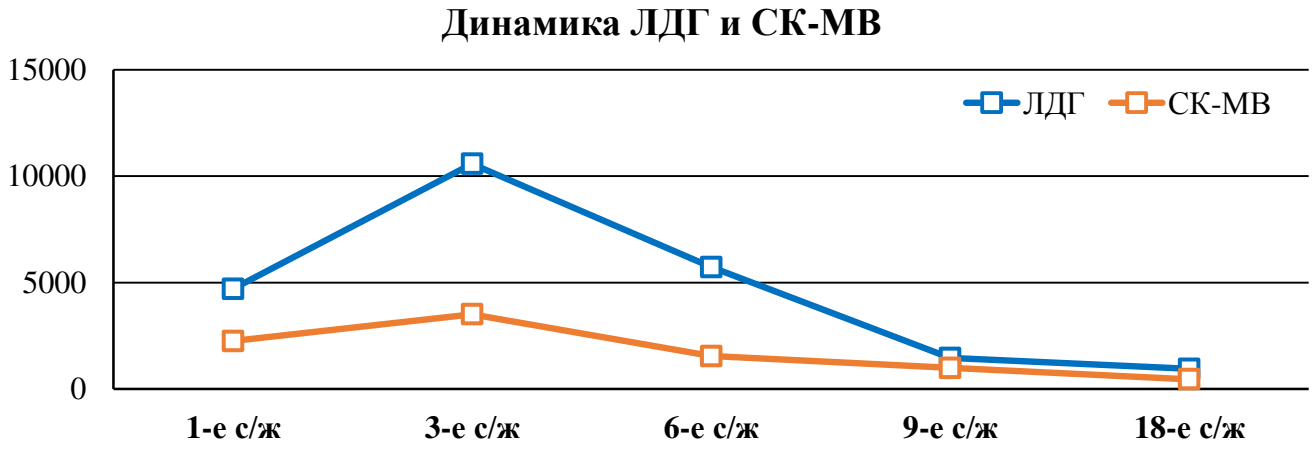
В отделение патологии новорождённых и недоношенных детей ребёнок наблюдался до 18-х суток жизни. Состояние с положительной динамикой. Сознание ясное, поведение адекватное, рефлексы соответствуют гестационному возрасту. На фоне отмены противосудорожной терапии судорог нет. Кожные покровы розовые, чистые, патологии нет. Дыхание самостоятельное, эффективное O_2-независима. Оксигенация достаточная. КЩС: референтные значения. Гемодинамика стабильная, АД, ЧСС и перфузия не нарушены. Живот мягкий безболезненный, энтеральную нагрузку усваивает. Стул отходит, диурез достаточный. По лабораторным показателям патологии нет. Составлен план абилитации, ребёнок выписан под наблюдение кабинета катамнеза перинатального центра.

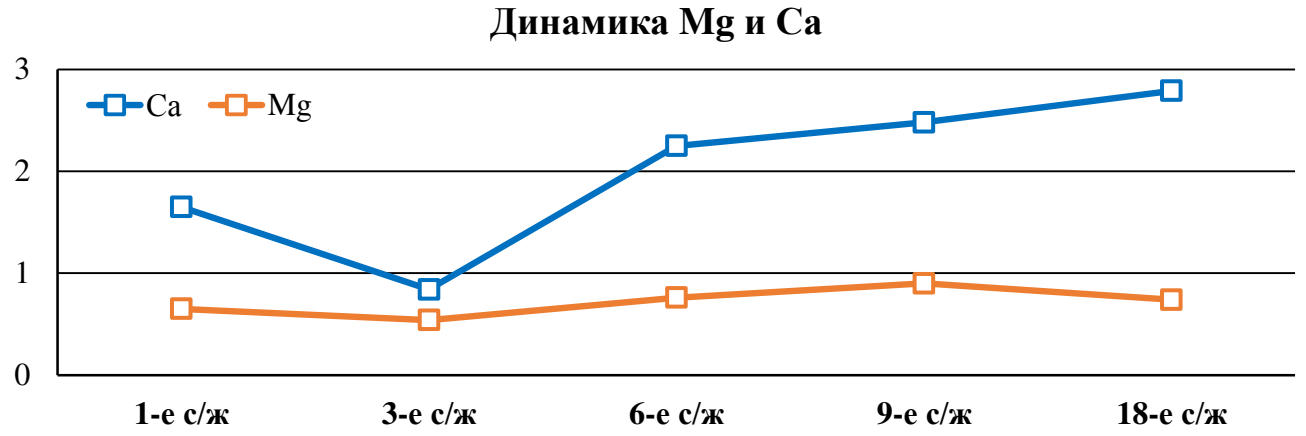
Осмотр неврологом и педиатром в возрасте 18 месяцев: средний уровень физического развития, мезосоматический тип, нервно-психическое развитие соответствует норме, физическое развитие расценено как гармоничное. Уровень резистентности хороший, интеркуррентных заболеваний не обнаружено.

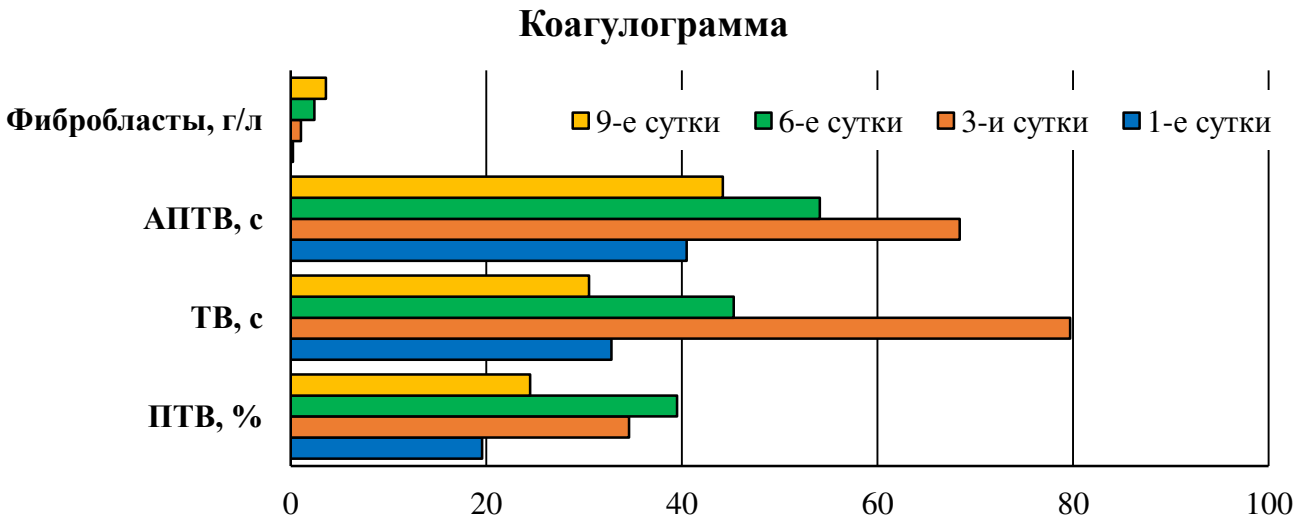
Проведённые обследования

Группа крови B (III), Rh (+), тип ccDEE. Прямая проба Кумбса отрицательная.


Динамика уровня тромбоцитов
400
300
200
100
0
1-е с/ж
3-и с/ж
6-е с/ж
9-е с/ж
18-е с/ж


Динамика ЛДГ и СК-МВ
15000
10000
5000
0
ЛДГ
СК-МВ
1-е с/ж
3-е с/ж
6-е с/ж
9-е с/ж
18-е с/ж


Динамика Mg и Ca
3
2
1
0
Ca
Mg
1-е с/ж
3-е с/ж
6-е с/ж
9-е с/ж
18-е с/ж


Коагулограмма
Фибробласты, г/л
АПТВ, с
ТВ, с
ПТВ, %
9-е сутки
6-е сутки
3-и сутки
1-е сутки
0
20
40
60
80
100

Инструментальные исследования

Нейросонография:

1-е сутки жизни: церебральная ишемия 2-й степени, киста сосудистого сплетения слева.

6-е сутки жизни: церебральная ишемия 2-й степени, киста сосудистого сплетения слева.

15-е сутки жизни: киста сосудистого сплетения слева.

УЗИ органов брюшной полости и почек:

2-е сутки жизни: реактивные изменения печени, выраженные диффузные изменения паренхимы почек.

15-е сутки жизни: выраженных эхоструктурных патологий не выявлено.

18 месяцев: выраженных эхоструктурных патологий не выявлено.

Эхокардиография:

2-е сутки жизни: открытое овальное окно без признаков гиперволемии малого круга кровообращения.

15-е сутки жизни: открытое овальное окно без признаков гиперволемии малого круга кровообращения.

Электроэнцефалография:

1-е сутки жизни: основная активность непостоянная, регистрируются уплощения ЭЭГ-кривой под разными электродами. Амплитуда волн 40–70 мкв, регистрируются пик волны до 120 мкв.

6-е сутки жизни: основная активность практически постоянная, но регистрируются редкие короткие (около 1,2 с) периоды уплощения ЭЭГ-кривой под разными электродами. Амплитуда волн нестабильная, в пределах 25–50 мкв. Эпи-феноменов в записи не зарегистрировано.

15-е сутки жизни: положительная динамика, основная активность постоянная. Эпифеноменов в записи не зарегистрировано.

Рентгенография органов грудной клетки:

1-е сутки жизни: аспирационный синдром.

3-и сутки жизни: двухстороняя аспирационная пневмония.

15-е сутки жизни: без патологии.

Консультации специалистов

Невролог

3-и сутки жизни: церебральная ишемия тяжёлой степени. Синдром угнетения (выход из гипотермии). Судороги новорождённого. Продолжить фенобарбитал 5 мг/кг/сут. до контрольной ЭЭГ.

6-е сутки жизни: церебральная ишемия тяжёлой степени. Синдром угнетения. Судороги новорождённого купированы. Противосудорожная терапия отменена.

16-е сутки жизни: состояние с положительной динамикой, церебральная ишемия.

10 месяцев: неврологических нарушений нет

18 месяцев: неврологических нарушений нет. Психомоторное развитие соответствует норме.

Окулист:

3-и сутки жизни: гипоксически-ишемические нарушения сетчатки глаз.

10-е сутки жизни: без патологии.

18 месяцев: без патологии.

Неонатальный скрининг: норма.

Аудиометрия: без патологии.

Лечение

Лечебно-охранительный режим, открытая реанимационна система, мониторинг, сервоконтроль. Аппаратная терапевтическая гипотермия. Респираторная поддержка: АИВЛ № 6; CPAP № 1; O_2-поддержка № 1; инфузионная терапия + PPN; викасол 1 % 0,1 мл/кг в/м № 1.

Антибактериальная терапия в/в: ампициллин 150 мг/кг/сут. № 5; амикацин 15 мг/кг/сут. № 3; дифлюкан проф. схема № 10; кофеин 20 % 0,1 мл № 5. Медицинская седация ГОМК 20 %, фентанил № 3. Противосудорожная терапия: сибазон № 2, фенобарбитал 5 мг/кг/сут. № 4. Кардиотоническая поддержка:

добутамин № 3, витамин В6 № 3; мотилиум 1,3 мл × 3 р./сут. № 25. Энтеральное питание с расширением: с 14-х суток жизни на полном энтеральном кормлении.

Диагноз на момент выписки из ОГАУЗ ИГПЦ

Диагноз основной: гипоксически-ишемическая энцефалопатия 3-й ст. (Р90 по МКБ-10).

Осложнение: судороги новорождённого купированы. Преходящая ишемия миокарда у новорождённого, дыхательная недостаточность 3-й ст., недостаточность кровообращения 3 ФК.

Сопутствующий диагноз: неонатальная аспирация мекония (Р24.0), дыхательная недостаточность 2-0-й ст.

Фон: тяжёлая асфиксия в родах.

Диагноз в 18 месяцев

Соматической патологии нет.

Нервно-психическое развитие: норма.

Физическое развитие: среднее.

Нормосоматотип.

Группа зоровья IIA.